



**Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika
publicznej decyzji o finansowaniu produktu Remsima[®]
(infiksymab) w leczeniu podtrzymującym
wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w ramach
programu lekowego**

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



Wersja 1.0

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 WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	5
STRESZCZENIE	6
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	10
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	10
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA	12
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY	15
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY	16
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY	20
2.5. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI.....	25
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE	42
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU	43
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM	44
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET.....	45
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET.....	47
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO.....	47
3.2. SCENARIUSZ PRAWDOPODOBNY.....	49
3.3. SCENARIUSZ MINIMALNY.....	52
3.4. SCENARIUSZ MAKSYMALNY	53
3.5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	55
3.6. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	59
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	60
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE.....	62
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH.....	62
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE.....	63
8. OGRANICZENIA I WALIDACJA ANALIZY	64
9. DYSKUSJA	65
10. WNIOSKI KOŃCOWE.....	66
11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ.....	67
12. PROGNOZA PRZEKROCZENIA BUDŻETU NA REFUNDACJĘ LEKÓW	68
13. BIBLIOGRAFIA	70
14. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	78

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LCI	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PKB	Produkt Krajowy Brutto
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

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Remsima® (infliksymb) w przedłużonym do 12 miesięcy leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach programu lekowego.

Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego rozszerzenia zakresu wskazań wnioskowanej technologii objętych refundacją w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie infliksymbu w leczeniu podtrzymującym przeprowadzanym do roku w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” w miejsce programu "Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)" uwzględniającego stosowanie infliksymbu wyłącznie w indukcji remisji (3 dawki leku z oceną jego skuteczności do 12 tygodnia od podania pierwszej dawki)[37], [48], [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: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet]) [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 dożylny 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 dożylny trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 14 i 42) w analizowanym wskazaniu oraz standardowe leczenie podtrzymujące nieuwzględniające podawania leków biologicznych[37];w ramach interwencji opcjonalnej umożliwiono ponowne włączenie do programu lekowego w przypadku nawrotu choroby oraz przeprowadzenie kolektomii w ramach standardowej opieki(**C**),
- w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji (wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych); uwzględniono następujące punkty końcowe badań klinicznych: remisja, odpowiedź na leczenie, ryzyko konieczności przeprowadzenia kolektomii i ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu nieakceptowanych działań niepożądanych – bezpośrednie parametry wejściowe analizy obejmowały średni roczny koszt opieki nad pacjentem z analizowanej populacji poddawanym terapii z wykorzystaniem porównywanych interwencji (uwzględniono wyniki modelu ekonomicznego opisanego w[112]), uwzględniono więc zmianę kosztu wynikającą z efektów zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych,
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: wielkość populacji pacjentów, o których mowa w §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [3], aktualnych

wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji w latach 2014 - 2015 oraz prognozowanych wydatków na lata 2016 – 2017, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („scenariusz istniejący”; brak modyfikacji kryteriów realizacji programu dla produktu Remsima®; infliksymab stosowany wyłącznie w indukcji remisji) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją dla wnioskowanej technologii w Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie produktu Remsima® w leczeniu podtrzymującym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego przez okres nieprzekraczający roku („nowy scenariusz”; por. rozdział2.4.).

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 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)”. Proponowana modyfikacja obejmuje przede wszystkim przedłużenie maksymalnego okresu stosowania wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego z obecnych 12 tygodni (sama indukcja obejmująca podanie 3 dawek leku) do 12 miesięcy (indukcja oraz leczenie podtrzymujące)[37], [63].

[REDACTED]

W ramach analizy podstawowej uwzględniono oficjalne ceny urzędowe i limity analizowanych leków. Przy ocenie kosztów jednostkowych uwzględniono informacje z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] i informacje przedstawione w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach (wrzesień 2015; szczegóły w[112]).

Przeprowadzono wielokierunkową ocenę wielkości populacji pacjentów spełniających kryteria włączenia do analizowanego programu lekowego, przy uwzględnieniu przede wszystkim: informacji z uchwał Rady NFZ [82]-[84], informacji o umowach poszczególnych świadczeniodawców z NFZ [44], opublikowanych danych[127]-[132] i wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 2 ekspertów z Polski (por. rozdział 12.1. Analizy ekonomicznej[112] i arkusz „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do opracowania).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy scenariusze oceny wielkości populacji docelowej: scenariusz prawdopodobny, scenariusz minimalny i scenariusz maksymalny. Przy ocenie skrajnych scenariuszy uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

W ramach analizy ustalono, że całkowita liczebność analizowanej populacji (liczba pacjentów stosujących ≥ 1 dawkę infliksymabu w istniejącym programie równa liczbie pacjentów włączanych do programu lekowego co najmniej raz w danym roku; § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. B rozporządzenia [3] w zakresie analizowanego wskazania; scenariusz istniejący) wynosi:

- 184 (od 171 do 205) w 2014 roku,
- 250 (od 171 do 287) w 2015 roku,
- 340 (od 171 do 402) w 2016 roku,
- 462 (od 171 do 563) w 2017 roku.

Oczekiwana liczebność populacji pacjentów stosujących ≥ 1 dawkę produktu Remsima® w istniejącym programie lekowym (§ 6 ust. 1 pkt. 1 lit. C rozporządzenia [3] w zakresie analizowanego wskazania; scenariusz istniejący) wynosić może[†]:

- 64 (od 59 do 71) w 2014 roku;
- 87 (od 59 do 100) w 2015 roku
- 118 (od 59 do 140) w 2016 roku
- 160 (od 59 do 195) w 2017 roku.

Ustalono, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii liczba pacjentów podawana terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Remsima® stosowanego zarówno w indukcji jak i leczeniu podtrzymującym wyniesie (wartości zaokrąglone; populacja zgodna z § 6 ust. 1 pkt. 2 rozporządzenia [3]):

- 340 (od 171 do 402) w pierwszym roku,
- 462 (od 171 do 563) w drugim roku obowiązywania decyzji Ministra Zdrowia (odpowiednio w 2016 i 2017 roku zgodnie z przyjętym momentem inicjalizacji proponowanego programu lekowego w ramach nowego scenariusza).

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

Przy ocenie rocznego kosztu leczenia dodatkowego, kosztu świadczeń towarzyszących realizacji programu lekowego oraz rocznego zużycia porównywanych leków wykorzystano model decyzyjny i jego dane wejściowe szczegółowo opisane na etapie Analizy ekonomicznej[112].

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

WYNIKI



[†] Obliczono z uwzględnieniem liczby sprzedanych opakowań produktu Remsima® i pozostałych produktów infliksymabu w okresie od stycznia do maja 2015 roku [41]: 34,73% wykorzystanie wnioskowanej technologii.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

WNIOSKI

[Redacted text block]

1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Remsima® (infliksymab) w przedłużonym do 12 miesięcy leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach programu lekowego (decyzji o udostępnieniu leczenia podtrzymującego przeprowadzanego do roku od pierwszej dawki leku pacjentom mającym w chwili obecnej dostęp wyłącznie do indukcji remisji infliksymabem).

Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego rozszerzenia zakresu wskazań wnioskowanej technologii objętych refundacją w ramach Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie infliksymabu w leczeniu podtrzymującym do roku w ramach 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].

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Przeprowadzona analiza pozwoli ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych realizacji leczenia podtrzymującego z wykorzystaniem produktu Remsima® w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” [63].

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

- populację 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 infliksymabu wyłącznie w indukcji remisji) [37], [63](P),
- wnioskowaną technologią jest stosowanie infliksymabu (produkt Remsima®) w dawce 5 mg/kg masy ciała, w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 14 i 42, a następnie co 8 tygodni przez okres nieprzekraczający 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 oraz standardowe leczenie podtrzymujące nieuwzględniające podawania leków biologicznych[37]; w ramach interwencji opcjonalnej umożliwiono ponowne włączenie do programu lekowego w przypadku nawrotu choroby oraz przeprowadzenie kolektomii w ramach standardowej opieki **(C)**,
 - w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji (wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych); uwzględniono następujące punkty końcowe badań klinicznych: remisja, odpowiedź na leczenie, ryzyko konieczności przeprowadzenia kolektomii i ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu nieakceptowanych działań niepożądanych – bezpośrednie parametry wejściowe analizy obejmowały średni roczny koszt opieki nad pacjentem z analizowanej populacji poddawany terapii z wykorzystaniem porównywanych interwencji (uwzględniono wyniki modelu ekonomicznego opisanego w [112]), uwzględniono więc zmianę kosztu wynikającą z efektów zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych,
 - wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: wielkość populacji pacjentów, o których mowa w §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji w latach 2014 - 2015 oraz prognozowanych wydatków na lata 2016 – 2017, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacjiw przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („scenariusz istniejący”; brak modyfikacji kryteriów realizacji programu dla produktu Remsima[®]; stosowanie infliksymabu wyłącznie w ramach indukcji remisji) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją dla wnioskowanej technologii wKatalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie produktu Remsima[®] we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego przez okres nieprzekraczający 12 miesięcy („nowy scenariusz” zakładający realizację proponowanego programu lekowego; por. rozdział2.4.).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy scenariusze oceny zakresu wpływu finansowania ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i wielkości populacji docelowej: scenariusz prawdopodobny, scenariusz minimalny i scenariusz maksymalny.

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

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

Przy ocenie rocznych wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano model decyzyjny i jego dane wejściowe szczegółowo opisane na etapie Analizy ekonomicznej[112].

Przeprowadzono estymację wydatków z budżetu płatnika publicznego oceniając wysokość kosztu realizacji programu lekowego i kosztu dodatkowej opieki na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej(por. rozdziały:2.1., 2.7., 2.8.)[112].

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

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

2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA

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

Proponowana modyfikacja obejmuje przede wszystkim przedłużenie maksymalnego okresu stosowania wnioskowanej technologii w ramach programu lekowegoz obecnych 12 tygodni (wyłącznie indukacja remisji) do 12 miesięcy (indukcja remisji oraz leczenie podtrzymujące).

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 14. tygodnia do 12. miesiąca od podania pierwszej dawki, w istniejącym programie lekowym.

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 łuszczyki 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: obserwowana są różnice w zakresie wskazań objętych refundacją w grupie 1050.3 – tylko wnioskowana technologia refundowana jest w leczeniu pacjentów z łuszczyką. Niemniej jednak wszystkie preparaty w grupie 1050.3 są refundowane w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (tylko indukcja)[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

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] ponownie włączana do istniejącego programu w trakcie roku od podania pierwszej dawki w indukcji [112]) oraz brak informacji na temat realnej liczby pacjentów, u których po zakończeniu indukcji leczenia możliwa byłaby kontynuacja leczenia infliksymabem, stwarza konieczność uwzględnienia etapu indukcji infliksymabem w obydwu porównywanych grupach w celu oceny konsekwencji przyjęcia alternatyw 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.

W opracowaniu uwzględniono dawkowanie infliksymabu zgodne z: zarejestrowanymi wskazaniem 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 dożylniej trwającej ponad 2 godziny w dniach: 0., 14. i 42., a następnie co 8 tygodni, przez okres nieprzekraczający 12 miesięcy[63].

W analizie założono stosowanie infliksymabu do zgonu lub spełnienia kryteriów wyłączenia pacjenta z programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” [37], [63].

Długość terapii w programie „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”[37], [63] określona zostaje 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.

Zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”[37], [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[112].

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].

Dokładne informacje na temat dawkowania przedstawiono w Analizie ekonomicznej[112].

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

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

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

W ramach Analizy ekonomicznej[112] wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii może być związane ze zmianą kosztu istotnego z perspektywy świadczeniobiorcy (dopłaty do leków stosowanych w standardowej terapii ogólnej). Niemniej jednak zmiany te nie były istotne (około 2,2% w horyzoncie trwania życia).

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

2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

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

Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwa realizacja programu lekowego dla Remsima® przez 12 miesięcy w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej refundacji); punkt początkowy analizy został ustalony na początek 2016 roku (założono realizację proponowanego programu lekowego od 1 stycznia 2016 roku).

Mając na uwadze długość okresu oceny wniosku refundacyjnego przez AOTMiT[30] oraz niepewną długość okresu pomiędzy zakończeniem oceny wniosku przez AOTMiT i podjęciem negocjacji cenowych przez Ministerstwo Zdrowia i wnioskodawcę, przyjęte kilkumiesięczne przesunięcie momentu finansowania wnioskowanej technologii lekowej ze środków publicznych wydaje się uzasadnione.

Przeprowadzono analizę wpływu na budżet w horyzoncie obejmującym moment wystąpienia stabilizacji ocenianego rynku w warunkach polskich.

Przy określeniu momentu stabilizacji rynku w przypadku stosowania wnioskowanej technologii uwzględniono następujące aspekty:

- zmianę corocznej liczby pacjentów włączanych do analizowanego programu w chwili obecnej;
- długość trwania terapii wśród pacjentów z analizowanej populacji (aspekt wpływa na wielkość populacji leczonej w programie lekowym w danym momencie roku – rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we wniosku w kolejnych latach realizacji programu lekowego);
- wysoce prawdopodobny brak przedłużenia życia pacjentów z analizowanej populacji po zastosowaniu wnioskowanej technologii – brak wzrostu liczebności populacji w długim horyzoncie czasowym ze względu na dodatkowe efekty zdrowotne.

Dostępne informacje wskazują na istotny wzrost liczby pacjentów włączanych do analizowanego programu lekowego (por. rozdział 2.5.). Pomiedzy rokiem 2014 a 2015 wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na infliksymab stosowany w analizowanym programie prawdopodobnie

ulegną istotnej zmianie – prognozowana przez NFZ na 2015 rok liczba kontraktu dla produktu „Leki w programie lekowym - indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)” jest wyższa o 35,9% od liczby kontraktu dla tego produktu w 2014 roku[44].

Przedstawiony aspekt potwierdził również jeden ekspert kliniczny w ramach badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.1. analizy ekonomicznej[112] i arkusz „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do opracowania) – wskazał na wzrost liczby pacjentów w skali roku o 30-40% w porównaniu z rokiem poprzednim (2014 r.). Drugi ekspert wskazał na brak zmian w liczbie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego włączanych obecnie do programu względem roku 2014.

W ramach analizy założono stały roczny wzrost liczby pacjentów włączanych do programu w horyzoncie analizy na poziomie wzrostu prognozowanego przez NFZ dla 2015 roku. Jest to założenie konserwatywne, maksymalizujące wydatki płatnika publicznego, ponieważ wzrost obserwowany między 2015 a 2014 rokiem może nie zostać utrzymany w kolejnych latach. Niemniej jednak brakuje informacji na temat liczby pacjentów kwalifikujących się do istniejącego programu lekowego i proponowanego programu lekowego w Polsce.

Szczegółowe informacje na temat w/w źródeł znajdują się w rozdziale 2.5. oraz części 4. i 5. arkusza „Dane wejściowe”, arkusza „Obliczenia BIA” i arkusza „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do opracowania.

Upraszczając istotnie rozważany problem decyzyjny poprzez założenie, że nie występuje wzrost liczby pacjentów co roku włączanych do programu lekowego w horyzoncie analizy wpływu na budżet oraz że wszyscy pacjenci z analizowanej populacji włączani są do programu lekowego 1 stycznia danego roku można wykazać, że stabilizacja analizowanego rynku (definiowana jako brak istotnych zmian w inkrementalnych wydatkach na leczenie w ramach porównywanych programów) zostaje osiągnięta już w 1. roku realizacji programu lekowego.

Powyższe wynika z faktu, iż maksymalny okres leczenia w proponowanym programie lekowym wynosi 1 rok i nie występują zmiany w kryteriach kwalifikacji pomiędzy porównywanymi programami lekowymi (taka sama liczba pacjentów włączana będzie do proponowanego programu lekowego oraz do istniejącego programu) [37], [63].

W przypadku uwzględnienia możliwości ponownych włączeń do proponowanego programu przedstawiona powyżej sytuacja znacznie się komplikuje, niemniej jednak nie zmienia wniosków w odniesieniu do momentu osiągnięcia stabilizacji analizowanego rynku (przy braku wzrostu liczby pacjentów co roku włączanych do programu moment stabilizacji zostanie osiągnięty również po około roku).

Realizacja „przerywanego” schematu leczenia może wiązać się z istotnym wydłużeniem średniego czasu stosowania leków biologicznych i to nie tylko ze względu na obecność interwałów pomiędzy kolejnymi terapiami pacjenta w programie, ale również ze względu na niższą ekspozycję na lek, która potencjalnie 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).

Wyniki modelu Analizy ekonomicznej[112] (por. część 1. arkusza „Obliczenia BIA”) wskazują, że odsetek pacjentów, u których możliwa jest indukcja remisji infliksymabem w przypadku nawrotu lub u których prowadzone jest leczenie biologiczne w danym momencie wynosi w przybliżeniu 43% po 10 latach od pierwszego zastosowania leku biologicznego.

W przypadku analizowanego porównania stosowanie infliksymabu przez okres do roku może istotnie wpływać na liczbę pacjentów ponownie włączanych do programu w okresie prawie roku od zakończenia poprzedniego cyklu 12-tygodniowego leczenia biologicznego. U tych pacjentów, w sytuacji dostępnego przedłużonego podawania infliksymabu może być on kontynuowany w kolejnych okresach i nie wystąpi kolejne włączenie do programu, jak miałyby to miejsce w przypadku krótkotrwałego stosowania infliksymabu. Niemniej jednak w/w aspekt dotyczył będzie wyłącznie okresu przypadającego na leczenie podtrzymujące, tj. od 3. dawki leku w indukcji do zakończenia 12. miesiąca leczenia biologicznego.

Rozważany problem decyzyjny dotyczy wyłącznie stosowania produktu Remsima®. Niemniej jednak mając na uwadze, że:

- lekarz prowadzący terapię pacjentów z analizowanej populacji stający przed wyborem stosowania produktu Remsima® przez okres nieprzekraczający roku lub terapii w ramach indukcji z wykorzystaniem produktu Remicade® lub Inflectra® wybierze zawsze możliwość dłuższego stosowania leku biologicznego i/lub
- zaraz po rozszerzeniu wskazań dla wnioskowanej technologii podmioty odpowiedzialne za produkty Remicade® i Inflectra® podejmą działania mające na celu rozszerzenie zakresu wskazań dla w/w produktów o leczenie podtrzymujące,

wysoko prawdopodobne jest zdarzenie, że przekwalifikowanie się pacjentów ze stosowania infliksymabu tylko w indukcji remisji na jego stosowanie w indukcji i podtrzymaniu wyniesie prawie 100%.

Zakładając, że ryzyko konieczności ponownego włączenia do programu w okresie roku od zakończenia leczenia biologicznego jest takie samo lub zbliżone w przypadku jednorocznego i 12-tygodniowego stosowania analizowanych leków oraz zakładając 100% zastępowanie terapii 12-tygodniowej przez

terapię 12-miesięczną, przedstawione informacje również wskazują na stabilizację analizowanego rynku już w pierwszym roku.

Mając na uwadze prawdopodobny wzrost liczebności populacji pacjentów co roku włączanych do programu lekowego w horyzoncie analizy wpływu na budżet należy jednakże zaznaczyć, że inkrementalne wydatki pomiędzy porównywanymi scenariuszami będą ulegać zmianie w latach, w których obserwowany będzie wzrost liczebności tej populacji. Tym samym, przedstawione powyżej aspekty wskazują na osiągnięcie stabilizacji rozważanego rynku wyłącznie w zakresie stopnia wykorzystania wnioskowanej technologii, który już od 1. roku realizacji proponowanego programu lekowego nie powinien ulec zmianie.

Zakładając, że:

- stopień przekwalifikowania się pacjentów z indukcji infliksymabem na leczenie nieprzekraczające roku wyniesie 100%,
- Z_{ind} jest to średnie roczne zużycie danego zasobu medycznego lub średni roczny koszt od włączenia do programu lekowego uwzględniającego stosowanie infliksymabu tylko w indukcji (z uwzględnieniem ewentualnych ponownych włączeń do programu, jednak tylko w okresie roku od pierwszej dawki leku w programie),
- $Z_{ind+podtrz}$ jest to średnie roczne zużycie danego zasobu medycznego lub średni roczny koszt od włączenia do programu lekowego uwzględniającego stosowanie infliksymabu w indukcji i leczeniu podtrzymującym,
- L_i jest to liczba pacjentów włączana do programu (istniejącego lub proponowanego – brak zmian w kryteriach włączenia do programów [37], [63]) w roku i ,

inkrementalną zmianę wydatków z budżetu płatnika publicznego można zdefiniować jako:

$$(Z_{ind+podtrz} - Z_{ind}) \cdot L_i.$$

Tym samym, w miarę wzrostu L_i wzrastać będą inkrementalne wydatki związane z realizacją porównywanych scenariuszy (nowego w miejsce istniejącego; por. rozdział 2.4.) i tym samym przesunięciu ulegnie moment stabilizacji definiowany jako brak zmiany w inkrementalnych wydatkach z budżetu na realizację porównywanych scenariuszy.

Na podstawie przedstawionych powyżej informacji, w ramach analizy wpływu na budżet dotyczącej stosowania produktu leczniczego Remsima[®] w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego oraz ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych latobserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie od 2016 do 2017 roku, przy założeniu stabilizacji ocenianego rynku już w 2016 roku. Przyjęcie dłuższego horyzontu czasowego

związane byłyby z niską wiarygodnością oszacowań, gdyż nie są dostępne wiarygodne informacje na temat całkowitej liczebności populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia infliksymabem w Polsce (por. rozdział 2.5.2.1.) i wzrostu liczebności populacji pacjentów włączanych co roku do istniejącego programu lekowego (rozdział 2.5.2.2.).

W opracowaniu (por. rozdział 3.1.) przedstawiono również wyniki dla 2015 roku mogące posłużyć do walidacji przeprowadzonego prognozowania nawet w momencie oceny wniosku refundacyjnego przez AOTMiT (w przypadku dostępności odpowiednich danych z NFZ).

2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii („scenariusz istniejący”; brak modyfikacji kryteriów realizacji programu dla produktu Remsima®; infliksymab stosowany wyłącznie w indukcji remisji wśród pacjentów z analizowanej populacji) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją dla wnioskowanej technologii w Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie produktu Remsima® w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego przez okres nieprzekraczający 12 miesięcy („nowy scenariusz”).

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, tj. z pominięciem wydatków związanych z leczeniem pacjentów niespełniających wszystkich kryteriów włączenia do analizowanego programu lekowego (por. rozdział 2.5.1.).

W chwili obecnej pacjent z analizowanej populacji ma możliwość stosowania wnioskowanej technologii (Remsima®) oraz innych preparatów infliksymabu (Remicade®, Inflectra®) w ramach indukcji remisji, w okresie nieprzekraczającym 12 tygodni (3 dawki leku z oceną jego skuteczności do 12. tygodnia od podania pierwszej dawki)[37]. Niemniej jednak program lekowy w aktualnym kształcie dopuszcza możliwość ponownego włączenia pacjenta do programu (kolejny cykl leczenia biologicznego w okresie nieprzekraczającym 12 tygodni) [37].

Po zakończeniu stosowania infliksymabu w ramach istniejącego programu lekowego, pacjent z analizowanej populacji poddawany jest opiece standardowej na którą może się składać: leczenie farmakologiczne nieuwzględniające podawania leków biologicznych, kolektomia w przypadku

zaostżenia choroby/ braku skuteczności innych metod lub ponowne włączenie do programu lekowego uwzględniającego stosowanie infliksymabu w indukcji remisji, w przypadku nawrotu choroby.

Proponowany program lekowy umożliwia zastosowanie infliksymabu również wśród pacjentów stosujących go w ramach świadczeń JGP (Jednorodne Grupy Pacjentów). Jeden ekspert uczestniczący w badaniu kwestionariuszowym (por. arkusz "Badanie kwestionariuszowe" skoroszytu dołączonego do opracowania) wskazał, że poza programem lekowym pacjent z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego ma możliwość stosowania leków biologicznych w ramach:

- badań klinicznych (w ramach indukcji oraz leczenia podtrzymującego) lub
- świadczeń szpitalnych rozliczanych wgJGP (infliksymab tylko w ramach leczenia podtrzymującego).

Eksperti kliniczni uczestniczący w badaniu kwestionariuszowym (por. rozdział 12.1. raportu [112]) wskazali, że w ich ośrodkach nie praktykuje się stosowania infliksymabu rozliczanego w ramach JGP. Na tej podstawie w/w aspekt pominięto w opracowaniu ze względu na brak możliwości oceny zakresu wykorzystania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym rozliczanego z NFZ w ramach JGP. Założenie należy uznać za konserwatywne, gdyż uwzględnienie powyższego aspektu zmniejszyłoby wysokość inkrementalnych zmian netto wydatków pomiędzy scenariuszami (zwiększenie kosztów scenariusza istniejącego poprzez uwzględnienie u części pacjentów leczenia podtrzymującego, którego koszt rozliczany jest w ramach JGP).

Na podstawie przytoczonych aspektów w ramach niniejszego opracowania do grona komparatorów zaliczono aktualny schemat leczenia biologicznego w programie „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, tj. infliksymab stosowany w 12-tygodniowych cyklach leczenia w programie (indukcja remisji) połączony z opieką standardową.

Dawkowanie opcjonalnych technologii refundowanych określono na podstawie załącznika B.55. do aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [37].

Uwzględnione dawkowanie wnioskowanej i opcjonalnych technologii przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegóły przedstawiono w Analizie ekonomicznej[112].

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. masa 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. raportu [112];

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

Ze względu na charakter proponowanej modyfikacji zasad realizacji programu lekowego dla pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, tj. brak zmiany kryteriów włączenia do programu i przedłużenie okresu leczenia pacjentów aktualnie kwalifikujących się do programu, w ramach analizy nie uwzględniono napływu pacjentów, którzy w przypadku negatywnej decyzji Ministra Zdrowia w zakresie proponowanej modyfikacji programu nie stosowaliby leków biologicznych.

Rozpatrując 3 hipotetycznych pacjentów aktualnie leczonych w analizowanym programie (rysunek poniżej) można sądzić, iż zastosowanie u tych pacjentów infliksymabu przez okres do roku w miejsce przedstawionych cykli 12-tygodniowych infliksymabunie zmieni zużycia leków biologicznych u pacjenta 1. (pacjent wykluczany z programu przed czasem – nieodpowiadający na leczenie, tracący odpowiedź lub rezygnujący z powodu działań niepożądanych).

W przypadku pacjenta 2. ponowne włączenie może nastąpić już w pierwszym roku od podania pierwszej dawki (nawrót w okresie od 13. tygodnia do końca 12. miesiąca).

Przedłużenie leczenia biologicznego u pacjenta 2. może spowodować, że w analizowanej grupie pacjentów nie będą obserwowane ponowne włączenia do programu lekowego w analizowanym horyzoncie czasowym. U pacjenta 3. nawrót choroby po zakończonym leczeniu biologicznym może wystąpić dopiero po zakończeniu analizowanego horyzontu czasowego.

CZAS:	PIERWSZY ROK	DRUGI ROK	TRZECI ROK
Pacjent 1.	IFX		
Pacjent 2.	IFX	● IFX	
Pacjent 3.	IFX		● IFX

Rysunek 1. Długość leczenia biologiczne u trzech hipotetycznych pacjentów. Czerwonym okręgiem zaznaczono moment wystąpienia nawrotu choroby.

Analizując liczbę włączeń do programu każdego roku w przedstawionej powyżej grupie pacjentów można określić, że w 1. roku do istniejącego programu pacjenci będą włączani 4-krotnie (pacjent 2. dwukrotnie), w 2. roku - nie będzie włączeń i w 3. roku – tylko jedno włączenie. Liczba pacjentów leczonych w kolejnych latach w istniejącym programie (co najmniej jedna dawka leku) wynosi: 3, 0 i 1 i jest równa liczbie unikatowych numerów PESEL pacjentów włączanych do programu.

Przedłużając maksymalny dozwolony okres leczenia biologicznego do roku liczba włączeń do programu pacjentów w 1. roku prawdopodobnie będzie niższa (3 włączenia z pominięciem ponownego włączenia u pacjenta 2.). Liczba pacjentów stosujących leki biologiczne w proponowanym programie będzie taka sama jak w przypadku realizacji istniejącego programu lekowego.

Przedstawione informacje uzasadniają przyjęte założenie o braku napływu dodatkowych pacjentów do programu w zakresie całkowitej liczebności analizowanej populacji (liczby pacjentów włączanych do programu co najmniej raz w roku) w wyniku podjęcia rozważanej w opracowaniu decyzji refundacyjnej. Wskazują także na wysoce niepewny aspekt związany z dalszym, poza dwuletnim, prognozowaniem zużycia zasobów medycznych w programie (nie ma wiarygodnych informacji pozwalających ocenić moment nawrotu choroby u pacjenta 3. w przypadku przedłużenia leczenia infliksymabem do roku).

W rozdziale 2.3. wykazano, że pominięcie aspektów związanych z przedłużeniem czasu do nawrotu u pacjentów dłużej stosujących wnioskowaną technologię w programie pozwala wykazać, że już od 1. roku obserwowana będzie stabilizacja analizowanego rynku pod względem zakresu wykorzystania wnioskowanej technologii.

Jedynym czynnikiem mogącym wpłynąć na zmianę liczebności pacjentów pomiędzy scenariuszem nowym a istniejącym jest możliwy wpływ przedłużonego podawania infliksymabu na ryzyko kolektomii, która wyklucza pacjenta z programu. Brak jest jednak długookresowych danych wskazujących na różnice w ryzyku kolektomii wśród pacjentów leczonych infliksymabem w cyklach 12-tygodniowych oraz rocznych [112]. Wyniki modelowania przeprowadzonego na etapie Analizy ekonomicznej wskazują,

że w długoterminowym horyzoncie czasowym liczba pacjentów włączanych do proponowanego programu lekowego może nieznacznie wzrosnąć poprzez zmniejszenie częstotliwości i/lub przesunięcie momentu wystąpienia kolektomii (analiza ekonomiczna wykazała, że czas trwania życia po kolektomii ulega skróceniu o 1,1% w przypadku stosowania cykli rocznych leczenia biologicznego w miejsce jego stosowania wyłącznie w indukcji).

W ramach scenariusza nowego uwzględniono wydłużenie maksymalnego okresu podawania wyłącznie dla produktu Remsima®. Mając na uwadze, iż wydłużenie tego okresu wymaga złożenia wniosku o objęcie refundacją w przypadku podmiotu odpowiedzialnego za każdy lek w programie (Inflectra®, Remicade®) nie zakładano przedłużenia maksymalnego okresu podawania pozostałych preparatów infliksymabu. Niemniej jednak mając na uwadze fakt, iż lekarz prowadzący terapię pacjentów z analizowanej populacji stając przed wyborem możliwości krótkotrwałego i długotrwałego stosowania infliksymabu wybierze zawsze dłuższy okres leczenia, w opracowaniu założono, że wydłużenie maksymalnego okresu stosowania leku Remsima® spowoduje „przejęcie” wszystkich pozostałych preparatów infliksymabu (założono 100% przekwalifikowanie się pacjentów ze stosowania infliksymabu tylko w indukcji na stosowanie produktu Remsima® w indukcji i leczeniu podtrzymującym przeprowadzanym przez okres nieprzekraczający roku od podania pierwszej dawki leku).

Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.

	Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz
Stosowanie infliksymabu w analizowanym programie	Remsima®, Inflectra® lub Remicade® w indukcji remisji, cyklach nieprzekraczających 12 tygodni (maksymalnie 3 dawki leku)	Remsima® w cyklach nieprzekraczających roku (indukcja i leczenie podtrzymujące)
Liczebność populacji predysponowana do leczenia biologicznego	Taka sama w ramach scenariusza nowego jak w przypadku scenariusza istniejącego	
Liczebność populacji pacjentów włączana co najmniej raz do programu w 1. i w 2. roku	Taka sama w ramach scenariusza nowego jak w przypadku scenariusza istniejącego	
Zużycie zasobów medycznych i okres leczenia w programie	Uwzględniono różnice pomiędzy scenariuszami w zużyciu zasobów medycznych i okresie leczenia infliksymabem w programie lekowym dla WZJG, por. rozdział 2.7.	
Inne różnice pomiędzy scenariuszami	brak	brak

WZJG - wrzodziejące zapalenie jelita grubego

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- wielkość populacji, o której mowa w §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [3](por. rozdział 2.5.),

- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust 5 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”),
- oszacowania różnicy w w/w prognozach, zgodnie z §6 ust 6 rozporządzenia [3],
- zgodnie z §6 ust 7 rozporządzenia [3] przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej (scenariusze opisane jako minimalny i maksymalny).

W ramach niniejszej analizy przedstawiono również oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje, zgodnie z §6 ust 3 rozporządzenia [3], ale z ograniczeniami.

Przy ocenie całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowanie opieki nad pacjentami z analizowanej populacji uwzględniono metody analogiczne jak w przypadku w/w prognoz oraz niepełne informacje dotyczące wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na leczenie wszystkich pacjentów włączanych do istniejącego programu lekowego.

2.5. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI

2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zakres wnioskowanego wskazania [63], który zawiera się w zarejestrowanym wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Remsima® (istniejący i proponowany program uwzględnia wyłącznie pacjentów z ciężką postacią choroby) [64].

Zarejestrowane wskazanie do stosowania ocenianego leku wśród 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]. Produkt leczniczy Remsima® jest również wskazany w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia[64].

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego [63], do leczenia infliksymabem kwalifikowani będą wyłącznie pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w wieku od 18. roku życia (nie uwzględniono możliwości włączenia dzieci od 6. roku życia i młodzieży do 17. roku życia). Wymagana jest również ciężka postać choroby, tym samym nie uwzględniono możliwości włączenia dorosłych pacjentów z umiarkowaną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [63].

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[37], [63].

Szczególną populacją chorych bezpośrednio korzystających z proponowanej modyfikacji będą pacjenci, u których leczenie biologiczne w analizowanym programie jest skuteczne (odpowiedź 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, w opracowaniu uwzględniono pełną populację pacjentów włączanych aktualnie do programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” i oceniono wielkość populacji pacjentów, którzy będą włączani do proponowanego programu „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

W opracowaniu uwzględniono populację otwartą pacjentów – obserwacji poddawano zagregowaną grupę pacjentów leczonych w ramach analizowanego programu lekowego w kolejnych latach horyzontu czasowego. Pominięto tym samym efekty i koszty wśród pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do analizowanego programu lekowego.

Nie poddawano obserwacji każdego pacjenta osobno, gdyż brakuje wiarygodnych informacji umożliwiających przeprowadzenie tego typu analizy. Obserwacji pacjentów i związanej z nią oceny zużycia zasobów medycznych dokonywano od momentu pierwszego w danym roku włączenia do

programu do zakończenia rocznego okresu obserwacji od pierwszej dawki infliksymabu w ramach jednego z porównywanych programów. Założono, że wszyscy pacjenci włączani są do programu na początku roku.

W opracowaniu do oceny średnich kosztów opieki pacjentów z analizowanej populacji po zastosowaniu porównywanych interwencji (por. rozdział 2.8.) uwzględniono wynik modelu opisanego w Analizie ekonomicznej[112].

Tym samym założono, że charakterystyka populacji pacjentów włączonych do w/w modelu odzwierciedla charakterystykę polskich pacjentów spełniających kryteria włączenia do analizowanego programu lekowego.

Szczegółowe informacje na temat charakterystyki pacjentów włączonych do modelu przedstawiono w rozdziale 2.4. Analizy ekonomicznej[112].

2.5.2. WIELKOŚĆ POPULACJI

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

W obliczeniach wykorzystano dostępne informacje na temat wielkości populacji pacjentów leczonych w analizowanym programie lekowym: informacje z uchwał Rady NFZ [82]-[84], informacji o umowach poszczególnych świadczeniodawców z NFZ [44], opublikowane informacje[127]-[132] i wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 2 ekspertów z Polski (por. rozdział 12.1. Analizy ekonomicznej[112] i arkusz „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do opracowania).

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

Nie są dostępne wiarygodne informacje na temat rzeczywistej liczby pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce. W Polsce nie prowadzi się rejestru chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, nie są również dostępne żadne dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia tej choroby w Polsce. Tym samym nie są dostępne wiarygodne źródła informacji na temat wielkości populacji chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego kwalifikujących się do leczenia biologicznego z wykorzystaniem infliksymabu.

Zidentyfikowano natomiast dane epidemiologiczne (dotyczące rozpowszechnienia) dla innych krajów europejskich. Na ich podstawie oraz na podstawie liczby osób z populacji generalnej w Polsce, która

31 grudnia 2014 r. wyniosła 38 478 602 [133], obliczono rozpowszechnienie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w Polsce (por. tabela poniżej).

Tabela 4. Rozpowszechnienie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w Polsce na podstawie danych epidemiologiczne dla innych krajów europejskich.

Referencja	Państwo	Rozpowszechnienie na 100 000 osób		Liczba osób w Polsce****		Stosunek WZJG/CD *****	WZJG - na podstawie rej. CD *****
		WZJG	CD	WZJG	CD		
[132]*	Czechy	17,6	Brak danych	6 772	-	-	-
	Węgry	142,6	52,9	54 870	20 355	2,70	16 586
	Rumunia	2,4	1,5	923	577	1,60	9 845
[129]**	Węgry	142,6	52,9	54 870	20 355	2,70	16 586
	Chorwacja	21,4	Brak danych	8 234	-	-	-
	Włochy	121	40	46 559	15 391	3,03	18 613
	Hiszpania	43,4	19,8	16 700	7 619	2,19	13 487
	Dania	294	54	113 127	20 778	5,44	33 500
[128]	Germany	412	322	158 532	123 901	1,28	7 873
[131]	Bośnia i Hercegowina	43,1	28,2	16 584	10 851	1,53	9 404
	Chorwacja	21,4	8,3	8 234	3 194	2,58	15 864
	Chorwacja	53,9	46,4	20 740	17 854	1,16	7 148
	Węgry	211,1	115,3	81 228	44 366	1,83	11 265
	Rumunia	2,42	1,51	931	581	1,60	9 861
[127]*	Węgry	101	35	38 863	13 468	2,89	17 756
	Rumunia	2,42	1,51	931	581	1,60	9 861
[130]***	Chorwacja, region Vukovarsko-Srijemska	14,5	4,5	5 579	1 732	3,22	19 826
	Chorwacja, region Primorsko-goranska	53,9	46,4	20 740	17 854	1,16	7 148
Średnia				36 357	-	2,28	14 039
Wartość minimalna				923	-	1,16	7 148
Wartość maksymalna				158 532	-	5,44	33 500

WZJG - wrzodziejące zapalenie jelita grubego; CD - choroba Crohna;

* uwzględniono wyłącznie państwa ze wschodniej Europy; ** uwzględniono tylko kraje Europy; *** najnowsze dane z 2001 roku; **** obliczono z uwzględnieniem liczby osób w Polsce równej 38 478 602 [133]; ***** liczba osób w Polsce z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) do liczby osób w Polsce z chorobą Crohna (CD); ***** liczba pacjentów w rejestrze choroby Crohna równa 6153 [http://www.chorobacrohna.pl/;ostatni dostęp: 23.09.2015] przemnożona przez stosunek WZJG/CD.

Na podstawie przedstawionych powyżej danych określono, że liczba osób z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce może wynieść około:

- 36 357 (zakres: 923 - 158 532) w przypadku uwzględnienia danych dotyczących rozpowszechnienia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w innych krajach europejskich,
- 14 039 (zakres: 7148 - 33 500) w przypadku uwzględnienia danych dotyczących liczby osób w Polsce z chorobą Crohna wykazanych z rejestrze www.chorobacrohna.pl oraz stosunku rozpowszechnienia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Crohna w innych krajach europejskich.

Dodatkowym źródłem danych na temat liczby osób z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce są opinie dwóch ekspertów uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym. Wskazali oni, że szacunkowa liczba pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce wynosi około 40 000 (zakres: 20 000 - 60 000); por. arkusz "Badanie kwestionariuszowe" skoroszytu dołączonego do opracowania.

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym, do leczenia biologicznego infliksymabem kwalifikuje się około 15% (zakres: 10-20%) pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce. Uwzględniając powyższą wartość oraz liczbę pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce obliczono liczbę pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego kwalifikujących się do leczenia infliksymabem w Polsce, która wyniosła:

- 5454 (zakres: 92 - 31 706) w przypadku uwzględnienia danych dotyczących rozpowszechnienia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w innych krajach europejskich oraz odsetka pacjentów kwalifikujących się do leczenia infliksymabem na podstawie opinii ekspertów,
- 2106 (zakres: 715 - 6700) w przypadku uwzględnienia danych dotyczących liczby osób w Polsce z chorobą Crohna wykazanych z rejestrze, rozpowszechnienia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Crohna w innych krajach europejskich oraz odsetka pacjentów kwalifikujących się do leczenia infliksymabem na podstawie opinii ekspertów,
- 6000 (zakres: 2000 - 12 000) w przypadku uwzględnienia opinii ekspertów klinicznych.

Liczbę osób z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce, kwalifikujących się do leczenia biologicznego infliksymabem określono również w oparciu o dane dla choroby Crohna. Na podstawie opinii eksperta zamieszczonej w Analizie weryfikacyjnej [93], [94] w Polsce jest około 1500 (zakres: 1200 - 1700) osób z chorobą Crohna kwalifikujących się do leczenia infliksymabem. Uwzględniając powyższą wartość oraz stosunek liczby pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego do liczby osób z chorobą Crohna w Polsce (por. Tabela 4.) obliczono, że 3422 (zakres: 1394 - 9256) osób z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego może kwalifikować się do leczenia infliksymabem w Polsce.

(ekspert wskazał dane dotyczące zapadalności; w obliczeniach uwzględniono dane dotyczące chorobowości).

Mając na celu spełnienie wszystkich wymagań stawianym analizom wpływu na budżet w Polsce [3], w tabeli poniżej przedstawiono wielkość populacji pacjentów, którzy mogą stosować wnioskowaną technologię przy uwzględnieniu wszystkich zarejestrowanych wskazań do stosowania produktu Remsima®. Przy ocenie wielkości populacji pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wykorzystano wyniki obliczeń przedstawionych w niniejszej analizie. Informacje przedstawione w [136] potraktowano jako uzupełniające.

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

Zarejestrowane wskazanie [64]	Refundowane? [37]	Roczna wielkość populacji	Źródło/opis
Reumatoidalne zapalenie stawów	tak, B.33.	około 4300	Na podstawie danych NFZ przedstawionych w analizie weryfikacyjnej [92]
Choroba Crohna	tak, B.32.	około 1500 (od 1200 do 1700)	Na podstawie opinii eksperta zamieszczonej w analizie weryfikacyjnej [93], [94]
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	tak (w ramach indukcji remisji), B.55.	około 4 200 (od 2 100 do 6 000)	Średnia wartość z danych epidemiologicznych, danych na podstawie rejestru choroby Crohna, stosunku WZJG/CD oraz [93], [94], opinii ekspertów klinicznych. Przedstawiono liczbę pacjentów z WZJG w Polsce kwalifikujących się do leczenia biologicznego infliksymabem (populacja zgodna z zarejestrowanym wskazaniem, szersza od wnioskowanej populacji)
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	tak, B.36.	około 1100	Na podstawie danych NFZ przedstawionych w analizie weryfikacyjnej [91]
Łuszczycowe zapalenie stawów	tak, B.35.	około 1000	Na podstawie opinii przedstawionej w [90]
Łuszczyca	tak, B.47	około 1 500 (od 1 200 do 1 800)	Na podstawie opinii Konsultanta Krajowego i opinii innych ekspertów klinicznych przedstawionych w AWA dla łuszczycy [89]
SUMA	-	około 13 600 (od 10900 do 15900)	-

WZJG - wrzodziejące zapalenie jelita grubego; CD - choroba Crohna.

Ustalono, że wielkość populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których Remsima® może być zastosowana wynosi około 13600 (od 10900 do 15 900) przy uwzględnieniu wszystkich zarejestrowanych wskazań, w tym około 4200 (od 2 100 do 6 000) pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (łącznie osób dorosłych i osób w wieku od 6. roku życia do ukończenia 17. roku życia).

Wielkość populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (populacji, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b rozporządzenia [3]), tj. zdiagnozowanych pacjentów z wrzodziejącym

zapaleniem jelita grubego spełniających wszystkie kryteria włączenia do proponowanego programu w horyzoncie analizy wpływu na budżet, została przedstawiona w kolejnych rozdziałach.

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

Wykorzystując dane przedstawione w poprzednim rozdziale (por. rozdział 2.5.2.1.) określono liczebność populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem refundacyjnym (dane typu chorobowość). Określona w poprzednim rozdziale liczbę pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce, kwalifikujących się do leczenia infliksymabem skorygowano wykluczając osoby poniżej 18. roku życia oraz osoby w stadium umiarkowanym choroby (zgodnie z kryteriami włączenia do aktualnego oraz proponowanego programu lekowego [48], [63]).

Nie odnaleziono informacji na temat odsetka dzieci powyżej 6. roku życia oraz młodzieży wśród wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce i tym samym wykorzystano strukturę populacji ogólnej Polski[54]. Biorąc pod uwagę charakter wykorzystanych danych - dane dotyczące rozpowszechnienia (chorobowości) w całej populacji, uwzględnione podejście wydaje się być poprawne.

Na podstawie danych przedstawionych w tabeli 4. „Ludność według płci i wieku w 2014 r.”[54] określono, że odsetek osób w wieku od 6. do 17. roku życia wśród wszystkich osób od 6. roku życia w Polsce wynosi 11,89%.

Odnaleziono również informacje na temat odsetka pacjentów z postacią umiarkowaną choroby wśród pacjentów z postacią umiarkowaną lub ciężką wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, który wyniósł 66,7%[137]. Inne źródło wskazuje na wartość znacznie niższa – 35,3%, w związku z powyższym w dalszych obliczeniach uwzględniono wartość średnią dla odsetka postaci umiarkowanej wśród postaci umiarkowanej i ciężkiej wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, która wyniosła 50,98%.

Uwzględniając powyższe dane oraz liczbę pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego kwalifikujących się do leczenia infliksymabem w Polsce przedstawioną w poprzednim rozdziale obliczono, że liczba dorosłych pacjentów z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w Polsce, kwalifikujących się do leczenia infliksymabem może wynieść w zależności od źródła danych:

- 1834 (zakres: 910 – 2592) w przypadku uwzględnienia danych epidemiologicznych[127]-[132], danych na podstawie rejestru choroby Crohna, stosunku WZJG/CD oraz [93], [94], opinii ekspertów klinicznych,
- od 216 do 259 w przypadku uwzględnienia opinii eksperta klinicznego przedstawionej w Analizie weryfikacyjnej dla produktu Humira®[136],

- 1072 (zakres: 510 – 1837) w przypadku uwzględnienia liczebności populacji przedstawionych w Analizie weryfikacyjnej dla produktu Humira® [136].

Na podstawie przedstawionych informacji uznano, że chorobowość stanu klinicznego wskazanego we Wniosku mieści się w zakresie od około 200 do 2 600 pacjentów w Polsce.

Z uwagi na brak wiarygodnych danych odnośnie liczby osób z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego oraz z uwagi na dużą rozbieżność przedstawionych powyżej oszacowań, w ramach analizy uwzględniono wyłącznie tych pacjentów, którzy obecnie leczeni są w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)” [37]. W/w program lekowy realizowany jest od 2014 roku i tym samym możliwe jest, że nie wszyscy żyjący w Polsce pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji, zostali do niego włączeni.

W związku z powyższym należy się spodziewać, że liczba pacjentów włączanych do programu (istniejącego i proponowanego – takie same kryteria kwalifikacji) będzie rosła, aż do osiągnięcia stabilizacji (moment, w którym wszyscy pacjenci kwalifikujący się do programu będą do niego włączeni w przypadku takiej potrzeby klinicznej). Nie jest możliwa ocena momentu stabilizacji i tym samym w ramach analizy konserwatywnie założono roczny wzrost liczby pacjentów włączanych do programu o prawie 36% przez cały horyzont analizy, oszacowany na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia [44] (szczegóły dotyczące zakładanej zmiany liczebności populacji w czasie przedstawiono w dalszej części niniejszego rozdziału).

Jeden ekspert uczestniczący w badaniu kwestionariuszowym wskazał, że wg jego opinii są ośrodki, które rozliczają obecnie terapię podtrzymującą infliksymabem w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) (por. arkusz "Badanie kwestionariuszowe" skoroszytu dołączonego do opracowania oraz informacje przedstawione w rozdziale 2.4.). Należy założyć, że zgodnie z opinią eksperta wszyscy ci pacjenci stosują infliksymab w ramach terapii podtrzymującej (świadczeniodawca i/lub płatnik nie zaakceptowałby stosowanie infliksymabu w indukcji w ramach JGP w przypadku możliwości realizacji programu lekowego) kontynuując terapię infliksymabem rozpoczętą w ramach istniejącego programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)” – tym samym są to ci sami pacjenci co włączani do programu lekowego dla indukcji remisji. Na tej podstawie nie uwzględniono wzrostu wielkości populacji wynikającej z uwzględnienia pacjentów, którzy mogą stosować infliksymab w ramach JGP.

Liczbę pacjentów stosujących infliksymab w istniejącym programie „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)” ustalono na podstawie informacji przedstawionych w uchwałach Rady NFZ [82]-[84].

Wyniki oceny całkowitej liczebności populacji na podstawie informacji z uchwał Rady NFZ [82]-[84] (liczba pacjentów korzystająca ze świadczenia „Leki w programie lekowym - indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)” w danej komórce organizacyjnej świadczeniodawcy; szczegóły w części 5. arkusza „Dane wejściowe” modelu) zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Liczba pacjentów korzystająca ze świadczenia „Leki w programie lekowym - indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)” [82]-[84].

Rok	Liczba wykonanych świadczeń	Minimalna liczba chorych*	Maksymalna liczba chorych**
2014	5 415,00	181,00	205,00

* maksymalna liczba chorych wykazywanych przez komórkę organizacyjną – zakłada, że wszyscy pacjenci korzystają z leczenia biologicznego w ramach kilku komórek organizacyjnych świadczeniodawcy;

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

W Analizie weryfikacyjnej dla produktu Humira®[136] wskazano, że 203 pacjentów stosowało infliksymab w terapii indukcyjnej w ramach programu lekowego w 2014 r. Różnica w liczbie chorych leczonych infliksymabem wynika najprawdopodobniej z faktu, że w określaniu powyższej wartości nie uwzględniono danych z pracowni endoskopii, tylko sumę pacjentów ze wszystkich jednostek organizacyjnych. W ramach przedstawionych powyżej obliczeń uwzględniono fakt, iż pacjent może przyjmować lek w programie w różnych komórkach organizacyjnych i uwzględnienie maksymalnej liczby pacjentów z [82]-[84] i/lub uwzględnienie danych dotyczących tylko wybranych komórek organizacyjnych świadczeniodawcy może nie być poprawne.

Dostępne są również informacje na temat sumarycznej liczby kontraktu dla produktu „Leki w programie lekowym - indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)” [44]. Dane wejściowe obliczeń przedstawiono w części 4. arkusza „Dane wejściowe” modelu dołączonego do opracowania.

Na podstawie informacji przedstawionych w zarządzeniu Prezesa NFZ [49] ustalono, że iloraz kwoty kontraktu dla produktu „Leki w programie lekowym - indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)” (iloczyn liczby kontraktu i 1 PLN [44], [47]) i iloczynu taryfy za dany lek i średniego zużycia tego leku przez pacjenta pozwala określić średnioroczną liczebność populacji stosujących dany lek w programie.

Przyjmując średnie roczne i w jednym cyklu indukcji zużycie infliksymabu określone z wykorzystaniem modelu Analizy ekonomicznej[112] (1378,83 mg/rok i 1184,9217 mg/cykl; por. arkusz „Obliczenia BIA” i rozdziały:2.7., 2.8.) określono średnioroczną i całkowitą liczebność pacjentów stosujących infliksymab w programie.

Do oceny całkowitej liczebności populacji na podstawie zużycia miligramów infliksymabu w trakcie jednego cyklu leczenia w programie (indukcja) uwzględniono prawdopodobieństwo ponownego włączenia do programu na poziomie ██████ zgodnie z wynikami modelu Analizy ekonomicznej [112] (por. arkusz „Obliczenia BIA” i rozdziały:2.7., 2.8.).

Obliczenia przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem oficjalnych taryf leków oraz z uwzględnieniem średnich realnych taryf leków określonych na podstawie danych z komunikatów Narodowego Funduszu Zdrowia[41], [42].

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Remsima® (infliksymbab) w leczeniu podtrzymującym wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w ramach programu lekowego.



Tabela 8. Ocena liczebności populacji na podstawie danych z Informatora o umowach [44] – obliczenia z uwzględnieniem oficjalnych taryf leków stosowanych w programach lekowych.

Rok	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu [44]	Estymowana średnioroczna liczba pacjentów (liczba kontraktu / [taryfa x roczne zużycie mg])	Estymowana liczba cykli w programie (liczba kontraktu / [taryfa x zużycie mg w cyklu])	Estymowana całkowita liczba pacjentów (liczba cykli / (1+prawdopodobieństwo ponownych włączeń)*	Roczny koszt infliksymbabu	Koszt infliksymbabu w cyklu	Taryfa dla infliksymbabu (oficjalne dane z początku okresu)	Źródło dotyczące taryfy [88]
2014	3 571 872,76	172	200	171	20 795,82 PLN	17 871,23 PLN	15,0822 PLN	Dz. Urz. Min. Zdrow. 13.53
2015	4 854 022,62	233	272	232	20 795,82 PLN	17 871,23 PLN	15,0822 PLN	Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.80

* prawdopodobieństwo ponownych włączeń równe 17%, określone na podstawie modelowania przeprowadzonego w ramach Analizy ekonomicznej [112].

Tabela 9. Ocena liczebności populacji na podstawie danych z Informatora o umowach [44] – obliczenia z uwzględnieniem realnych taryf leków stosowanych w programach lekowych.

Rok	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu [44]	Estymowana średnioroczna liczba pacjentów (liczba kontraktu / [taryfa x roczne zużycie mg])	Estymowana liczba cykli w programie (liczba kontraktu / [taryfa x zużycie mg w cyklu])	Estymowana całkowita liczba pacjentów (liczba cykli / (1+prawdopodobieństwo ponownych włączeń)*	Roczny koszt infliksymbabu	Koszt infliksymbabu w cyklu	Taryfa dla infliksymbabu [41], [42]
2014	3 571 872,76	180	209	179	19 847,61 PLN	17 056,37 PLN	14,3945 PLN
2015	4 854 022,62	244	284	243	19 896,10 PLN	17 098,04 PLN	14,4297 PLN

* prawdopodobieństwo ponownych włączeń równe 17%, określone na podstawie modelowania przeprowadzonego w ramach Analizy ekonomicznej [112].

Na uwagę zasługują różnice w przedstawionych estymatorach liczebności populacji – średnioroczna vs. całkowita liczebność.

W analizowanym przypadku średnioroczną liczebność populacji można traktować jako średnią liczbę pacjentów leczonych w programie, co jest odmienne od całkowitej liczebności populacji definiowanej jako liczba pacjentów włączanych co roku do programu i/lub liczba pacjentów stosujących co najmniej 1 dawkę leku biologicznego w programie w danym roku.

Zestawienie wszystkich dostępnych informacji na temat liczebności wszystkich pacjentów leczonych w analizowanym programie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Liczebność populacji pacjentów leczona w analizowanym programie lekowym.

Rok	Estymowana średnioroczna liczba pacjentów - oficjalne taryfy [44]	Estymowana średnioroczna liczba pacjentów - realne taryfy [44]	Estymowana całkowita liczba pacjentów - oficjalne taryfy [44]	Estymowana całkowita liczba pacjentów - realne taryfy [44]	Minimalna całkowita liczebność [82]-[84]	Maksymalna całkowita liczebność [82]-[84]
2014	172	180	171*	179*	181*	205*
2015	233	244	232	243	-	-

* wartość wykorzystana do oceny średniej całkowitej liczebności.

Z uwagi na różnorodność danych dotyczących całkowitej liczby pacjentów leczonych w analizowanym programie w 2014 r., określono również średnią z całkowitych liczebności analizowanej populacji przedstawionych w powyższej tabeli, która wyniosła 184. Określona wartość została uwzględniona w ramach scenariusza prawdopodobnego wielkości populacji. Maksymalny zakres ustalono od 171 do 205 pacjentów włączanych do istniejącego programu w 2014 roku.

Przyjęcie w/w wartości generuje wydatki w ramach modelu na poziomie nieco wyższym od rzeczywistych wydatków, jest więc podejściem konserwatywnym (por. tabela poniżej).

Tabela 11. Zestawienie aktualnych wydatków na infliksymab z wynikami modelu dla 2014 r.

Parametr	Wydatki dla cen oficjalnych	Wydatki dla cen realnych (2014 r.)	Względne zmiany modelowanych wydatków dla cen oficjalnych	Względne zmiany modelowanych wydatków dla cen realnych
Dane NFZ [44]	3 571 873 PLN		-	-
A: Estymowana całkowita liczba pacjentów - oficjalne taryfy [44](171)	3 553 960 PLN	3 391 914 PLN	-0,5%	-5,0%
B: Estymowana całkowita liczba pacjentów - realne taryfy [44] (179)	3 723 748 PLN	3 553 960 PLN	4,3%	-0,5%
C: Minimalna całkowita liczebność	3 764 043 PLN	3 592 418 PLN	5,4%	0,6%

Parametr	Wydatki dla cen oficjalnych	Wydatki dla cen realnych (2014 r.)	Względne zmiany modelowanych wydatków dla cen oficjalnych	Względne zmiany modelowanych wydatków dla cen realnych
[82]-[84] (181)				
D: Maksymalna całkowita liczebność [82]-[84] (205)	4 263 143 PLN	4 068 760 PLN	19,4%	13,9%
Średnia z wartości parametrów od A do D	3 826 224 PLN	3 651 763 PLN	7,1%	2,2%

W ramach scenariusza prawdopodobnego oceny wielkości populacji uwzględniono wzrost w/w liczebności w latach 2015 – 2017.

W roku 2015 w stosunku do roku 2014 (początek realizacji analizowanego programu lekowego) planowane wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na infliksymab stosowany w analizowanym programie uległy istotnej zmianie – liczba kontraktu dla produktu „Leki w programie lekowym - indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)” wzrosła pomiędzy 2014 a 2015 rokiem o 35,9%[44] (szczegóły w części 4. arkusza „Dane wejściowe” modelu dołączonego do opracowania).

Przedstawiony aspekt potwierdził również jeden z dwóch ekspertów klinicznych w ramach badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.1. analizy ekonomicznej[112] i arkusz „Badanie kwestionariuszowe” modelu dołączonego do opracowania; tabela poniżej).

Tabela 12. Wyniki badania kwestionariuszowego[112] – wzrost liczebności populacji pacjentów.

Pytanie	Ekspert 1.	Ekspert 2.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie przytoczonych aspektów w ramach scenariusza prawdopodobnego i scenariusza maksymalnego uwzględniono roczny wzrost liczebności populacji pacjentów w latach 2015 – 2017 na stałym poziomie równym odpowiednio 35,9% (na podstawie analizy liczby kontraktu dla produktu w 2014 i 2015 roku [44]; scenariusz prawdopodobny) i 40% (górną granicę wskazaną przez eksperta; scenariusz maksymalny). W ramach scenariusza minimalnego nie uwzględniono wzrostu liczebności analizowanej populacji w latach 2014 – 2017.

Przyjęty w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego wzrost liczebności pacjentów określono na podstawie danych z dwóch lat (dane za 2014 rok oraz ekstrapolowane przez Narodowy Fundusz

Zdrowia dane dla 2015 roku). Założono, że wzrost obserwowany w dwóch pierwszych latach od rozpoczęcia realizacji analizowanego programu lekowego utrzyma się w całym horyzoncie czasowym niniejszej analizy. Jest to założenie konserwatywne, maksymalizujące wydatki z budżetu płatnika publicznego, gdyż z wysokim prawdopodobieństwem, w kolejnych latach realizacji programu lekowego, wzrost liczby pacjentów włączanych do programu będzie stopniowo malał lub nie będzie występował. Niemniej jednak nie są dostępne informacje pozwalające określić osiągnięcie stabilizacji liczebności populacji pacjentów włączanych do istniejącego programu lekowego.

Podsumowanie parametrów oceny wielkości populacji pacjentów włączanych do analizowanego programu lekowego przedstawiono poniżej.

Tabela 13. Parametry oceny liczebności populacji pacjentów włączanych co roku do analizowanego programu lekowego.

Parametr	Scenariusz prawdopodobny	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny	Źródło
1. Całkowita liczebność populacji w programie w 2014 roku	184	171	205	[44], [82]-[84]; szczegóły w części 2. arkusza "Obliczenia BIA"
3. Roczny wzrost liczebności populacji	35,90%	0,00%	40,00%	porównanie wydatków na leki w analizowanym programie w 2014 i 2015 - odzwierciedla prognozę NFZ [44] oraz maksymalny zakres informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych

W ramach analizy ustalono, że całkowita liczebność analizowanej populacji (liczba pacjentów stosujących ≥ 1 dawkę infliksymabu tożsama z liczbą pacjentów włączanych co najmniej raz do istniejącego programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)” w danym roku) wynosi:

- 184 (od 171 do 205) w 2014 roku,
- 250 (od 171 do 287) w 2015 roku,
- 340 (od 171 do 402) w 2016 roku,
- 462 (od 171 do 563) w 2017 roku.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 2.4. w ramach nowego scenariusza założono, że ze względu na przedłużenie maksymalnego okresu stosowania produktu Remsima® w analizowanym programie przejmie on wszystkich pacjentów stosujących infliksymab (założono 100% przekwalifikowanie się pacjentów ze stosowania produktu Remsima®, Remicade® lub Inflectra® wyłącznie w indukcji remisji w ramach programu „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)” na stosowanie produktu Remsima® w ramach proponowanego programu „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG)”).

Obliczenia z wykorzystaniem wszystkich parametrów oceny wielkości populacji znajdują się w części 3. i 4. arkusza „Obliczenia BIA”, poniżej przedstawiono podsumowanie wielkości analizowanej populacji dla porównywanych scenariuszy.

Tabela 14. Liczebność populacji pacjentów stosujących co najmniej 1 dawkę leku w analizowanym programie lekowym.

Scenariusz	Całkowita liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w programie*			
	2014	2015	2016	2017
Scenariusz prawdopodobny				
Scenariusz istniejący	184	250	340	462
Nowy scenariusz	-	-	340	462
Scenariusz minimalny				
Scenariusz istniejący	171	171	171	171
Nowy scenariusz	-	-	171	171
Scenariusz maksymalny				
Scenariusz istniejący	205	287	402	563
Nowy scenariusz	-	-	402	563

* równa całkowitej liczbie pacjentów leczonych w programie co najmniej 1 dawką leku

2.5.2.3. PODSUMOWANIE WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ

W ramach analizy ustalono, że całkowita liczebność analizowanej populacji (liczba pacjentów stosujących ≥ 1 dawkę infliksymabu w istniejącym programie; § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. B rozporządzenia [3] w zakresie analizowanego wskazania; scenariusz istniejący) wynosi:

- 184 (od 171 do 205) w 2014 roku,
- 250 (od 171 do 287) w 2015 roku,
- 340 (od 171 do 402) w 2016 roku,
- 462 (od 171 do 563) w 2017 roku.

Oczekiwana liczebność populacji pacjentów stosujących ≥ 1 dawkę produktu Remsima® w istniejącym programie (§ 6 ust. 1 pkt. 1 lit. C rozporządzenia [3] w zakresie analizowanego wskazania; scenariusz istniejący) wynosi[‡]:

- 64 (od 59 do 71) w 2014 roku;
- 87 (od 59 do 100) w 2015 roku
- 118 (od 59 do 140) w 2016 roku
- 160 (od 59 do 195) w 2017 roku.

[‡] Obliczono z uwzględnieniem liczby sprzedanych opakowań produktu Remsima® i pozostałych produktów infliksymabu w okresie od stycznia do maja 2015 roku [41]: 34,73% wykorzystanie wnioskowanej technologii.

Ustalono, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii liczba pacjentów podawana terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Remsima® wyniesie (wartości zaokrąglone; populacja zgodna z § 6 ust. 1 pkt. 2 rozporządzenia [3]):

- 340 (od 171 do 402) w pierwszym roku (2016 roku),
- 462 (od 171 do 563) w drugim roku obowiązywania decyzji Ministra Zdrowia (2017 roku).

Podsumowanie liczebności populacji pacjentów stosujących infliksymab w analizowanym programie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Podsumowanie liczebności populacji pacjentów stosujących co najmniej jedną dawkę leku w analizowanym programie, w horyzoncie analizy wpływu na budżet.

	Scenariusz istniejący		Nowy scenariusz	
	2016 r.	2017 r.	2016 r.	2017 r.
Scenariusz prawdopodobny				
Łączna liczba pacjentów z analizowanej populacji	340	462	340	462
Infliksymab (Remsima®) do roku	0	0	340	462
Infliksymab - tylko indukacja	340	462	0	0
Scenariusz minimalny				
Łączna liczba pacjentów z analizowanej populacji	171	171	171	171
Infliksymab (Remsima®) do roku	0	0	171	171
Infliksymab - tylko indukacja	171	171	0	0
Scenariusz maksymalny				
Łączna liczba pacjentów z analizowanej populacji	402	563	402	563
Infliksymab (Remsima®) do roku	0	0	402	563
Infliksymab - tylko indukacja	402	563	0	0

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

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

W obliczeniach uwzględniono: dane refundacyjne NFZ z okresu od stycznia do końca maja 2015 roku [41], średnią masę ciała pacjenta wynoszącą 79,20 kg, jak w przypadku pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego[112] oraz zarejestrowany schemat dawkowania [64].

Przedstawiono liczbę pacjento-terapii z wykorzystaniem infliksymabu, gdyż nie są dostępne informacje na temat struktury leczonych pacjentów (np. odsetek rozpoczynających leczenie, kończących itd.).

Tabela 16. Liczba pacjento-terapii z wykorzystaniem infliksymabu we wszystkich refundowanych wskazaniach.

Lek infliksymabu	Liczba opakowań sty - maj 2015[41]	Liczba tygodni w okresie	Maksymalna liczba podań	Średnia liczba pacjento-terapii
Remsima®	1804,663	21,42857143	4,928571429	92
Remicade®	1319,6821	21,42857143	4,928571429	68
Inflectra®	2071,2495	21,42857143	4,928571429	106
SUMA	5195,5946	21,42857143	4,928571429	266

Ustalono, że wielkość populacji pacjentów stosujących infliksymab we wszystkich refundowanych wskazaniach (w tym również w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego) można szacować w Polsce na około 266pacjento-terapii, w tym 92pacjento-terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Remsima®.

Obliczone wartości są zbliżone lub niższe do całkowitej liczebności populacji pacjentów określonej w poprzednich rozdziałach tylko dla leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Powyższe wynika z faktu, iż przeprowadzona ocena liczby pacjento-terapii zakłada maksymalne zużycie leku u standardowego pacjenta, co oznacza, że określone wartości należy interpretować jako liczbę pacjentów, którzy generowaliby takie samo zużycie leku jak analizowana populacja pacjentów przy maksymalnym jego wykorzystaniu w danym okresie.

2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

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

Wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych [40].

Nie przeprowadzono modelowania bezpośrednio korelującego punkty końcowe badań klinicznych obrazujące bezpośrednie efekty zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych, tylko wykorzystano średnie, niezdyskontowane roczne koszty dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji leczonym z wykorzystaniem leków z analizowanego rynku, określone na podstawie wyników Analizy ekonomicznej[112].

Uwzględniono wpływ poszczególnych schematów terapeutycznych na zużycie zasobów medycznych związanych z realizacją leczenia biologicznego oraz koszt dodatkowej opieki nad pacjentami z analizowanej populacji, uwzględniając tym samym efekty zastosowania porównywanych technologii

lekowych w odniesieniu do zmiany zasobów zużywanych w ramach opieki wspomagającej leczenie biologiczne[112].

Szczegóły dotyczące przeprowadzenia modelowania przedstawiono w Analizie ekonomicznej[112].

W ramach analizy nie oceniono efektów zdrowotnych w ujęciu populacyjnym.

2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono koszt leczenia pacjentów z 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.

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

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe kosztów jak w przypadku Analizy ekonomicznej[112]. Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia [37] i aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [45]-[49], [99]-[104] oraz Rozporządzeniu [111] (wrzesień 2015).

Szczegóły dotyczące oszacowań poszczególnych kosztów jednostkowych uwzględnionych w opracowaniu przedstawiono w Analizie ekonomicznej (przede wszystkim w rozdziałach: 3.7. i 12.1.)[112] oraz w dołączonym do raportu modelu decyzyjnym.

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe dane wykorzystane przy ocenie kosztów stosowania porównywanych interwencji. Przedstawiono wyłącznie koszt jednostkowy leków biologicznych.

Tabela 17. Koszty jednostkowe leków biologicznych[112].

Substancja czynna	Produkt, zawartość	Koszt opakowania z perspektywy NFZ	Koszt 1 mg substancji czynnej
Oficjalne koszty jednostkowe (wariant analizy podstawowej)			
Inflixymab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wszystkie leki, jedn.100 mg, aktualnie*	1 508,22 PLN	15,0822 PLN
Koszty jednostkowe komparatorów z okresu sty-maj 2015 roku [41] (wariant analizy wrażliwości)			
Inflixymab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Substancja czynna	Produkt, zawartość	Koszt opakowania z perspektywy NFZ	Koszt 1 mg substancji czynnej
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wszystkie leki, jedn.100 mg, aktualnie*	1 442,97 PLN	14,4297 PLN
Koszty jednostkowe komparatorów z 2014 roku [42] (wariant analizy wrażliwości)			
Infliksymab	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wszystkie leki, jedn.100 mg, aktualnie*	1 439,45 PLN	14,3945 PLN

* ważony liczbą refundowanych opakowań w danym okresie (2014 rok lub styczeń – maj 2015 roku)[112].

Istotne z perspektywy płatnika publicznego koszty opieki nad pacjentami z analizowanej populacji (roczne zużycie leków, koszt świadczeń towarzyszących realizacji programu lekowego, koszt opieki wspomagającej uwzględniającej również koszt kolektomii i opieki nad pacjentem z kolektomią w wywiadzie) określono na podstawie wyników modelowania przeprowadzonego na etapie Analizy ekonomicznej[112].

Przedstawione w tabeli poniżej wyniki modelowania wygenerowano przy ustawieniach analizy podstawowej[112].

Tabela 18. Średni roczny koszt lub zużycie zasobów medycznych w roku po zastosowaniu porównywanych leków biologicznych.

Schemat	Liczba podań infliksymabu na 1 osoborok	Liczba mg leku na 1 osoborok	Koszt wizyt na 1 osoborok	Koszt diagnostyki i kwalifikacji na 1 osoborok	Dodatkowy koszt na 1 osoborok
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

Zastosowana w niniejszej analizie metoda estymacji wyników w ujęciu populacyjnym uwzględnia obserwację całkowitej liczby pacjentów, która pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów w ujęciu populacyjnym w przypadku dostępności danych dotyczących średniego zużycia danego zasobu w przeliczeniu na pacjenta włączanego do obserwacji.

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

W obliczeniach wykorzystano analogiczne metody jak opisano w uproszczonej sytuacji w rozdziałach 2.3., 2.4.

W przypadku równomiernie rozłożonej w roku liczby pacjentów włączanych do obserwowanej populacji (np. prawdopodobieństwo włączenia pacjenta w styczniu takie samo jak prawdopodobieństwo jego włączenia w innych miesiącach roku) zastosowana metoda pozwala odzwierciedlić zużycie zasobów medycznych w ujęciu populacyjnym z dużą dokładnością.

Z uwagi na brak informacji dotyczących struktury pacjentów z analizowanej populacji w zakresie czasu trwania terapii (np. odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku, odsetek pacjentów kontynuujących leczenie po stwierdzeniu odpowiedzi, odsetek pacjentów kończących leczenie w programie), w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet przyjęto konserwatywne założenie dotyczące zużycia zasobów medycznych i kosztów generowanych przez pacjentów stosujących poszczególne leki każdego roku należącego do horyzontu czasowego analizy – uwzględniono koszty obserwowane w trakcie pierwszego roku terapii w programie lekowym z wykorzystaniem każdej interwencji z analizowanego rynku i założono, że wszyscy pacjenci włączani będą do analizowanego programu lekowego na początku danego roku.

Przedstawione ograniczenie zastosowanej metody nie powinno mieć istotnego wpływu na wyniki niniejszej analizy, gdyż zostało onowdrożone dla wszystkich analizowanych schematów leczenia.

Niemniej jednak należy stwierdzić, iż wpływ opisanego powyżej ograniczenia będzie istotnie niższy od wpływu założeń dotyczących kosztu jednostkowego analizowanych leków biologicznych (oficjalny koszt w ramach analizy podstawowej; rzeczywisty koszt określony na podstawie danych refundacyjnych z 2015 i 2014 roku w ramach analizy wrażliwości).

2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy scenariusze:

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

- scenariusz maksymalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji. Podstawowe parametry poszczególnych scenariuszy oraz wszystkie parametry Analizy wpływu na budżet zostały przedstawione w tabeli poniżej (szczegóły przedstawiono w poprzednich rozdziałach).

Tabela 19. Charakterystyka scenariuszy wielkości populacji docelowej (dotyczy analizy podstawowej) i parametry analizy wpływu na budżet.

Parametr	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny			
1. Całkowita liczebność populacji w programie w 2014 roku – na podstawie opublikowanych danych i wyników badania kwestionariuszowego	184	171	205			
2. Roczny wzrost liczebności populacji – na podstawie wyników badania kwestionariuszowego i dostępnych informacji na temat wysokości zużycia zasobów w analizowanym programie lekowym	35,90%	0,00%	40,00%			
3. Stopień przejścia infliksymabu stosowanego tylko w indukcji	100,0%	100,0%	100,0%			
Koszt stosowania porównywanych interwencji	Produkt, zawartość	Koszt opakowania z perspektywy NFZ		Koszt 1 mg substancji czynnej		
	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		
	Wszystkie leki infliksymabu, jedn.100 mg, aktualnie	1 508,22 PLN		15,0822 PLN		
Wyniki modelu ekonomicznego[112]wykorzystane w zakresie zużycia analizowanych leków i wysokości poszczególnych kategorii kosztów	Schemat	Liczba mg leku	Koszt wizyt	Koszt diagnostyki i kwalifikacji	Dodatkowy koszt	% ponownych włączeń w 1. roku
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano dodatkowe scenariusze opisane w tabeli poniżej.

Tabela 20. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

Scenariusz	Opis
AW1	Wyniki analizy podstawowej do oceny zmiany w rezultatach analizy wynikającej z realizacji pozostałych scenariuszy analizy wrażliwości
AW2	Wejściowa charakterystyka pacjentów na podstawie wyników badania kwestionariuszowego; szczegóły w [112].
AW3	Odbywanie "wizyt" w związku z realizacją programu lekowego: co 4 tygodnie lub przy podaniu dawki jeżeli częstsze; szczegóły w [112]
AW4	Uwzględnij realne koszty jednostkowe - dane z 2015 roku; por. rozdział 2.7.
AW5	Uwzględnij realne koszty jednostkowe - dane z 2014 roku; por. rozdział 2.7.

W ramach analizy wrażliwości testowano najważniejsze założenia strukturalne i wartości parametrów modelu Analizy ekonomicznej [112], którego wyniki wykorzystano przy ocenie średnich rocznych kosztów generowanych przez pacjentów z analizowanej populacji oraz newralgiczne założenia dotyczące wielkości populacji docelowej.

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Obecnie produkt leczniczy Remsima® jest finansowany ze środków publicznych w Polsce zarówno w ramach leczenia pacjentów z analizowanej populacji jak i wśród pacjentów, u których infliksymab stosowany jest w innych wskazaniach (reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Crohna, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, umiarkowana i ciężka łuszczyca) [37].

Nie są dostępne informacje pozwalające określić wszystkie wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Na podstawie informatora o umowach świadczeniodawców z NFZ można jedynie ocenić zakres wydatków na leki biologiczne stosowane w programie „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)” [37].

Informacje z w/w źródła zestawiono z wynikami modelowania wykorzystującymi analogiczne metody jak w przypadku prognoz, których wyniki przedstawiono w kolejnym rozdziale.

Dostępne dane nie pozwalają określić składowej w/w wydatków przeznaczonej na stosowanie produktu Remsima®.

Całkowita kwota refundacji wnioskowanej technologii we wszystkich wskazaniach objętych refundacją wyniosła około 3,09 mln PLN w 2014 roku [42] i 2,26 mln PLN w okresie styczeń-maj 2015 roku [41].

3.2. SCENARIUSZ PRAWDOPODOBNY

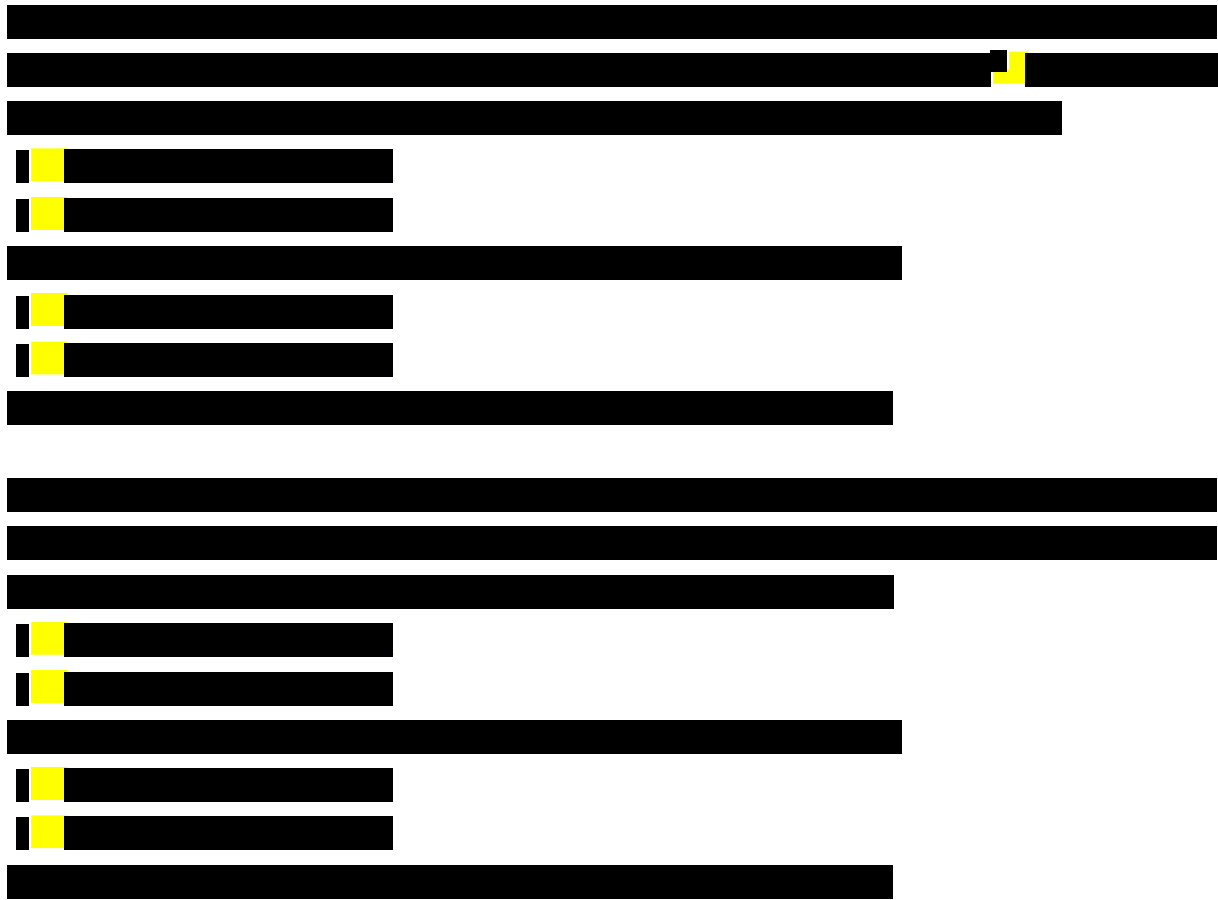
Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej prawdopodobny scenariusz wielkości populacji w latach 2016-2017 przedstawiono w tabeli poniżej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

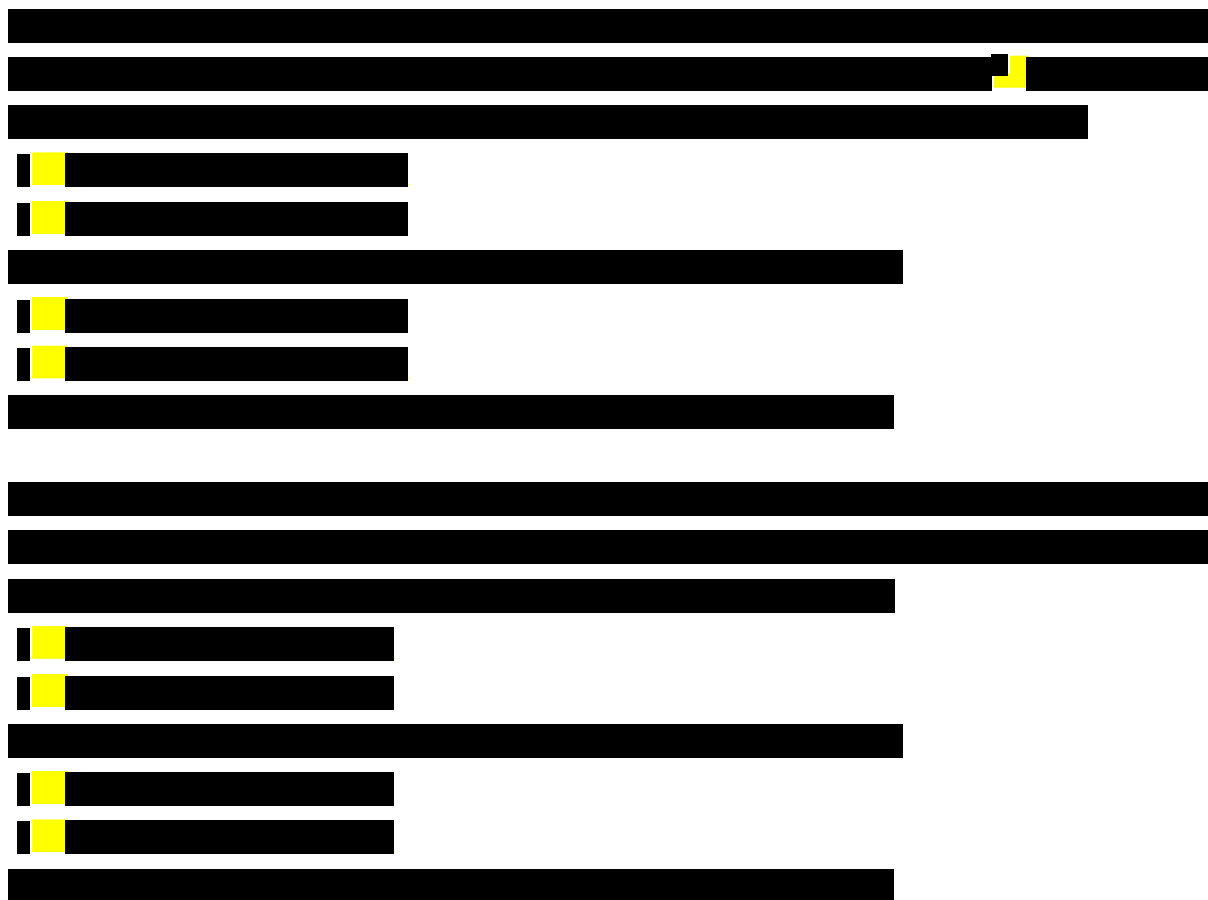
[Redacted text block]

[Redacted text block]



3.4. SCENARIUSZ MAKSYMALNY

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej scenariusz maksymalny wielkości analizowanej populacji w latach 2016-2017 przedstawiono w tabeli poniżej.



3.5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabelach 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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[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]

3.6. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

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

[REDACTED]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 podstawie zaprezentowanych informacji można stwierdzić, że wyniki uwzględniające estymacje Zamawiającego znajdują się prawdopodobnie pomiędzy wynikami scenariusza prawdopodobnego i scenariusza minimalnego niniejszego opracowania.

5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

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

6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

[REDAKTED]

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

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Remsima® – uważa się, że decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego, na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego preparatu, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia, itp.).

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania produktu leczniczego Remsima® z dużym prawdopodobieństwem wpłynie na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia. Niemniej jednak dodatkowe oszczędności wynikające ze zmniejszonej utraty produktywności prawdopodobnie będą manifestować się w dłuższym horyzoncie czasowym niż uwzględniono w niniejszym opracowaniu. Brakuje również wiarygodnych informacji na temat kosztów pośrednich leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w warunkach polskich i na tej podstawie nie przedstawiono stosowanych obliczeń w tym zakresie.

7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

W chwili obecnej pacjent z analizowanej populacji ma dostęp do wnioskowanej technologii w ramach istniejącego programu lekowego. Niemniej jednak aktualne zasady realizacji programu lekowego nakładają na świadczeniodawcę konieczność zaprzestania leczenia biologicznego w momencie osiągnięcia maksymalnego definiowanego w programie okresu jego stosowania (sama indukcja, 3 dawki leku).

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

Wyższa skuteczność wnioskowanej technologii wynikająca z przedłużenia okresu jej stosowania w odniesieniu do opcjonalnych technologii refundowanych [40],[112] może przełożyć się na istotny wzrost poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej.

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

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

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

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

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

- zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej ze względu na rozszerzenie dostępu do skutecznej i wygodnej dla pacjenta opcji terapeutycznej,
- nie grozi nieakceptowaniem postępowania pacjentów z analizowanej populacji,
- nie będzie powodować lub wpływać na stygmatyzację,

- nie będzie wywoływać lęku lub dylematów moralnych wśród pacjentów z analizowanej populacji, ich opiekunów oraz lekarzy prowadzących ich terapię,
- nie będzie stwarzać problemów społecznych dotyczących płci lub rodziny.

W ramach oceny aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Remsima® w analizowanym wskazaniu przeprowadzono identyfikację przeciwników czy zwolenników rozważanej decyzji.

8. OGRANICZENIA I WALIDACJA ANALIZY

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej[112]. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania[112] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.

Ograniczeniem związanym z oceną wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do ekstrapolacji wielkości analizowanej populacji pacjentów na horyzont analizy wpływu na budżet (por. rozdziały: 2.5. i 2.8.). W analizie założono stały wzrost liczby pacjentów włączonych do programu w horyzoncie analizy, obserwowany pomiędzy rokiem 2014 a 2015. W praktyce prawdopodobne jest, że wzrost obserwowany w dwóch pierwszych latach realizacji programu lekowego nie utrzyma się w kolejnych latach. Powyższe założenie stanowi konserwatywne podejście do analizowanego problemu, maksymalizujące wydatki z budżetu płatnika publicznego.

Wykorzystano opublikowane informacje, a w przypadku ich braku – informacje uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 2 ekspertów z Polski.

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

Przeszukano medyczne bazy danych (Polska Biblioteka Lekarska, MEDLINE, EMBASE®, Google Scholar) oraz dodatkowe źródła informacji w celu odnalezienia analogicznej analizy wpływu na budżet przeprowadzonej w warunkach polskich (por. informacje na temat przeprowadzonego przeglądu systematycznego przedstawione w rozdziale 6.2. Analizy ekonomicznej[112]). Zidentyfikowano Analizę weryfikacyjną dla produktu Humira® (adalimumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10 K.51)” [136]. W ramach analizy założono finansowanie stosowania adalimumabu w indukcji i leczeniu podtrzymującym wrzodziejącego

zapalenia jelita grubego o umiarkowanej aktywności u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę lub azatioprynę, lub wtedy, gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych. Populację docelową (pacjenci włączani do programu) określono na poziomie równym 2481 (1181 - 4253) w roku 1. oraz 2285 (1088 - 3916). Oszacowana powyżej populacja jest różna od populacji uwzględnionej w niniejszej analizie z następujących powodów:

- założono finansowanie produktu Remsima[®] wyłącznie w postaci ciężkiej choroby, natomiast populację wnioskowaną dla produktu Humira[®] stanowią również pacjenci w stadium umiarkowanym,
- populację docelową dla produktu Remsima[®] obliczono na podstawie liczby pacjentów włączanych do programu dla indukcji remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i założono, że będzie ona tożsama z liczbą pacjentów włączanych do wnioskowanego programu,
- w obliczeniach populacji docelowej dla produktu Remsima[®] uwzględniono rezygnację z leczenia z powodu wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych, konieczności zabiegu chirurgicznego, braku odpowiedzi na leczenie.

Nie odnaleziono żadnej innej analizy wpływu na budżet dotyczącej wnioskowanej technologii lekowej stosowanej w analogicznych warunkach.

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania jest ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego realizacji programu lekowego umożliwiającego stosowania infliksymabu przez okres nieprzekraczający roku wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

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

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej[112] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.



[Redacted text block]

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

Tabela 31. 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 i wygodnego w stosowaniu produktu; • rozszerzenie grona dostępnych technologii dla pacjenta; • utrzymanie dyscypliny finansowej wynikającej z wdrożenia programu lekowego;
Zagrożenia	nie zidentyfikowano

10. WNIOSKI KOŃCOWE

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ

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

[REDACTED]

12. PROGNOZA PRZEKROCZENIA BUDŻETU NA REFUNDACJĘ LEKÓW

Zgodnie z komunikatem DEF NFZ z 8 stycznia 2013 roku, do końca listopada 2012 roku wykonano 78,02% całkowitego budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na refundację. Nie są dostępne informacje na temat wykonania całkowitego budżetu na refundację w 2012 roku, jednak przeprowadzając prostą ekstrapolację w/w danych można uznać, że w 2012 roku wykonano około 85% całkowitego budżetu na refundację ($78,02\% \times 12/11$).

Na podstawie komunikatu DEF NFZ z 7 stycznia 2014 roku ustalono, że do końca listopada 2013 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w 2013 roku wyniósł 79,39%.

Przeprowadzając ekstrapolację dostępnych danych ustalono, że do końca 2013 roku wykonane zostało około 86% całkowitego budżetu na refundację ($79,39\% \times 12/11$). Oznacza to, że do końca 2013 roku z 10 901 083 tys. PLN przeznaczonych na refundację niewykorzystanych zostało około 1,5 miliarda PLN.

Na podstawie komunikatu DEF NFZ z 13 stycznia 2015 roku ustalono, że do końca listopada 2014 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w bieżącym roku wyniósł 85,25%. Ekstrapolując na cały rok, można oszacować, że w 2014 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację nie przekroczy 93% ($85,25\% \times 12/11$). Niewykorzystanych środków z budżetu przeznaczonego na refundację w 2014 roku zostało więc około 763 mln zł.

Informacje z komunikatu DEF NFZ z 9 września 2015 roku świadczą, że do końca lipca 2015 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w bieżącym roku wyniósł 57,19%. Ekstrapolując na cały rok, można oszacować, że w 2015 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację nie przekroczy 98,04% ($57,19\% \times 12/7$).

Na podstawie przedstawionych informacji w ramach niniejszej analizy nie przeprowadzono oceny potencjalnego udziału produktu leczniczego Remsima® w kwocie przekroczenia budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na refundację leków w horyzoncie niniejszej analizy.

Niezależnie od wdrożenia proponowanego porozumienia podziału ryzyka, z wysokim prawdopodobieństwem wnioskowana technologia nie będzie uczestniczyć w kwocie przekroczenia

budżetu na refundację leków, gdyż nie jest spodziewane przeprowadzenie planowanego budżetu na refundację leków w najbliższych latach. Dodatkowe nakłady finansowe płatnika publicznego związane z realizacją scenariusza nowego (do 10,7 mln zł rocznie, bez RSS, do 6,5 mln zł rocznie, z RSS – por. rozdział 3.5.) nie przekraczają 1,4% niewykorzystanych środków finansowych z budżetu płatnika publicznego w 2014 roku.

13. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 4 stycznia 2010 roku. www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_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. sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz.U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188, 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.2013.1043). <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 (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42). www.mz.gov.pl
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2015).
- [39] Katalog leków OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/szukaj> (dostęp: 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.
- [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 świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). 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 leczenie 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 JJ, 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, Järnerot 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, Pålman 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_luszczycy_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 leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką aktywną postacią zeszywniającego 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_\[infiiksymb\]_chLC_1_1.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/080/AWA/080_AWA_4351_18_Remicade_[infiiksymb]_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, Juarez-Garcia 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.

14. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji wnioskowanej technologii do nowej, osobnej grupy limitowej.	13
Tabela 2. Informacje dotyczące dawkowania i długości stosowania porównywanych technologii lekowych. Na podstawie [37], [63]-[65].....	22
Tabela 3. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.....	24
Tabela 4. Rozpowszechnienie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w Polsce na podstawie danych epidemiologiczne dla innych krajów europejskich.	28
Tabela 5. Liczba pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce kwalifikująca się do leczenia infliksymabem.	30
Tabela 6. Wielkość populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których Remsima® może być zastosowana (wielkość populacji, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a [30])......	31
Tabela 7. Liczba pacjentów korzystająca ze świadczenia „Leki w programie lekowym - indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)” [82]-[84]......	34
Tabela 8. Ocena liczebności populacji na podstawie danych z Informatora o umowach [44] – obliczenia z uwzględnieniem oficjalnych taryf leków stosowanych w programach lekowych.	36
Tabela 9. Ocena liczebności populacji na podstawie danych z Informatora o umowach [44] – obliczenia z uwzględnieniem realnych taryf leków stosowanych w programach lekowych.	36
Tabela 10. Liczebność populacji pacjentów leczona w analizowanym programie lekowym.	37
Tabela 11. Zestawienie aktualnych wydatków na infliksymab z wynikami modelu dla 2014 r.....	37
Tabela 12. Wyniki badania kwestionariuszowego [112] – wzrost liczebności populacji pacjentów.	38
Tabela 13. Parametry oceny liczebności populacji pacjentów włączanych co roku do analizowanego programu lekowego.	39
Tabela 14. Liczebność populacji pacjentów stosujących co najmniej 1 dawkę leku w analizowanym programie lekowym.....	40
Tabela 15. Podsumowanie liczebności populacji pacjentów stosujących co najmniej jedną dawkę leku w analizowanym programie, w horyzoncie analizy wpływu na budżet.	41
Tabela 16. Liczba pacjento- terapii z wykorzystaniem infliksymabu we wszystkich refundowanych wskazaniach.	42
Tabela 17. Koszty jednostkowe leków biologicznych [112]......	43
Tabela 18. Średni roczny koszt lub zużycie zasobów medycznych w roku po zastosowaniu porównywanych leków biologicznych.....	44
Tabela 19. Charakterystyka scenariuszy wielkości populacji docelowej (dotyczy analizy podstawowej) i parametry analizy wpływu na budżet.....	46
Tabela 20. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.	47
Tabela 21. Koszt leków stosowanych w istniejącym programie.	48
Tabela 22. Ocena aktualnych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowania programu lekowego dla pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego – wyniki modelu.	48
Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet. Scenariusz najbardziej prawdopodobny.	50
Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet. Scenariusz minimalny.	52
Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet. Scenariusz maksymalny.	54

Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości. Wariant bez RSS.....	56
Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości. Wariant z RSS.	57
Tabela 28. Zużycie zasobów medycznych w ramach scenariusza prawdopodobnego.....	60
Tabela 29. Zużycie zasobów medycznych w ramach scenariusza minimalnego.....	61
Tabela 30. Zużycie zasobów medycznych w ramach scenariusza maksymalnego.....	61
Tabela 31. Analiza SWOT.	66
Rysunek 1. Długość leczenia biologiczne u trzech hipotetycznych pacjentów. Czerwonym okręgiem zaznaczono moment wystąpienia nawrotu choroby.	23

Informacja o Centrum HTA

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA 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. Sp. k. 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. Sp. k. 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. Sp. k.:

- **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,
- **Analiza finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.