



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Remsima[®] (infliksymab) w leczeniu podtrzymującym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w ramach programu lekowego w warunkach polskich

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, wrzesień 2015



Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy

EGIS Polska Sp. z o.o.

ul. 17 Stycznia 45D

02-146 Warszawa

Adres korespondencyjny

[Redacted address information]

Osoby zaangażowane w wykonanie analizy

[Redacted names of individuals involved in the analysis]

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	5
STRESZCZENIE.....	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ	12
2. PROBLEM DECYZYJNY	12
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	14
2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA	15
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE	18
2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	21
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYM W ANALIZIE EKONOMICZNEJ	23
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	25
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA	25
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	27
3.3. HORYZONT CZASOWY	27
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	31
3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH.....	35
3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH.....	59
3.7. OCENA KOSZTÓW	70
3.8. DYSKONTOWANIE	81
3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	82
3.10. WYKAZ ZAŁOŻEŃ ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECYZYJNEGO	85
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	87
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ	87
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	91
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	96
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA.....	98
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA.....	98
6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	99
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA.....	105
7. DYSKUSJA	105
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	108
9. BIBLIOGRAFIA.....	110
10. SPIS TABEL	118
11. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW	120
12. ANEKS.....	121
12.1. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE.....	121
12.2. TECHNIKA ANALITYCZNA - SZCZEGÓŁY	133

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
ACT	ang. <i>Active Ulcerative Colitis Trial</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
CER	ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Względny hazard
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICER	ang. <i>Incremental cost-effectiveness ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
INMB	ang. <i>Incremental net monetary benefit</i> ; Inkrementalna korzyść monetarna netto
IPAA	ang. <i>ileal pouch anal anastomosis</i> ; proktokolektomia odtwórcza
LCI	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
LY	ang. <i>Life Years</i> ; Lata życia
LYG	ang. <i>Life Years Gained</i> ; Dodatkowe lata życia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PKB	Produkt Krajowy Brutto
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
QALYG	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> ; Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
RR	ang. <i>Risk Ratio</i> ; Względne ryzyko; iloraz ryzyka zdarzenia w grupach
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> Porozumienie podziału ryzyka
UCI	ang. <i>upper confidence interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
WZJG	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją dla produktu leczniczego Remsima[®] umożliwiającego jego stosowanie w zmodyfikowanym programie lekowym „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” przez okres do roku (Remsima[®] w indukcji i leczeniu podtrzymującym). Wnioskowaną technologię porównano z opcjonalną technologią składającą się na: refundowane obecnie w ramach programu „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” stosowanie infliksymabu w indukcji (3 podania infliksymabu z oceną odpowiedzi w okresie do 12 tygodni) oraz standardowym leczeniem podtrzymującym nieuwzględniającym podawania leków biologicznych (przeprowadzone porównanie *de facto* sprowadzało się do porównania stosowania preparatu Remsima[®] w leczeniu podtrzymującym łącznie ze standardową opieką w odniesieniu do samej standardowej terapii). W ramach standardowej terapii poza leczeniem farmakologicznym uwzględniono również możliwość przeprowadzenia kolektomii.
- ❖ Mając na uwadze ograniczenia związane z dostępnością danych dotyczących długoterminowych efektów stosowania porównywanych leków biologicznych, szczególnie przy uwzględnieniu kryteriów dyskontynuacji i ponownego zastosowania leku obowiązujących w Polsce (schemat „przerwany” leczenia biologicznego dla indukcji i ograniczonego czasowo leczenia podtrzymującego lub stosowanie leków biologicznych wyłącznie w indukcji, kilkakrotnie w trakcie choroby pacjenta), analizę przeprowadzono z uwzględnieniem dwóch metod analitycznych: analizy minimalizacji kosztu leków biologicznych i analizy kosztów-efektywności z latami życia skorygowanymi o jakość (QALY) jako podstawową miarą efektu. W opracowaniu uwzględniono m.in. wyniki odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego [40] badań klinicznych lub ich meta-analizy do oceny wartości parametrów skuteczności porównywanych interwencji, opublikowane informacje w zakresie oceny długoterminowych efektów stosowania porównywanych interwencji i wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 2 ekspertów klinicznych przy ocenie dodatkowego kosztu leczenia pacjentów z analizowanej populacji.
- ❖ [REDACTED]
- ❖ Powodem obserwowanych rozbieżności mogły być: i) założenia modelu analizy kosztów-efektywności i/lub ii) charakter analizowanego schorzenia (leczenie biologiczne jest najdroższą opcją terapeutyczną wrzodziejącego zapalenia jelita grubego; wcześniejsza dyskontynuacja leczenia biologicznego i/lub brak możliwości ponownego włączenia pacjenta do programu zawsze związana będzie z oszczędnościami dla płatnika publicznego).

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu Remsima® (infliksymb) w przedłużonym do 12 miesięcy leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach programu lekowego (infliksymb w indukcji i leczeniu podtrzymującym przeprowadzanym do 12 miesięcy od pierwszej dawki leku w indukcji).

Oceniono zasadność ekonomiczną rozszerzenia zakresu wskazań wnioskowanej technologii objętych refundacją w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie infliksymbu do roku w ramach zmodyfikowanego programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” w miejsce istniejącego programu lekowego "Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)" [37], [63].

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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

- populację stanowią pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nieodpowiadający, mający przeciwwskazania lub nietolerujący standardowych metod leczenia i spełniający wszystkie pozostałe kryteria proponowanego programu lekowego (charakter pacjentów zgodny z kryteriami włączenia i wykluczenia w aktualnym programie lekowym uwzględniającym stosowanie infliksymbu wyłącznie w indukcji remisji) [37], [63] **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie infliksymbu (produkt Remsima®) w dawce 5 mg/kg masy ciała, w infuzji dożylną trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 14 i 42, a następnie co 8 tygodni przez okres nieprzekraczający 12 miesięcy w ramach jednego kursu leczenia w programie lekowym, zgodnie z propozycją programu lekowego [63]. W ramach interwencji ocenianej umożliwiono ponowne włączenie do programu lekowego w przypadku nawrotu choroby oraz przeprowadzenie kolektomii w ramach standardowej opieki **(I)**,
- wnioskowaną technologię porównano ze: stosowaniem infliksymbu (Remsima®, Remicade® lub Inflectra®; w dawce 5 mg/kg masy ciała, w infuzji dożylną trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 14 i 42) w analizowanym wskazaniu [37] oraz standardowe leczenie podtrzymujące nieuwzględniające podawania leków biologicznych. W ramach interwencji opcjonalnej umożliwiono ponowne włączenie do programu lekowego w przypadku nawrotu choroby oraz przeprowadzenie kolektomii w ramach standardowej opieki **(C)**,
- mając na uwadze wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych [40] w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji (wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych): remisję, odpowiedź na leczenie, ryzyko konieczności przeprowadzenia kolektomii i ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu nieakceptowanych działań niepożądanych. Mając na uwadze ograniczenia modelowania przeprowadzonego w ramach analizy kosztów-efektywności (brak w pełni wiarygodnych informacji na temat długoterminowych efektów leków biologicznych stosowanych na zasadach określonych w ramach polskiego programu lekowego; brak dostępu do indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych czy rejestrów pacjentów) oraz ponowne włączenia do programu umożliwiające polskim pacjentom, przeprowadzono dodatkowo analizę minimalizacji kosztów porównywanych interwencji w maksymalnym okresie ich podawania, z pominięciem efektów klinicznych i kategorii kosztu nie stanowiących istotnego kosztu różniącego (koszt kolektomii, standardowej opieki) **(O)**,

- wyniki niniejszej analizy kosztów-efektywności zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanych lat życia z remisją kliniczną, zdyskontowanych lat życia po kolektomii, zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (ICER; ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) oraz ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3]. Mając na uwadze ograniczenia modelowania przeprowadzonego w ramach analizy kosztów-efektywności przeprowadzono analizę minimalizacji kosztu porównywanych interwencji w maksymalnym okresie ich podawania z różnicą w kosztach realizacji programu lekowego oraz ceną zbytu netto zgodną z § 5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] jako podstawowymi punktami końcowymi (O).

Firma Celltrion Healthcare Hungary Ltd., za pośrednictwem EGIS Polska Sp. z o.o., wnioskuje o modyfikację kryteriów realizacji stosowania produktu leczniczego Remsima® w leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach istniejącego programu lekowego.

Proponowana modyfikacja obejmuje przede wszystkim przedłużenie maksymalnego okresu stosowania wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” do 12 miesięcy (umożliwienie stosowania leku w leczeniu podtrzymującym wśród pacjentów z odpowiedzią na etapie indukcji) [37], [63].

[REDACTED]

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (z perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy). W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż kategorie kosztów pośrednich leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w warunkach polskich są niemożliwe do określenia. Nie odnaleziono informacji określających ilościowy wpływ wystąpienia poszczególnych stanów klinicznych wrzodziejącego zapalenia jelita grubego na absentyzm czy prezentyzm pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich, a także stwierdzono brak informacji na temat wpływu stosowania leków biologicznych na aktywność zawodową Polaków z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Zidentyfikowano koszty różniące należące do kosztów bezpośrednich medycznych istotnych z perspektywy: płatnika publicznego i/albo świadczeniobiorcy.

Przy ocenie kosztu opcjonalnego schematu postępowania (komparatora) w analizie podstawowej uwzględniono ceny urzędowe i limity finansowania produktów: Remsima®, Inflectra®, Remicade® przedstawione w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia [37]. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono realne koszty porównywanych leków określone na podstawie informacji z komunikatów NFZ [41], [42].

Oceny zużycia świadczeń towarzyszących realizacji analizowanego programu lekowego dokonano przy uwzględnieniu informacji dotyczących sposobu podawania i schematu dawkowania porównywanych leków oraz informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych w ramach badania kwestionariuszowego.

Mając na uwadze brak alternatywnego źródła informacji, ocenę kosztu dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie oceny zużycia zasobów medycznych przeprowadzonej w ramach badania kwestionariuszowego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [40].

Analizę przeprowadzono dwiema technikami analitycznymi. Poza analizą kosztów-efektywności przeprowadzono także analizę minimalizacji kosztów porównywanych schematów leczenia w okresie aktywnego stosowania leków biologicznych mając na uwadze: i) ograniczenia modelowania przeprowadzonego w ramach analizy kosztów-efektywności (brak w pełni wiarygodnych informacji na temat długoterminowych efektów leków biologicznych stosowanych na zasadach określonych w ramach polskiego programu lekowego; brak dostępu do indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych czy rejestrów pacjentów); ii) możliwość ponownego, kilkukrotnego włączenia pacjenta z analizowanej populacji do programu lekowego w chwili obecnej, co może przełożyć się na brak różnic w sumarycznych, długoterminowych efektach klinicznych między podawaniem leku biologicznego w cyklach 12-tygodniowych (tylko indukcja) i jednorocznych (indukcja i podtrzymanie).

W ramach analizy kosztów-efektywności uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji.

Analizę kosztów-efektywności przeprowadzono dla porównania stosowania Remsima® do roku w ramach programu lekowego (Remsima® w indukcji i leczeniu podtrzymującym) ze stosowaniem infliksymabu w ramach istniejącego programu lekowego (cykle nieprzekraczające 12 tygodni ciągłego stosowania leków biologicznych w programie) i standardową opieką na etapie podtrzymania efektów uzyskanych w ramach istniejącego programu lekowego.

W ramach analizy kosztów-efektywności przeprowadzono modelowanie pozwalające określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Stworzono model *de novo* wykorzystując specyficzne dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego dane wejściowe oraz założenia i strukturę modelu opartą na opublikowanych modelach ekonomicznych dotyczących chorób zapalnych jelit lub innych chorób autoimmunologicznych, w tym przede wszystkim: raportu ERG (ang. *Evidence Review Group*) i NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) [65], [66], publikacji Bodger i wsp. [50], raportu NICE dla choroby Crohna [56] oraz modelu dla infliksymabu w leczeniu łuszczycy plackowatej przedkładanego AOTMiT [89].

Zestawiono koszty i konsekwencje oraz przeprowadzono analizę inkrementalną – analizę kosztów-efektywności z QALY jako podstawową miarą efektu zdrowotnego. Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 119 577 PLN (por. rozdział 12.2.).

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono estymację inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (iloraz różnicy w koszcie całkowitym porównywanych interwencji i różnicy w liczbie QALY). Na etapie Analizy klinicznej [40] nie zidentyfikowano wprawdzie badań porównujących leczenie infliksymabem w ramach indukcji oraz w ramach terapii podtrzymującej, zidentyfikowano natomiast randomizowane badania wskazujące na przewagę wnioskowanej technologii (leczenie infliksymabem przez okres do 12 miesięcy –indukcja oraz leczenie podtrzymujące) nad placebo rozumianym jako

standardowa opieka nieuwzględniająca podawania leków biologicznych. Zwrócono uwagę, iż w przypadku cyklicznego leczenia pacjenta w programie lekowym okres od zakończenia 12-tygodniowej terapii w programie do momentu ponownego włączenia pacjenta do tego programu w grupie komparatora dotyczy porównania leczenia podtrzymującego w grupie badanej ze standardową opieką w grupie kontrolnej, czyli odzwierciedla wyniki randomizowanych badań klinicznych porównujących infliksymab z placebo w leczeniu podtrzymującym (od 3. dawki infliksymabu do końca okresu obserwacji badań klinicznych). Z drugiej strony u standardowego pacjenta okresy pomiędzy kolejnymi cyklami 12-tygodniowego (tylko indukcja) lub jednorocznego (indukcja i podtrzymanie) podawania leku biologicznego w programie mogą się znosić, szczególnie jeżeli okres między kolejnym leczeniem w programie lekowym nie będzie zależał od długości stosowania leku w programie.

Horyzont czasowy, w którym manifestują się wszystkie różnice pomiędzy stosowaniem porównywanych schematów leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, obejmuje okres do zakończenia manifestacji efektów zdrowotnych obserwowanych po zakończeniu ostatniego kursu terapii w programie w trakcie życia pacjenta, który ma możliwość kilkukrotnego włączenia do programu lekowego. Co więcej, dostępne dowody wskazują na zmniejszone ryzyko kolektomii po zastosowaniu infliksymabu w analizowanym wskazaniu [51], [53], która wpływa na stan chorego do końca jego życia i stanowi pewnego rodzaju wyleczenie choroby. Na podstawie przytoczonych aspektów, a także przy uwzględnieniu zapisów rozporządzenia [3], horyzont czasowy analizy efektywności-kosztów ustalono na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

W ramach analizy minimalizacji kosztów horyzont czasowy został określony na poziomie długości aktywnego leczenia przez łącznie 12 miesięcy (1 cykl leczenia w ramach proponowanego programu lekowego oraz około 4,35 12-tygodniowych cykli indukcji w ramach istniejącego programu lekowego z uwzględnieniem rocznych interwałów pomiędzy kolejnymi cyklami indukcji).

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową, wartości skrajnych deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach „deterministycznej” analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania (niepewność strukturalna modelu). W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum.

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

WYNIKI ANALIZY

Wyniki analizy minimalizacji kosztów

[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]

PODSUMOWANIE, WNIOSKI I OGRANICZENIA

[REDACTED]

[REDACTED]

Do ograniczeń niniejszej analizy ekonomicznej zaliczono przede wszystkim brak w pełni wiarygodnych informacji na temat:

- długookresowych wyników zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu (dostępne dane dotyczyły okresu do 54 tygodni) i badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z opcjonalną technologią refundowaną, tj. infliksymab w samej indukcji i standardowe leczenie podtrzymujące („placebo”) oraz infliksymab w indukcji i leczeniu podtrzymującym do roku;
- efektów stosowania leków biologicznych zgodnie ze schematem dostępnym w Polsce (schemat „przerywany” leczenia biologicznego dla indukcji i ograniczonego czasowo leczenia podtrzymującego lub stosowanie leków biologicznych wyłącznie w indukcji, kilkakrotnie w trakcie choroby pacjenta);
- zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach praktyki klinicznej w Polsce.

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych produktu Remsima® (infliksymb) w leczeniu podtrzymującym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w ramach programu lekowego.

Oceniono zasadność ekonomiczną rozszerzenia zakresu wskazań wnioskowanej technologii objętych refundacją w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającą stosowanie produktu Remsima® w leczeniu podtrzymującym do 12 miesięcy w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” [63].

Obecnie infliksymb finansowany jest w indukcji remisji wrzodziejącego jelita grubego, w ramach programu lekowego "Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)" [37], skutkiem czego rozważany problem decyzyjny dotyczy umożliwienia stosowania produktu Remsima® w leczeniu podtrzymującym przeprowadzanym do 12 miesiąca wśród pacjentów odpowiadających na etapie indukcji.

2. PROBLEM DECYZYJNY

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

- populację stanowią pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nieodpowiadający, mający przeciwwskazania lub nietolerujący standardowych metod leczenia i spełniający wszystkie pozostałe kryteria proponowanego programu lekowego (charakter pacjentów zgodny z kryteriami włączenia i wykluczenia w aktualnym programie lekowym uwzględniającym stosowanie infliksymbu wyłącznie w indukcji remisji) [37], [63] **(P)**,
- wnioskowaną technologią jest stosowanie infliksymbu (produkt Remsima®) w dawce 5 mg/kg masy ciała, w infuzji dożylnnej trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 14 i 42, a następnie co 8 tygodni przez okres nieprzekraczający 12 miesięcy w ramach jednego kursu leczenia w programie lekowym, zgodnie z propozycją programu lekowego [63]. W ramach interwencji ocenianej

- umożliwiono ponowne włączenie do programu lekowego w przypadku nawrotu choroby oraz przeprowadzenie kolektomii w ramach standardowej opieki **(I)**,
- wnioskowaną technologię porównano ze: stosowaniem infliksymabu (Remsima[®], Remicade[®] lub Inflectra[®]; w dawce 5 mg/kg masy ciała, w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 14 i 42) w analizowanym wskazaniu [37] oraz standardowe leczenie podtrzymujące nieuwzględniające podawania leków biologicznych. W ramach interwencji opcjonalnej umożliwiono ponowne włączenie do programu lekowego w przypadku nawrotu choroby oraz przeprowadzenie kolektomii w ramach standardowej opieki **(C)**,
 - mając na uwadze wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych [40] w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji (wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych): remisję, odpowiedź na leczenie, ryzyko konieczności przeprowadzenia kolektomii i ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu nieakceptowanych działań niepożądanych. Mając na uwadze ograniczenia modelowania przeprowadzonego w ramach analizy kosztów-efektywności (brak w pełni wiarygodnych informacji na temat długoterminowych efektów leków biologicznych stosowanych na zasadach określonych w ramach polskiego programu lekowego; brak dostępu do indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych czy rejestrów pacjentów) oraz ponowne włączenia do programu umożliwiające polskim pacjentom, przeprowadzono dodatkowo analizę minimalizacji kosztów porównywanych interwencji w maksymalnym okresie ich podawania, z pominięciem efektów klinicznych i kategorii kosztu nie stanowiących istotnego kosztu różniącego (koszt kolektomii, standardowej opieki) **(O)**,
 - wyniki niniejszej analizy kosztów-efektywności zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanych lat życia z remisją kliniczną, zdyskontowanych lat życia po kolektomii, zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (ICER; ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) oraz ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3]. Mając na uwadze ograniczenia modelowania przeprowadzonego w ramach analizy kosztów-efektywności przeprowadzono analizę minimalizacji kosztu porównywanych interwencji w maksymalnym okresie ich podawania z różnicą w kosztach realizacji programu lekowego oraz ceną zbytu netto zgodną z § 5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] jako podstawowymi punktami końcowymi **(O)**.

Wyniki niniejszego opracowania pozwolą ocenić zasadność ekonomiczną z wybranej perspektywy ekonomicznej dla podjęcia decyzji o wydłużeniu leczenia biologicznego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego do 12 miesięcy z wykorzystaniem produktu Remsima[®] w ramach programu lekowego

„Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” [37], [48], [63].

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma Celltrion Healthcare Hungary Ltd., za pośrednictwem EGIS Polska Sp. z o.o., wnioskuje o modyfikację kryteriów realizacji stosowania produktu leczniczego Remsima® w leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach istniejącego programu lekowego.

Proponowana modyfikacja obejmuje przede wszystkim przedłużenie okresu stosowania wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” z obecnych 12 tygodni (wyłącznie indukcja remisji) do 12 miesięcy, przy jednoczesnej zmianie nazwy programu na "Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)" [37], [63].

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

Założono rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla wnioskowanej technologii lekowej o leczenie podtrzymujące wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w okresie od 3. dawki leku (ostatnia dawka etapu indukcji remisji) do 12. miesiąca od podania pierwszej dawki.

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

- B.35. „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”,
- B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”,
- B.36. „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”,
- B.32. „Leczenie choroby Leśniowskiego- Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)”,
- B.55. „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”
- B.47. „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczyicy plackowatej (ICD-10 L 40.0)” [37].

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

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

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

Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [112].

2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA

2.2.1. CHARAKTER OCENIANEJ INTERWENCJI

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) w leczeniu podtrzymującym wśród pacjentów spełniających kryteria włączenia do istniejącego programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” [37], [63].

Możliwość kilkukrotnego włączenia pacjenta do programu, będąca jednym z aspektów uzasadniających przyjęcie horyzontu czasowego na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (por. rozdział 3.3.), stwarza konieczność uwzględnienia etapu indukcji infliksymabem w obydwu porównywanych grupach w celu oceny rozważanego problemu decyzyjnego. Tym samym w ramach niniejszego opracowania uwzględniono pełny okres podawania wnioskowanej technologii w analizowanym programie uwzględniający stosowanie produktu Remsima® zarówno w indukcji jak i leczeniu podtrzymującym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Założono stosowanie wnioskowanej technologii łącznie ze standardową opieką, na którą składa się leczenie farmakologiczne oraz kolektomia w przypadku niepowodzenia innych metod leczenia.

2.2.2. DAWKOWANIE OCENIANEJ INTERWENCJI

W opracowaniu uwzględniono dawkowanie infliksymabu zgodne z: zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania wnioskowanej technologii [64], opisem proponowanego programu lekowego [63] oraz zgodne z warunkami badań klinicznych, których wyniki stanowią dowód na skuteczność wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu [40].

Uwzględniono podawanie infliksymabu w dawce 5 mg na kg masy ciała pacjenta, w infuzji dożyłnej trwającej ponad 2 godziny w dniach: 0., 14. i 42., a następnie co 8 tygodni, przez okres nieprzekraczający 12 miesięcy [63].

Uwzględniono także możliwość ponownego zastosowania wnioskowanej technologii w programie w przypadku nawrotu choroby [63].

Każde opakowanie ocenianego produktu zawiera 100 mg substancji czynnej. W opracowaniu uwzględniono wyłącznie koszt substancji czynnej zużywanej w leczeniu pacjenta, bez kosztu niewykorzystanej części fiolki, zgodnie z zasadami rozliczeń substancji czynnych stosowanych w programach lekowych [49].

2.2.3. DŁUGOŚĆ STOSOWANIA OCENIANEJ INTERWENCJI

W analizie założono stosowanie infliksymabu do zgonu lub spełnienia kryteriów wyłączenia pacjenta z programu „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” [48], [63].

Długość terapii w programie „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, [48], [63] określona została przy uwzględnieniu następujących aspektów:

- nietolerancji stosowanej substancji czynnej (wystąpienia nadwrażliwości i/albo nieakceptowanych działań niepożądanych);
- braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo (leczenie jest kontynuowane wyłącznie u pacjentów, u których stwierdza się odpowiedź na zastosowane leczenie i u których nie jest wymagana istotna zmiana sposobu terapii, np. leczenie operacyjne);
- zakończenia maksymalnego okresu terapii, zdefiniowanego w projekcie programu lekowego.

Wszystkie wymienione wyżej aspekty zostały uwzględnione w opracowaniu (szczegóły w Tabeli 2.). Mając na uwadze brak dostępnych informacji na temat indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych czy rejestrów pacjentów (tylko dane zagregowane) w opracowaniu uwzględniono wyniki badań klinicznych oceniających skuteczność infliksymabu, wyniki opublikowanych badań obserwacyjnych dla leków biologicznych, wyniki faz otwartych badań klinicznych i opinie ekspertów klinicznych ankietowanych przez Centrum HTA przy ocenie zakresu występowania poszczególnych aspektów związanych z kontynuacją leczenia infliksymabem w ramach proponowanego programu lekowego (szczegóły w rozdziałach: 3.5, 3.6, 12.1.).

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” [37], [48], [63] w opracowaniu uwzględniono również możliwość ponownego zastosowania leczenia biologicznego (ponowne włączenie pacjenta do programu), ale wyłącznie wśród pacjentów, u których po skutecznym i tolerowanym leczeniu wystąpił nawrót choroby (por. rozdział 3.5.).

Na uwagę zasługuje, że różnice pomiędzy wnioskowaną technologią a komparatorami w zakresie realizacji programu lekowego dotyczą wyłącznie maksymalnego okresu stosowania leku biologicznego w programie (12 miesięcy w miejsce 12 tygodni) [37], [63].

W proponowanym programie lekowym moment oceny skuteczności leczenia indukcyjnego przesunięto z 12. tygodnia na 14. [37], [63]. Jest to najprawdopodobniej spowodowane chęcią zmniejszenia liczby wizyt w programie (ocena skuteczności indukcji przed podaniem pierwszej dawki w ramach leczenia podtrzymującego – redukcja jednej wizyty w 12. tygodniu).

Mając na uwadze strukturę modelu decyzyjnego (cykle 4-tygodniowe, por. rozdział 3.5.) w modelu założono odrzucenie pacjentów nieodpowiadających po 3. cyklu leczenia w programie (po 12. tygodniu). Uwzględnienie oceny skuteczności w 14. tygodniu, czyli w 4. cyklu, przy uwzględnionej strukturze modelu Markowa związane byłoby z założeniem, że wszyscy pacjenci (odpowiadający i nieodpowiadający) otrzymują 4. dawkę w programie, co nie odzwierciedlałoby założeń proponowanego programu lekowego [63].

2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE

Wnioskowana modyfikacja zasad realizacji programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” polega na przedłużeniu maksymalnego okresu leczenia infliksymabem w programie do 12 miesięcy [63].

W chwili obecnej pacjent z analizowanej populacji ma możliwość stosowania wnioskowanej technologii oraz innych preparatów infliksymabu w indukcji remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, w ramach programu "Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)", w okresie nieprzekraczającym 12 tygodni (podanie 3 dawek leku i ocena ich skuteczności do 12 tygodnia od pierwszej dawki) [37]. Niemniej jednak program lekowy w aktualnym kształcie nie wyklucza możliwości ponownego włączenia pacjenta do programu (kolejny cykl leczenia biologiczne w ramach indukcji remisji, w okresie nieprzekraczającym 12 tygodni) [37]. Eksperti kliniczni uczestniczący w badaniu kwestionariuszowym (arkusz „Badanie kwestionariuszowe” i rozdział 12.1.) jednogłośnie wskazali na możliwość kilkukrotnego zastosowania infliksymabu w indukcji remisji w okresie trwania choroby pacjenta.

Na podstawie przytoczonych aspektów w ramach niniejszego opracowania jako komparator uwzględniono aktualny schemat leczenia biologicznego w programie "Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)", tj. infliksymab stosowany w indukcji remisji (3 podania leku) oraz standardowe leczenie podtrzymujące nieuwzględniające leków biologicznych.

W ramach analizy kosztów-efektywności uwzględniono również schemat terapeutyczny, który może być częściowo zastępowany w polskiej praktyce klinicznej, tj. kolejne próby leczenia standardowego wśród pacjentów między kolejnymi cyklami leczenia biologicznego w programie. Analogicznie jak w przypadku ocenianego schematu postępowania (por. rozdział 2.2.), założono stosowanie infliksymabu łącznie ze standardową opieką farmakologiczną. W ramach standardowej opieki uwzględniono leczenie farmakologiczne oraz kolektomię w przypadku niepowodzenia innych metod leczenia.

Okres leczenia biologicznego infliksymabem w grupie badanej między 3. dawką infliksymabu (ostatnia dawka etapu indukcji) a końcem 12. miesiąca od włączenia do programu wśród pacjentów odpowiadających na leczenie (okres uwzględniający zarówno leczenie biologiczne infliksymabem jak i kolektomię u części pacjentów, u których konieczne było przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego) porównano łącznie ze:

- stosowaniem infliksymabu w ramach 12-sto tygodniowego programu lekowego u części pacjentów, u których wystąpił nawrót/zaostrenie choroby po skutecznym leczeniu w programie indukcji remisji;

- przeprowadzeniem kolektomii u części pacjentów, u których konieczne było przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego;
- standardowym leczeniem u części pacjentów, u których nie wystąpił nawrót/zaostrenie choroby po skutecznym leczeniu w programie indukcji remisji (12-sto tygodniowym) [37].

Mając na uwadze fakt, iż w przypadku realizacji proponowanego programu lekowego dla wnioskowanej technologii (Remsima[®]) i braku modyfikacji zakresu wskazań dla pozostałych preparatów infliksymabu (Inflectra[®], Remicade[®]) lekarz prowadzący terapię chorego z analizowanej populacji wybierze schemat umożliwiający dłuższe podawanie leku chorym należy uznać, że przedstawione powyżej schematy w praktyce całkowicie zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię (wybór lekarza sprowadza się praktycznie tylko do maksymalnej długości stosowania infliksymabu).

Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii z wysokim prawdopodobieństwem będzie również związana z podejmowaniem prób rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją dla pozostałych preparatów infliksymabu (stosowanie infliksymabu wyłącznie w indukcji może w ogóle nie być obserwowane w praktyce klinicznej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii).

U pacjentów z analizowanej populacji w Polsce możliwe jest w chwili obecnej zastosowanie leczenia infliksymabem w ramach indukcji, przeprowadzenie kolektomii lub zastosowanie kolejnych prób leczenia z wykorzystaniem standardowej terapii (niebiologicznej).

W przypadku okresu obejmującego same leczenie podtrzymujące w grupie badanej (por. rozdział 2.2.) możliwe są wyłącznie dwie ostatnie opcje, przy czym zabieg kolektomii należy traktować jako ostateczną terapię ratunkową i nie przeprowadza się jej u pacjentów, u których możliwe są inne formy leczenia.

Kolektomia, przy braku innych opcji leczenia, może zostać przeprowadzona zarówno w trakcie leczenia biologicznego jak i podczas standardowej terapii, ale nie może stanowić komparatora dla leczenia podtrzymującego, gdyż leczenie podtrzymujące wymaga stwierdzenia odpowiedzi na infliksymab na etapie indukcji. Traktując kolektomię jako komparator poniekąd zakładalibyśmy, że u pacjentów, u których byłyby możliwości zastosowania leczenia podtrzymującego infliksymabem (pacjenci odpowiadający na infliksymab w indukcji) konieczne jest przeprowadzenie kolektomii.

Dostępne dowody naukowe [51], [53] świadczą, że stosowanie infliksymabu w analizowanym wskazaniu w miejsce placebo zmniejsza częstotliwość i/lub przedłuża okres do konieczności przeprowadzenia kolektomii wśród pacjentów z analizowanej populacji, modyfikując strukturę leczenia standardowego tych pacjentów.

Tym samym w ramach niniejszego opracowania uwzględniono zabieg kolektomii, jako efekt zastosowania leczenia biologicznego, a nie jako komparator. Niemniej jednak na uwagę zasługuje fakt, iż w przypadku problemu decyzyjnego obejmującego ocenę stosowania leków biologicznych zarówno w indukcji jak i leczeniu podtrzymującym, zabieg kolektomii teoretycznie można zaliczyć do grona komparatorów. Różnica pomiędzy analizowanym problemem dotyczy przede wszystkim aspektu związanego z kryteriami leczenia podtrzymującego, które jest realizowane wyłącznie wśród pacjentów z odpowiedzią na leczenie na etapie indukcji.

Dawkowanie opcjonalnej technologii refundowanej (infliksymab w indukcji) określono na podstawie załącznika B.55. do aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [37]. Charakter i strukturę leczenia standardowego określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.1. oraz arkusz „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do opracowania).

Uwzględnione dawkowanie oraz newralgiczne założenia dotyczące długości stosowania porównywanych interwencji (wnioskowanej technologii opisanej w rozdziale 2.2. oraz technologii opcjonalnych) zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Informacje dotyczące dawkowania i długości stosowania porównywanych technologii lekowych. Na podstawie [37], [63]-[65].

Produkt	Dawka jednorazowa	Moment podawania (tydzień)	Maksymalny okres podawania	Moment 1. oceny skuteczności leczenia*	Okres uniemożliwiający ponowne włączenie do programu
Remsima® (wnioskowana technologia)	5 mg/kg m.c.	0., 2., 6. i następnie co 8 tyg.	1 rok (13 cykli 4-tygodniowych)	14. tydzień**	0 tygodni – założono możliwość ponownego włączenia niezależnie od momentu, w którym wystąpił nawrót choroby licząc od zakończenia leczenia w programie
Remsima®, Inflectra®, Remicade® (infliksymab w indukcji)	5 mg/kg m.c.	0., 2., 6.	12 tygodni (3 cykle 4-tygodniowe)	12. tydzień	

m.c. masy ciała;

* w opracowaniu założono wykluczenie pacjentów nieodpowiadających w cyklu 4-tygodniowym zawierającym wskazany tydzień oceny skuteczności; założono, że w kolejnych cyklach możliwa jest tylko wtórna utrata odpowiedzi na leczenie; por. rozdział 3.5.;

** założono, że ocena skuteczności nastąpi przed pierwszym podaniem dawki podtrzymującej, która zostanie podana tylko pacjentom z odpowiedzią na indukcję.

W opracowaniu uwzględniono analogiczne kryteria zaprzestania leczenia z wykorzystaniem opcjonalnych technologii jak w przypadku stosowania wnioskowanej technologii (por. rozdział 2.2.3.).

2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zakres wnioskowanego wskazania, który pokrywa się z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania produktu leczniczego Remsima® [64]. Zgodnie z zapisami aktualnie obowiązującego oraz proponowanego programu lekowego, do leczenia biologicznego kwalifikowani będą wyłącznie pacjenci dorośli [37], [63].

Zarejestrowane wskazanie do stosowania ocenianego leku wśród dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego obejmuje leczenie umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia [64].

W ramach proponowanej przez Wnioskodawcę modyfikacji realizacji istniejącego programu lekowego do leczenia infliksymabem włączani będą pacjenci aktualnie mogący korzystać z infliksymabu przy braku zmiany kryteriów włączenia do programu lekowego [63]. Szczególną populacją chorych bezpośrednio korzystających z proponowanej modyfikacji będą pacjenci, u których leczenie biologiczne w analizowanym programie jest skuteczne (odpowieź na indukcję remisji) – ci pacjenci będą mogli skorzystać z przedłużenia stosowania wnioskowanej technologii do 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki.

Niemniej jednak z braku dostępnych informacji na temat w/w subpopulacji chorych, jak i również przy uwzględnieniu aspektów dotyczących ponownego włączenia do programu i przyjętego w ramach analizy kosztów-efektywności horyzontu czasowego (por. rozdziały: 2.2. i 3.3.), w opracowaniu uwzględniono etap indukcji remisji w obydwu porównywanych schematach leczenia oraz pełną populację pacjentów włączanych aktualnie do programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

Charakterystyka analizowanej populacji w pełni pokrywa się z charakterystyką pacjentów włączanych do badań klinicznych, których wyniki wykorzystano w ramach niniejszego opracowania. Niemniej jednak należy zwrócić uwagę na brak pełnej zgodności z proponowanym programem lekowym w zakresie kryteriów niepowodzenia klasycznych terapii ogólnych.

W opracowaniu uwzględniono wyniki zdrowotne określone w ramach badań klinicznych i badań obserwacyjnych pacjentów o charakterze najbardziej zbliżonym do pacjentów z populacji docelowej.

Zestawienie kryteriów włączenia do badań klinicznych, a także charakterystyk pacjentów włączonych do wszystkich badań klinicznych wykorzystanych w niniejszym opracowaniu przedstawiono w Analizie klinicznej [40].

Szczegóły dotyczące wielkości analizowanej populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [112].

Przy braku wiarygodnych informacji na temat charakterystyki pacjentów w momencie inicjalizacji leczenia biologicznego w warunkach polskich, w ramach analizy wiek, odsetek kobiet i masę ciała w momencie rozpoczęcia terapii z wykorzystaniem porównywanych opcji ustalono na podstawie referencyjnych badań klinicznych służących do oceny skuteczności porównywanych terapii (por. tabela poniżej) oraz na podstawie opinii ekspertów uczestniczących w przeprowadzonym badaniu kwestionariuszowym (wariant analizy wrażliwości).

Tabela 3. Charakterystyka pacjentów - na podstawie referencyjnych badań klinicznych.

Badanie		Odsetek kobiet	Masa ciała	Wiek
Rutgeerts [52]	ACT-1	43/121 (35,5%)	Średnia: 80 (SD 17,8)	Średnia: 42,4 (SD 14,3)
	ACT-2	45/121 (37,2%)	Średnia: 78,4 (SD 17,8)	Średnia: 40,5 (SD 13,1)
Jiang [106]*		15/41 (36,6%)	Średnia: 62,8 (SD 14,9)	Średnia: 34,3 (SD 14,3)
Probert [110]*		Brak danych	Mediana 66 (IQR: 61-78)	Mediana 41 (IQR: 35,5-50,5)

* badania nieuwzględnione w agregacji z uwagi na brak odpowiednich parametrów (wyniki pod postacią mediany i IQR – badanie Probert [110]) lub populacji istotnie odbiegającej od oczekiwanej w warunkach polskich (populacja azjatycka charakteryzująca się, z wysokim prawdopodobieństwem, co najmniej niższą masą ciała – badanie Jiang [106]).
IQR: ang. *interquartile range*, rozstęp kwartylny; ACT: Active Ulcerative Colitis Trial; SD - ang. *standard deviation*, odchylenie standardowe.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości uwzględnione w ramach analizy podstawowej dla charakterystyki pacjentów, otrzymane na podstawie agregacji dostępnych informacji z badań klinicznych uwzględniających przede wszystkim pacjentów z rasy kaukaskiej i prezentujących wyniki pod postacią wartości średnich i odchylenia standardowego.

Tabela 4. Charakterystyka pacjentów - wartości uwzględnione w analizie podstawowej.

Parametr	Średnia	95% LCI	95% UCI	Źródło
Odsetek kobiet	36,4%	30,4%	42,5%	ACT-1 i ACT-2 [52]
Masa ciała [kg]	79,20	76,96	81,44	
Wiek [lata]	41,45	39,72	43,18	

Na podstawie przedstawionych w powyższej tabeli informacji w ramach analizy podstawowej masę ciała pacjenta z analizowanej populacji ustalono na poziomie 79,20 kg. Średni wiek pacjenta

włączanego do programu oraz odsetek kobiet przyjęto na poziomie równym odpowiednio: 41,45 lat oraz 36,4%.

Na podstawie opinii ekspertów ustalono, że średnia masa ciała pacjenta z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczonego w ramach programu lekowego dla indukcji remisji wynosi 56,0 kg (odpowiedź uzyskana od jednego eksperta). Wiek pacjenta włączanego po raz pierwszy do w/w programu, określony na podstawie wyników badania kwestionariuszowego, wyniósł 37,0 lat (odpowiedź uzyskana od jednego eksperta). Odsetek kobiet, również ustalony na podstawie opinii ekspertów klinicznych, wyniósł 45,0% (odpowiedzi uzyskane od wszystkich ekspertów).

Powyższe wartości zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości (scenariusz AW9).

Szczegółowe informacje na temat charakterystyki pacjentów uwzględnionej w opracowaniu znajdują się w części 6C arkusza „Dane wejściowe” modelu dołączonego do opracowania.

2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE EKONOMICZNEJ

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

Wykorzystany w ramach opracowania model zaprojektowano z uwzględnieniem specyficznego dla warunków polskich schematu podawania leków biologicznych.

Uwzględniono następujące kryteria doboru punktów końcowych badań klinicznych:

- przełożenie na warunki praktyki klinicznej (punkt końcowy musiał być uwzględniony pośrednio lub bezpośrednio w ramach proponowanego programu lekowego [63]);
- korelacja z istotnymi punktami końcowymi analizy ekonomicznej (punkt końcowy musiał być skorelowany z kosztem i/albo QALY, tj. korelacja danego punktu końcowego z istotnym kosztem z analizowanej perspektywy ekonomicznej, jakością życia lub śmiertelnością musiała zostać udowodniona).

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa przeglądu systematycznego badań klinicznych [40] ustalono, że nie są dostępne badania kliniczne pozwalające porównać leczenie biologiczne w ramach indukcji remisji w odniesieniu do indukcji i leczenia podtrzymującego. Wykazano natomiast, że stosowanie infliksymabu w indukcji oraz leczeniu podtrzymującym wiąże się z wyższą skutecznością kliniczną w odniesieniu do placebo [40].

Wszystkie odnalezione badania kliniczne dotyczyły leku oryginalnego infliksymabu (Remicade®), niemniej jednak należy uznać, że odzwierciedlają również skuteczność leków biopodobnych infliksymabu. Rejestracja odpowiednika generycznego czy leku biopodobnego wydaje się wystarczającym kryterium podobnej skuteczności co leku oryginalnego, na co wskazuje również Prezes AOTMiT w opinii o numerze AOTM-BP-073-1(7)/GOS/2014 (www.aotm.gov.pl).

Mając na uwadze:

- ograniczenia modelowania przeprowadzonego w ramach analizy kosztów-efektywności (brak w pełni wiarygodnych informacji na temat długoterminowych efektów leków biologicznych stosowanych na zasadach określonych w ramach polskiego programu lekowego; brak dostępu do indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych czy rejestrów pacjentów – szczegóły w kolejnych rozdziałach opracowania);
- możliwość ponownego, kilkukrotnego włączenia pacjenta z analizowanej populacji do programu lekowego w chwili obecnej, co może przełożyć się na brak różnic w efektach klinicznych między podawaniem leku biologicznego w cyklach 12-sto tygodniowych i jednorocznych;

w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono ocenę zasadności ekonomicznej proponowanej modyfikacji kryteriów realizacji programu lekowego z uwzględnieniem dwóch technik analitycznych różniących się zakresem uwzględnionych efektów klinicznych.

W ramach analizy minimalizacji kosztów leczenia w analizowanym programie lekowym pominięto wszystkie efekty kliniczne, podczas gdy w ramach analizy kosztów-efektywności uwzględniono podstawowe dotyczące: prawdopodobieństwa odpowiedzi na zastosowane leczenie, prawdopodobieństwa utrzymania remisji, prawdopodobieństwa wystąpienia konieczności przeprowadzenia kolektomii oraz ryzyka dyskontynuacji z powodu nieakceptowanych działań niepożądanych.

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

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

Efekty zdrowotne uwzględnione w niniejszej analizie ekonomicznej:

- wiążą się z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem, odzwierciedlają wszystkie medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami;
- mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego);
- uwzględnione efekty związane są z kosztem z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych (por. rozdział 3.7.) i/albo mają potencjalny wpływ na jakość życia (por. rozdział 3.6.3.).

W ramach opracowania pominięto wpływ stosowania leków biologicznych na ryzyko zgonu, ze względu na brak dowodów potwierdzających ten aspekt. Tym samym uwzględniono efekt porównywanych technologii obejmujący wyłącznie poprawę jakości życia przy niezmienionej długości życia pacjentów z analizowanej populacji.

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

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

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [40].

Stworzono model *de novo* wykorzystując specyficzne dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego dane wejściowe oraz założenia i strukturę modelu opartą na opublikowanych modelach ekonomicznych dotyczących chorób zapalnych jelit lub innych chorób autoimmunologicznych, tj. przede wszystkim:

- raportu ERG [65] (ang. *Evidence Review Group*) i NICE [66] (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) dla wedolizumabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w zakresie wag użyteczności, definicji stanów adekwatnych dla przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i macierzy prawdopodobieństw przejść dla naturalnego przebiegu choroby po zabiegu chirurgicznym; wybór wag użyteczności potwierdzono w ramach osobnego przeglądu systematycznego (por. rozdział 3.6.3.);
- publikacji Bodger i wsp. [50] (jedyny model dla chorób zapalnych jelit testujący ograniczenia czasowe terapii, ale bez ponownego włączenia do terapii) w zakresie ograniczenia czasowego

leczenia biologicznego chorób zapalnych jelit, definicji stanów i metod adaptacji opublikowanych informacji dotyczących macierzy przejść między stanami naturalnego przebiegu choroby do modelu ekonomicznego;

- raportu NICE dla choroby Crohna [56] w zakresie metod adaptacji opublikowanych informacji dotyczących macierzy przejść między stanami do modelu ekonomicznego oraz modelowania schematu przerywanego dotyczącego wyłączenie leczenia indukcyjnego chorób zapalnych jelit;
- analizy weryfikacyjnej AOTMiT [89] dla infliksymabu w leczeniu łuszczycy plackowatej (jedyny model przystosowujący wyniki badań klinicznych do warunków polskich w zakresie stosowania leków biologicznych w chorobach autoimmunologicznych) w zakresie modelowania ponownych włączeń do leczenia biologicznego przeprowadzonego z ograniczeniem czasowym.

Ze względu na brak opublikowanych danych dotyczących kosztów leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w Polsce uwzględniono oficjalne informacje na temat kosztów realizacji programu (załączniki do Zarządzeń Prezesa NFZ, Obwieszenie Ministra Zdrowia [37] w zakresie kosztu leków) oraz wyniki badania kwestionariuszowego.

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [40].

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

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35], [55].

W ramach niniejszego opracowania przy uwzględnieniu agregacji danych pochodzących z różnych badań klinicznych wykorzystano następujące metody statystyczne:

- agregację charakterystyk pacjentów dokonaną z wykorzystaniem założeń dotyczących szeregu prób pochodzących z tej samej populacji (założenia agregacji prezentowane w *Handbook Cochrane'a*, <http://handbook.cochrane.org/> rozwiniętą do uwzględnienia więcej niż dwóch grup; agregację przeprowadzono dla aspektów wymagających odchylenia standardowego próby lub populacji powstałej w ramach agregacji prób włączonych do badań klinicznych – założono, że poszczególne próby pochodzą z ogólnej populacji światowej pacjentów i wszystkie próby są nieskorelowane (brak pacjenta włączanego do więcej niż jednego badania); meta-analiza

dostarcza wyłącznie zakresu niepewności dla wartości średniej przy pominięciu informacji na temat rozrzutu charakterystyki w próbie),

- meta-analizy proporcji i meta-analizy wskaźników występowania (ang. *rates*) z wykorzystaniem metod stabilizujących wariancję (odpowiednio: transformacji arcsin i transformacji pierwiastkowej) zgodnie z wynikami opracowania [35],
- modelu meta-analizy efektów losowych dla względnych parametrów oceny skuteczności klinicznej (iloraz szans, OR) przy istotnej heterogenności danych (wynik testu Q Cochrane'a $p < 0,1$; model DerSimonian i Laird'a) lub modelu efektów stałych przy nieistotnej heterogenności (model Mantel–Haenszel).

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

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

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

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

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż kategorie kosztów pośrednich leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w warunkach polskich są niemożliwe do określenia. Nie odnaleziono informacji określających ilościowy wpływ wystąpienia poszczególnych stanów klinicznych wrzodziejącego zapalenia jelita grubego na absentyzm czy prezenteizm pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich, a także stwierdzono brak informacji na temat wpływu stosowania leków biologicznych na aktywność zawodową Polaków z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

3.3. HORYZONT CZASOWY

Oceniana interwencja jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do wystąpienia braku odpowiedzi na leczenie, zgonu, lub do momentu zaprzestania leczenia z innych powodów (braku tolerancji, rezygnacji pacjenta, zakończenia maksymalnego okresu leczenia w programie, konieczności zmiany rodzaju terapii; por. rozdział 2.2.3.).

Zgodnie z projektem modyfikacji programu lekowego dla preparatu Remsima® [63], aktualnym opisem programu [37] i opiniami ekspertów klinicznych (por. rozdział 12.1. i arkusz „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do opracowania), inicjacja leczenia biologicznego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego może wystąpić kilkukrotnie w życiu pacjenta.

Ponowne włączenie do programu wymaga stwierdzenia nawrotu choroby [37], [63], po uprzednim skutecznym leczeniu.

Ze względu na różną długość maksymalnego okresu jednorazowej terapii w programie, a także potencjalnie różnego ryzyka zaprzestania leczenia z powodu występowania nieakceptowanych działań niepożądanych, horyzont czasowy, w którym manifestują się wszystkie różnice pomiędzy stosowaniem porównywanych leków w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego obejmuje okres do zakończenia manifestacji efektów zdrowotnych obserwowanych po zakończeniu ostatniego kursu terapii w programie w trakcie życia pacjenta. Oznacza to, że jeżeli w życiu danego pacjenta możliwe jest włączenie do programu lekowego n razy ($n \in \mathbb{N}$), horyzont czasowy obejmować powinien okres od inicjalizacji pierwszego kursu terapii (od pierwszego włączenia do programu lekowego) do zakończenia okresu manifestacji efektów zdrowotnych n -tego kursu terapii w programie.

Nie są dostępne informacje pozwalające określić długość w/w horyzontu czasowego. W ramach analiz ekonomicznych dla leczenia podtrzymującego infliksymbem w odniesieniu do standardowego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, uwzględniających QALY jako miarę efektu zdrowotnego zakładano horyzont jednoroczny, pięcioletni, dziesięcioletni lub dożywotni w zależności od wariantu analizy (pięcio- i dziesięcioletni w ramach analizy podstawowej) [113]-[118]. Niemniej jednak trudno jednoznacznie określić długość ciągłego stosowania leków biologicznych u standardowego pacjenta.

W przypadku uwzględnienia „przerywanego” schematu podawania leków biologicznych jaki jest obserwowany w praktyce klinicznej w Polsce (ograniczony czasowo jeden cykl „ciągłego” podawania leku w programie z okresami bez leczenia biologicznego pomiędzy kolejnymi włączeniami do programu) [37], [63], średni okres leczenia może ulec istotnemu przedłużeniu w odniesieniu do ciągłego stosowania leku (bez ograniczeń czasowych) i to nie tylko w wyniku dodania interwałów pomiędzy kolejnymi terapiami pacjenta w programie do sumy kolejnych okresów stosowania leków, ale również ze względu na niższą ekspozycję na lek, która może sprzyjać zmniejszeniu ryzyka dyskontynuacji leczenia oraz ryzyka wtórnej utraty odpowiedzi na leczenie (np. przyjmując, że ilość przeciwciał neutralizujących działanie analizowanych leków wzrasta ze wzrostem ekspozycji na lek obserwowane będzie mniejsze ryzyko braku odpowiedzi przy uwzględnieniu przerw pomiędzy kolejnymi kursami leczenia biologicznego). Powyższe założenia są jedynie rozważaniami i należy brać również pod uwagę wystąpienie odwrotnej zależności w praktyce klinicznej.

Dostępne informacje kliniczne dla infliksymabu dotyczą okresu stosowania leku wśród pacjentów z analizowanej populacji z reguły do zakończenia rocznego okresu obserwacji [40]. Szczegółowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych leków raportowane są dla okresów z reguły nieprzekraczających 54 tygodni.

Nie są dostępne bezpośrednie dowody naukowe potwierdzające wpływ stosowania leków biologicznych na długość życia pacjenta z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Przeprowadzone w ramach niniejszego opracowania porównanie *de facto* sprowadza się do porównania infliksymabu stosowanego w leczeniu podtrzymującym ze standardową terapią („placebo”; por. rozdział 0.).

Dostępne dowody wskazują na zmniejszone ryzyko kolektomii po zastosowaniu infliksymabu w analizowanym wskazaniu [51], [53]. Zabieg chirurgiczny we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego ma wpływ na stan chorego do końca jego życia i stanowi pewnego rodzaju wyleczenie choroby. Tym samym każda interwencja modyfikująca częstotliwość wykonania kolektomii lub przesuwająca moment jej wykonania, nawet jeżeli podawana jest krótkotrwale, wpływa na cały okres trwania życia pacjenta, co z kolei przemawia za przyjęciem horyzontu dożywotniego.

Możliwość kilkukrotnego włączenia pacjenta do programu lekowego dodatkowo potwierdza przyjęcie horyzontu czasowego dłuższego niż jeden rok, czyli aktywnego podawania infliksymabu w analizowanym programie.

Na podstawie przytoczonych aspektów, a także przy uwzględnieniu zapisów rozporządzenia [3], horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Techniczny horyzont czasowy analizy kosztów-efektywności ustalono do osiągnięcia około 100. roku życia wśród pacjentów z analizowanej populacji (763 cykli 4-tygodniowych, tj. około 58,5 lat w ramach analizy podstawowej uwzględniającej pacjenta w wieku 41,45 lat w punkcie początkowym horyzontu czasowego).

Na uwagę zasługuje, że model zakłada zależne od wieku prawdopodobieństwo zgonu w każdym cyklu (por. rozdział 0.), co wiąże się z odrzuceniem po każdym cyklu pacjentów umierających – przyjęty horyzont czasowy nie zakłada obserwacji całej kohorty włączanej do modelu od punktu początkowego analizy do końca prawie 59-letniego okresu obserwacji.

Tak ustalony horyzont nie pozwala przekroczyć średniego przeżycia osób z populacji generalnej Polski w wieku na poziomie pacjenta z analizowanej populacji w punkcie początkowym analizy (oczekiwana długość dalszego życia osoby z populacji generalnej w wieku 41 lat wynosi: 34,61 lat wśród mężczyzn i 41,55 lat wśród kobiet, co daje dla kohorty uwzględniającej 36,4% kobiet średnią długość dalszego życia na poziomie 37,13 lat) [54].

Przejawem opisanej powyżej struktury modelu jest ocena średniej długości życia pacjentów z analizowanej populacji, która wynosi 34,07 lat (wartości niezdyskontowane), jest więc istotnie niższa od średniej długości trwania życia wśród osób z populacji generalnej Polski będących w takim samym wieku jak pacjenci w punkcie początkowym analizy (wspomniane wcześniej 37,13 lat).

Przyjęcie horyzontu czasowego do 100. roku życia chorych z analizowanej populacji zapewnia tylko, że żaden z pacjentów z analizowanej populacji nie będzie generował wyników zdrowotnych i kosztów poza maksymalny wiek obserwowany wśród osób z populacji generalnej Polski.

W ramach analizy wrażliwości testowano długość horyzontu czasowego analizy na poziomie: roku (okres aktywnego podawania leku w ramach badanej kohorty), dwóch lat, pięciu lat oraz na poziomie maksymalnego technicznego horyzontu czasowego (scenariusze: AW4 – AW7). Rozważano również scenariusz analizy wrażliwości uwzględniający roczny horyzont czasowy i brak możliwości ponownego włączenia do programu (scenariusz AW40), czyli scenariusz najbardziej odzwierciedlający warunki badań klinicznych z tą różnicą, że nie uwzględniono podawania infliksymabu u pacjentów nieodpowiadających, zgodnie z kształtem proponowanego programu lekowego.

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

W ramach analizy minimalizacji kosztów leków biologicznych zaprojektowanej w celu porównania wnioskowanej technologii z opcjonalnymi technologiami przy uwzględnieniu maksymalnego okresu stosowania analizowanych leków i przy pominięciu ewentualnych różnic w efektach zdrowotnych, horyzont czasowy został określony na poziomie długości aktywnego leczenia z wykorzystaniem analizowanych leków biologicznych (z wykluczeniem interwałów pomiędzy kolejnymi cyklami terapii, tj. od zakończenia leczenia w programie do wystąpienia nawrotu choroby i ponownego włączenia do programu). W ramach wspomnianego wariantu jednocześnie rozpatrywano aktywne stosowanie leków biologicznych w programie przez łącznie 12 miesięcy (1 cykl leczenia w ramach proponowanego programu lekowego oraz około 4,35 12.-tygodniowych cykli indukcji w ramach istniejącego programu lekowego z uwzględnieniem rocznych interwałów pomiędzy kolejnymi cyklami indukcji).

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach analizy kosztów-efektywności uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji. Dostępne źródła wskazują, że stosowanie porównywanych interwencji może przełożyć się na różnice w długości trwania życia skorygowanego o jakość – uwzględnione w opracowaniu stany kliniczne mają istotny wpływ na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (por. rozdział 3.6.3.) oraz długość stosowania leków biologicznych.

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono analizę kosztów-efektywności uwzględniającą jako wyniki zdrowotne lata życia skorygowane o jakość (QALY; analiza kosztów-użyteczności).

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono estymację inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (iloraz różnicy w koszcie całkowitym porównywanych interwencji i różnicy w liczbie QALY). Na etapie Analizy klinicznej [40] nie zidentyfikowano wprawdzie badań porównujących stosowanie infliksymabu w ramach indukcji oraz jego stosowanie w indukcji i terapii podtrzymującej, zidentyfikowano natomiast randomizowane badania wskazujące na przewagę wnioskowanej technologii (leczenie infliksymabem przez okres do 12 miesięcy – indukcja oraz leczenie podtrzymujące) nad placebo.

Zwrócono uwagę, iż w przypadku cyklicznego leczenia pacjenta w programie lekowym okres od zakończenia 12-tygodniowej terapii w programie do momentu ponownego włączenia pacjenta do tego programu w grupie komparatora dotyczy porównania leczenia podtrzymującego infliksymabem wraz ze standardową terapią w grupie badanej ze standardową opieką w grupie kontrolnej, czyli odzwierciedla wyniki randomizowanych badań klinicznych porównujących infliksymab z placebo. Z drugiej strony u standardowego pacjenta okresy pomiędzy kolejnymi cyklami 12-tygodniowego lub jednorocznego podawania leku biologicznego w programie mogą się znosić, szczególnie jeżeli okres między kolejnym leczeniem w programie lekowym nie będzie zależał od długości stosowania leku w programie.

Aspekt ten przedstawiono na schemacie poniżej.



Rysunek 1. Uprozczone przedstawienie porównywanych interwencji.

Wydaje się, że jedynie wśród pacjentów, którzy nie mieli by możliwości ponownego zastosowania leku biologicznego w programie, tj. pacjentów, u których między kolejnymi cyklami indukcji przeprowadzono zabieg chirurgiczny, jednoroczny cykl leczenia biologicznego może przełożyć się na dodatkowe efekty kliniczne, które zostały uwzględnione w ramach analizy kosztów-efektywności. Niemniej jednak u tych pacjentów, nawrót choroby wymagający zabiegu chirurgicznego może wystąpić przed zakończeniem jednorocznego okresu leczenia w programie i wówczas dodatkowe efekty kliniczne nie będą się manifestować. Wśród tych pacjentów właściwe porównanie jest niwelowane do porównania leczenia biologicznego ze standardową opieką w okresie stosowania leku biologicznego od zakończenia indukcji do wystąpienia konieczności kolektomii.

Na etapie Analizy klinicznej zidentyfikowano badania kliniczne wykazujące przewagę wnioskowanej technologii nad standardową opieką („placebo”) w ramach leczenia podtrzymującego [40]. Tym samym w ramach analizy kosztów-efektywności, jako główny punkt końcowy uwzględniono inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER) z ceną zbytu netto zgodną z § 5 ust 2 pkt 4 rozporządzenia [3].

Na podstawie powyżej przedstawionych argumentów uznano, że nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30]. W związku z powyższym nie przeprowadzono estymacji bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności (ang. *cost-effectiveness ratio*; CER). Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy uwzględniono ICER określony dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY.

Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne, a także akceptowalne oszczędności towarzyszące utracie efektu klinicznego) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 119 577 PLN [30], [32], [36] (por. rozdział 12.2.).

Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę inkrementalną.

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 rozporządzenia [3]),
- różnicy w koszcie całkowitym i efektach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (ICER; zgodnie z § 5 ust 2 pkt 2 rozporządzenia [3]),
- ceny zbytu netto, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (QALY) w odniesieniu do komparatora jest równy 119 577PLN (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia [3]).

W celu zaprezentowania wszystkich możliwych efektów zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji przedstawiono także: lata życia, lata życia z remisją kliniczną, lata życia po kolektomii.

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

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

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje opłacalność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej, co jest tożsame z wartością ICUR niższą od progu przy wyższej skuteczności ocenianej technologii oraz wartością ICUR wyższą od progu przy niższej skuteczności ocenianej technologii [22] (por. rozdział 12.2.).

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie w/w punkty końcowe analizy (w ramach niniejszego raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości – wszystkie w/w punkty końcowe dostępne są w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, arkuszach „*DSA*”, „*PSA*”).

Dodatkowo wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej punktu końcowego analizy i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności),
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest bardziej skuteczna (związana z większą liczbą QALY) w odniesieniu do komparatora,
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest kosztowo-efektywna w odniesieniu do komparatora i z wybranej perspektywy ekonomicznej oraz
- krzywych akceptowalności kosztów-użyteczności dla każdej z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych (krzywe wygenerowano na zasadzie minimalizacji bezwzględnego współczynnika korzyści monetarnej netto).

Mając na uwadze:

- ograniczenia modelowania przeprowadzonego w ramach analizy kosztów-efektywności (brak w pełni wiarygodnych informacji na temat długoterminowych efektów leków biologicznych stosowanych na zasadach określonych w ramach polskiego programu lekowego; brak dostępu do indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych czy rejestrów pacjentów);
- możliwość ponownego, kilkukrotnego włączenia pacjenta z analizowanej populacji do programu lekowego w chwili obecnej, co może przełożyć się na brak różnic w efektach klinicznych między podawaniem leku biologicznego w cyklach 12-tygodniowych i jednorocznych;

w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono także analizę minimalizacji kosztów porównywanych schematów leczenia w okresie aktywnego stosowania leków biologicznych.

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów z kosztem leku, kosztem podawania leków, kosztem badań diagnostycznych w programie, jako jedynymi kategoriami kosztu różniące porównywane sposoby leczenia biologicznego.

W ramach analizy minimalizacji kosztów, ze względu na ograniczenia zidentyfikowanych dowodów naukowych potwierdzających różnicę w efektach klinicznych porównywanych interwencji założono kontynuację leczenia uwzględnionymi opcjami terapeutycznymi u wszystkich pacjentów z analizowanej populacji (maksymalny koszt leków biologicznych).

Wyniki analizy minimalizacji kosztów zaprezentowano pod postacią: kosztu całkowitego porównywanych schematów, wyodrębnionych kategorii kosztu (koszt leków, koszt podawania leków, koszt diagnostyki), różnicy w koszcie leków z danej perspektywy ekonomicznej oraz ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Należy zwrócić uwagę, iż w analizowanym wariancie (takie same efekty kliniczne – we wszystkich porównywanych grupach pacjentów taka sama liczba lat życia lub lat życia skorygowanych o jakość) cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] będzie taka sama jak cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 4 rozporządzenia [3], co obrazują poniższe przekształcenia.

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

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

Czyli:

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

Jeżeli wyniki zdrowotne obydwu grup są takie same, przedstawiony warunek progowy zostaje skrócony do postaci:

$$Koszt\ całkowity_{wnioskowana\ technologia} = Koszt\ całkowity_{opcjonalna\ technologia}$$

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

Należy więc stwierdzić, że cena zbytu netto produktu Remsima[®], o której mowa w § 5 ust. 4 liczona w ramach analizy minimalizacji kosztów wobec komparatora (porównanie kosztów) jest taka sama jak cena zbytu netto, o której mowa w § 5 ust 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (porównanie współczynników CER), przy pominięciu potencjalnych różnic w efektach zdrowotnych porównywanych schematów podawania infliksymabu.

3.5. MODELOWANIE I ŹRÓDŁA DANYCH

W ramach analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono modelowania przekraczającego swym zakresem: oceny liczby podań danego leku w badanym horyzoncie czasowym, dopasowania kosztów jednostkowych leku i oceny sumarycznych kosztów całkowitych leków biologicznych.

W analizie założono ciągłe, nieprzerwane podawanie infliksymabu do 12 miesięcy leczenia w grupie badanej. W przypadku komparatora, stosowanego w 12-tygodniowych kursach (3 dawki z oceną skuteczności w 12. tygodniu) założono, że w trakcie 12 miesięcy aktywnego leczenia, koszt infliksymabu obejmował będzie ok. cztery 12-tygodniowe kursy terapii w programie ($\frac{365,25}{12} = 4,3482$).

Przyjęto założenie o rocznym okresie pomiędzy poszczególnymi cyklami indukcji oraz założenie o 100% wykorzystaniu leków (odpowiedź i kontynuacja leczenia infliksymabem i/lub ponowne włączenie do programu u wszystkich pacjentów).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dla horyzontu czasowego analizy minimalizacji kosztów przekraczającego rok uwzględniono dyskontowanie kosztów (horyzont przekraczający rok w przypadku komparatora, gdzie założono roczne okresy pomiędzy poszczególnymi cyklami indukcji).

W ramach analizy kosztów-efektywności przeprowadzono modelowanie pozwalające określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (por. rozdział 3.3.).

Powody przeprowadzenia modelowania [1]:

- konieczność określenia lat życia lub lat życia skorygowanych o jakość [3] na podstawie wyników badań klinicznych – potrzeba konwersji wyników badań klinicznych na wyniki użyteczności (por. rozdziały: 2.5. i 0.),
- konieczność ekstrapolacji wyników badań klinicznych poza horyzont ich obserwacji i ocena wyników zdrowotnych podawania leków biologicznych zgodnie z praktyką kliniczną w Polsce (ocena efektów i zużycia zasobów medycznych schematu „przerywanego” leczenia),
- precyzyjna ocena zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji,
- przypisanie rozpatrywanym stanom klinicznym zasobów medycznych rozliczanych w warunkach polskich,

- odzwierciedlenie przebiegu leczenia pacjentów z analizowanej populacji w Polsce przy braku dostępnych danych klinicznych dotyczących warunków polskich.

Przeprowadzone modelowanie pozwoliło określić wysokość zużycia zasobów medycznych po zastosowaniu porównywanych interwencji oraz długość życia pacjenta z analizowanej populacji wyrażonego jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

W modelu uwzględniono kryteria kontynuacji i ponownego zastosowania leku biologicznego [37], [63]. W tym celu wykorzystano założenia innego modelu ekonomicznego przedkładanego AOTMiT i dotyczącego stosowania infliksymabu w leczeniu pacjentów z łuszczycą [89] – jedynego modelu przystosowującego wyniki badań klinicznych do warunków polskich w zakresie stosowania leków biologicznych w chorobach autoimmunologicznych, uwzględniającego aspekty dotyczące: ograniczenia czasowego leczenia, możliwości ponownego włączenia do programu i specyficznych kryteriów wykluczenia z leczenia biologicznego.

W modelu uwzględniono zależne od czasu jaki upłynął od zakończenia leczenia prawdopodobieństwo nawrotu choroby, ograniczenie czasowe leczenia biologicznego, ale z możliwością ponownego włączenia pacjentów do programu w przypadku nawrotu choroby w horyzoncie analizy, charakterystyczny dla warunków praktyki klinicznej przebieg leczenia biologicznego (wykluczenie nieodpowiadających, nietolerujących, wymagających innego leczenia, ograniczenia ponownej kwalifikacji do programu), prawdopodobieństwo zgonu.

W opracowaniu uwzględniono źródła danych dotyczące warunków polskich, a w przypadku ich braku – dane pochodzące z badań klinicznych (z pierwszeństwem wykorzystania danych z badań dla infliksymabu) lub dane dotyczące innych warunków ze względu na ich dostępność i raportowanie umożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego modelowania. W przypadku braku danych spełniających w/w kryteria uwzględniono informacje uzyskane od 2 ekspertów klinicznych z Polski w ramach badania kwestionariuszowego opisanego w rozdziale 12.1.

Modelowany przebieg leczenia w praktyce klinicznej poddany był ocenie przez ekspertów uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym. Wyniki walidacji zamieszczono w rozdziale 3.5.3.

W przypadku wykorzystania danych dotyczących innych warunków niż polskie, podjęto próbę oceny konwergencji z dostępnymi, niepełnymi informacjami dotyczącymi pacjentów leczonych w warunkach polskich.

W rozdziale 3.5.1. opisano ogólne zasady przeprowadzonego modelowania; informacje na temat wykorzystanych źródeł informacji oraz wartości parametrów przedstawiono w rozdziale 3.5.2. oraz rozdziałach: 3.6. (efekt kliniczny porównywanych interwencji, wagi użyteczności) i 3.7. (koszty).

3.5.1. STRUKTURA MODELU I OGÓLNY OPIS MODELOWANEGO PRZEBIEGU CHOROBY

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block with yellow highlights]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Założono, że pacjent nieuzyskujący odpowiedzi na leczenie, pacjent tracący tą odpowiedź, pacjent wyłączany z terapii z powodu działań niepożądanych (pacjent z kompartymentu „Brak leczenia

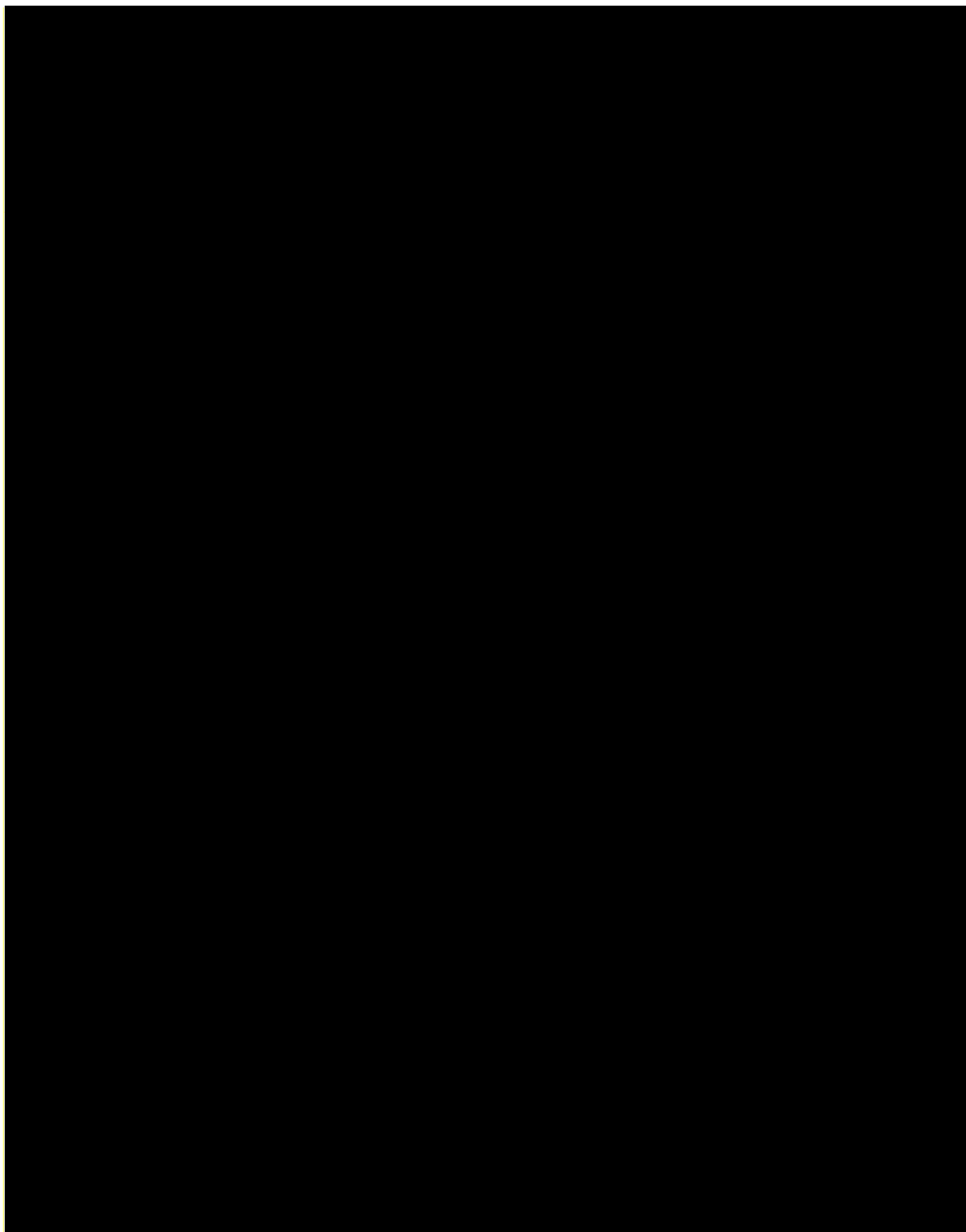
biologicznego”) lub pacjent po kolektomii (pacjent z kompartymentu „Po zabiegu chirurgicznym”) nie może zostać ponownie włączony do programu.

Wśród pacjentów z kompartymentu „Brak leczenia biologicznego” założono możliwość wystąpienia remisji w przypadku stosowania standardowego schematu leczenia nie uwzględniającego podawania leków biologicznych pomimo, że eksperci uczestniczący w badaniu kwestionariuszowym sugerowali brak takiej możliwości (program lekowy uwzględnia pacjentów, u których wszystkie pozostałe opcje terapeutyczne były nieskuteczne). Powyższe założenie jest jednak zgodne z przyjętym naturalnym przebiegiem choroby i stanowi konserwatywne podejście do rozważanego problemu (uwzględniono informacje na temat naturalnego przebiegu choroby określone wśród pacjentów o niższej aktywności choroby – por. rozdział 3.5.2.1.).

[Redacted text block]

Przedstawiony aspekt wyniku przede wszystkim z dostępności danych – opublikowane informacje dotyczą wyłącznie leczenia biologicznego przeprowadzanego bez ograniczeń czasowych, z reguły do tzw. głębokiej remisji (por. rozdziały: 3.5.2.4. i 3.5.2.5.).

[Redacted text block]



Opisany powyżej model dostarczono wraz z niniejszym opracowaniem.

Po zmianie jakichkolwiek ustawień modelu należy zaktualizować wyniki analizy ekonomicznej (arkusz „Wyniki CEA”) oraz założenia analizy wpływu na budżet (arkusz „Ustawienia BIA”) poprzez uruchomienie odpowiedniego makra przyciskami „GENERUJ WYNIKI DLA WSZYSTKICH INTERWENCJI”.



Ze względu na niewielką długość cyklu oraz obecność interwałów o różnej długości pomiędzy kolejnym podaniem analizowanych leków w ramach analizy nie uwzględniono korekty połowy cyklu.

3.5.2. ŹRÓDŁA DANYCH WYKORZYSTANE W ANALIZIE KOSZTÓW-EFEKTYWNOŚCI

Dane wejściowe modelu obejmują następujące kategorie:

- 1) podstawowe założenia analizy ekonomicznej (próg opłacalności, stopy dyskontowe, horyzont czasowy) przedstawione w części 1. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w rozdziałach: 3.3., 0., 3.8.);
- 2) informacje na temat dawek, momentu podawania, momentu oceny skuteczności, czasu ponownego włączenia do programu i maksymalnego czasu terapii w programie lekowym dla infliksymabu w indukcji remisji i w leczeniu podtrzymującym przedstawione w części 2. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w rozdziałach: 2.2., 0.);
- 3) charakterystyka pacjentów z analizowanej populacji (wejściowy wiek, masa ciała pacjenta oraz odsetek kobiet) przedstawionej w części 3. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisanej w rozdziale 2.4.);
- 4) danych dotyczących wag użyteczności analizowanych stanów klinicznych przedstawionych w części 4. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisanych w rozdziale 3.6.3.);
- 5) informacje na temat skuteczności klinicznej i ryzyka zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych przedstawione w części 5. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisano w rozdziałach: 3.6.1. i 3.6.2.);
- 6) dodatkowe informacje na temat przeprowadzonego modelowania przedstawione w części 6. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w niniejszym rozdziale);
- 7) koszty jednostkowe porównywanych interwencji przedstawione w części 7. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane rozdziale 3.7.);
- 8) pozostałe założenia kosztowe (koszty towarzyszące realizacji programu lekowego, koszty dodatkowej opieki pacjentów z analizowanej populacji) przedstawione w części 8. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane rozdziale 3.7.);

- 9) dane dotyczące śmiertelności pacjentów z analizowanej populacji (wpływ wrzodziejącego zapalenia jelita grubego na prawdopodobieństwo zgonu oraz zależne od wieku i płci prawdopodobieństwo zgonu osoby z populacji generalnej Polski) przedstawione w części 9. arkusza „Ustawienia” modelu decyzyjnego (opisane w niniejszym rozdziale).

W arkuszu „Ustawienia” modelu decyzyjnego przedstawiono bezpośrednie dane wejściowe modelowania; w arkuszach „Dane wejściowe”, „Listy”, „Koszty jedn.” i „Badanie kwestionariuszowe” przedstawiono kolejne etapy kalkulacji bezpośrednich danych wejściowych modelowania na podstawie dostępnych danych. Model decyzyjny przedstawiono w arkuszu „Model”.

Jak wspomniano na początku niniejszego opracowania w modelu uwzględniono w pierwszej kolejności dane dotyczące pacjentów z analizowanej populacji leczonych w warunkach polskich; w przypadku braku takich danych uwzględniono informacje z wieloośrodkowych badań klinicznych dla infliksymabu, a jeżeli dane z badań klinicznych nie były wystarczające uwzględniono opublikowane dane dotyczące praktyki klinicznej z innych krajów czy opinie ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym (por. rozdział 12.1.).

3.5.2.1. NATURALNY PRZEBIEG CHOROBY

Przy ocenie naturalnego przebiegu choroby wśród pacjentów z analizowanej populacji wykorzystano wyniki badania [58]. Badanie [58] dotyczyło analizy z wykorzystaniem procesu Markowa danych klinicznych 630 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego obserwowanych od momentu diagnozy przez 10 lat w 12 europejskich państwach. Żaden z pacjentów nie przyjmował infliksymabu, a u niektórych stosowano dożylną cyklosporynę. Brak leczenia biologicznego u obserwowanych pacjentów może wynikać z braku dostępu do tej technologii w trakcie okresu obserwacji badania (kilku pacjentów z chorobą Crohna włączonych do badania stosowało infliksymab [58]), ale może również świadczyć o niższym stopniu zaawansowania choroby niż w analizowanej populacji. Niemniej jednak badanie spełnia kryteria włączenia jako źródło informacji na temat naturalnego przebiegu choroby ponieważ uwzględnia pacjentów niestosujących leków biologicznych (analogicznie do badania [57] zakwalifikowanego przez ekspertów z NICE do oceny opłacalności infliksymabu stosowanego w leczeniu choroby Crohna [56]).

W ramach analizy [58] uwzględniono następujące stany w modelu Markowa: (1) remisja medyczna (brak leczenia), (2) postać łagodna (leczenie sulfasalazyną, 5-ASA, metronidazolem, ciprofloksacyną, miejscowymi kortykosteroidami), (3) odpowiadający na leki (kortykosteroidy ogólnoustrojowe i/lub immunomodulatory do 3 miesięcy z udokumentowaną poprawą - pacjent przechodzi do stanu 1 lub 2 w kolejnym cyklu), (4) zależny od leków (kortykosteroidy ogólnoustrojowe i/lub immunomodulatory

ponad 3 miesiące z udokumentowaną poprawą - pacjent przechodzi do stanu 1 lub 2 w kolejnym cyklu, za wyjątkiem pacjentów na długotrwałej terapii immunomodulatorami, którzy pozostają w tym samym stanie), (5) oporny na leczenie (kortykosteroidy ogólnoustrojowe i/lub immunomodulatory przez 3 miesiące bez udokumentowanej poprawy - pacjent przechodzi do stanu 6 lub 8 w kolejnym cyklu, lub pojawienie się zaostrzenia choroby podczas terapii kortykosteroidami), (6) operacja (zabieg chirurgiczny), (7) remisja po operacji (brak leczenia po zabiegu chirurgicznym, za wyjątkiem leków przeciwbiegunkowych w razie potrzeby), (8) zgon (stan absorbujący).

Uwzględniając w/w źródło danych przeprowadzono redukcję liczby stanów procesu Markowa do 4 wykorzystywanych w niniejszym modelu. Nie uwzględniono danych dotyczących ryzyka zgonu z poszczególnych stanów klinicznych, gdyż uznano, że okres obserwacji badania [58] (10 lat od momentu diagnozy) nie jest wystarczający do ekstrapolacji przeżycia pacjenta z analizowanej populacji w długich okresach obserwacji – prawdopodobieństwo zgonu, jako prawdopodobieństwo zależne od wieku pacjenta analizowano odrębnie w ramach niniejszego opracowania (por. rozdział 0.).

Macierz przejść dla naturalnego przebiegu choroby z badania [58] uwzględnia prawdopodobieństwa dla cykli 3-miesięcznych. W pierwszej kolejności dokonano konwersji prawdopodobieństw w macierzy przejść, wykluczając dane dotyczące ryzyka zgonu (por. akapit powyżej). Następnie na podstawie średniego czasu spędzonego w poszczególnych stanach (informacje szcztane z wykresu suplementu do badania [58]), w kolejnych 40 cyklach, obliczono średni czas spędzony w poszczególnych stanach przez standardowego pacjenta w horyzoncie obserwacji badania.

W kolejnym etapie dokonano agregacji stanów z badania [58] przy wykorzystaniu odsetka spędzonego czasu w zgrupowanych stanach zgodnie z metodami zaproponowanymi przez ekspertów z NICE [56]. Następnie zredukowaną macierz prawdopodobieństw przejść przekonwertowano, aby odzwierciedlały wartości dla cykli 8-tygodniowych (por. Tabela 5.).

Redukcja liczby stanów była konieczna do przeprowadzenia gdyż stany uwzględnione w badaniu [58] zdefiniowane były w oparciu o charakter i długość stosowanej terapii, podczas gdy większość analiz ekonomicznych dla nieswoistych zapaleń jelit definiuje stany względem stopnia aktywności choroby i obecności zabiegu chirurgicznego w wywiadzie. Postępowanie przeprowadzono w oparciu o metody zaproponowane przez ekspertów z NICE [56] i wykorzystywane m.in. w opublikowanej analizie ekonomicznej dla leczenia biologicznego pacjentów z chorobą Crohna [50].

Doboru stanów do agregacji dokonano przy uwzględnieniu analizy ekonomicznej dotyczącej stosowania wedolizumabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [65], [66], oraz przedstawionych wcześniej źródeł informacji dotyczących choroby Crohna [50], [56].

Stany "*Medical remission*" oraz "*Surgical remission*" połączono w jeden stan oznaczony jako "Remisja", który uwzględnia pacjentów z remisją, bez względu na sposób jej osiągnięcia - po leczeniu lub po

zabiegu chirurgicznym (w modelu fizycznie rozdzielono pacjentów z remisją osiąganą w/w metodami stąd zastosowane podejście nie ma wpływu na wyniki).

Stan "*Mild*" połączono ze stanem "*Drug-responsive*" tworząc stan "Postać łagodna" choroby. Zgodnie z definicją stanów z badania [58], stany "*Mild*" oraz "*Drug-responsive*" uwzględniają pacjentów leczonych sulfasalazyną, 5-ASA, metronidazolem, ciprofloksacyną, miejscowymi kortykosteroidami (stan "*Mild*") i odpowiadających na leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i/lub immunomodulatorami stosowanymi do 3 miesięcy z udokumentowaną poprawą (stan "*Drug-responsive*"). W stanie "*Drug-responsive*" znajdują się pacjenci, którzy w kolejnym cyklu przejdą do stanu "*Remission*" lub "*Mild*". Uznano, że powyższe stany, z uwagi na krótkotrwały charakter leczenia pacjentów w nich uwzględnionych, reprezentują postać łagodną choroby i tym samym zagregowano je do stanu "Postać łagodna".

W stanach "*Drug-dependent*" oraz "*Drug-refractory*" badania [58] znajdują się natomiast pacjenci, u których wystąpiła udokumentowana poprawa po leczeniu trwającym ponad 3 miesiące kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i/lub immunomodulatorami (stan "*Drug-dependent*") i pacjenci oporni na leczenie (bez udokumentowanej poprawy) kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i/lub immunomodulatorami trwające 3 miesiące. Pacjenci wymagający terapii ponad 3 miesiące, niezależnie od odpowiedzi na leczenie zostali przypisani do stanu "Postać umiarkowana do ciężkiej", ponieważ uznano, że pacjenci wymagający długotrwałego leczenia (ponad 3 miesiące) charakteryzują się wyższym stopniem zaawansowania choroby.

Należy zaznaczyć, że w analizach ekonomicznych dla innej choroby zapalnej jelit - choroby Crohna [50], [56], dokonano analogicznej agregacji stanów wykorzystując jako źródło danych badanie [57] z identyczne zdefiniowanymi stanami jak uwzględniono w badaniu [58].

Uwzględnioną w analizie podstawowej macierz prawdopodobieństw przejść między stanami dla naturalnego przebiegu leczenia przypisaną pacjentom z kompartymentu „Brak leczenia biologicznego” oraz „Po skutecznym leczeniu” została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 5. Macierz naturalnego przebiegu choroby. Na podstawie [58]. Przedstawiono prawdopodobieństwa dotyczące 8-tygodniowych cykli.

Ze stanu:	Do stanu:	Remisja	Postać łagodna	Postać umiarkowana do ciężkiej	Zabieg chirurgiczny
Remisja		0,92968	0,06434	0,00301	0,00298
Postać łagodna		0,02926	0,95868	0,01133	0,00073
Postać umiarkowana do ciężkiej		0,01183	0,06338	0,91748	0,00732
Zabieg chirurgiczny*		0,24902	0,35232	0,04643	0,35222

* przejścia niewykorzystywane, gdyż uznano, że informacje przedstawione w [65], [66] lepiej odzwierciedlają naturalny przebieg choroby wśród pacjentów z kolektomią w wywiadzie.

Przedstawione prawdopodobieństwa w tabeli powyżej skorygowano do prawdopodobieństwo w cyklu 4-tygodniowych z uwzględnieniem standardowych metod opisanych m.in. w następujących publikacjach [12], [13], [56].

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono rozkład Dirichlet'a dla wartości w poszczególnych wierszach w/w macierzy z uwzględnieniem liczby pacjentów wykorzystanej przy jej tworzeniu.

W przypadku kompartymentu "Po zabiegu chirurgicznym" nie wykorzystano prawdopodobieństw przedstawionych w powyższej tabeli (wiersz "Zabieg chirurgiczny"), ale uwzględniono macierz z raportu NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) [66] oraz ekspertyzy ERG (ang. *Evidence Review Group*) [65] uwzględnioną w analizie dla wedolizumabu stosowanego w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

W każdym cyklu leczenia podtrzymującego pacjent w stanie "Po zabiegu chirurgicznym" może mieć ponowny zabieg (przejdzie do stanu "Zabieg chirurgiczny"), przejść do stanu "Remisja po zabiegu" lub "Komplikacje po zabiegu" lub umrzeć (stałe prawdopodobieństwo zgonu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego; nie odnaleziono dowodów na wpływ zabiegu chirurgicznego na wyższą śmiertelność). Pacjenci w stanie "Remisja po zabiegu" lub "Komplikacje po zabiegu" mogą przejść do stanu "Zabieg chirurgiczny".

Prawdopodobieństwa przejść dla każdego z w/w stanów (por. tabela poniżej) określono na podstawie danych wejściowych modelu oceniającego wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, zatwierdzonego przez NICE oraz ERG [65], [66]. Szczegóły dotyczące wykorzystywanych wartości zostały przedstawione w rozdziale 5.2.3.5. ekspertyzy [65], natomiast poniżej przedstawiono najważniejsze źródła danych.

Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu "Zabieg chirurgiczny" do stanu "Remisja po zabiegu" lub "Komplikacje po zabiegu" oszacowano na podstawie przeglądu literatury [121]-[123]. Wyniki badania [122] wskazują, że w ciągu 180 dni po kolektomii 15,3% pacjentów poddawanych jest kolejnym, nieplanowanym zabiegom chirurgicznym. Powyższe 6-miesięczne prawdopodobieństwo zostało przekonwertowane, aby odzwierciedlać wartości w 8-tygodniowym cyklu [65].

Źródłem danych dla prawdopodobieństwa przejścia ze stanu "Zabieg chirurgiczny" do stanu "Komplikacje po zabiegu" jest badanie [123], którego wyniki wskazują, że 31% pacjentów doświadcza wczesnych komplikacji po kolektomii w ciągu 30 dni. Powyższe prawdopodobieństwo również zostało przekonwertowane, aby odzwierciedlać wartości w 8-tygodniowym cyklu. Prawdopodobieństwo wystąpienia późnych komplikacji (przejście ze stanu "Remisja po zabiegu" do "Komplikacje po zabiegu") określono na podstawie danych z badania [122] dotyczących komplikacji w ciągu 6 miesięcy po zabiegu chirurgicznym. Na podstawie danych z analizy ekonomicznej [121] określono

prawdopodobieństwo przejścia ze stanu "Komplikacje po zabiegu" do stanu "Remisja po zabiegu" [65].

Tabela 6. Macierz naturalnego przebiegu choroby dla kompartymentu "Po zabiegu chirurgicznym". Na podstawie [65], [66]. Przedstawiono prawdopodobieństwa dotyczące 8-tygodniowych cykli.

Stany:	Remisja po zabiegu	Komplikacje po zabiegu	Zabieg chirurgiczny [^]
Remisja po zabiegu	0,777	0,173	0,050
Komplikacje po zabiegu	0,245	0,705	0,050
Zabieg chirurgiczny [^]	0,450	0,500	0,050

[^] dotyczy ponownego zabiegu chirurgicznego

W części 1. arkusza „Dane wejściowe” modelu przedstawiono wszystkie przeprowadzone przekształcenia dotyczące naturalnego przebiegu choroby wśród pacjentów przed zabiegiem chirurgicznym.

Na uwagę zasługuje, że w ramach niniejszej analizy ekonomicznej mając na uwadze wprowadzenie zależnego od wieku prawdopodobieństwa zgonu, obliczenia uwzględniające macierz stałych w czasie prawdopodobieństw przejść między stanami zostały wykorzystane w sposób zapewniający zgodność liczebności kohorty w poszczególnych stanach. Wyodrębnienie macierzy dla zredukowanej liczby stanów (z pominięciem zależnego od czasu prawdopodobieństwa zgonu) uwzględniało korektę wysokości tego prawdopodobieństwa, skutkiem czego w każdym cyklu horyzontu czasowego nie tworzono osobnych macierzy przejść – przeprowadzono ocenę obsadzenia stanów klinicznych wśród pacjentów przeżywających do kolejnego cyklu, technicznie wprowadzając hierarchię zdarzeń (najpierw zgon później pozostałe zdarzenia), która jednak jest tylko pozorna co obrazują poniższe przekształcenia.

Dysponując macierzą prawdopodobieństw przejść między 3 przykładowymi stanami, z 3.stanem absorpcyjnym:

$$\begin{pmatrix} P_{11} & P_{12} & P_{13} \\ P_{21} & P_{22} & P_{23} \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Zredukowana macierz dla 2 stanów (z wykluczeniem 3.) wyglądałaby następująco:

$$\begin{pmatrix} P_{11}/(1 - P_{13}) & P_{12}/(1 - P_{13}) \\ P_{21}/(1 - P_{23}) & P_{22}/(1 - P_{23}) \end{pmatrix}$$

Zakładając, że w stanie 1., 2. i 3. mamy w danym cyklu odpowiednio X_1, X_2, X_3 , iloczyn wektora X_1, X_2, X_3 (macierz jednowymiarowa) i pełnej macierzy 6-elementowej będzie tożsamy pod względem obsadzenia stanów 1. i 2. jak iloczyn wektora $X_1 \cdot (1 - P_{13}), X_2 \cdot (1 - P_{23})$ i zredukowanej macierzy 4-elementowej.

Sposobem opisanym powyżej, poprzez wprowadzenie pozornej hierarchii zdarzeń z pierwszeństwem wykluczenia zgonu, uproszczono stosowane w modelu decyzyjnym procesy Markowa.

3.5.2.2. ODESEK ZABIEGÓW CHIRURGICZNYCH PRZERYWAJĄCYCH LECZENIE W PROGRAMIE

Kryteria wykluczenia z programu lekowego uwzględniają „powikłania wymagające innego postępowania (np. leczenia operacyjnego)” [37], [63]. Powyższy zapis oznacza, że wszystkie zabiegi chirurgiczne przeprowadzane wśród pacjentów z analizowanej populacji w trakcie leczenia biologicznego stanowią kryterium wykluczenia z tego leczenia.

Zgodnie z opinią ekspertów oraz informacjami przedstawionymi w badaniu stanowiącym źródło danych dotyczących prawdopodobieństwa przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego [58], wśród pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego przeprowadzane są przede wszystkim zabiegi kolektomii lub procedury związane z kolektomią.

Na podstawie powyższych informacji w ramach niniejszego opracowania założono, że 100% zabiegów chirurgicznych przeprowadzanych w trakcie leczenia biologicznego infliksymabem prowadzi do wykluczenia z analizowanego programu lekowego.

3.5.2.3. STRUKTURA ODPOWIEDZI NA LECZENIE BIOLOGICZNE

Program lekowy umożliwia kontynuację leczenia biologicznego tylko wśród pacjentów odpowiadających. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, odpowiedź definiowana jest jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo [63].

Na podstawie przytoczonych aspektów, w ramach opracowania założono, że chorzy odpowiadający na leczenie biologiczne będą znajdować się w stanach „Remisja” i „Postać łagodna”. Pacjenci nieodpowiadający na leczenie biologiczne będą uwzględnieni w stanie „Postać umiarkowana do ciężkiej”.

Strukturę odpowiedzi na leczenie biologiczne ustalono na podstawie meta-analizy 3 randomizowanych badań klinicznych dla infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c. (por. tabela poniżej).

Uwzględniono okres po trzech dawkach leku, z oceną skuteczności w 8. tygodniu leczenia z braku informacji dotyczących 12. tygodnia [52], [106].

Tabela 7. Indukcja odpowiedzi i remisji klinicznej po leczeniu infliksymabem.

Badanie	Liczba pacjentów z odpowiedzią	Liczba z remisją**	Odsetek odpowiadających z remisją
ACT-1 [52]	84	47	56,0%
ACT-2 [52]	78	41	52,6%
Jiang 2015 [106]	32	22	68,8%
Probert 2003 [110]*	-	-	-

* nie oceniano odpowiedzi na leczenie; ** założono, że wszyscy pacjenci z remisją kliniczną w badaniu mają odpowiedź na leczenie.

Na podstawie przeprowadzonej meta-analizy z uwzględnieniem modelu efektów stałych (brak istotnej heterogenności danych oceniając testem Q, $p=0,2944$) ustalono, że 56,7% (95% CI: 49,7 - 63,5%) odpowiadających na dawkę infliksymabu osiąga remisję kliniczną (pełną odpowiedź) w 8. tygodniu leczenia [52], [106].

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono granice 95% przedziału ufności.

Szczegóły dotyczące przeprowadzonej analizy oraz wykaz informacji z badań klinicznych przedstawiono w części 6A arkusza „Dane wejściowe” modelu dołączonego do opracowania.

3.5.2.4. PRAWDOPODOBIENSTWO NAWROTU CHOROBY PO ZAKOŃCZENIU LECZENIA W PROGRAMIE

Ryzyko nawrotu choroby po zakończeniu leczenia biologicznego zostało przeanalizowane w ramach przeglądu systematycznego [68], [69]. Wyniki przeglądu [68] świadczą, że skumulowane ryzyko nawrotu w pierwszych 12 miesiącach od zakończenia leczenia wynosi 33% (meta-analiza 3 badań klinicznych uwzględniających łącznie 94 pacjentów).

Uwzględniając naturalny przebieg choroby obliczono, że powyższa wartość wynosi 5,2%, tym samym określone w ramach przeglądu systematycznego [68] ryzyko nawrotu choroby w pierwszych 12 miesiącach po zaprzestaniu leczenia biologicznego jest 6,29-krotnie wyższe niż wskazują obliczenia dla naturalnego przebiegu choroby.

Na podstawie przytoczonych danych w modelu uwzględniono wyższe ryzyko nawrotu w trakcie 12 miesięcy (w przybliżeniu 13 cykli) od zakończenia leczenia w programie lekowym. Ze względu na brak doniesień dotyczących nawrotu choroby po zaprzestaniu leczenia biologicznego w okresie powyżej 12. miesiąca od zakończenia leczenia [68], po 13. cyklu od zakończenia leczenia biologicznego (po 12. miesiącu) uwzględniono ryzyko nawrotu na poziomie jak w przypadku naturalnego przebiegu choroby.

W przypadku leków biologicznych wzrost ryzyka nawrotu względem naturalnego przebiegu choroby może dotyczyć tylko ograniczonego, początkowego okresu po zakończeniu leczenia biologicznego. Brak jest dowodów na potwierdzenie powyższego założenia, ponieważ jedyne dostępne dane dotyczą okresu 12 miesięcy.

Ryzyko nawrotu w okresie pierwszych 12 miesięcy od zakończenia leczenia biologicznego ustalono na podstawie wyników przeglądu [68] (skumulowane ryzyko na poziomie 33%). Wartość została przekonwertowana do prawdopodobieństwa 8-tygodniowego (6,0%). Przedstawione prawdopodobieństwo nawrotu dla cyklu 8-tygodniowego określono przy uwzględnieniu danych 94 pacjentów [68], co przy uwzględnieniu rozkładu beta pozwala określić 95% przedział ufności na: 4,1 – 8,2%. Wartości te uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

W/w prawdopodobieństwa zostały uwzględnione do korekty macierzy prawdopodobieństw przejść między stanami dla naturalnego przebiegu choroby (zmodyfikowano prawdopodobieństwa przejść ze stanów „Remisja” i „Postać łagodna” – proporcjonalny wzrost prawdopodobieństwa przejścia do stanu „Postać umiarkowana do ciężkiej” kosztem prawdopodobieństw przejść do pozostałych stanów; por. arkusz „Model” skoroszytu dołączonego do opracowania). Skorygowana macierz przejść między stanami została następnie przekonwertowana do macierzy uwzględniającej prawdopodobieństwa przejść w cyklu 4-tygodniowym.

Szczegóły dotyczące przeprowadzonej analizy ryzyka nawrotu choroby przedstawiono w części 2. arkusza „Dane wejściowe” modelu dołączonego do opracowania.

3.5.2.5. PRAWDOPODOBIENSTWO „GŁĘBOKIEJ” REMISJI

W ramach analizy podstawowej uwzględniono brak kontynuacji leczenia podtrzymującego w ramach programu u pacjentów z remisją "głęboką" osiąganą przed zakończeniem maksymalnego okresu leczenia w programie, tj. u pacjentów osiągających sukces terapeutyczny zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzenia leczenia biologicznego wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Na podstawie opublikowanych danych nie odnaleziono informacji pozwalających określić odsetek pacjentów, u których wykazywany jest sukces terapeutyczny i przerwane zostaje leczenie biologiczne przed zakończeniem maksymalnego okresu pobytu pacjenta w programie. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Konwersji do prawdopodobieństwa w cyklu dokonano z uwzględnieniem funkcji stałego hazardu, zgodnie z [12], [13]. Prawdopodobieństwo sukcesu terapeutycznego u osób z remisją kliniczną w cyklu 4-tygodniowym wyniosło 2,84% (95% CI z rozkładu beta: 1,92% - 3,92%).

W części 6D arkusza „Ustawienia” modelu możliwe jest określenie prawdopodobieństwa wystąpienia remisji głębokiej wśród pacjentów z remisją kliniczną – modelowano cykliczne wykluczenie części pacjentów z remisją kliniczną na podstawie w/w parametru począwszy od cyklu 4. (po zakończeniu etapu indukcji).

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ wartości tego parametru na poziomie dolnej i górnej granicy przedziału ufności – scenariusze AW32 i AW33.

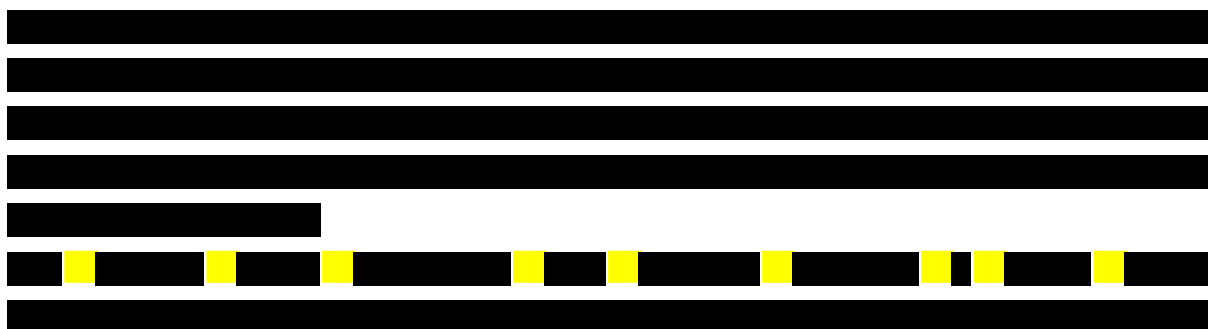
Szczegóły dotyczące przeprowadzonej oceny prawdopodobieństwa wystąpienia sukcesu terapeutycznego przedstawiono w części 7. arkusza „Dane wejściowe” modelu dołączonego do opracowania.

3.5.2.6. SKUTECZNOŚĆ KOLEJNYCH KURSÓW LECZENIA BIOLOGICZNEGO W PROGRAMIE

W rozdziale 3.6.1. wykazano, że prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie infliksymabem na etapie indukcji remisji wynosi 68,5% (95% CI: 63,0 – 73,7%) w przypadku pierwszego zastosowania infliksymabu u pacjenta.

Model uwzględnia możliwość ponownego włączenia do programu wśród pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po zakończeniu skutecznego leczenia biologicznego.

Przy ponownym włączeniu do programu możliwe jest odmienne prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie niż w przypadku stosowania leczenia biologicznego u danego pacjenta po raz pierwszy – prawdopodobieństwo odpowiedzi na ponowne zastosowanie leku biologicznego może być: wyższe mając na uwadze, iż pacjenci odpowiadali już na leczenie albo niższe ze względu na wyższą ekspozycję na lek i potencjalny wzrost przeciwciał obniżających jego skuteczność.



[REDACTED]

W części 6F arkusza „Ustawienia” modelu możliwe jest określenie w/w parametru.

3.5.2.7. EFEKT PRZEDŁUŻENIA LECZENIA PODTRZYMUJĄCEGO NA RYZYKO NAWROTU

[REDACTED]

Przedstawiony aspekt dotyczyć może również wydłużenia czasu do nawrotu od zaprzestania leczenia biologicznego.

Na podstawie wyników przeglądu [68], [69] nie zidentyfikowano źródeł informacji odnoszących się do wpływu długości okresu podawania leku biologicznego na ryzyko nawrotu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego po zaprzestaniu tego leczenia.

Nie są tym samym dostępne informacje potwierdzające opinie ekspertów klinicznych w zakresie wydłużenia czasu do nawrotu choroby w przypadku przedłużenia leczenia biologicznego w programie. Z drugiej strony na uwagę zasługuje fakt, iż większość badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu [68], [69] dotyczy innego powodu zakończenia leczenia biologicznego – w badaniach zidentyfikowanych w [68], [69] leczenie było kończone przede wszystkim ze względu na sukces terapeutyczny; nie odnaleziono danych dotyczących ryzyka nawrotu choroby po leczeniu biologicznym z ograniczeniami czasowymi.

Niemniej jednak na podstawie przedstawionych informacji w ramach analizy ekonomicznej założono, że niezależnie od długości stosowania leku biologicznego w programie ryzyko nawrotu choroby po zakończeniu tego leczenia będzie takie samo.

W części 5D arkusza „Ustawienia” modelu możliwa jest modyfikacja w/w parametru.

3.5.2.8. ŚMIERTELNOŚĆ PACJENTÓW Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

Istotny wpływ wrzodzącego zapalenia jelita grubego na śmiertelność pacjentów został potwierdzony w ramach większości badań jak i ich meta-analiz. Część meta-analiz badań obserwacyjnych podważa tezę o wyższym ryzyku zgonu pacjentów z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego w odniesieniu do osób z populacji generalnej, niemniej jednak badania populacyjne z krajów skandynawskich potwierdzają ten aspekt [76].

Na podstawie przeglądu [76] zidentyfikowano źródło o najwyższej wiarygodności – 30-letnie, populacyjne badanie w Danii [77], które zostało wykorzystane w ramach niniejszej analizy ekonomicznej do oceny ryzyka zgonu w każdym cyklu horyzontu czasowego.

Na podstawie w/w badania ustalono, że diagnoza wrzodzącego zapalenia jelita grubego związana jest ze wzrostem śmiertelności w odniesieniu do osób z populacji generalnej na poziomie HR=1,25 (95% CI:1,22 do 1,28) [77]. Analogiczne wnioski otrzymano w ramach badania populacyjnego w Finlandii [96].

W ramach analizy podstawowej zależne od wieku i płci prawdopodobieństwo zgonu osoby z populacji generalnej zostało skorygowane przez w/w wartość otrzymując specyficzne dla pacjentów z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego prawdopodobieństwo zgonu.

Prawdopodobieństwo zgonu osoby z populacji generalnej zostało określone na podstawie tablicy trwania życia osoby z populacji generalnej Polski w 2014 roku [54].

W opracowaniu założono, że prawdopodobieństwo zgonu będzie takie samo dla wszystkich uwzględnionych stanów klinicznych. Nie odnaleziono dowodów potwierdzających odmienne ryzyko zgonu z poszczególnych stanów klinicznych modelu dla naturalnego przebiegu choroby.

W analizie ekonomicznej dla wedolizumabu [65] ocenianej przez NICE uwzględniono ryzyka zgonu specyficzne dla postaci umiarkowanej do ciężkiej wrzodzącego zapalenia jelita grubego, zabiegu chirurgicznego oraz stanu po zabiegu określone na podstawie badań [124], [125]. Celem badania [124] była ocena częstości hospitalizacji u pacjentów z ciężką postacią choroby Crohna i wrzodzącego zapalenia jelita grubego oraz ocena śmiertelności w ciągu 5 lat po hospitalizacji. W badaniu uwzględniono wyłącznie pacjentów hospitalizowanych nieplanowo przez minimum 3 dni, należy się więc spodziewać, że populacja ta charakteryzować się będzie wyższym stopniem zaawansowania choroby niż analizowana populacja. W związku z powyższym, śmiertelności w tej grupie chorych nie można przypisać pacjentom uwzględnionym w niniejszej analizie. W ramach publikacji [125] przeprowadzono natomiast meta-analizę badań populacyjnych dotyczących

śmiertelności (ogólnej oraz zależnej od przyczyny) pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Jedno z badań uwzględnionych w meta-analizie [126] dotyczyło śmiertelności pacjentów po przebytej kolektomii. Określono, że ryzyko zgonu w tej grupie jest podobne do oczekiwanego (standaryzowany współczynnik śmiertelności równy 1,3, 95% CI: 0,7-2,2) - różnica w ryzyku zgonu pomiędzy pacjentami po przebytej kolektomii, a pacjentami niepoddanymi temu zabiegowi nie była istotna statystycznie.

Biorąc powyższe pod uwagę uznano, że brak jest wiarygodnych dowodów na wyższą śmiertelność pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego po przebytej kolektomii czy w ramach jakiegokolwiek innego stanu klinicznego uwzględnionego w opracowaniu.

Parametry dotyczące zakładanego ryzyka zgonu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego zamieszczono w części 9. arkusza „Ustawienia” modelu dołączonego do opracowania.

3.5.2.9. PONOWNE WŁĄCZENIA DO PROGRAMU LEKOWEGO

Opis programu lekowego (zarówno istniejącego jak i proponowanego – por. załącznik B.55. [37], [63]), nie wyklucza możliwości ponownego włączenie do programu lekowego.

W/w aspekt potwierdzają eksperci kliniczni uczestniczący w badaniu kwestionariuszowym wskazując zgodnie, że ponowne włączenie do istniejącego programu lekowego jest w chwili obecnej możliwe wśród pacjentów, u których wcześniejsze kursy infliksymabu były skuteczne.

Na podstawie przedstawionych informacji, w ramach analizy podstawowej uwzględniono możliwość ponownego zastosowania infliksymabu w analizowanych programach lekowych. Niemniej jednak założono, że ponowne włączenie do programu będzie możliwe tylko wśród pacjentów, u których poprzedni cykl leczenia infliksymabem okazał się skuteczny – założono, że w praktyce mało prawdopodobne jest zdarzenie ponownego zakwalifikowania pacjenta do leczenia biologicznego w przypadku braku odpowiedzi na poprzedni cykl leczenia. Ponowna kwalifikacja do programu może wystąpić bezpośrednio po zakończeniu leczenia w programie, w przypadku wystąpienia nawrotu choroby.

W ramach analizy wrażliwości testowano w/w założenie uwzględniając brak możliwości ponownej kwalifikacji pacjenta do programu (scenariusze AW39 i AW40 różniące się długością przyjętego horyzontu czasowego).

Założenia dotyczące ponownych kwalifikacji pacjenta do programu dostępne są do modyfikacji w części 6D. arkusza „Ustawienia” modelu dołączonego do opracowania.

3.5.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT PRZEPROWADZONEGO MODELOWANIA

Przeprowadzono modelowanie z wykorzystaniem standardowych technik analitycznych. Ze względu na charakter dostępnych informacji klinicznych niezbędne było przyjęcie pewnych założeń i uproszczeń. Wszystkie takie aspekty zostały omówione w poprzednim rozdziale oraz powtórzone w rozdziale 3.10., po przedstawieniu założeń dotyczących kosztów, efektów zastosowania analizowanych interwencji i jakości życia.

Wykorzystany w niniejszej analizie model Markowa znajduje zastosowanie w ekonomicznej ocenie procedur medycznych, szczególnie w sytuacji, gdy dotyczą postępowania w ramach chorób, w których terapia jest długotrwała.

Najczęściej modele Markowa służą do symulowania przebiegu klinicznego oraz konsekwencji kosztowych chorób przewlekłych i nawracających. Okres trwania choroby dzieli się na stany, którym następnie przypisane są wartości prawdopodobieństw dla przejść z jednego stanu do drugiego oraz koszty związane z przebywaniem w danym stanie. Przypisując każdemu ze stanów koszt i użyteczność, a następnie rozwijając model w serię cykli, można oszacować długoterminowe koszty i wyniki kliniczne związane z leczeniem danego schorzenia.

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model decyzyjny cechuje:

- brak stochastyczności – w ramach analizy podstawowej wykorzystano modelowanie deterministyczne, jednak w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono modelowanie probabilistyczne z uwzględnieniem zmienności wszystkich parametrów niepewnych,
- brak statyczności (uwzględniono zmienne w czasie charakterystyki pacjentów i prawdopodobieństwo wystąpienia analizowanych zdarzeń; technicznie wyłącznie obliczenia dotyczące przejść między stanami związanymi z odpowiedzią na leczenie i zabiegiem chirurgicznym modelowano jako zdarzenia statyczne),
- agregacja (rozpatrywanie losów kohorty pacjentów w miejsce obserwacji każdego pacjenta z osobna),
- ciągłość (zdarzenia mogą wystąpić w dowolnym okresie),
- brak liniowości oraz rozpatrywanie losów pacjentów z jednej kohorty (model zamknięty).

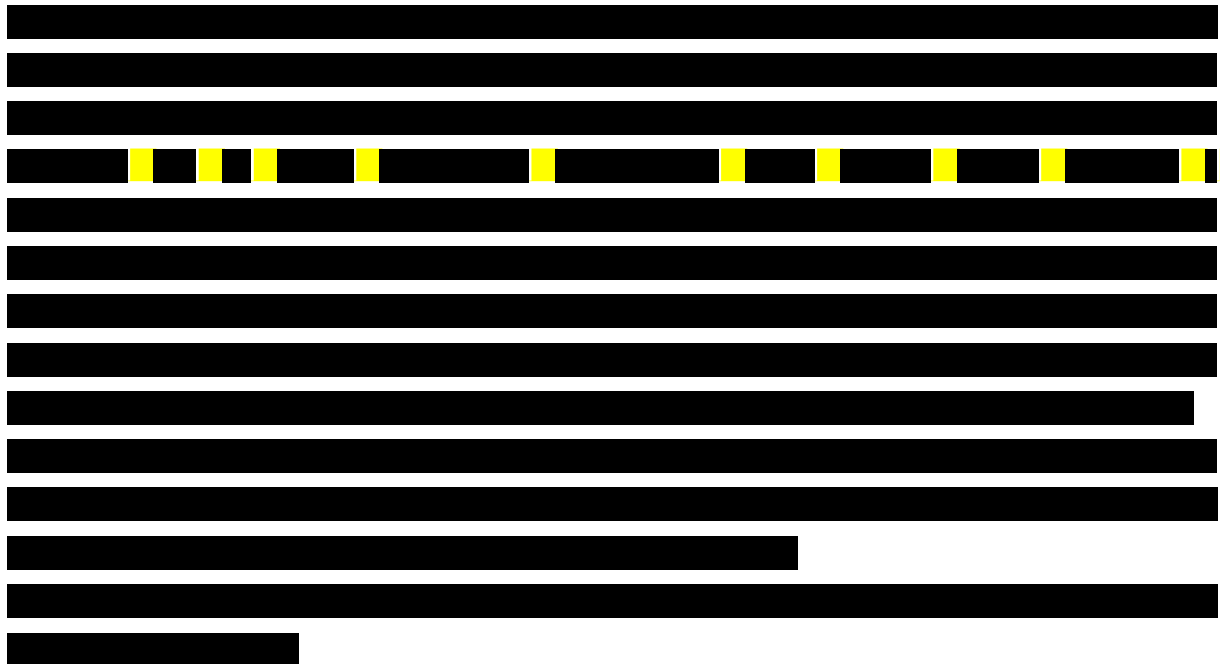
Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i efektów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz o informacje uzyskane od ekspertów (tylko przy braku opublikowanych informacji na temat danego zagadnienia uwzględniono informacje

uzyskane od ekspertów lub opinie ekspertów klinicznych wykorzystano przy weryfikacji odnalezionych informacji).

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Poprawność wykorzystanego w analizie modelu konsultowano z ekspertami klinicznymi i statystykami niezwiązanymi z autorami niniejszego opracowania.





Na podstawie przedstawionych informacji należy uznać, iż modelowany przebieg leczenia w zadowalającym stopniu odzwierciedla praktykę kliniczną w Polsce.

Dodatkowo, w ramach walidacji modelu, wykorzystano odpowiedzi ekspertów w zakresie odsetka pacjentów ponownie włączanych do modelu (por. tabela poniżej).

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 32-bitowej wersji MS Excel®2013 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA). Funkcjonowanie modelu może nie być poprawne we wcześniejszych wersjach programu. Otwarcie skoroszytu w wersjach Excel 2007 i 2010 może przebiegać dłużej niż w wersji 2013; otwieranie skoroszytu w wersjach wcześniejszych niż Excel 2007 może się nie powieść lub wiązać się z jego nieprawidłowym działaniem.

3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [40]. Szczegółowe informacje dotyczące skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii przedstawiono w przeglądzie [40].

W rozdziale 3.6.1. opisano założenia związane z modelowanym wpływem porównywanych interwencji na wyniki zdrowotne pacjentów z analizowanej populacji; w rozdziale 3.6.2. omówiono założenia związane z ryzykiem dyskontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych.

W rozdziale 3.6.3. przedstawiono dane wejściowe modelu decyzyjnego dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji. Przedstawiono również wyniki przeglądu systematycznego medycznych baz danych w zakresie identyfikacji źródeł informacji na temat wag użyteczności pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego znajdujących się w stanach klinicznych uwzględnionych w opracowaniu.

3.6.1. SKUTECZNOŚĆ STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

Mając na uwadze zakres modelowania uwzględniający również etap indukcji w analizowanym programie lekowym (por. rozdział 2.2.), na podstawie dostępnych danych klinicznych dla infliksymabu oceniono prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie po jego zastosowaniu.

Dostępne informacje na temat prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu infliksymabu zestawiono w tabeli poniżej (szczegóły w części 6. arkusza „Dane wejściowe” modelu dołączonego do opracowania).

Tabela 10. Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie infliksymabem.

Badanie	Definicja odpowiedzi	Moment oceny odpowiedzi	Liczba pacjentów	Liczba odpowiadających	Prawdopodobieństwo odpowiedzi
ACT-1 [52]	spadek skali Mayo o 3 pkt i co najmniej 30% względem początku wraz z dodatkowymi kryteriami dotyczącymi subskal	8. tydzień, po 3 dawkach	121	84	69,4%
ACT-2 [52]			121	78	64,5%
Jiang 2015 [106]			41	32	78,0%

Mając na uwadze taką samą definicję odpowiedzi w każdym z w/w badań i nieistotną heterogenność wyniku ($p=0,2630$ oceniając testem Q) meta-analizę w/w danych przeprowadzono z uwzględnieniem modelu efektów stałych.

Ustalono, że prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie infliksymabem wynosi 68,5% (95% CI: 63,0 – 73,7%).

Parametry i założenia dotyczące etapu indukcji w analizowanym programie lekowym znajdują się w części 5A arkusza „Ustawienia” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Szczegółowe informacje na temat informacji wykorzystanych z badań klinicznych oraz ich meta-analizy przedstawiono w części 6A arkusza „Dane wejściowe” modelu decyzyjnego.

Nie zidentyfikowano badań porównujących leczenie podtrzymujące infliksymabem z placebo wśród pacjentów z odpowiedzią na indukcję wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Brakuje również

indywidualnych danych pacjentów z badań, które umożliwiłyby taką ocenę. Z tego względu wykorzystano wyniki badania dla 54 tygodni (najdłuższy okres obserwacji badania ACT-1 [52]) dla porównania infliksymabu oraz placebo, łącznie w indukcji remisji i podtrzymaniu.

Iloraz szans dla utrzymania remisji po zastosowaniu infliksymabu w miejsce placebo określony na podstawie w/w badania wyniósł $OR=2,68$; 95% CI: 1,46 – 4,93. Szczegółowe dane oraz przekształcenie przedstawiono w części 6B arkusza "Dane wejściowe" modelu dołączonego do opracowania.

Efekt utrzymania remisji modelowano poprzez zmianę ryzyka utraty odpowiedzi i utraty remisji (przejścia ze stanu „Remisja” do stanów „Postać łagodna” i „Postać umiarkowana do ciężkiej”; przejścia ze stanu „Postać łagodna” do stanu „Postać umiarkowana do ciężkiej”) przy wykorzystaniu w/w OR dla utrzymania remisji. Zastosowane przekształcenie jest poprawne dla założenia, że różnica pomiędzy 100% a odsetkiem utraty remisji jest tożsama z odsetkiem pacjentów utrzymujących remisję. Niemniej jednak jak wykazała symulacja przedstawiona w części 3. arkusza „Dane wejściowe” zastosowane podejście należy traktować jako konserwatywne, gdyż zmniejsza dodatkowy efekt kliniczny infliksymabu (odsetek remisji klinicznych pod koniec roku) o około 18,7%.

Niemniej jednak takie podejście umożliwiło osobne modelowanie rezygnacji z powodu działań niepożądanych, gdyż często w analizach wyników badań klinicznych pacjenci rezygnujący traktowani byli jako nieodpowiadający lub bez remisji klinicznej (np. odsetek odpowiadających definiowany jako iloraz liczby odpowiadających pacjentów w danym punkcie czasowym i liczby pacjentów na początku badania, bez uwzględnienia pacjentów utraconych z obserwacji).

Niwelując możliwość zduplikowania efektu leczenia podtrzymującego, dodatkowy efekt stosowania leków biologicznych modelowano wyłącznie poprzez utrzymanie remisji – nie uwzględniono dodatkowego parametru określającego utrzymanie odpowiedzi, tylko założono, że będzie ono proporcjonalne do utrzymania remisji.

Parametry i założenia dotyczące etapu podtrzymującego (utrzymanie remisji) w analizowanym programie lekowym znajdują się w części 5B arkusza „Ustawienia” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

W opracowaniu uwzględniono wpływ stosowania infliksymabu na prawdopodobieństwo wystąpienia zabiegu chirurgicznego, który określono na podstawie danych dotyczących odsetka kolektomii w grupie leczonej infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c. względem grupy placebo z badań ACT-1 i ACT-2. Wykorzystano dane z rysunku 2C (wyniki analizy uwzględniającej adiustację względem stosowania infliksymabu wśród pacjentów z grupy kontrolnej w fazie otwartej) [53].

W analizie podstawowej uwzględniono względny hazard (ang. *hazard ratio*, HR) wystąpienia konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego na poziomie 0,52; natomiast w ramach analizy wrażliwości uwzględniono granice 95% przedziału ufności dla HR na poziomie: 0,35 - 0,78.

Redukcję ryzyka zabiegu chirurgicznego uwzględniono tylko w okresie stosowania leków biologicznych.

Wyniki przeglądu [51] potwierdzają przyjętą wartość redukcji ryzyka zabiegu chirurgicznego.

Parametry i założenia dotyczące wpływu leczenia biologicznego na ryzyko zabiegu chirurgicznego znajdują się w części 5C arkusza „Ustawienia” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

3.6.2. BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

Oceny prawdopodobieństwa zaprzestania stosowania analizowanych leków z powodu występowania działań niepożądanych (zdarzenia trwale wykluczające z leczenia) dokonano na podstawie dostępnych badań klinicznych dla infliksymbu.

Dostępne informacje na temat ryzyka dyskontynuacji z powodu działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Skumulowane ryzyko rezygnacji z powodu działań niepożądanych.

Badanie	Liczba pacjentów	Liczba rezygnujących z powodu działań niepożądanych	Skumulowane ryzyko	Średnia liczba tygodni leczenia	Maksymalny okres obserwacji w tygodniach	Współczynnik zapadalności w cyklu 4.-tygodniowym
ACT-1 [52]	121	10	8,3%	34,8	54	0,0095
ACT-2 [52]	121	2	1,7%	19,3	30	0,0034
Jiang 2015 [106]	41	1	2,4%	22,3	30	0,0044
Probert 2003 [110]	23	0	0,0%	brak danych	8	brak danych

W ramach meta-analizy badań [52], [106] (model efektów stałych ze względu na nieistotną heterogenność danych, $p=0,2835$ oceniając testem Q) ustalono, że średnie prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia infliksymbem w cyklu 4-tygodniowym wynosi 0,66% (95% CI: 0,35% do 1,08%) i będzie one stałe w każdym cyklu.

Dostępne informacje z badań klinicznych nie pozwalają na bardziej precyzyjną ocenę momentu najwyższego ryzyka dyskontynuacji leczenia biologicznego. Zestawienie przedstawione w tabeli powyżej może sugerować, że najwyższe ryzyko dyskontynuacji leczenia infliksymbem dotyczy okresu pomiędzy 30. a 54. tygodniem leczenia. Niemniej jednak ze względu na brak potwierdzenia w/w

aspektu w opracowaniu przyjęto stały w czasie hazard dyskontynuacji leczenia infliksymabem z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Parametry i założenia dotyczące dyskontynuacji leczenia biologicznego z powodu działań niepożądanych znajdują się w części 5E arkusza „Ustawienia” modelu dołączonego do niniejszego opracowania. Szczegółowe dane oraz przekształcenie przedstawiono w części 6A arkusza "Dane wejściowe" modelu dołączonego do opracowania.

3.6.3. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

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

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [43], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska), oraz dodatkowo przeszukano zasoby superbazy DIMDI (głównie bazę raportów HTA; www.dimdi.de), portale internetowe AOTMiT (www.aotm.gov.pl) i zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 6.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat wag użyteczności pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, a także wpływu uwzględnionych punktów końcowych badań klinicznych na wysokość tych wag.

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

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

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- wtórne opracowania jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub syntezy ilościowej,

- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia uniemożliwiające określenie użyteczności na potrzeby analizy ekonomicznej,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia.

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

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

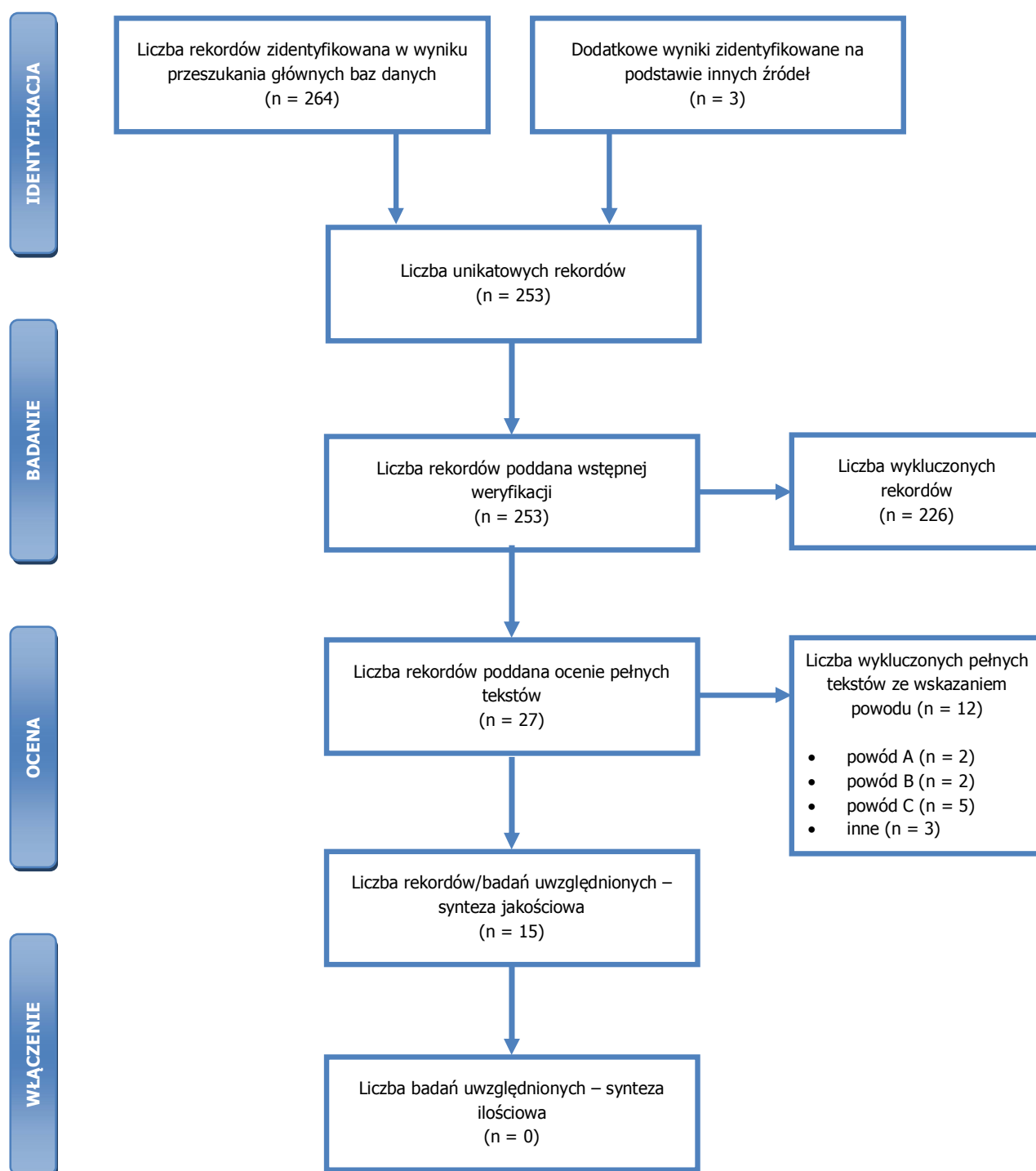
Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

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

Tabela 12. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 22.09.2015).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE)\$
#1	Populacja <i>Ulcerative and (colitis or disease)</i>	74 710	54 516
#2	Punkty końcowe <i>qaly OR qualy OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i>	319 755	401 554
#3	Metoda pomiaru <i>hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>	81 478	4 746
#4	#1 AND #2 AND #3	246	18

Kwerendy		Wynik
Suma rekordów		$246 + 18 = 264$
Liczba unikatowych rekordów:		$246 + 4 = 250$
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> [43] oraz Cochrane Library (tylko: <i>Technology Assessments</i> i <i>Economic Evaluations</i>) dla poszczególnych składowych zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu:		3
Wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska) dla wyrażenia „padaczka”		0
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		$246 + 4 + 3 = 253$
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		$246 + 4 + 3 = 253$
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		$22 + 2 + 3 = 27$
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:	12
	wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu, (powód A):	2
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	2
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	5
	Inne (powód D):	3 (wartości tylko na wykresie; brak możliwości odczytania)
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		<u>15</u>



Rysunek 5. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).

W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono 253 unikatowe rekordy, z czego 3 w ramach przeszukania dodatkowych źródeł informacji, innych niż bazy Embase i Pubmed. Do oceny pełnych tekstów zakwalifikowano 27 doniesień, z czego 12 wykluczono z dalszego przeglądu - 2

publikacje wykluczono z uwagi na wtórne informacje, 2 publikacje wykluczono z uwagi na brak ocenianych punktów końcowych i/albo brak możliwości ich ekstrakcji, 5 publikacji z powodu innej populacji lub stanu klinicznego, 3 publikacje wykluczono z innego powodu, tj. wyniki przedstawione zostały wyłącznie na wykresie, bez możliwości odczytania.

W poniższej tabeli przedstawiono opis badań włączonych do przeglądu, dotyczących jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

Tabela 13. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Badanie	Podstawowe zagadnienia dotyczące metodologii	Wyniki / wnioski***
Arseneau 2006 [70]	Populacja: 48 pacjentów z WZJG Kwestionariusz/technika: TTO	Remisja = 0,79 (SD = 0,24) Choroba aktywna = 0,32 (0,31) Ileostomia = 0,57 (0,30) Komplikacje po operacji = 0,49 (0,32) J-pouch = 0,68 (0,29) Zapalenia zbiornika jelitowego (pouchitis) = 0,46 (0,33) Przewlekłe zapalenie zbiornika jelitowego = 0,40 (0,33)
Bernklev 2005 [72]	Populacja: 348 pacjentów z WZJG Kwestionariusz/technika: SF-36	0,848*
Casellas 2005 [73]	Populacja: 528 pacjentów z WZJG Kwestionariusz/technika: VAS	Remisja = 0,8 (0,65-0,9)*** Postać łagodna = 0,65 (0,5-0,76)*** Postać umiarkowana do ciężkiej = 0,5 (0,4-0,65)***
Feagan 2007 [74]	Populacja: 528 pacjentów z WZJG uczestniczących w badaniu ACT 1 i ACT 2 Kwestionariusz/technika: SF-36	Wartości bazowe, przed rozpoczęciem leczenia: Grupa IFX 5 mg = 0,564** Grupa IFX 10 mg: 0,591**
Hjortswang 2003 [78]	Populacja: 300 pacjentów z WZJG Kwestionariusz/technika: SF-36	Remisja = 0,961* Nawrót = 0,841*
Hoivik 2012 [79]	Populacja: 186 pacjentów z WZJG Kwestionariusz/technika: SF-36	0,859*
Kozłowska 2014 [80]	Populacja: 186 pacjentów z WZJG, 3 miesiące po operacji Kwestionariusz/technika: SF-36	0,190*
Nordin 2002 [81]	Populacja: 331 pacjentów z WZJG Kwestionariusz/technika: SF-36	0,881*
Reinisch 2007 [85]	Populacja: 728 pacjentów z WZJG uczestniczących w badaniu ACT 1 i ACT 2 Kwestionariusz/technika: SF-36	Wartość bazowa przed rozpoczęciem leczenia: 0,577** Remisja po 30 tygodniach leczenia: 0,838** (nie przerwali sterydów) Remisja po 30 tygodniach leczenia: 0,794** (przerwali sterydy)
Stark 2010 [87]	Populacja: 219 pacjentów z WZJG Kwestionariusz/technika: EQ-5D	Taryfa UK: Ogólnie = 0,84 Remisja = 0,91 Choroba aktywna = 0,71 Taryfa niemiecka: Ogólnie = 0,92 Remisja: 0,96 Choroba aktywna: 0,84

Badanie	Podstawowe zagadnienia dotyczące metodologii	Wyniki / wnioski***
Waljee 2011 [97]	Populacja: 300 pacjentów z WZJG, w tym 150 po kolektomii, 150 bez kolektomii Kwestionariusz/technika: TTO	Pacjenci bez kolektomii: Wszyscy = 0,96 (0,89-0,99) Postać łagodna = 0,98 (0,91-1) Postać umiarkowana = 0,94 (0,86-0,98) Postać ciężka = 0,96 (0,88-0,99) Pacjenci po kolektomii: Wszyscy = 0,92 (0,82-0,98) Powód: przewlekła aktywność = 0,92 (0,82-0,98) Powód: zaostrenie choroby = 0,98 (0,9-1) Powód: dysplazja/rak = 0,95 (0,91-0,98) Powód: nieznan = 0,86 (0,82-0,89)
Zhou 2010 [98]	Populacja: 52 pacjentów z WZJG Kwestionariusz/technika: SF-36	0,813*
Woehl 2008 [69], ERG report [65]	Populacja: 180 pacjentów z WZJG Kwestionariusz/technika: EQ-5D	Remisja = 0,87 (SD 0,15) Postać łagodna = 0,76 (SD 0,18) Postać umiarkowana do ciężkiej = 0,41 (SD 0,34) Remisja po operacji (IPAA) = 0,71 (SD 0,29) Remisja po operacji (ileostomia) = 0,72 (SD 0,35) Redukcja użyteczności w przypadku wystąpienia komplikacji (w porównaniu z wartością dla stanu "remisja po operacji") = -0,17 (źródło Arseneau 2006)
Swinburn 2012 [71], ERG report [65]	Populacja: 230 pacjentów z WZJG Kwestionariusz/technika: EQ-5D	Remisja = 0,91 Postać łagodna = 0,80 Postać umiarkowana do ciężkiej = 0,55 Remisja po operacji = 0,59 Redukcja użyteczności w przypadku wystąpienia komplikacji (w porównaniu z wartością dla stanu "remisja po operacji") = -0,17 (źródło Arseneau 2006)
ERG/NICE report [65], [66]	Przedstawiono nieopublikowane wyniki badania GEMINI dotyczące zastosowania wedolizumabu i pacjentów z umiarkowaną do ciężką postacią WZJG	Remisja = 0,86 Postać łagodna = 0,80 Postać umiarkowana do ciężkiej (odpowiadający) = 0,68 Postać umiarkowana do ciężkiej (nieodpowiadający) = 0,68

* przekształcono do wag użyteczności zgodnie z algorytmem przedstawionym w [119];

** przekształcono do wag użyteczności zgodnie z algorytmem przedstawionym w [120];

*** przekształcono do wag użyteczności dzieląc przez 100.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono wagi użyteczności zaproponowane przez NICE [65], [66], na podstawie [69], [70] (por. tabela poniżej).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono następujące źródła informacji na temat wag użyteczności (scenariusze AW16 - AW19):

- model przedłożony NICE [65], [66]
- badania [70], [73],
- badania [70], [71], przy uwzględnieniu redukcji jakości życia wynikających z komplikacji po zabiegu chirurgicznym sugerowanej przez [65], [66].

Tabela 14. Wagi użyteczności uwzględnione w opracowaniu.

Stan	Średnia waga użyteczności (SD*)			
	Analiza podstawowa [65], [66], [69], [70]	Wariant 1. analizy wrażliwości [65], [66]	Wariant 2. analizy wrażliwości [70], [73]	Wariant 3. analizy wrażliwości [65], [66], [70], [71]
Remisja	0,87 (0,15)	0,86	0,79	0,91
Postać łagodna	0,76 (0,18)	0,80	0,65	0,80
Postać umiarkowana do ciężkiej	0,41 (0,34)	0,68	0,32	0,55
Zabieg chirurgiczny	0,41 (0,34)	0,42	0,57	0,55
Remisja po zabiegu	0,72 (0,35)	0,60	0,66	0,59
Komplikacje po zabiegu	0,55 (0,35)	0,42	0,49	0,42

* odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

Na uwagę zasługuje, że w opracowaniu uwzględniono wagi użyteczności zabiegu chirurgicznego i opieki po zabiegu niezależnie od charakteru tego zabiegu. Dysponując zależnymi od typu zabiegu chirurgicznego wagami użyteczności, konserwatywnie przyjmowano wyższą wartość (np. w ramach analizy podstawowej wagi użyteczności dla remisji po zabiegu chirurgicznym wynosiły 0,71 dla proktokolektomii odtwórczej i 0,72 dla ileostomii [69]; uwzględniono wartość 0,72).

Przedstawione w tabeli powyżej zależne od stanu klinicznego wagi użyteczności zostały uwzględnione w ramach niniejszego opracowania jako multiplikatory zależnych od wieku wag użyteczności osób z populacji polskiej [75].

Wprowadzając w/w modyfikację do modelu osiągnięto zmniejszanie wag użyteczności w miarę starzenia się kohorty.

Na uwagę zasługuje, że charakter modyfikacji (iloczyn wag użyteczności) powoduje redukcję obserwowanych różnic w użyteczności pomiędzy stanami klinicznymi wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Wykorzystane w opracowaniu wagi użyteczności osób z populacji ogólnej Polski przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Waga użyteczności osób z populacji generalnej Polski [75]. Metoda EQ-5D-3L.

Wiek	Średnia	SE	95% CIs	
<25	0,9680	0,0030	0,9621	0,9739
25-34	0,9620	0,0030	0,9561	0,9679
35-44	0,9430	0,0030	0,9371	0,9489
45-54	0,9030	0,0060	0,8912	0,9148
55-64	0,8610	0,0060	0,8492	0,8728
65-74	0,8150	0,0090	0,7974	0,8326
75+	0,7300	0,0140	0,7026	0,7574

3.7. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy jest porównanie kosztów leczenia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego spełniających kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” [63] w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Remsima® w leczeniu analizowanych pacjentów przez okres do roku w odniesieniu do stosowania opcjonalnej technologii refundowanej – infliksymbu stosowanego w analizowanym programie przez maksymalnie 12 tygodni (3 podania w ramach indukcji remisji z oceną skuteczności w 12. tygodniu; por. rozdział 0.) [37].

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i perspektywy wspólnej (perspektywy płatnika za świadczenia medyczne: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy; por. rozdział 3.2.).

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

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy: płatnika publicznego i/albo świadczeniobiorcy.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie dostępnej literatury i opinii ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym (por. rozdział 12.1.).

Dane kosztowe zebrano we wrześniu 2015 roku (z datą odcięcia 19 września 2015 roku).

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [45]-[49], [99]-[104] oraz Rozporządzeniu [111] (wrzesień 2015).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 września 2015 roku [37].

W opracowaniu uwzględniono następujący algorytm oceny kosztów: identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednio dane wejściowe modelowania.

Przy ocenie kosztów towarzyszących realizacji analizowanego programu lekowego oraz kosztów dodatkowej opieki nad pacjentami spełniającymi kryteria włączenia do analizowanego programu lekowego uwzględniono wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 2 ekspertów klinicznych z Polski (por. informacje przedstawione w rozdziale 12.1. oraz arkusza „Badanie kwestionariuszowe” modelu decyzyjnego).

3.7.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy świadczeniobiorcy i/albo płatnika publicznego.

W ramach oceny kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednio medyczne.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych:

- koszt stosowania porównywanych leków,
- koszt podania pacjentowi leku w ramach programu lekowego,
- koszt świadczeń diagnostycznych związanych z realizacją programu lekowego,
- koszt opieki wspomagającej/dodatkowej wśród pacjentów z analizowanej populacji.

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

Wyceny jednostki rozliczeniowej świadczeń z analizowanego zakresu dokonano w oparciu o informacje uzyskane z Informatora o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ ze świadczeniodawcami w 2015 roku [44]. W obliczeniach uwzględniono dane 3 świadczeniodawców z każdego oddziału wojewódzkiego o najwyższej kwocie kontraktu na dany zakres świadczeń obejmujący analizowane świadczenia.

Dysponując w/w danymi określono średnią cenę jednostki rozliczeniowej ważoną liczbą kontraktu dla danego produktu. Ze względu na uwzględnienie z danego województwa głównych świadczeniodawców określony koszt punktu z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedla średnie wartości obserwowane dla Polski.

Uwzględniony w niniejszej analizie koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne [44].

Jednostka rozliczeniowa	Koszt jednostki rozliczeniowej (NFZ)
Punkt w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej (AOS)	9,22 PLN
Punkt w lecznictwie szpitalnym	52,00 PLN*

* uwzględniono aktualną wartość wyceny świadczeń szpitalnych w całym kraju

Szczegóły dotyczące kalkulacji średniego kosztu jednostek rozliczeniowych świadczeń medycznych uwzględnionych w opracowaniu przedstawiono arkusza „Koszty jedn.” modelu decyzyjnego.

Wycenę punktową uwzględnionych świadczeń medycznych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

Kod grupy / kod zakresu	Kod produktu	Nazwa	Wycena	Koszt	Źródło
W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5 pkt.	32,26 PLN	[102]
W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,0 pkt.	64,52 PLN	[102]
Z10	5.31.00.0000010	Wlew dożylny innej substancji leczniczej	7,0 pkt.	64,52 PLN	[102]
02.0000.079.02	5.06.00.0000902	kolonoskopia diagnostyczna	30,0 pkt.	276,53 PLN	[104]
F51	5.51.01.0006051	Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit *	153,0 pkt.	7 956,00 PLN	[100]
F52	5.51.01.0006052	Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit *	120,0 pkt.	6 240,00 PLN	[100]
F58	5.51.01.0006058	Choroby zapalne jelit	80,0 pkt.	4 160,00 PLN	[100]

Kod grupy / kod zakresu	Kod produktu	Nazwa	Wycena	Koszt	Źródło
F34	5.51.01.0006037	Średnie i endoskopowe zabiegi przewodu pokarmowego *	22,0 pkt.	1 144,00 PLN	[100]
-	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2,0 pkt.	104,00 PLN	[45]
-	5.08.07.0000003 (5.08.07.0000001)	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (hospitalizacja związana z wykonaniem programu)	9,0 pkt.	468,00 PLN	[45]
-	5.08.08.0000062	Diagnostyka w programie Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)	16 pkt.	832,00 PLN	[46]
-	Worki stomijne - limit miesięczny w przypadku ileostomii*			400,00 PLN	[111]

Średnie koszty jednostkowe leków innych niż porównywane (szczegółowo omówione w rozdziale 3.7.2) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków uwzględnionych w opracowaniu [37], [38], [39], [42]. Standardowa opieka.

Produkt / substancja	Jednostka	Koszt jednostkowy (PLN)	
		Świadczeniobiorca	NFZ
Azathioprinum	1 mg	0,0015 PLN	0,0108 PLN
Mercaptopurinum	1 opakowanie	3,2000 PLN	24,9200 PLN
Mesalazinum - tabletki	1 mg	0,0003 PLN	0,0015 PLN
Mesalazinum (czopki)	1 mg	0,0005 PLN	0,0061 PLN
Mesalazinum (zawiesina)	1 mg	0,0003 PLN	0,0050 PLN
Prednisonum	1 mg	0,0416 PLN	0,0438 PLN
Methylprednisolonum	1 mg	0,0276 PLN	0,0449 PLN
Ferrum	1 tabl.	0,3646 PLN	0,0000 PLN
Vit. D3	1 opakowanie	19,3446 PLN	0,0000 PLN
Ascorbic acid + calcium + zinc	1 tabl.	0,6867 PLN	0,0000 PLN
Ciprofloksacyna	1 tabl. 500 mg	0,6996 PLN	0,3700 PLN
Metronidazol	1 tabl. 250 mg	1,0525 PLN	0,0000 PLN
Loperamidi hydrochloridum	1 tabl. 2 mg	0,1263 PLN	0,1260 PLN

Uwzględnione w opracowaniu ceny, limity finansowania oraz kwoty refundacji NFZ i odpłatności świadczeniobiorców za leki stosowane w terapii rozpatrywanych stanów klinicznych (leków, których ceny wykorzystano do kalkulacji kosztu przedstawionego w tabeli powyżej), przedstawiono w arkuszu „Koszty jedn.” modelu decyzyjnego.

W obliczeniach kosztów jednostkowych leków refundowanych uwzględniono informacje dotyczące sprzedaży poszczególnych produktów w okresie styczeń – maj 2015 roku [41].

3.7.2. KATEGORIE KOSZTU BEZPOŚREDNIO ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

3.7.2.1. KOSZT INFLIKSYMABU

Zgodnie z wnioskowanym sposobem refundacji w analizie uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Remsima® w ramach istniejącej grupy limitowej (por. rozdział 2.1.).

[REDACTED]

W chwili obecnej wnioskowana technologia wyznacza limit finansowania w grupie limitowej „1050.3, blokery TNF – infliksymab”, co oznacza, że pozostałe produkty lecznicze infliksymabu (Remicade®, Inflectra®) nie mogą być sprzedawane po cenach wyższych niż limit finansowania wyznaczony przez cenę Remsima® [30], [37].

Przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji [30], na podstawie sugerowanego przez Wnioskodawcę sposobu refundacji, określono urzędową cenę leku i limit refundacji dla ocenianego produktu (por. tabela poniżej).

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszt opcjonalnej technologii lekowej, określony na podstawie informacji przedstawionych w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia [37], został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 20. Uwzględniony w ramach analizy podstawowej koszt jednostkowy infliksymabu stosowanego w ramach programu lekowego w istniejącej formie. Oficjalne ceny komparatorów.

Substancja czynna	Produkt, zawartość	Koszt opakowania z perspektywy NFZ	Koszt 1 mg substancji czynnej
Infliksymab, aktualnie	Inflectra [®] , 100 mg	1 508,22 PLN	15,0822 PLN
	Remicade [®] , 0,1 g	1 508,22 PLN	15,0822 PLN
	Remsima [®] , 100 mg	1 508,22 PLN	15,0822 PLN
	średnia ważona	1 508,22 PLN	15,0822 PLN

Mając na uwadze, iż rzeczywisty koszt leków stosowanych w programach lekowych w Polsce może być niższy ze względu na:

- maksymalny charakter cen i limitów leków z części B Wykazu (producent lub hurtownik ma możliwość sprzedaży leków po cenach niższych niż urzędowe),
- bezpośrednią sprzedaż producenta do szpitali (jeżeli producent nie posiada hurtowni lub statusu podmiotu prowadzącego obrót hurtowy, sprzedaż bezpośrednia nie będzie uwzględniać marży hurtowej i tym samym koszt refundacji NFZ nie będzie jej uwzględniał),
- obecność porozumień podziału ryzyka obniżających koszt jednostkowy terapii,

w ramach analizy wrażliwości koszt jednostkowy opcjonalnej technologii lekowej określono w ramach dwóch dodatkowych wariantów:

- rzeczywistego kosztu opakowania z perspektywy NFZ w 2014 roku [42];
- rzeczywistego kosztu opakowania z perspektywy NFZ w 2015 roku (dane z okresu styczeń – maj) [41].

Danych dotyczących rzeczywistego kosztu komparatora nie uwzględniono w analizie podstawowej, gdyż teoretycznie istnieje możliwość realizacji porozumień podziału ryzyka obniżających koszt terapii tylko w wybranych programach lekowych i nie istnieją wiarygodne informacje pozwalające stwierdzić, czy niższy koszt infliksymabu dotyczy również programu lekowego dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Co więcej, wnioskowany sposób refundacji dotyczy maksymalnych cen Remsima[®], a obniżenie kosztu wnioskowanej technologii lekowej w wyniku sprzedaży leku po niższej cenie przez producenta czy hurtownika, czy bezpośrednia sprzedaż leku przez producenta do szpitali również może być obserwowana w przypadku realizacji proponowanego programu lekowego dla pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Przedstawiony aspekt potwierdza analiza średniego kosztu opakowania Remsima® w okresie od stycznia do końca maja 2015 roku (koszt opakowania na poziomie 1250,59 PLN przy limicie finansowania wynoszącym 1508,22 PLN) [41].

Uwzględniony w ramach analizy wrażliwości aktualny koszt jednostkowy infliksymabu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Rzeczywisty koszt jednostkowy infliksymabu – warianty analizy wrażliwości.

Substancja czynna	Produkt, zawartość	Koszt opakowania z perspektywy NFZ	Koszt 1 mg substancji czynnej
Koszty jednostkowe z 2014 roku [42]			
Infliksymab, aktualnie	Inflectra®, 100 mg	1 208,32 PLN	12,0832 PLN
	Remicade®, 0,1 g	1 507,84 PLN	15,0784 PLN
	Remsima®, 100 mg	1 289,16 PLN	12,8916 PLN
	średnia ważona*	1 439,45 PLN	14,3945 PLN
Koszty jednostkowe z okresu sty-maj 2015 roku [41]			
Infliksymab, aktualnie	Inflectra®, 100 mg	1 210,13 PLN	12,1013 PLN
	Remicade®, 0,1 g	1 508,22 PLN	15,0822 PLN
	Remsima®, 100 mg	1 250,59 PLN	12,5059 PLN
	średnia ważona*	1 442,97 PLN	14,4297 PLN

* ważony liczbą refundowanych opakowań w danym okresie (2014 rok lub styczeń – maj 2015 roku).

Szczegółowe informacje związane z kosztami jednostkowymi analizowanych leków znajdują się w części 7. arkusza „Ustawienia” (wiersze od 155. do 162.) oraz części 1. arkusza „Listy” (wiersze od 2. do 16.).

[Redacted content]

Na uwagę zasługuje, że przy kalkulacji progowych cen zbytu netto wnioskowanej technologii pominięto obecność innych leków infliksymabu w grupie, tj. określono progowe ceny zbytu netto ocenianego leku również, jeżeli przekraczały one wysokość cen preparatów Remicade® i Inflectra®.

[Redacted content]

Podjęto powyższe działania mając na celu przedstawienie maksymalnej ceny zbytu netto każdego preparatu infliksymabu zawierającego 100 mg substancji czynnej (wyznaczenie pułapu finansowania leku infliksymabu niezależnie od preparatu).

3.7.2.2. KOSZT TOWARZYSZĄCY ANALIZOWANEGO PROGRAMU LEKOWEGO

Oceny zużycia świadczeń towarzyszących realizacji programu lekowego dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego dokonano przy uwzględnieniu wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 2 ekspertów klinicznych, a także przy uwzględnieniu częstotliwości podawania porównywanych interwencji (por. rozdziały: 2.2. i 0.).

Wyniki badania kwestionariuszowego w zakresie odbywania wizyt związanych z realizacją programu lekowego dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego przedstawiono w tabeli poniżej.

[Redacted content]

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

[Redacted content]

Na podstawie przedstawionych informacji, oraz przy uwzględnieniu częstotliwości dawkowania infliksymabu, częstotliwość odbywania „wizyt”/pobytów w szpitalu w trakcie stosowania w/w leku biologicznego została zdefiniowana jako „przy każdym podaniu leku”.

W ramach analizy wrażliwości testowano następujące scenariusze częstotliwości odbywania wizyt/pobytów w szpitalu w trakcie leczenia biologicznego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (scenariusze AW36 – AW37) – testowano „co 4 tygodnie lub przy podaniu dawki jeżeli częstsze” i „co 4 tygodnie”.

W przypadku pacjentów stosujących infliksymab wyłącznie w indukcji remisji, uwzględniono dodatkowo jedną wizytę (hospitalizacja jednodniowa) w 3. cyklu 4-tygodniowym w celu oceny skuteczności leczenia - zgodnie z opisem programu lekowego dla indukcji remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego ocena skuteczności leczenia ma nastąpić również w 12. tygodniu leczenia (w okresie, gdy pacjent nie odbywa już „wizyt”/pobytów związanych z podaniem leku) [37].

W przypadku pacjentów przyjmujących produkt Remsima® również w ramach leczenia podtrzymującego, nie uwzględniono w/w hospitalizacji, ponieważ przyjęto, że ocena skuteczności w tygodniu 14. dokonana będzie w ramach hospitalizacji związanej z podaniem pierwszej dawki leczenia podtrzymującego (przed podaniem leku) [63].

Dodatkowo, u wszystkich pacjentów uwzględniono jedną hospitalizację 3-dniową w celu kwalifikacji do programu. Zgodnie z zapisami proponowanego oraz obecnego programu lekowego dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, w ramach kwalifikacji do programu wykonywanych jest szereg badań diagnostycznych. Ekspert uczestniczący w badaniu kwestionariuszowym wskazał, że badania te rozliczane będą w ramach hospitalizacji 3-dniowej.

Przyjęto, że hospitalizacja ta będzie rozliczana jako 3 dni hospitalizacji związanej z wykonaniem programu (5.08.07.0000001) [45]. Koszt w/w hospitalizacji będzie na poziomie: 3 x 468 PLN = 1404 PLN [45]. W rzeczywistości pobyt pacjent w szpitalu w ramach kwalifikacji do programu może się odbywać w ramach katalogu grup JGP, np. w ramach hospitalizacji F58, Choroby zapalne jelit, o wycenie 80 pkt. (koszt równy 4160 PLN) i będzie znacznie wyższy niż założono w analizie.

Powyższe założenie należy uznać za konserwatywne. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego część pacjentów może przyjmować pierwszą dawkę infliksymabu w ramach hospitalizacji mającej na celu ocenę kwalifikacji pacjenta do programu lekowego. U części z tych pacjentów długi pobyt w szpitalu nie jest wymagany, gdyż wysoki stopień zaawansowania ich choroby zwiększa intensyfikację badań diagnostycznych i wszystkie parametry oceny zasadności włączenia do programu mogą już być znane. W takim przypadku dodatkowy koszt kwalifikacji może nie być obserwowany.

Opisane powyżej skrajne warianty kalkulacji kosztu kwalifikacji uwzględniono w ramach analizy wrażliwości (scenariusz AW44 pomijający dodatkowy koszt kwalifikacji do programu oraz scenariusz AW45 uwzględniający koszt kwalifikacji na poziomie kosztu grupy F58).

Przy ocenie kosztu „wizyty”/pobytu w szpitalu związanego z podaniem pacjentowi infliksymabu uwzględniono odsetek porad ambulatoryjnych (5.08.07.0000004) dla każdej interwencji oraz przyjęto jednodniową hospitalizację w przypadku wizyt rozliczanych inaczej niż w ramach świadczenia 5.08.07.0000004.

Średni koszt wizyty/pobytu w szpitalu w związku z leczeniem biologicznym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 23. Średni koszt „wizyty”/pobytu w szpitalu w związku z leczeniem biologicznym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Interwencja	Odsetek 5.08.07.0000004	Odsetek 5.08.07.0000003	Koszt „wizyty”
Infliksymab	0%	100%	468,00 PLN

W opracowaniu uwzględniono również koszt diagnostyki w programie obliczony na podstawie aktualnego kosztu diagnostyki dla programu lekowego "Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)", który wynosi 16 pkt., tj. 832 PLN [46].

Założono, że w/w koszt odpowiada 12-tygodniom leczenia w ramach indukcji i na tej podstawie przyjęto koszt diagnostyki w cyklu 4-tygodniowym, który wyniósł 277,33 PLN (koszt dla 13 cykli leczenia w programie, czyli roku równy 3605,33 PLN, co odpowiada 69,33 punktom).

Ekspert 1. uczestniczący w badaniu kwestionariuszowym potwierdził zasadność przyjęcia powyższego kosztu, natomiast Ekspert 2. wskazał koszt nieco niższy, na poziomie równym kosztom diagnostyki w programie leczenia choroby Crohna, tj. 54 pkt. dla okresu 12-miesięcznego (2808 PLN) [46].

Założono, że rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych, jak i pozostałe działania niepożądane związane z leczeniem biologicznym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego nie będą generować dodatkowego kosztu dla NFZ czy świadczeniobiorcy. Jest to zgodne z opinią ekspertów klinicznych (por. rozdział 2.5.) jak i wynikami oceny bezpieczeństwa stosowania porównywanych interwencji przedstawionymi w Analizie klinicznej [40].

Szczegółowe informacje związane z kosztami realizacji programu lekowego dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego znajdują się w części 8. arkusza „Ustawienia”.

3.7.3. KOSZT DODATKOWEJ OPIEKI NAD PACJENTEM Z ANALIZOWANEJ POPULACJI

Nie są dostępne opublikowane informacje na temat dodatkowego kosztu opieki nad pacjentami z analizowanej populacji.

Mając powyższe na uwadze, oceny dodatkowego kosztu opieki nad pacjentami z analizowanej populacji dokonano w ramach badania ankietowego (por. rozdział 12.1.).

Ekspertów poproszono o wskazanie świadczeń medycznych rozliczanych wśród pacjentów: w trakcie stosowania leków biologicznych w programie (A); po zakończeniu skutecznego leczenia biologicznego (B), w przypadku braku możliwości stosowania leków biologicznych (C; np. pacjent wykluczony z programu ze względu na brak odpowiedzi, nietolerancję leków biologicznych), po zabiegu ileostomii (D1), po zabiegu proktokolektomii odtwórczej (ang. *ileal pouch anal anastomosis*, IPAA) (D2).

Zapytano również o średni koszt zabiegu chirurgicznego oraz średni koszt leczenia komplikacji po zabiegu (w zależności od zabiegu - ileostomia, IPAA) wśród pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Powyższego podziału na grupy pacjentów dokonano w celu ułatwienia ekspertom oszacowania kosztów (zmniejszenie liczby hipotetycznych pacjentów, wobec których dokonywano oceny zużycia zasobów). Nie dokonano podziału na stopień zaawansowania choroby, ponieważ uznano, że koszty w

większej mierze zależą od etapu terapii niż od stopnia zaawansowania choroby. Przykładowo, leczenie biologiczne z dużym prawdopodobieństwem będzie takie samo wśród pacjentów z remisją kliniczną oraz odpowiedzią bez remisji, tym samym koszty generowane przez tych pacjentów będą również zbliżone, niezależne od stopnia aktywności choroby, ale zależne od etapu terapii (w trakcie leczenia biologicznego).

Szczegółowe informacje na temat wskazywanych zasobów zamieszczono w arkuszu „Badanie kwestionariuszowe” modelu decyzyjnego. Poniżej przedstawiono podsumowanie.

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

Na przedstawione powyżej koszty, w zależności od etapu leczenia, składają się następujące procedury medyczne, wyroby medyczne i/lub farmakoterapia:

- w trakcie leczenia biologicznego: kolonoskopia, azatiopryna, merkaptopuryna, mesalazyna, witamina D, wapno, żelazo, hospitalizacja w razie nawrotu;

- po zakończonym leczeniu biologicznym: kolonoskopia, azatiopryna, merkaptopuryna, mesalazyna, wizyta w poradni specjalistycznej - gastrologicznej, wizyta w poradni lekarza rodzinnego, badania laboratoryjne w ramach wizyty w poradni, hospitalizacja w razie nawrotu;
- przy braku możliwości zastosowania leków biologicznych: azatiopryna, hospitalizacja z powodu zaostrzenia/nawrotu, wizyta w poradni specjalistycznej - gastrologicznej, wizyta w poradni lekarza rodzinnego, steroidoterapia, kolonoskopia;
- po zabiegu: worki stomijne, wizyty w poradni specjalistycznej - stomijnej, gastrologicznej lub chirurgicznej wraz z badaniami laboratoryjnymi, wizyty w poradni lekarza rodzinnego, sigmoidoskopia, antybiotykoterapia, mesalazyna, rektoskopia.

Przedstawione powyżej średnie wartości poszczególnych kategorii kosztu zostały wykorzystane w ramach analizy podstawowej; w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dolną i górną granicę przedziału ufności dla wyników badania kwestionariuszowego, określoną przy uwzględnieniu rozkładu gamma dla kategorii kosztowych wobec których uzyskano odpowiedzi od obu ekspertów. W przypadku kategorii kosztu określonego na podstawie opinii jednego eksperta w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze pomijające dane kategorie kosztu.

Przy ocenie kosztu stanu „Zabieg chirurgiczny” uwzględniono wyniki badania kwestionariuszowego dotyczące kosztu oraz koszt leczenia opieki po zabiegu w okresie poza hospitalizacją. Okres pobytu pacjenta w szpitalu w trakcie zabiegu kolektomii ustalono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego (zidentyfikowane JGP i odsetki ich wykorzystania) oraz przy uwzględnieniu median okresu pobytu pacjenta w szpitalu w ramach grup F51 (11 dni) i F52 (6 dni) w 2014 roku [105].

Uwzględniono również kilku etapowe procedury zabiegu chirurgicznego o ile zostały wskazane przez eksperta.

Ustalono, że wypadkowy okres pobytu pacjenta w szpitalu w stanie „Zabieg” chirurgiczny wynosi 14,32 dnia (por. arkusz „Badanie kwestionariuszowe”).

Szczegółowe informacje związane z kosztami dodatkowej opieki znajdują się w części 8. arkusza „Ustawienia” oraz w arkuszu „Badanie kwestionariuszowe”.

3.8. DYSKONTOWANIE

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok (por. rozdział 3.3.) w ramach analizy kosztów-efektywności uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia, lat życia z remisją

kliniczną, lat życia po kolektomii i lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3].

W ramach analizy minimalizacji kosztów uwzględniono wyłącznie dyskontowanie kosztów dla horyzontu czasowego przekraczającego 1 rok, tj. dla horyzontu czasowego uwzględniającego aktywne podawanie infliksymabu w ramach indukcji, w rocznych odstępach czasowych pomiędzy kolejnymi włączeniami do programu (por. rozdział 3.5.).

W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości dla analizy kosztów-efektywności uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych oraz
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów [1].

Każdego cyklu horyzontu czasowego analizy kosztów-efektywności punkty końcowe modelu ekonomicznego korygowano w oparciu o czynnik:

$$\frac{1}{(1+r)^{\max(0,t-13+1)}}$$

gdzie r to stopa dyskontowa w cyklu, a t to czas (w cyklach), jaki upłynął od punktu początkowego analizy (przy punkcie początkowym analizy określonym, jako cykl 0).

Wskazana formuła zakłada brak dyskontowania w pierwszych 13 cyklach, co oznacza przyjęcie dyskontowania przyszłych kosztów/efektów do 1. roku okresu obserwacji w modelu (brak dyskontowania w pierwszym roku analizy kosztów-efektywności).

3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

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

Przeprowadzono jedno-, wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji, niepewność strukturalną modelu oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

3.9.1. DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości mając na celu sprawdzenie zakresu zmian wyników modelu w odniesieniu do zmiany poszczególnych parametrów modelu i sprawdzenie, czy wyniki modelu są wrażliwe na różnice w wartości poszczególnych parametrów.

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono systematycznie zmieniając jeden parametr (jedną grupę parametrów) modelu pozostawiając wszystkie pozostałe bez zmian.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiającą określenie 95% CI.

Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości (w tym analizy wartości skrajnych i analizy testującej opcjonalne założenia do przyjętych w analizie podstawowej) zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Nr	Parametry	Wartość	Opis
AW1	Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów, odpowiednio:	0% i 0%	Scenariusze wysokości stóp dyskontowych zgodne z Wytycznymi AOTMiT [1]; por. rozdział 3.8.
AW2		5% i 5%	
AW3		5% i 0%	
AW4	Horyzont czasowy analizy ekonomicznej na poziomie około:	1 roku	Por. rozdział 3.3.
AW5		2 lat	
AW6		5 lat	
AW7		maksymalny techniczny	
AW8	Wyjściowa charakterystyka pacjentów z analizowanej populacji	Na podstawie charakterystyki pacjentów włączanych do badań klinicznych	Por. rozdział 2.4.
AW9		Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego	
AW10	Średnia masa ciała pacjenta:	dolna granica 95% CI	
AW11		górną granicą 95% CI	
AW12	Wejściowy wiek pacjenta	dolna granica 95% CI	
AW13		górną granicą 95% CI	
AW14	Odsetek kobiet	dolna granica 95% CI	
AW15		górną granicą 95% CI	
AW16	Wykorzystany zestaw danych dotyczących użyteczności	Wariant analizy podstawowej (zaproponowany przez NICE [65], [66], na podstawie [69], [70])	Por. rozdział 3.6.3.
AW17		Na podstawie założeń modelu przedłożonego NICE [65], [66]	
AW18		Na podstawie wyników badań [70], [73]	
AW19		Na podstawie wyników badań [70], [71], przy uwzględnieniu redukcji QoL wynikających z komplikacji sugerowanej przez [65], [66]	
AW20	Prawdopodobieństwo odpowiedzi po zastosowaniu infliksymabu w indukcji	dolna granica 95% CI	Por. rozdział 3.6.1.
AW21		górną granicą 95% CI	

Nr	Parametry	Wartość	Opis
AW22	Utrzymanie remisji - OR, Infliksymb vs. placebo	dolna granica 95% CrI	
AW23		górną granicą 95% CrI	
AW24	HR zabiegu chirurgicznego w trakcie leczenia biologicznego	na podstawie [74]	
AW25		na podstawie [81]	
AW26	Prawdopodobieństwo dyskontynuacji z powodu działań niepożądanych w cyklu 4-tygodniowym	dolna granica 95% CI	Por. rozdział 3.6.2.
AW27		górną granicą 95% CI	
AW28	Odsetek remisji klinicznych wśród odpowiadających na leczenie	dolna granica 95% CrI	Por. rozdział 3.6.1.
AW29		górną granicą 95% CrI	
AW30	Prawdopodobieństwo nawrotu w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia biologicznego	dolna granica 95% CrI	Por. rozdział 3.6.1.
AW31		górną granicą 95% CrI	
AW32	Prawdopodobieństwo sukcesu terapeutycznego u osób z remisją kliniczną, w cyklu	dolna granica 95% CrI	Por. rozdział 3.5.2.1.
AW33		górną granicą 95% CrI	
AW34	Rzeczywisty koszt jednostkowy uwzględnionych leków biologicznych	Ceny jednostkowe w 2014 roku [42]	Por. rozdział 3.7.2.1.
AW35		Ceny jednostkowe w 2015 roku [41]	
AW36	Częstotliwość odbywania wizyt w trakcie zastosowania infliksymbu	"co 4 tygodnie lub przy podaniu dawki jeżeli częstsze"	Por. rozdział 3.7.2.2.
AW37		"co 4 tygodnie"	
AW38	Brak możliwości przeprowadzenia ponownego zabiegu chirurgicznego u pacjentów z grupy stanów "Po zabiegu", zgodnie z [65], [66]		Por. rozdział 3.6.1.
AW39	Brak możliwości ponownego włączenia do programu		
AW40	Brak możliwości ponownego włączenia do programu i horyzont czasowy ustalony na poziomie 1 roku - wariant najbardziej odzwierciedlający warunki badania klinicznego z tą różnicą, że nieuwzględniono podawania infliksymbu u pacjentów nieodpowiadających		Por. rozdział 3.3. oraz 3.6.1.
AW41	HR wystąpienia zgonu wśród pacjentów z chorobą WZJG	dolna granica 95% CI	Por. rozdział 0.
AW42		górną granicą 95% CI	
AW43	Brak dodatkowej "wizyty" w związku z oceną skuteczności w ramach stosowania infliksymbu wyłącznie w indukcyjnej (opcjonalna technologia)		Por. rozdział 3.7.2.2
AW44	Pomiń koszt kwalifikacji do programu lekowego		
AW45	Koszt kwalifikacji na poziomie kosztu świadczenia F58		
AW46	Koszt opieki nad pacjentem w cyklu (pacjenci A, B, C i D) - perspektywa NFZ	dolna granica 95% CI	Por. rozdział 3.7.3.
AW47		górną granicą 95% CI	
AW48	Pomiń koszt zabiegu z obydwu perspektyw ekonomicznych		
AW49	Pomiń koszt dodatkowy komplikacji po zabiegu z obydwu perspektyw ekonomicznych		
AW50	Koszt opieki nad pacjentem w cyklu (pacjenci A, B, C i D) - perspektywa świadczeniobiorcy	dolna granica 95% CI	
AW51		górną granicą 95% CI	

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości znajdują się w arkuszu „DSA”.

W przypadku analizy minimalizacji kosztów analizę wrażliwości przeprowadzono wyłącznie dla: stopy dyskontowej dla kosztów równej 0% oraz rzeczywistych kosztów infliksymbu w 2015 roku (por. rozdział 3.7.2.1.).

3.9.2. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) w celu zbadania wpływu zmienności wszystkich parametrów modelowania na wyniki analizy ekonomicznej.

PSA przeprowadzono przy uwzględnieniu założeń odnoszących się do zakresu zmienności analizowanych parametrów określonych na podstawie zdefiniowanego w rozdziale 0 zakresu zmienności (uwzględniono 95% CI na podstawie którego określono błąd standardowy wykorzystany przy parametryzacji rozkładów prawdopodobieństwa).

Wszystkie założenia probabilistycznej analizy wrażliwości dostępne są z poziomu modelu w arkuszu „Ustawienia” i arkuszu „Model”. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości znajdują się w arkuszu „PSA”.

3.10. WYKAZ ZAŁOŻEŃ ANALIZY EKONOMICZNEJ I OPIS FUNKCJONOWANIA MODELU DECZYJNEGO

W analizie przyjęto pewne założenia umożliwiające przeprowadzenie modelowania w sytuacji braku innych danych lub w przypadku, gdy ograniczenia dostępnych danych istotnie wpływały na zakres i elastyczność modelowanego przebiegu choroby.

Do najważniejszych założeń analizy kosztów-efektywności zaliczono (szczegóły na temat każdego założenia zostały przedstawione w rozdziałach 3.5.-3.7.):

- brak wpływu historii leczenia pacjenta (wyników zdrowotnych poprzedniego kursu leczenia w programie) na prawdopodobieństwo odpowiedzi – założenie związane z wyborem modelu Markowa i brakiem informacji umożliwiających przeprowadzenie bardziej złożonego modelowania (w praktyce może być obserwowany większy efekt terapeutyczny wśród pacjentów, u których poprzedni kurs terapii w programie zakończył się sukcesem – remisją lub co najmniej zadowalającą odpowiedzią w maksymalnym okresie nieprzerwanego leczenia);
- modelowanie odpowiedzi na leczenie i dyskontynuacji z powodu działań niepożądanych przeprowadzono niezależnie uwzględniając dwa nieskorelowane ze sobą efekty stosowanych leków (dla pełnej populacji ITT są to dwa efekty wykluczające się, gdyż z reguły autorzy badań, pacjentów utraconych z obserwacji traktują jako pacjentów bez odpowiedzi, tj. w ramach kalkulacji n/N gdzie n – to liczba pacjentów z odpowiedzią a N – to liczba pacjentów z populacji zgodnej z intencją leczenia, ITT);

- modelowanie leczenia w programie zostało przeprowadzone przy braku długookresowych informacji dotyczących wyników zdrowotnych analizowanych leków stosowanych w schemacie „przerywanym” przy uwzględnieniu kryteriów dyskontynuacji i ponownego zastosowania leku w programie charakterystycznych dla warunków polskich (wykorzystano niepełne, opublikowane informacje częściowo zbieżne z definicją zdarzeń w proponowanym programie lekowym – dane te zostały zatwierdzone przez ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym, niemniej jednak nie ma jednoznacznego potwierdzenia, że odzwierciedlają one wyniki leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego obserwowane w praktyce klinicznej w Polsce; przykład: sukces terapeutyczny – tzw. „głęboka” remisja);
- modelowano dodatkowy efekt kliniczny analizowanych leków w okresie ich stosowania (po 4 tygodniach leczenia)– tym samym zakładano, że korzystny wpływ leczenia utrzyma się przez okres nie dłuższy niż okres ekspozycji na dany lek;
- założono możliwość wystąpienia odpowiedzi na leczenie/remisji również u pacjentów z analizowanej populacji, leczonych standardowo (brak leczenia biologicznego), co może nie odzwierciedlać praktyki klinicznej, gdyż są to pacjenci, u których poprzednie próby standardowej terapii nie przyniosły oczekiwanych efektów;
- nie uwzględniono możliwości oceny skuteczności leczenia i kwalifikacji do dalszego leczenia już po pierwszej dawce podanej w ramach indukcji (możliwość wskazana przez jednego eksperta, ale dotycząca znikomego odsetka pacjentów) - przyjęto, że ocena skuteczności leczenia dokonywana będzie po 3 dawkach infliksymabu w obydwu porównywanych grupach pacjentów;
- nie uwzględniono bezpośredniego i pośredniego wpływu analizowanych leków na ryzyko zgonu;
- ze względu na brak indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych czy rejestrów, przy ocenie wyników użyteczności poczyniono szereg założeń, przyjmując m.in., że wzrost wag użyteczności nie zależy od schematu podawania infliksymabu tylko charakteru odpowiedzi na leczenie (stopnia zaawansowania choroby);
- w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie było możliwości założenia korelacji poszczególnych parametrów modelu – uwzględniono niezależne rozkłady prawdopodobieństwa większości parametrów;
- w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła danych oraz opinie ekspertów w przypadku braku opublikowanych źródeł informacji w danym zakresie.

Model decyzyjny został dołączony do niniejszego opracowania. Model umożliwia modyfikację podstawowych założeń i danych wejściowych analizy ekonomicznej w arkuszu „Ustawienia”. Użytkownik może wprowadzać własne wartości do zdefiniowanych w modelu komórek niezależnie od tego czy znajduje się w nich formuła czy stała wartość.

Model w czasie rzeczywistym (po zmianie założeń/danych wejściowych ulega automatycznemu aktualizowaniu, tj. wyświetla wyniki w arkuszu „Wyniki CEA” z uwzględnieniem zmian) tylko dla jednego leku biologicznego (Remsima® w indukcji i leczeniu podtrzymującym) w ramach analizy kosztów-efektywności, ale dla wszystkich interwencji w ramach analizy minimalizacji kosztów (arkusz „Wyniki CMA”).

Po zmianie jakichkolwiek ustawień modelu należy zaktualizować wyniki analizy kosztów-efektywności (arkusz "Wyniki CEA") poprzez uruchomienie odpowiedniego makra przyciskami „GENERUJ WYNIKI DLA WSZYSTKICH INTERWENCJI”.

Niemniej jednak wszystkie pozostałe procedury analizy wrażliwości udostępnione w modelu dokonują oceny wyników dla wszystkich analizowanych interwencji.

Przycisk w górnym prawym rogu każdego arkusza umożliwia powrót do ustawień początkowych modelu (przycisk „Resetuj ustawienia”).

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

4.1.1. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

Wyniki analizy minimalizacji kosztów leków biologicznych stosowanych w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Uwzględniono 100% adherencję pacjentów do zalecanego schematu dawkowania poszczególnych leków przez cały zdefiniowany okres aktywnego leczenia w programie.

Wyniki przedstawiono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego, ponieważ świadczeniobiorca nie uczestniczy w kosztach analizowanych leków (taki sam koszt leku z perspektywy wspólnej) dla roku aktywnego leczenia w programie.

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

4.1.2. ANALIZA KOSZTÓW-EFEKTYWNOŚCI

Wyniki analizy kosztów-efektywności stosowania porównywanych technologii lekowych w horyzoncie trwania życia przedstawiono w tabeli poniżej.

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

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

4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

4.2.1. DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

4.2.1.1. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów leków biologicznych przedstawiono w tabelach poniżej.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

4.2.1.2. ANALIZA KOSZTÓW-EFEKTYWNOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości dotyczące kosztów całkowitych z danej perspektywy ekonomicznej, lat życia skorygowanych o jakość, różnicy w kosztach całkowitych z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych, wysokości inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia [3] przedstawiono w arkuszu „DSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania (zmiana wariantu dotyczącego RSS wymaga ponownego przeprowadzenia analizy wrażliwości).

Ze względu na obszerność wymaganych wyników analizy wrażliwości nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

[Redacted text block]

[Redacted text block with yellow highlights]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

4.2.2. **PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI**

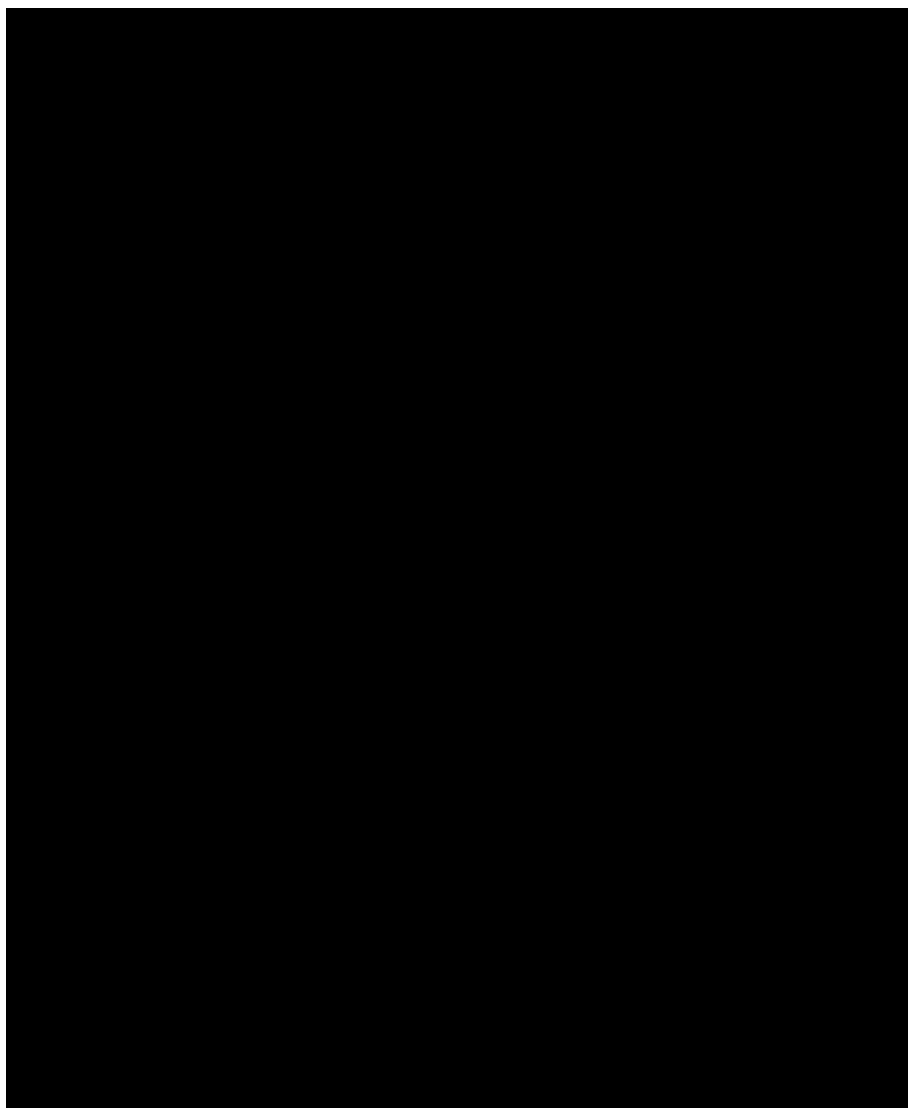
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dotyczące zakresu zmienności wszystkich wyników analizy podstawowej przedstawiono w arkuszu „PSA” modelu decyzyjnego.

Ze względu na obszerność wymaganych wyników nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line with yellow highlights]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zakres zmienności wyników analizy podstawowej przedstawiono w arkuszu „PSA” modelu decyzyjnego (zmiana wariantu dotyczącego RSS wymaga ponownego przeprowadzenia symulacji).

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (por. rozdział 6.2.). Model został zaprojektowany mając na celu wyeliminowanie większości ograniczeń dostępnych modeli ekonomicznych, ale również przy uwzględnieniu praktyki klinicznej leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w Polsce oraz wymagań stawianym analizom ekonomicznym w warunkach polskich.

Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat długookresowych wyników zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu (dostępne dane dotyczyły okresu do 54 tygodni, co odpowiada jednemu cyklowi leczenia w programie, podczas gdy pacjent w praktyce klinicznej może kilkakrotnie w trakcie trwania choroby zostać włączony do programu) i przy braku badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z opcjonalną technologią refundowaną – por. rozdziały: 2.5. i 3.6. niniejszego opracowania.

Do najważniejszych ograniczeń modelowania należy zaliczyć dostępność informacji na temat efektów stosowania leków biologicznych zgodnie ze schematem dostępnym w Polsce (schemat „przerywany” leczenia, ścisłe kryteria kontynuacji i ponownego włączenia pacjenta do programu lekowego lub schemat uwzględniający stosowanie infliksymabu wyłącznie w indukcji remisji, kilkakrotnie w trakcie trwania choroby) i zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach praktyki klinicznej w Polsce. Przy braku innych wiarygodnych źródeł informacji w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła, których ograniczenia wymagały przyjęcia pewnych założeń (por. rozdziały 3.5.-3.7.). Dostępne dane poddano walidacji w ramach badania kwestionariuszowego. W przypadku braku opublikowanych informacji uwzględniono opinie ekspertów klinicznych.

Do ograniczeń związanych z przyjętymi uproszczeniami przebiegu leczenia pacjentów z analizowanej populacji zaliczono:

- odpowiedź na leczenie indukcyjne oceniana była po trzech dawkach infliksymabu - nie uwzględniono możliwości dokonania wcześniejszej oceny skuteczności (np. po pierwszej lub drugiej dawce leku), pomimo że jeden ekspert wskazał teoretycznie na taką możliwość u niewielkiego odsetka pacjentów (pacjenci z ciężką, steroidooporną postacią choroby, u których ryzyko operacji jest bardzo duże);
- w modelu przyjęto, że wszyscy pacjenci w stanie "Postać umiarkowana do ciężkiej" nie odpowiadają na leczenie pomimo, że teoretycznie pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby mogą cechować się odpowiedzią na leczenie definiowaną z uwzględnieniem względnego obniżenia wejściowej aktywności choroby;
- ze względu na brak doniesień dotyczących nawrotu choroby po zaprzestaniu leczenia biologicznego w okresie powyżej 12. miesiąca od zakończenia leczenia [68], po 13. cyklu od zakończenia leczenia biologicznego (po 12. miesiącu) uwzględniono ryzyko nawrotu na poziomie jak w przypadku naturalnego przebiegu choroby; powyższe założenie przyjęto pomimo stwierdzenia, że określone w ramach przeglądu systematycznego [68] ryzyko nawrotu choroby w pierwszych 12 miesiącach po zaprzestaniu leczenia biologicznego jest ponad 6-krotnie wyższe niż wskazują obliczenia dla naturalnego przebiegu choroby;

- na podstawie wyników przeglądu [68], [69] nie zidentyfikowano źródeł informacji odnoszących się do wpływu długości okresu podawania leku biologicznego na ryzyko nawrotu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego po zaprzestaniu tego leczenia i tym samym założono, że niezależnie od długości stosowania leku biologicznego w programie ryzyko nawrotu choroby po zakończeniu tego leczenia będzie takie samo; powyższe założenie nie zostało potwierdzone przez ekspertów klinicznych, którzy sugerowali, że przedłużenie leczenia biologicznego w programie, w praktyce klinicznej może być związane z wydłużeniem czasu do nawrotu choroby u wszystkich pacjentów;
- z uwagi na brak wiarygodnych informacji dotyczących efektów klinicznych kolejnych cykli leczenia biologicznego przyjęto, że iloraz szans (OR) wystąpienia odpowiedzi przy kolejnym cyklu leczenia biologicznego (kolejne włączenie do programu) w odniesieniu do pierwszego cyklu leczenia wyniesie 1 (będzie taki sam jak w przypadku pacjentów po raz pierwszy włączanych do programu);
- wykorzystane informacje dotyczące naturalnego przebiegu choroby prawdopodobnie pochodziły od pacjentów o niższym stopniu zaawansowania choroby niż w analizowanej populacji; pacjenci uczestniczący w badaniu naturalnego przebiegu choroby [58] obserwowani byli przez 10 lat od momentu diagnozy choroby, przy czym żaden z tych pacjentów nie przyjmował infliksymabu, a u niektórych stosowano wyłącznie dożylną cyklosporynę.

W analizie podstawowej uwzględniono maksymalne koszty jednostkowe porównywanych interwencji co było uwarunkowane brakiem w pełni wiarygodnych informacji na temat rzeczywistych kosztów terapii w analizowanym programie i charakterem wnioskowanego sposobu refundacji (ceny o charakterze maksymalnym). Uwzględnienie dostępnych informacji na temat średniego kosztu jednostkowego analizowanych leków (dla wszystkich wskazań) nie spowodowało zmiany wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej.

Wszystkie pozostałe założenia przedstawione w rozdziale 3.10. można zakwalifikować do grona ograniczeń przeprowadzonego modelowania.

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki

symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych (również w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach poszczególnych symulacji przy progu wynoszącym 0,05 – wyniki testowane przy różnych wartościach początkowych generatora liczb pseudolosowych zdefiniowanych w wierszu 45. procedury przeprowadzającej PSA).

6.2. OCENA KONWERGENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

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

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), ISPOR Scientific Presentation Database (http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [43], Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI (www.dimdi.de) oraz portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym m.in.:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania,
- *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy,
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia,
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja,
- *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia,
- *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia,
- *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA itd., zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i

wsp. [2]) zastosowania infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego; uwzględniono publikacje pełnotekstowe, abstrakty konferencyjnych oraz oceny technologii medycznych (pełne raporty lub streszczenia raportów),

- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej (np. łuszczykowe zapalenia stawów, łuszczyca, choroba Crohna),
- analizy ekonomiczne nieoceniające infliksymabu,
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję, wskazanie oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna, również jako części raportu oceny technologii lekowej).

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

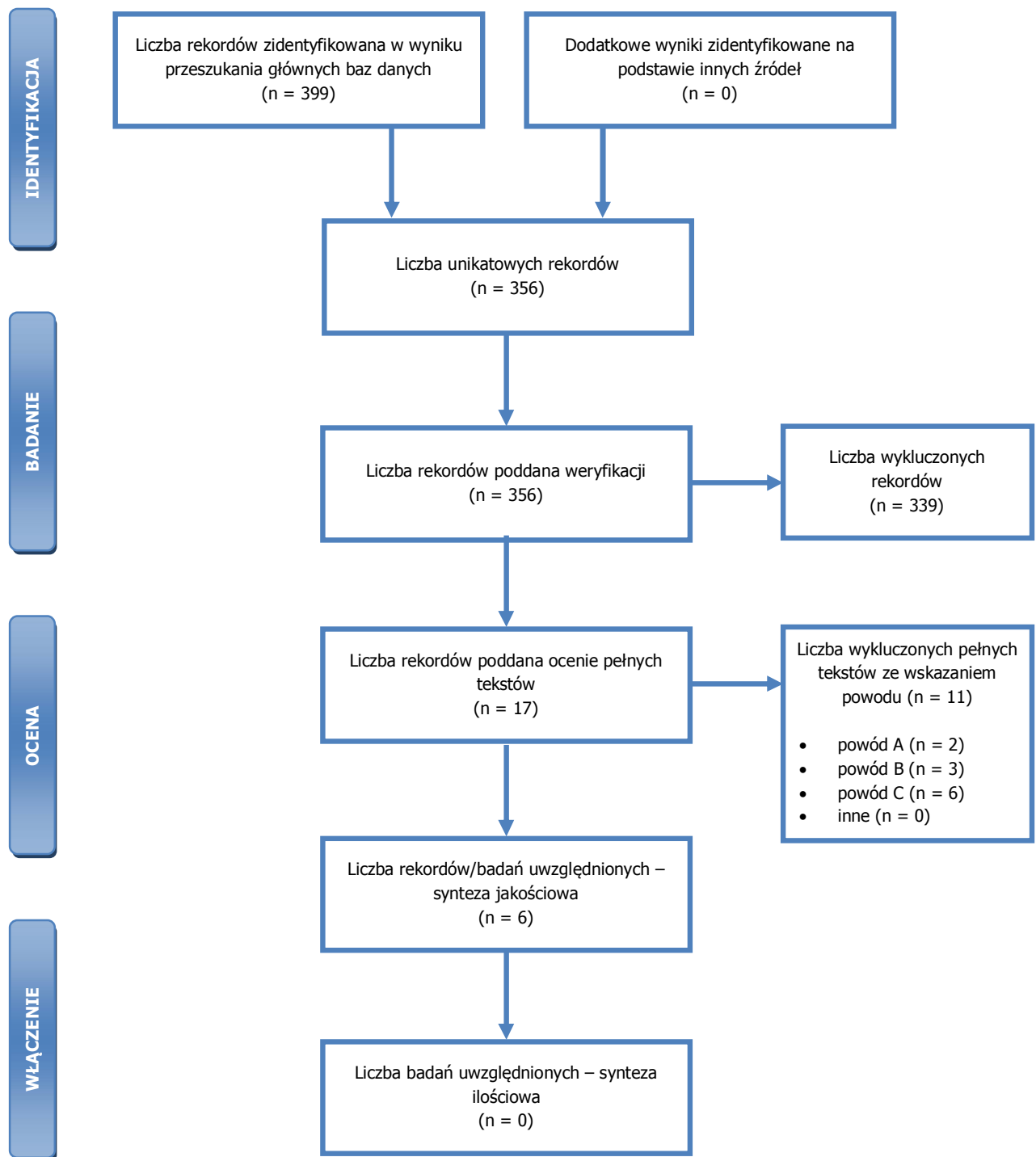
Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

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

Tabela 35. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 22.09.2015).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD (do 1 stycznia 2015)	MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE)
#1	Interwencja (<i>infliximab OR remicade OR remsima OR inflectra</i>)	285	10 335	32 799
#2	Wskazanie <i>ulcerative and (colitis or disease)</i>	256	74 710	54 516
#3	Punkty końcowe / typ badania (<i>cost AND (effectiveness OR benefit OR efficacy OR utility OR comparison OR consequence OR of-illness OR minimization)) OR (economic AND (evaluation OR assessment OR analysis)) OR hta OR (health technology assessment)</i>)	-	358 453	353 419
#3	#1 AND #2 AND #3	35	58	309
Suma rekordów		35 + 58 + 309 = 402		
Liczba unikatowych rekordów:		24 + 26 + 308 = 358		
Dodatkowe źródła informacji*:		0		
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		24 + 26 + 308 + 0 = 358		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		24 + 26 + 308 + 0 = 358		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		3 + 2 + 12 + 0 = 17		
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:	3 + 1 + 7 + 0 = 11		
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):	2		
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo opracowania wtórnego nie wnoszącego dodatkowych informacji (powód B):	3		
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):	6		
Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		0 + 1 + 5 + 0 = 6		

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library*, <http://www.nets.nih.ac.uk/programmes/hta>



Rysunek 6. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeglądu zidentyfikowano 356 unikatowych rekordów. Po weryfikacji na podstawie streszczeń/opisów do oceny pełnych tekstów zakwalifikowano 17 rekordów. W ramach oceny pełnych

tekstów odrzucono 11 rekordów, ze względu na odrębną interwencję (2 rekordy), odrębny typ badania/ punkt końcowy (3 rekordy), odrębną populację/wskazanie(6 rekordów).

Żadna z odnalezionych analiz nie odnosiła się do porównania terapii 12-tygodniowej z terapią 12-miesięczną infliksymabem. W związku z powyższym przedstawiono wyniki analiz dla porównania terapii infliksymabem ze standardową opieką w ramach leczenia podtrzymującego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Informacje na temat badań włączonych do analizy konwergencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Wyniki przeglądu systematycznego badań ekonomicznych.

Badanie	Podstawowe zagadnienia dotyczące metodologii	Wyniki / wnioski***
Tsai 2008 [113]	<ul style="list-style-type: none"> analiza kosztów-użyteczności, porównanie: infliksymab, standardowa opieka (immunomodulatory i/lub kortykosteroidy) populacja: pacjenci z umiarkowaną do ciężką postacią WZJG perspektywa płatnika publicznego, Wielka Brytania horyzont: 10 lat 	<p><u>Kontynuacja IFX u pacjentów odpowiadających</u> ICUR = 27 424 GBP QALYG = 0,753</p> <p><u>Kontynuacja IFX u pacjentów z remisją</u> ICUR = 19 696 GBP QALYG = 0,387</p>
Ung 2014 [114]	<ul style="list-style-type: none"> analiza kosztów-użyteczności, porównanie: infliksymab, standardowa opieka populacja: pacjenci z umiarkowaną do umiarkowanie ciężką postacią WZJG perspektywa płatnika publicznego, Kanada horyzont: 5 oraz 10 lat 	<p><u>Dane kliniczne z badań RCT</u> QALYG = 0,08 (10 lat) ICUR 5 lat = 126 000 USD ICUR 10 lat = 152 000 USD</p> <p><u>Dane kliniczne z praktyki klinicznej (real-life studies)</u> ICUR 5 lat = 71 000 USD ICUR 10 lat = 88 000 USD</p>
Hyde 2009 Raport HTA, opis modelu Wnioskodawcy [115]	<ul style="list-style-type: none"> analiza kosztów-użyteczności, porównanie: infliksymab, standardowa opieka populacja: pacjenci z umiarkowaną do ciężką postacią WZJG perspektywa płatnika publicznego, Wielka Brytania horyzont: 10 lat 	<p><u>Kontynuacja IFX u pacjentów odpowiadających z remisją lub u pacjentów odpowiadających w stadium łagodnym</u> ICUR = 33 866 GBP</p> <p><u>Kontynuacja IFX u pacjentów odpowiadających z remisją</u> ICUR = 25 044 GBP</p>
Monfared [117] (abstrakt)	<ul style="list-style-type: none"> analiza kosztów-użyteczności, porównanie: infliksymab, standardowa opieka (immunomodulatory i/lub kortykosteroidy) populacja: pacjenci z umiarkowaną do ciężką postacią WZJG perspektywa płatnika publicznego, Kanada horyzont: 5 lat 	<p><u>Kontynuacja IFX u pacjentów odpowiadających</u> ICUR = 61 886 USD QALYG = 0,47</p> <p><u>Kontynuacja IFX u pacjentów z remisją</u> ICUR = 45 145 USD QALYG = 0,31</p>
Odes 2012 [116] (abstrakt)	<ul style="list-style-type: none"> analiza kosztów-użyteczności, porównanie: infliksymab (podtrzymanie), standardowa opieka populacja: pacjenci z WZJG perspektywa płatnika publicznego horyzont: 10 lat 	<p><u>Standardowa opieka:</u> QALY = 7,3339 Koszt = €12 967</p> <p><u>IFX podtrzymanie:</u> QALY = 7,6362 Koszt = €24 279 ICUR = €37 417</p>

Badanie	Podstawowe zagadnienia dotyczące metodologii	Wyniki / wnioski***
<p>Ung [118] (abstrakt)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • analiza kosztów-użyteczności, • porównanie: infliksymab, standardowa opieka • populacja: pacjenci z umiarkowaną do umiarkowanie ciężką postacią WZJG • perspektywa płatnika publicznego, Kanada • horyzont: 5 oraz 10 lat 	<p>ICUR 5 lat = 52 600 CAD ICUR 10 lat = 80 600 CAD</p>

WZJG - wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Zidentyfikowano 6 analiz ekonomicznych odnoszących się do porównania stosowania infliksymabu względem standardowej terapii w leczeniu podtrzymującym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Nie odnaleziono analiz dla porównania stosowania infliksymabu w okresie 12 miesięcy (indukcja remisji oraz leczenie podtrzymujące) względem infliksymabu stosowanego przez 12 tygodni w ramach samej indukcji remisji. Z uwagi na różne założenie przedstawionych analiz oraz niniejszej analizy, nie przeprowadzono oceny zbieżności wyników w zakresie porównania kosztów i wyników zdrowotnych.

Zidentyfikowane analizy w większości nie uwzględniały podawania infliksymabu w ramach indukcji remisji z standardowym leczeniem podtrzymującym w grupie kontrolnej, a jedynie standardową opiekę na obydwu etapach leczenia (indukcja i podtrzymanie), w związku z powyższym porównanie ich wyników z wynikami niniejszej analizy nie było możliwe. Co więcej, we wszystkich zidentyfikowanych analizach założono podawanie infliksymabu w sposób ciągły, bez ograniczeń czasowych u pacjentów odpowiadających i/lub osiągających remisję.

Najbliższe do założeń niniejszej analizy jest badanie [113] porównujące standardową opiekę z leczeniem podtrzymującym infliksymabem przeprowadzonym wśród pacjentów odpowiadających. Niemniej jednak założenia w/w analizy uwzględniają nieograniczone czasowo stosowanie infliksymabu do końca horyzontu czasowego ustalonego na poziomie 10 lat, co praktycznie uniemożliwia wiarygodną walidację konwergencji niniejszej analizy z badaniem [113].

Podobne założenia przyjęto w ramach analizy [115], w której porównano stosowanie infliksymabu ze standardową opieką. Przyjęto dwie strategie podawania infliksymabu: (A) w sposób ciągły przez 10 lat (do końca horyzontu czasowego analizy) u pacjentów odpowiadających z remisją lub będących w stadium łagodnym choroby oraz (B) w sposób ciągły przez 10 lat u pacjentów odpowiadających z remisją.

Również w analizach [114], [118] porównano skuteczność leczenia infliksymabem ze standardową opieką, stosowanymi w horyzoncie analizy równym 5 lub 10 lat.

W analizie [117] porównano skuteczność leczenia infliksymabem ze standardowa opieką przy założeniu podawania infliksymabu u wszystkich pacjentów odpowiadających lub tylko u pacjentów, którzy uzyskali remisję kliniczną.

W badaniu [116] uwzględniono odmienny schemat podawania infliksymabu: 1) jednorazowo (jeden cykl) w razie potrzeby, z możliwością ponownego podania lub 2) podawanie leku w sposób ciągły u pacjentów odpowiadających. Oba w/w schematy porównano ze standardową opieką, w horyzoncie 10 lat.

Brak ograniczeń czasowych dla podawania infliksymabu we wszystkich zidentyfikowanych badaniach uniemożliwił przeprowadzenie wiarygodnej walidacji konwergencji niniejszej analizy z w/w badaniami.

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

W rozdziale 3.5.3. wykazano, że modelowany przebieg leczenia jak i jego wyniki (odsetek ponownych włączeń do programu dla infliksymabu stosowanego wyłącznie w indukcji) został potwierdzony przez ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna stosowania produktu Remsima® przez okres 12 miesięcy w warunkach istniejącego programu lekowego.

Oceniono adekwatność ceny i proponowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

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

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3., 5. i 12.1.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające, w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie długości trwania życia pacjenta z analizowanej populacji, ocenić wysokość kosztów i efektów zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji.

Nie są dostępne informacje dotyczące długotrwałego efektu stosowania wnioskowanej technologii ani porównania efektów jej zastosowania w odniesieniu do opcjonalnej technologii refundowanej w warunkach polskich (infliksymab w indukcji remisji). Ograniczenia dotyczą zarówno horyzontu

czasowego dostępnych informacji na temat efektów klinicznych analizowanych leków, ale również schematu podawania analizowanych leków.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Możliwe jest zdarzenie, że analizowana populacja chorych cechuje się wynikami zdrowotnymi znacznie gorszymi od zakładanych w ramach analizy kosztów-efektywności uwzględniających, jako źródło informacji dotyczących naturalnego przebiegu choroby, wyniki badania dotyczącego pacjentów w okresie 10 lat od diagnozy choroby. W takim przypadku w analizowanej populacji chorych częstotliwość zabiegów kolektomii powinna być wyższa, co bezpośrednio przełoży się na istotny wzrost opłacalności (spadek ICER) wnioskowanej technologii poprzez zmniejszenie częstotliwości i/lub przedłużenie czasu do kolektomii w większym zakresie niż uwzględniono w opracowaniu. Niemniej jednak brakuje informacji pozwalających udowodnić w/w aspekt.

[REDACTED]

W rozdziale 5.3.4. Analizy weryfikacyjnej dotyczącej produktu Humira® [136] przedstawiono wyniki dotyczące porównania infliksymabu stosowanego zarówno w indukcji jak i podtrzymaniu względem

standardowej opieki (placebo). Otrzymane wyniki Agencji wskazywały na ICER z zakresu 310 – 316 tys. PLN za dodatkowy QALY w odniesieniu do samej standardowej opieki.

Na uwagę zasługuje, że otrzymane przez Agencję wyniki nie dotyczą rozważanego problemu decyzyjnego uwzględniającego etap indukcji zarówno w ramach ocenianego schematu leczenia jak i w przypadku komparatora (por. rozdział 2.3.). Z wysokim prawdopodobieństwem wykluczenie opcjonalnej technologii refundowanej (infliksymab tylko w indukcji remisji) istotnie poprawia wynik dla porównania z placebo (pacjenci z grupy kontrolnej stosują wyłącznie nieskuteczne standardowe leczenie). Co więcej brak uwzględnienia kolektomii jako efektu zastosowania leczenia biologicznego (stosowanie infliksymabu wiąże się ze zmniejszoną częstotliwością przeprowadzenia tego zabiegu i/lub przesunięciem momentu jego przeprowadzenia [51], [53]) sugeruje, że uwzględnienie redukcji ryzyka kolektomii jako efektu leczenia infliksymabem powinno obniżyć wysokość ICER do poziomu istotnie poniżej progu opłacalności.

W modelu dołączonym do niniejszego opracowania jest możliwość przeprowadzenia porównania infliksymabu stosowanego w indukcji i leczeniu podtrzymującym wraz ze standardowym leczeniem względem standardowej opieki nieuwzględniającej podawania leków biologicznych, przy uwzględnieniu kolektomii jako jednego ze składników standardowego leczenia w obydwu porównywanych grupach pacjentów i uwzględnieniu wpływu infliksymabu na częstotliwość przeprowadzenia kolektomii i/lub moment jej przeprowadzenia [51], [53]. Możliwe jest również przeprowadzenie porównania infliksymabu stosowanego w indukcji i leczeniu podtrzymującym wraz ze standardowym leczeniem względem zabiegu kolektomii (por. arkusz „Model” dołączonego skoroszytu).

Niemniej jednak mając na uwadze odmienny zakres rozważanego problemu decyzyjnego (leczenie podtrzymujące infliksymabem wśród pacjentów odpowiadających na etapie indukcji) wspomniane porównania nie zostały włączone do niniejszego opracowania.

Finansowanie substancji czynnych w programie lekowym oznacza precyzyjne i jednorodne dla całego kraju kryteria i zasady kwalifikacji pacjentów do leczenia oraz jasne zdefiniowanie kryteriów monitorowania i odpowiedzi pacjenta na leczenie. Pozwala to płatnikowi publicznemu lepiej kontrolować wydatki na leczenie. W przypadku jasno zdefiniowanej populacji chorych taka właściwość zasad funkcjonowania programów lekowych wydaje się mieć duże znaczenie biorąc pod uwagę ograniczony budżet płatnika publicznego.

Analiza SWOT (ang. *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*; Mocne Strony, Słabe Strony, Szanse, Zagrożenia) uwzględniająca przedstawione w niniejszej analizie ekonomicznej aspekty dotyczące przedłużenie leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w ramach istniejącego programu lekowego z wykorzystaniem produktu Remsima[®] została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 37. Analiza SWOT.

Parametr	Wartość
Decyzja	Rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla wnioskowanej technologii– przedłużenie leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w ramach zmodyfikowanego programu lekowego (umożliwienie stosowania produktu Remsima® w leczeniu podtrzymującym przeprowadzanym do roku)
Mocne strony	<ul style="list-style-type: none"> • [redacted] • [redacted] • dostępne dowody naukowe potwierdzają wpływ wnioskowanej technologii na jakość życia [40]; • wnioskowaną technologię cechuje oparta na dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa [40]; • spełnione kryteria świadczenia gwarantowanego; • [redacted]
[redacted]	[redacted]
Szanse	<ul style="list-style-type: none"> • brak sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi; • brak konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach; • finansowanie zgodne z prawem pacjenta do świadczeń gwarantowanych; • zapewnienie równego dostępu do świadczeń gwarantowanych; • zwiększenie poziomu satysfakcji świadczeniobiorców z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentowi skutecznego produktu przez dłuższy okres; • rozszerzenie grona dostępnych technologii dla pacjenta; • utrzymanie dyscypliny finansowej wynikającej z wdrożenia programu lekowego;
Zagrożenia	nie zidentyfikowano

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

Powodem obserwowanych rozbieżności mogły być: i) założenia modelu analizy kosztów-efektywności i/lub ii) charakter analizowanego schorzenia (leczenie biologiczne jest najdroższą opcją terapeutyczną wrzodziejącego zapalenia jelita grubego; wcześniejsza dyskontynuacja leczenia biologicznego i/lub brak możliwości ponownego włączenia pacjenta do programu zawsze związana będzie z oszczędnościami dla płatnika publicznego).

Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków otrzymanych w ramach analizy podstawowej. Nie zaobserwowano nieoczekiwanych zmian wniosków w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości. Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarządzenie_Nr_1.pdf (dostęp: wrzesień 2015).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy 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. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48

- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *Pharmacoeconomics*. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E, Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. *Population Biology: Concepts and Models*. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. *Pharmacoeconomics*. 2013, 31:663–675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz.U.* 2015 poz. 345.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; *Dz.U.* 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. tj. *Dz. U.* z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, Nr 216, poz. 1367, Nr 225, poz. 1486, Nr 227, poz. 1505, Nr 234, poz. 1570, Nr 237, poz. 1654, z 2009 r. Nr 6, poz. 33, Nr 22, poz. 120, Nr 26, poz. 157, Nr 38, poz. 299, Nr 92, poz. 753, Nr 97, poz. 800, Nr 98, poz. 817, Nr 111, poz. 918, Nr 118, poz. 989, Nr 157, poz. 1241, Nr 161, poz. 1278, Nr 178, poz. 1374, z 2010 r. Nr 50, poz. 301, Nr 107, poz. 679, Nr 125, poz. 842 i Nr 127, poz. 857, Nr 165, poz. 1116, Nr 182, poz. 1228, Nr 205, poz. 1363, Nr 225, poz. 1465, Nr 238, poz. 1578, Nr 257, poz. 1723 i 1725, z 2011 r. Nr 45, poz. 235, Nr 73, poz. 390, Nr 81, poz. 440, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657, Nr 122, poz. 696, Nr 138, poz. 808, Nr 149, poz. 887, Nr 171, poz. 1016, Nr 205, poz. 1203, Nr 232, poz. 1378, z 2012 r. poz. 123, poz. 1016, 1342, 1548, z 2013 r. poz. 154 (tekst ujednolicony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. *Dz. U.* Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: 21 sierpnia 2015).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012. *M.P.* 2014 nr 0 poz. 1043. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2010-2012,281,1.html>.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r. (*Dz.Ur.*15.42).

- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2015).
- [39] Katalog produktów leczniczych OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/szczegoly/8090303> (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2015).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2015 roku.
- [41] Komunikat DGL z 24-08-2015. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do maja 2015 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6733.html>.
- [42] Komunikat DGL z 21.07.2015 r. Errata informacji o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2014 r.; <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6715.html> oraz komunikat DGL z 23.04.2015.
- [43] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2015).
- [44] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2015 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (wrzesień 2015).
- [45] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniający załącznik nr 1k do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. www.nfz.gov.pl
- [46] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniający załącznik nr 1l do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. www.nfz.gov.pl.
- [47] Katalog leków refundowanych stosowanych w programach lekowych. Załącznik nr 3 do zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniający załącznik nr 1m do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. www.nfz.gov.pl
- [48] Wykaz programów zdrowotnych (lekowych). Załącznik nr 5 do zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniający załącznik nr 4 do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. www.nfz.gov.pl
- [49] Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). www.nfz.gov.pl
- [50] Bodger K, Kikuchi T, Hughes D. Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Aug;30(3):265-74. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04033.x.
- [51] Rizzo G, Pugliese D, Armuzzi A, Coco C. Anti-TNF alpha in the treatment of ulcerative colitis: a valid approach for organ-sparing or an expensive option to delay surgery? *World J Gastroenterol.* 2014 May 7;20(17):4839-45.
- [52] Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005 Dec 8;353(23):2462-76.
- [53] Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Lu J, Horgan K, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology.* 2009 Oct;137(4):1250-60.

-
- [54] GUS. Trwanie życia w 2014 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2014-r-2,9.html>
- [55] Bland JM, Kerry SM. Statistics notes. Weighted comparison of means. *BMJ*. 1998 Jan 10;316(7125):129.
- [56] Dretzke J, Edlin R, Round J, Connock M, Hulme C, Czczot J, et al. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. *Health Technol Assess* 2011;15(6).
- [57] Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Feagan BG, Nietert PJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology*. 1999 Jul;117(1):49-57.
- [58] Odes S, Vardi H, Friger M, Esser D, Wolters F, Moum B, Waters H, Elkjaer M, Bernklev T, Tsianos E, O'Morain C, Stockbrügger R, Munkholm P, Langholz E. Clinical and economic outcomes in a population-based European cohort of 948 ulcerative colitis and Crohn's disease patients by Markov analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Apr;31(7):735-44. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04228.x.
- [59] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for advanced recurrent or refractory ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19(7). http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0013/134203/FullReport-hta19070.pdf
- [60] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [61] Glanville J, Kaunelis D, Mensinkai S. How well do search filters perform in identifying economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009 Oct;25(4):522-9.
- [62] McKinlay RJ, Wilczynski NL, Haynes RB; Hedges Team. Optimal search strategies for detecting cost and economic studies in EMBASE. *BMC Health Serv Res*. 2006 Jun 6;6:67.
- [63] Projekt programu lekowego. Materiał dostarczony przez Zamawiającego.
- [64] Charakterystyka produktu leczniczego Remsima. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf
- [65] Essat M, Tappenden P, Ren S, Bessey A, Archer R, Wong R, Hoque S, Lobo A. Vedolizumab for the treatment of adults with moderately to severely active ulcerative colitis: A Single Technology Appraisal. School of Health and Related Research (SchARR), 2014. http://www.nets.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0004/133951/ERGReport-13-110-01.pdf.
- [66] NICE technology appraisal guidance 342. Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis. June 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta342/resources/guidance-vedolizumab-for-treating-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis-pdf>.
- [67] Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Aug;42(4):391-405.
- [68] Gisbert JP, Mar in AC, Chaparro M. Risk of relapse after anti-TNF discontinuation in inflammatory bowel disease: a meta-analysis (abstract). *J Crohns Colitis* 2015; 9(Suppl.1): S315.
- [69] Woehl A, Hawthorne A, McEwan P. The relation between disease activity, quality of life and health utility in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2008; 57(Suppl1):A153.
- [70] Arseneau KO, Sultan S, Provenzale DT, et al. Do patient preference influence decisions on treatment for patients with steroid-refractory ulcerative colitis? *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006; 4:1135-1142.
- [71] Swinburn P, Elwick H, Bean K, et al. The impact of surgery on health related quality of life in ulcerative colitis. *Gut* 2012; 61:A237.
- [72] Bernklev T, Jahnsen J, Lygren I, et al. Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease measured with the short form-36: psychometric assessments and a comparison with general population norms. *Inflamm Bowel Dis*. 2005 Oct;11(10):909-18.
-

- [73] Casellas F, Arenas JI, Baudet JS, et al. Impairment of health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a Spanish multicenter study. *Inflamm Bowel Dis*. 2005 May;11(5):488-96.
- [74] Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, et al. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol*. 2007 Apr;102(4):794-802.
- [75] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2015 Feb 27;125(1-2):18-26
- [76] Kassam Z, Belga S, Roifman I, Hirota S, Jijon H, Kaplan GG, Ghosh S, Beck PL. Inflammatory bowel disease cause-specific mortality: a primer for clinicians. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Dec;20(12):2483-92.
- [77] Jess T, Frisch M, Simonsen J. Trends in overall and cause-specific mortality among patients with inflammatory bowel disease from 1982 to 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:43-48.
- [78] Hjortswang H, Jarnerot G, Curman B, et al. The influence of demographic and disease-related factors on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Sep;15(9):1011-20.
- [79] Hoivik ML, Moum B, Solberg IC, et al; IBSEN Study Group. Health-related quality of life in patients with ulcerative colitis after a 10-year disease course: results from the IBSEN study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Aug;18(8):1540-9. doi: 10.1002/ibd.21863.
- [80] Kozłowska KA, Bączyk G, Krokowicz P. Quality of life in patients with ulcerative colitis treated surgically. *Prz Gastroenterol*. 2014;9(4):220-6.
- [81] Nordin K, Pählman L, Larsson K, et al. Health-related quality of life and psychological distress in a population-based sample of Swedish patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2002 Apr;37(4):450-7.
- [82] Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. www.nfz.gov.pl.
- [83] Uchwała Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r. www.nfz.gov.pl.
- [84] Uchwała Nr 4/2013/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2013 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2012 r. www.nfz.gov.pl.
- [85] Reinisch W, Sandborn WJ, Bala M, et al. Response and remission are associated with improved quality of life, employment and disability status, hours worked, and productivity of patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Sep;13(9):1135-40.
- [86] Rencz F, Péntek M, Bortlik M, Zagorowicz E, Hlavaty T, Śliwczyński A, Diculescu MM, Kupcinskas L, Gecse KB, Gulácsi L, Lakatos PL. Biological therapy in inflammatory bowel diseases: access in Central and Eastern Europe. *World J Gastroenterol*. 2015 Feb 14;21(6):1728-37.
- [87] Stark RG, Reitmeir P, Leidl R, et al. Validity, reliability, and responsiveness of the EQ-5D in inflammatory bowel disease in Germany. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Jan;16(1):42-51.
- [88] Archiwalne Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
- [89] Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr AOTMiT-OT-4351-4/2015 do zlecenia 9/2015. Warszawa, 13 marca 2015 roku. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/009/AWA/009_AWA_OT-4351-4_REMSIMA_luszczycza_plackowata_2015.03.13.pdf
- [90] Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 74/22/2010 z dnia 18 października 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, jako świadczenia gwarantowanego. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R58-2010-aTNF_LZS/Stanowisko_RK_AOTM_74_22_2010_aTNF_LZS.pdf

- [91] Analiza weryfikacyjna nr AOTM-DS-4351-4/2013. Wniosek o objęcie refundacją leku Simponi w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenia golimumabem świadczeniobiorców z ciężką aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa. 19 lipca 2013. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/084/AWA/84_AWA_DS_4351_2013_Golimumab_ZZSK.pdf
- [92] Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4351-01/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku Orencia w ramach programu lekowego „Leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD 10: M05, M06, M08)”. 13 marca 2014. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/001/AWA/001_AWA_DS_4351_01_2014_Orencia.pdf
- [93] Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4351-22/2012. Wniosek o objęcie refundacją leku Humira w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”. Grudzień 2012. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/103/AWA/12_OT_4351_22_Humira_adalimumab_chLC.pdf
- [94] Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4351-18/2012. Wniosek o objęcie refundacją leku Remicade w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)”. Październik 2012. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/080/AWA/080_AWA_4351_18_Remicade_\[infliksymab\]_chLC_1_1.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/080/AWA/080_AWA_4351_18_Remicade_[infliksymab]_chLC_1_1.pdf)
- [95] Ponder A, Long MD. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. Clin Epidemiol. 2013 Jul 25;5:237-47. doi: 10.2147/CLEP.S33961.
- [96] Jussila A, Virta LJ, Pukkala E, Färkkilä MA. Mortality and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide register study in Finland. J Crohns Colitis. 2014 Sep;8(9):1088-96.
- [97] Waljee AK, Higgins PD, Waljee JF, et al. Perceived and actual quality of life with ulcerative colitis: a comparison of medically and surgically treated patients. Am J Gastroenterol. 2011 Apr;106(4):794-9.
- [98] Zhou Y, Ren W, Irvine EJ, et al. Assessing health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease in Zhejiang, China. J Clin Nurs. 2010 Jan;19(1-2):79-88.
- [99] Charakterystyka JGP. Załącznik nr 9 do zarządzenia nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. www.nfz.gov.pl
- [100] Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniający załącznik nr 1a do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ. www.nfz.gov.pl
- [101] Katalog zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 51/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2014 r. zmieniający załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 88/2013/DSOZ. www.nfz.gov.pl
- [102] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. www.nfz.gov.pl
- [103] Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 7 do zarządzenia nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. www.nfz.gov.pl
- [104] Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK). Załącznik nr 1 część b do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. www.nfz.gov.pl
- [105] Katalog Grup portal Statystyka JGP. Rok 2014 – katalog 1a. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx>
- [106] Jiang,X.-L, Cui,H.-F, Gao,J. i wsp.. Low-dose Infliximab for Induction and Maintenance Treatment in Chinese Patients with Moderate to Severe Active Ulcerative Colitis. Journal of Clinical Gastroenterology. 2015; 49(7): 582—588.
- [107] Thorlund K, Druyts E, Mills EJ, Fedorak RN, Marshall JK. Adalimumab versus infliximab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in adult patients naïve to anti-TNF therapy: an indirect treatment comparison meta-analysis. J Crohns Colitis. 2014 Jul;8(7):571-81.
- [108] Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, Elmunzer BJ, Saini SD, Vijan S, Waljee AK. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2014 Apr;39(7):660-71.

- [109] Fausel R, Afzali A. Biologics in the management of ulcerative colitis - comparative safety and efficacy of TNF- α antagonists. *Ther Clin Risk Manag.* 2015 Jan 5;11:63-73.
- [110] Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, Kühbacher T, Ghosh S, Arnott ID, Forbes A. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut.* 2003 Jul;52(7):998-1002.
- [111] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2013 r. w sprawie wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie. *Dz. U. RP, poz. 1565.*
- [112] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. K. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia (BIA) dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2015 roku.
- [113] Tsai HH, Puneekar YS, Morris J, et al. A model of the long-term cost effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 28, 1230–1239.
- [114] Ung V, Thanh NX, Wong K, et al. Real-life Treatment Paradigms Show Infliximab Is Cost-effective for Management of Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014;12:1871–1878.
- [115] Hyde C, Bryan S, Juárez-García A, et al. Infliximab for the treatment of ulcerative colitis. *Health Technology Assessment* 2009; Vol. 13: Suppl. 3.
- [116] Odes SH, Vardi H, Greenberg D, et al. Cost-Effectiveness of Episodic or Maintenance Infliximab Treatment Versus Standard Treatment in a Community-Based Incidence Cohort of Adult Ulcerative Colitis Patients With 10-Years Follow-up. *Gastroenterology*, Volume 142, Issue 5, Supplement 1, May 2012, Pages S-256.
- [117] Monfared AAT, Feagan BG. Cost-Effectiveness of Infliximab Scheduled Maintenance Treatment for the Management of Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*, Volume 144, Issue 5, Supplement 1, May 2013, Pages S-637.
- [118] Ung V, Lee TW, Wang H, et al. Long-Term Cost-Effectiveness Analysis of Infliximab in the Management of Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2011;140:S201.
- [119] Ara R, Brazier J. Deriving an Algorithm to Convert the Eight Mean SF-36 Dimension Scores into a Mean EQ-5D Preference-Based Score from Published Studies (Where Patient Level Data Are Not Available). *Value in Health*, Vol 11, No 7, 2008.
- [120] Chuang LH, Whitehead SJ. Mapping for economic evaluation. *British Medical Bulletin* 2011; 1–15.
- [121] Xie F, Blackhouse G, Assasi N, Gaebel K, Robertson D, Goeree R. Cost-utility analysis of infliximab and adalimumab for refractory ulcerative colitis. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2009; 7(20).
- [122] Loftus EV, Delgado DJ, Friedman HS, Sandborn WJ. Colectomy and the incidence of postsurgical complications among ulcerative colitis patients with private health insurance in the United States. *American Journal of Gastroenterology* 2008; 103:1737-1745.
- [123] Mahadevan U, Loftus EV, Tremaine WJ, Pemberton JH, Harmsen WS, Schleck CD et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine before colectomy for ulcerative colitis is not associated with increased postoperative complications. *Inflammatory Bowel Disease* 2002; 8(5):311-316.
- [124] Button LA, Roberts SE, Goldacre MJ, Akbari A, Rodgers SE, Williams JG. Hospitalized prevalence and 5-year mortality for IBD: Record linkage study. *World Journal of Gastroenterology* 2010; 16(4):431-438.
- [125] Jess T, Gamborg M, Munkholm P, Sorensen TIA. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: Meta-analysis of population-based inception cohort studies. *American Journal of Gastroenterology* 2007; 102(3):609-617.
- [126] Probert CS, Jayanthi V, Wicks AC, et al. Mortality in patients with ulcerative colitis in Leicestershire, 1972–1989. An epidemiological study. *Dig Dis Sci* 1993;38:538–41.
- [127] Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012 Jan;142(1):46-54.e42
- [128] Hein R, Köster I, Bollschweiler E, Schubert I. Prevalence of inflammatory bowel disease: estimates for 2010 and trends in Germany from a large insurance-based regional cohort. *Scand J Gastroenterol.* 2014 Nov;49(11):1325-35.

-
- [129] Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1785-94.
- [130] Pezerović D, Klarin I, Zulj M, Majnarić L, Khaznadar E, Vcev A. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Vukovarsko-Srijemska County, Croatia, 1991-2000 and 2001-2010: a population-based study. *Coll Antropol*. 2014 Mar;38(1):115-23.
- [131] Lovasz BD, Golovics PA, Vegh Z, Lakatos PL. New trends in inflammatory bowel disease epidemiology and disease course in Eastern Europe. *Dig Liver Dis*. 2013;45(4):269-76.
- [132] Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL; ECCO -EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013 May;7(4):322-37.
- [133] Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 31 XII 2014 r., www.stat.gov.pl.
- [134] US\$54 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 30/09/2011. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/US-54-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [135] Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 311 z 28.11.2001, str. 67–128 z późn. zm. tj. Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.
- [136] Analiza weryfikacyjna ATOMiT nr AOTMiT-OT-4351-32/2015. Wrzesień 2015 roku. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/102/AWA/102_AWA_OT_4351_32_Humira_WZJG_2015.09.25.pdf.
- [137] Bosques-Padilla FJ, Sandoval-García ER, Martínez-Vázquez MA, et al. Epidemiology and clinical characteristics of ulcerative colitis in north-eastern Mexico. *Rev Gastroenterol Mex*. 2011 Jan-Mar;76(1):34-8.
- [138] Stonnington CM, Phillips SF, Melton III LJ, et al. Chronic ulcerative colitis: incidence and prevalence in a community. *Glut*, 1987, 28, 402-409.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji wnioskowanej technologii do nowej, osobnej grupy limitowej.	15
Tabela 2. Informacje dotyczące dawkowania i długości stosowania porównywanych technologii lekowych. Na podstawie [37], [63]-[65].	20
Tabela 3. Charakterystyka pacjentów - na podstawie referencyjnych badań klinicznych.	22
Tabela 4. Charakterystyka pacjentów - wartości uwzględnione w analizie podstawowej.	22
Tabela 5. Macierz naturalnego przebiegu choroby. Na podstawie [58]. Przedstawiono prawdopodobieństwa dotyczące 8-tygodniowych cykli.	47
Tabela 6. Macierz naturalnego przebiegu choroby dla kompartymentu "Po zabiegu chirurgicznym". Na podstawie [65], [66]. Przedstawiono prawdopodobieństwa dotyczące 8-tygodniowych cykli.	49
Tabela 7. Indukcja odpowiedzi i remisji klinicznej po leczeniu infliksymbem.	51
Tabela 8. Wyniki badania kwestionariuszowego – ocena modelowanego przebiegu leczenia.	58
Tabela 9. Wyniki badania kwestionariuszowego – odsetek pacjentów ponownie włączanych do programu.	59
Tabela 10. Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie infliksymbem.	60
Tabela 11. Skumulowane ryzyko rezygnacji z powodu działań niepożądanych.	62
Tabela 12. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 22.09.2015).	64
Tabela 13. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.	67
Tabela 14. Wagi użyteczności uwzględnione w opracowaniu.	69
Tabela 15. Waga użyteczności osób z populacji generalnej Polski [75]. Metoda EQ-5D-3L.	69
Tabela 16. Koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne [44].	72
Tabela 17. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.	72
Tabela 18. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków uwzględnionych w opracowaniu [37], [38], [39], [42]. Standardowa opieka.	73
Tabela 19. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Remsima®.	74
Tabela 20. Uwzględniony w ramach analizy podstawowej koszt jednostkowy infliksymbu stosowanego w ramach programu lekowego w istniejącej formie. Oficjalne ceny komparatorów.	75
Tabela 21. Rzeczywisty koszt jednostkowy infliksymbu – warianty analizy wrażliwości.	76
Tabela 22. Wyniki badania kwestionariuszowego – wizyty w szpitalu związane z realizacją leczenia infliksymbem wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (pytanie 14. i 15. ankiety).	77
Tabela 23. Średni koszt „wizyty”/pobytu w szpitalu w związku z leczeniem biologicznym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.	78
Tabela 24. Koszt dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji w cyklu 4-tygodniowym.	80
Tabela 25. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.	83
Tabela 26. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa bez RSS.	87
Tabela 27. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa z RSS.	88
Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej. Wariant bez RSS.	89
Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej. Wariant z RSS.	89
Tabela 30. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza wrażliwości (0% stopa dyskontowa dla kosztów). Wariant bez RSS.	91
Tabela 31. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza wrażliwości (0% stopa dyskontowa dla kosztów). Wariant z RSS.	91
Tabela 32. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza wrażliwości (rzeczywisty koszt komparatorów w 2015 roku). Wariant bez RSS.	92

Tabela 33. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza wrażliwości (rzeczywisty koszt komparatorów w 2015 roku). Wariant z RSS.	92
Tabela 34. Prawdopodobieństwa zdarzeń określone w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości.	96
Tabela 35. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 22.09.2015).	101
Tabela 36. Wyniki przeglądu systematycznego badań ekonomicznych.	103
Tabela 37. Analiza SWOT.	108
Tabela 38. Respondenci badania kwestionariuszowego.	121
Tabela 39. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu.	122

11. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Rysunek 1. Uproszczone przedstawienie porównywanych interwencji.....	32
Rysunek 2. Schemat modelowania - analiza minimalizacji kosztów.....	36
Rysunek 3. Ogólna struktura modelu decyzyjnego. Przerywanymi strzałkami zaznaczono przejścia nie uwzględnione w opracowaniu, ale możliwe do implementacji w modelu.....	38
Rysunek 4. Schemat dozwolonych przejść między stanami modelu Markowa.....	43
Rysunek 5. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).....	66
Rysunek 6. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.....	102
Wykres 1. Krzywa akceptowalności kosztowej-efektywności- brak uwzględnienia RSS.....	94
Wykres 2. Krzywa akceptowalności kosztowej-efektywności - z uwzględnieniem RSS.....	95

12. ANEKS

12.1. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE

W przeprowadzonym przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa badaniu kwestionariuszowym udział wzięło 2 ekspertów klinicznych z różnych ośrodków medycznych.

Identyfikacji potencjalnych respondentów badania ankietowego dokonano z uwzględnieniem informacji uzyskanych od Zamawiającego (informacje na temat doświadczenia i wiedzy z zakresu leczenia pacjentów z analizowanej populacji) oraz własnych kontaktów z ekspertami klinicznymi.

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

[REDACTED]	
■	[REDACTED]
■	[REDACTED]
■	[REDACTED]

W modelu decyzyjnym dołączonym do niniejszego opracowania przedstawiono odpowiedzi ekspertów klinicznych uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego (arkusz „Badanie kwestionariuszowe”). Podsumowanie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych przedstawiono w części zasadniczej niniejszego opracowania.

Poniżej przedstawiono ankietę wykorzystaną w badaniu kwestionariuszowym.

12.2. TECHNIKA ANALITYCZNA - SZCZEGÓŁY

Analiza kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Analysis*; CEA) ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem - innym, w celu uzyskania dodatkowej korzyści klinicznej. W analizie kosztów-efektywności jednostką wyniku jest efektywność, a miarą efektywności są zyskane lata życia (ang. *Life Years Gained*; LYG); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER).

Specyficznym rodzajem analizy kosztów-efektywności jest analiza kosztów-użyteczności, w której jednostką wyniku jest użyteczność, a miarą użyteczności są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*; QALY); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego, związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Analizę ekonomiczną przeprowadza się w celu określenia kosztu marginalnego pacjentów z rozpatrywanej populacji w przeliczeniu na zyskany rok życia (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER) lub zyskany rok życia skorygowany o jakość (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Technologię medyczną uznaje się za opłacalną lub kosztowo-użyteczną, jeżeli inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (QALY), w wyniku zastąpienia komparatora przez oceniany schemat, jest niższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest wyższy w grupie ocenianej interwencji) lub wyższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest niższy w grupie ocenianej interwencji).

Matematycznie warunek kosztowej-użyteczności można przedstawić w formie:

$$\text{jeżeli } \Delta E > 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} < \lambda$$

$$\text{jeżeli } \Delta E < 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} > \lambda$$

gdzie:

ICUR – inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków [30] wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca. Zgodnie z ustawą z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto [32] Prezes Głównego Urzędu Statystycznego oblicza średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat.

Mając na uwadze ww. przepisy oraz obwieszczenie [36], zgodnie z którym szacunek wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012 w Polsce określony został na kwotę 39 859 PLN, obowiązująca do 31.11.2015 r. wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 119 577 PLN (3 x 39 859 PLN).

Tym samym, oceniany schemat jest wysoce kosztowo-użyteczny w przypadku w którym ICUR jest mniejszy od 37 127 PLN.

Oceniany schemat terapeutyczny jest kosztowo-użyteczny, jeżeli: jest skuteczniejszy klinicznie ($QALYG > 0$) oraz $ICUR < 3 \times 39\,859\text{ PLN}$ (119 577 PLN) lub jeżeli jest gorszy klinicznie ($QALYG < 0$) oraz $ICUR > 3 \times 39\,859\text{ PLN}$ (119 577 PLN).

Miarą kosztowej-użyteczności może być również współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

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

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje kosztową-użyteczność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej.

Takie podejście ma tą przewagę nad oceną ICUR, iż w przypadku $QALYG = 0$ nadal istnieje bezpośrednie rozwiązanie dla oceny zasadności ekonomicznej stosowania ocenianej interwencji w miejsce komparatora [22].

Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTASp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTASp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTASp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.