

# **Humira® (adalimumab) w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego**

**Analiza wpływu na budżet**



Warszawa  
Kwiecień 2015



**Autorzy raportu:**

[REDACTED]

**Wkład pracy:**

[REDACTED]

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Abbvie Polska Sp. z o.o.  
Market Access  
Postępu 21 B  
02-676 Warszawa

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDACTED]



## Spis treści

<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>7</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>8</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>10</b>
<b>2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny</b> .....	<b>11</b>
<b>3 Metodyka</b> .....	<b>12</b>
3.1 Populacja .....	13
3.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana .....	13
3.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku .....	19
3.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....	21
3.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją .....	22
3.1.5 Podsumowanie oszacowań populacji .....	23
3.2 Horyzont czasowy analizy .....	23
3.3 Perspektywa analizy .....	23
3.4 Parametry .....	24
3.4.1 Dawkowanie leków .....	24
3.4.2 Odpowiedź na leczenie i liczba cykli stosowania adalimumabu .....	25
3.4.3 Koszt substancji czynnych.....	26
3.4.4 Koszt podania leczenia.....	27
3.4.5 Koszt monitorowania leczenia.....	28
3.5 Scenariusze.....	29
3.5.1 Scenariusz istniejący.....	29
3.5.2 Scenariusz nowy.....	30
<b>4 Wyniki</b> .....	<b>32</b>
4.1 Szacowanie 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.....	32
4.2 Scenariusz obecny .....	34
4.3 Scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny .....	35
■ ■■■■■ .....	35
■ ■■■■■ .....	35
4.4 Scenariusz nowy minimalny.....	36
■ ■■■■■ .....	36
■ ■■■■■ .....	37
4.5 Scenariusz nowy maksymalny.....	38
■ ■■■■■ .....	38
■ ■■■■■ .....	39
<b>5 Podsumowanie i wnioski .....</b>	<b>40</b>
<b>Aneks 1. Wyceny punktów rozliczeniowych oparte na kontraktach NFZ. ....</b>	<b>42</b>
<b>Aneks 2. Minimalne wymagania wobec analiz HTA .....</b>	<b>44</b>
<b>Spis tabel.....</b>	<b>46</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>48</b>

## Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DDD	zdefiniowana dawka dobową
EMA	European Medicines Agency
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PPP	Parytet siły nabywczej (ang. <i>purchasing power parity</i> )
TNF- $\alpha$	czynnik martwicy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
WZJG	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

---

## Streszczenie

### Cel pracy

Celem niniejszej analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ) wprowadzenia refundacji adalimumabu (Humira®) w terapii indukcyjnej i leczeniu podtrzymującym umiarkowanej do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) u pacjentów, u których nie wykazano wystarczającej odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy, gdy nie tolerują oni takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.

### Metody

W analizie uwzględniono koszty refundacji adalimumabu i infliksymabu (jedyne obecnie inhibitory TNF- $\alpha$  refundowane w leczeniu WZJG; refundacja ta dotyczy wyłącznie zawężonego wskazania w stosunku do wnioskowanego, tj. terapii indukcyjnej ciężkiej postaci WZJG), koszty podania leków i monitorowania leczenia oraz strukturę zużycia dawek i liczbę cykli stosowania leków. Analizę wykonano [REDACTED]

Założono, że koszty związane z terapią konwencjonalną nie różnicują scenariusza istniejącego i nowego, a tym samym nie będą wpływać na budżet płatnika. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch kolejnych lat, tj. 2016 i 2017 roku.

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz obecny, w którym przedstawiono koszty związane z finansowaniem infliksymabu w docelowej populacji w perspektywie kolejnych 2 lat, oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono prognozy wpływu na budżet związane z wprowadzeniem programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10: K51)”. Definicje poszczególnych nowych scenariuszy (najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego) różnią się prognozą liczebności populacji pacjentów nieodpowiadających na leczenie steroidami w terapii umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG. Szacowanie liczebności populacji docelowej oparto na aktualnych danych epidemiologicznych. Ze względu na brak refundowanej w tym wskazaniu technologii opcjonalnej, założono, że pozytywna decyzja refundacyjna spowoduje całkowite przejęcie rynku leków biologicznych w analizowanym wskazaniu przez adalimumab.

### Wyniki



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Wnioski**

[Redacted text block]

## 1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet NFZ związanego z zastosowaniem adalimumabu w terapii indukcyjnej i leczeniu podtrzymującym umiarkowanej do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG).

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tabela 1. Problem decyzyjny.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja	<ul style="list-style-type: none"><li>Dorośli pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy, gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.</li></ul>
Scenariusz istniejący	<ul style="list-style-type: none"><li>Infliksymab + leczenie standardowe* w terapii indukcyjnej (infliksymab wyłącznie w populacji pacjentów z ciężką postacią WZJG)</li><li>Leczenie standardowe* w leczeniu podtrzymującym</li></ul>
Scenariusz nowy	<ul style="list-style-type: none"><li>Adalimumab + leczenie standardowe* w terapii indukcyjnej i leczeniu podtrzymującym</li></ul>
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"><li>bezpośrednie koszty medyczne oceniane z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)</li></ul>

\* we włączonych do analizy badaniach klinicznych pacjenci stosujący inhibitory TNF- $\alpha$  otrzymywali równocześnie standardowe leczenie zalecane w umiarkowanym do ciężkiego WZJG (leczenie standardowe tj. leczenie glikokortykosteroidami, azatiopryną i aminosalicylanami); w oparciu o te dane można przyjąć, że leczenie standardowe nie różnicuje porównywanych scenariuszy, w związku z czym w dalszej części analizy rozpatrywano wyłącznie pacjentów przyjmujących adalimumab albo infliksymab.

## **2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny**

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej (1050.1, blokery TNF – adalimumab). W ramach tej grupy limitowej refundowany jest tylko adalimumab, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych adalimumabu o leczenie umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG w grupie pacjentów nieodpowiadających na leczenie konwencjonalne (tj. leczenie glikokortykosteroidami, azatiopryną i aminosalicylanami), przy utrzymaniu wyceny adalimumabu na dotychczasowym poziomie.

### 3 Metodyka

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

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognoząmi, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W analizie zdefiniowano scenariusz obecny, oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny.

## 3.1 Populacja

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

Wskazania rejestracyjne leku Humira (40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) obejmują:

- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego:
  - w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy, gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.
- Reumatoidalne zapalenie stawów - w leczeniu skojarzeniu z metotreksatem\*:
  - czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca;
  - ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem.
- Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów:
  - w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, u pacjentów w wieku od 2 lat, gdy odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs – DMARDs) okazała się niewystarczająca.
  - w leczeniu czynnej postaci zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych u pacjentów w wieku od 6 lat, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub gdy nie było ono tolerowane
- Osiowa spondyloartropatia:
  - w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowalająca.
  - w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem metodą

---

\* Produkt Humira można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

rezonansu magnetycznego lub ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub ich nie tolerują.

- Łuszczycowe zapalenie stawów:
  - w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca.
- Łuszczycyca
  - w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy pospolitej u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na innego rodzaju leczenie systemowe, w tym cyklosporynę, metotreksat lub metodę PUVA lub jest ono u nich przeciwwskazane lub go nie tolerują.
- Choroba Leśniowskiego-Crohna:
  - w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych.
- Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży:
  - w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną, lek z grupy kortykosteroidów i lek immunomodulujący lub u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia.

Przedmiotem wniosku jest refundacja adalimumabu w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy, gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych i szacunki epidemiologiczne, o których mowa w § 6. 1. 1a rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu ograniczono zgodnie z literą rozporządzenia (art. 4. 1. 1) do współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku.

Dane epidemiologiczne dotyczące wrzodziejącego zapalenia jelita grubego są zróżnicowane. Choroba występuje na całym świecie, jest jednak znacznie częstsza u przedstawicieli rasy białej i w rozwiniętych krajach Europy i Ameryki Północnej. Za-

padalność wynosi w Europie 10/100 000 osób/rok, a w Stanach Zjednoczonych jest szacowana na 2-7/100 000 osób/rok.<sup>1,2,3</sup> Zgodnie z danymi NICE, rozpowszechnienie w Wielkiej Brytanii szacowane jest na około 100-200/100 000 osób.<sup>4</sup>

Ze statystyk JGP wynika, że w 2013 roku liczba hospitalizacji z powodu wrzodziejącego zapalenia jelit wyniosła 10 029, w tym 1421 z pewnością dotyczyło populacji dziecięcej (grupa F57 i grupa P11). W pozostałych grupach (tj. F51, F52, F53, F56 i F96) również hospitalizowani byli pacjenci poniżej 18. roku życia, jednak ze względu na brak wyszczególnienia których rozpoznań ICD-10 dotyczyły te hospitalizacje, nie jest możliwe jednoznaczne określenie odsetka hospitalizacji spowodowanych wrzodziejącym zapaleniem jelita. Szacowana liczba hospitalizacji dorosłych pacjentów, związanych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wynosi 8284 – tabela poniżej.

Tabela 2. Liczba hospitalizacji z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w 2013 roku wg statystyk JGP.

Grupa	Opis	Liczba / % hospitalizacji łącznie
F51 Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	Ogólna liczba hospitalizacji	355
	W tym dorośli	93,24%
	Hospitalizacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ogólna populacja)	152
F52 Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	Ogólna liczba hospitalizacji	1256
	W tym dorośli	80,49%
	Hospitalizacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ogólna populacja)	297
F53 Średnie i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	Ogólna liczba hospitalizacji	3032
	W tym dorośli	92,45%
	Hospitalizacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ogólna populacja)	1680
F56 Choroby zapalne jelit > 17. r.ż.	Ogólna liczba hospitalizacji	16808
	W tym dorośli	98,58%
	Hospitalizacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ogólna populacja)	5946
F96 Choroby odbytu	Ogólna liczba hospitalizacji	3244
	W tym dorośli	91,58
	Hospitalizacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (populacja ogólna)	533
F57 Choroby zapalne jelit < 18. r.ż.	Ogólna liczba hospitalizacji	4755
	W tym dorośli	0
	Hospitalizacje związane z wrzodziejącym zapaleniem	1174

Grupa	Opis	Liczba / % hospitalizacji łącznie
P11 Poważne choroby żołądkowo-jelitowe i metaboliczne	jelita grubego grubego (populacja dzieci)	
	W tym dorośli	0
	Ogólna liczba hospitalizacji	8228
	W tym dorośli	0
	Hospitalizacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (populacja dzieci)	247
	W tym dorośli	0
Liczba hospitalizacji związana z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego		10 029
Szacowana liczba hospitalizacji dorosłych pacjentów, związanych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego		8284

Zapadalność na WZJG w Europie oszacowano na około 9,3/100 000 osób. Na podstawie przeprowadzonego przeglądu piśmiennictwa odnotowano również, iż znacznie częściej dochodzi do rozpoznania nowych przypadków WZJG wśród populacji zamieszkującej Europę Północną w porównaniu do populacji zamieszkującej Europę Południową i Środkową – patrz tabela 6.

Brak jest jednoznacznych danych określających wielkość populacji pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w Polsce.

Z dostępnych danych wynika, że chorobowość na wrzodziejące zapalenie jelita grubego waha się w szerokim zakresie od 2,4 do 243 – patrz tabela 5. Na potrzeby analizy przyjęto, że chorobowość w Polsce wynosi około 100/100 tys. osób. Na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego, populacja osób dorosłych w Polsce w roku 2013 wynosiła 31 500 297 osób.<sup>5</sup> Według tych danych liczbę dorosłych osób z chorobami zapalnymi jelit oszacowano na 31 500.

Według danych z literatury, umiarkowana i ciężka postać WZJG występuje u 25% do 45% pacjentów.<sup>6,7,8</sup> Na potrzeby analizy przyjęto, że średnia częstość występowania umiarkowanej i ciężkiej postaci WZJG wynosi 35%. Odsetek ten jest zbliżony do odsetka pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby Crohna.<sup>9</sup> Zgodnie z tym, liczba pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego wynosi w Polsce 11 025.

Szacuje się, że u około 15-30% pacjentów choroba ma charakter przewlekłe aktywny. Pacjenci nie przechodzą w stan remisji pomimo intensywnej terapii steroidami trwającej ponad 6 miesięcy (steroidooporność) lub choroba nasila się po zmniejszeniu dawki kortykosteroidów (steroidozależność).<sup>10,11,12</sup> W ostrej, ciężkiej postaci WZJG oporność na leczenie kortykosteroidami podawanymi dożylnie wynosi około 30-40%.<sup>13,14</sup> Na potrzeby analizy przyjęto, że odsetek pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG, niereagujących na leczenie kortykosteroidami wyniesie około 22,5% (wartość pośrednia między 15% a 30%). Według tych danych, liczba pacjentów z WZJG w Polsce kwalifikujących się do leczenia biologicznego wyniesie około 2481 – patrz tabela poniżej.



Tabela 3. Liczebność populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Scenariusz	Odsetek pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG	Liczba pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG	Odsetek pacjentów niereagujących na leczenie steroidami	Liczba pacjentów w programie
Najbardziej prawdopodobny	35%	11 025	22,5%	2481
Minimalny	25%	7875	15%	1181
Maksymalny	45%	14 175	30%	4253

Tabela 4. Chorobowość wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Publikacja	Kraj	Okres czasu ujęty w badaniu	Chorobowość/100 000
Europa			
Manninen 2010 <sup>15</sup>	Finlandia	1986-1999	205
Stone 2003 <sup>16</sup>	Wielka Brytania	2002	243
Salkic 2010 <sup>31</sup>	Bośnia i Hercegowina	2006	43,1
Saro Gismera 2003 <sup>17</sup>	Hiszpania	1997	110
Azevado 2010 <sup>18</sup>	Portugalia	2003-2007	57
Dal Pont 2010 <sup>19</sup>	Włochy	2008	93
Tsianos 2005 <sup>20</sup>	Grecja	1981-1997	4,9
Jullierat 2008 <sup>21</sup>	Szwajcaria	2003-2004	105
Gheorghe 2004 <sup>22</sup>	Rumunia	2002-2003	2,4
Lakatos 2004 <sup>23</sup>	Węgry	1991-2001	101
Inne państwa			
Herrinton 2008 <sup>24</sup>	USA	2002	156
Chow 2009 <sup>25</sup>	Chiny	1985-2006	26,5
Gearry 2006 <sup>26</sup>	Nowa Zelandia	2004	145
Średnia ze wszystkich publikacji:			100

Tabela 5. Zapadalność wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Publikacja	Kraj	Okres czasu ujęty w badaniu	Zapadalność/100 000
Europa Północna			

Vind 2006 <sup>27</sup>	Dania	2003-2005	13,4
Manninen 2010 <sup>15</sup>	Finlandia	1986-1999	16,5
Romberg-Camps 2008 <sup>28</sup>	Holandia	1991-2003	7,72
Bengtson 2009 <sup>29</sup>	Norwegia	1990-1993	12,8
Rubin 2000 <sup>30</sup>	Wielka Brytania	1990-1994	13,9
Średnia (Europa Północna)			12,9
Europa Środkowa i Południowa			
Salkic 2010 <sup>31</sup>	Bośnia i Hercegowina	1995-2006	3,43
Sincic 2006 <sup>32</sup>	Chorwacja	2000-2004	4,6
Lopez-Serrano <sup>33</sup>	Hiszpania	1998-2005	7,1
Cottone 2006 <sup>34</sup>	Włochy	1979-2002	5,8
Cachia 2008 <sup>35</sup>	Malta	1993-2005	7,88
Średnia (Europa Środkowa i Południowa)			5,8
Średnia (Europa)			9,3

Jednocześnie należy podkreślić, że wnioskowana technologia poza leczeniem WZJG może być również stosowana w leczeniu:

- reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS);
- młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS);
- zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK);
- osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (nr-axSpA);
- łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS);
- łuszczycy;
- choroby Leśniowskiego-Crohna (ChL-C).

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

Tabela 6. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Rozpoznanie	Liczebność	Źródło
Wnioskowane rozpoznanie, tj. umiarkowana do ciężkiej postać WZJG	2481 (1181 - 4253)	Dane epidemiologiczne (patrz tabela 4)
Choroby reumatyczne, tj. RZS, MIZS, ZZSK, ŁZS	5501	Liczba aktywnie leczonych lekami biologicznymi w chorobach

		reumatycznych; dane na dzień 21.01.2015 z protokołu Zespołu Koordynującego ds. leczenia biologicznego w Chorobach Reumatycznych <sup>36</sup>
Nr-axSpA	2260	Dane z analizy weryfikacyjnej dla preparatu Cimzia® <sup>37</sup>
Łuszczycyca	382	Okresowe sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 roku <sup>38</sup>
ChL-C	1209	
Łącznie		11 833 (10 533 - 13 605)

### 3.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

W pierwszym roku analizy liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku jest tożsama z liczebnością pacjentów nieodpowiadających na leczenie steroidami w terapii umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG (patrz tabela 4 – rozdział 3.1.1).

W drugim roku analizy liczebność populacji należy oszacować w oparciu o trzy zmienne:

- liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku w pierwszym roku analizy;
- częstość występowania zaostrzeń;
- liczba nowo zarejestrowanych przypadków choroby wskazanej we wniosku.

Ze względu na charakter choroby tj. przeplatające się okresy zaostrzeń i remisji kluczowymi parametrami pozwalającymi na szacowanie liczebności populacji w kolejnych latach analizy jest częstość występowania zaostrzeń choroby wymagających leczenia. Ze względu na brak danych specyficznych dla polskiej populacji w szacunkach dotyczących częstości zaostrzeń WZJG, parametr ten szacowano w oparciu o publikację Bolge i wsp. 2010, w której identyfikowano te dane w populacji pacjentów ze Stanów Zjednoczonych.<sup>39</sup> Wyniki tego badania wskazują na to, że spośród wszystkich pacjentów z WZJG, 17,2% nie doznaje zaostrzeń w trakcie kolejnego roku od postawienia diagnozy. W oparciu o te dane oszacowano, że w drugim roku analizy leczone będzie 82,8% populacji uwzględnionej w pierwszym roku analizy. Liczebność ta zwiększona zostanie dodatkowo o liczbę nowo zarejestrowanych przypadków choroby wskazanej we wniosku.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów kwalifikujących się w poszczególnych latach analizy.

Tabela 7. Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Scenariusz	Roczna liczebność pacjentów			
	Rok I	Rok II		
		pacjenci leczeni w I. roku u których nastąpił nawrót choroby	nowe przypadki	łącznie
Najbardziej prawdopodobny	2481	2054	231	2285
Minimalny	1181	978	110	1088
Maksymalny	4253	3520	396	3916

W analizie założono stopniowe (liniowo) włączanie pacjentów w ciągu roku – w każdym cyklu (tj. w każdym tygodniu) danego roku włączana do programu jest identyczna liczba pacjentów. Przy uwzględnieniu powyższego założenia oszacowano liczebność pacjentów leczonych w poszczególnych tygodniach analizy – patrz tabela poniżej.

Tabela 8. Liczebność populacji leczonej w horyzoncie analizy.

Rok I				Rok II			
tydzień	liczebność pacjentów leczonych w horyzoncie analizy			tydzień	liczebność pacjentów leczonych w horyzoncie analizy		
	najbardziej prawdopodobny	minimalny	maksymalny		najbardziej prawdopodobny	minimalny	maksymalny
0.	48	23	82	1.	1133	539	1943
1.	95	45	164	2.	1130	538	1936
2.	143	68	245	3.	1126	536	1930
3.	191	91	327	4.	1122	534	1923
4.	239	114	409	5.	1118	532	1917
5.	286	136	491	6.	1114	530	1910
6.	334	159	573	7.	1111	529	1904
7.	382	182	654	8.	1107	527	1897
8.	408	194	699	9.	1105	526	1894
9.	434	207	744	10.	1103	525	1890
10.	460	219	789	11.	1101	524	1887
11.	487	232	834	12.	1099	523	1883
12.	513	244	879	13.	1096	522	1880
13.	539	257	924	14.	1094	521	1876
14.	565	269	969	15.	1092	520	1872
15.	592	282	1014	16.	1090	519	1869
16.	618	294	1059	17.	1088	518	1865
17.	644	307	1104	18.	1086	517	1862
18.	670	319	1149	19.	1084	516	1858
19.	697	332	1194	20.	1082	515	1855



20.	723	344	1239	21.	1080	514	1851
21.	742	353	1272	22.	1078	513	1848
22.	761	362	1305	23.	1077	513	1846
23.	780	371	1338	24.	1075	512	1843
24.	799	381	1370	25.	1074	511	1841
25.	819	390	1403	26.	1072	510	1838
26.	838	399	1436	27.	1071	510	1835
27.	857	408	1469	28.	1069	509	1833
28.	876	417	1502	29.	1068	508	1830
29.	895	426	1535	30.	1066	508	1828
30.	914	435	1567	31.	1065	507	1825
31.	934	444	1600	32.	1063	506	1822
32.	953	454	1633	33.	1062	505	1820
33.	972	463	1666	34.	1060	505	1817
34.	983	468	1684	35.	1059	504	1816
35.	993	473	1703	36.	1058	504	1814
36.	1004	478	1721	37.	1058	503	1813
37.	1015	483	1740	38.	1057	503	1811
38.	1025	488	1758	39.	1056	503	1810
39.	1036	493	1776	40.	1055	502	1809
40.	1047	498	1795	41.	1054	502	1807
41.	1058	503	1813	42.	1053	501	1806
42.	1068	509	1831	43.	1052	501	1804
43.	1079	514	1850	44.	1052	501	1803
44.	1090	519	1868	45.	1051	500	1801
45.	1101	524	1887	46.	1050	500	1800
46.	1111	529	1905	47.	1049	499	1798
47.	1116	531	1914	48.	1049	499	1798
48.	1122	534	1923	49.	1048	499	1797
49.	1127	536	1932	50.	1048	499	1796
50.	1132	539	1940	51.	1047	499	1796
51.	1137	541	1949	52.	1047	498	1795

### 3.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oszacowano na podstawie danych o refundacji w Polsce zawartych w Obwieszczeniu MZ<sup>40</sup> oraz danych sprzedażowych opublikowanych przez Departament Gospodarki Lekami NFZ<sup>41</sup> – patrz tabela poniżej.

Tabela 9. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Preparat	Liczba zrefundowanych w roku 2014 opakowań	DDD (mg)	Liczba zrefundowanych w roku 2014 DDD	Populacja w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana
Humira roztw. do wstrz. (2 x 40 mg)	28 432	2,9	784 331	2149*

\* na podstawie danych sprzedażowych opublikowanych przez Departament Gospodarki Lekami NFZ (styczeń-grudzień 2014) oszacowano liczbę sprzedanych dawek dobowych adalimumabu; uwzględniając iż rok ma 365 dni wyznaczono liczebność leczonej populacji;

### 3.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jest tożsame z oszacowaniem liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Powyższe założenie wynika z:

- Obecnego braku finansowania leczenia WZJG w populacji pacjentów z **umiarkowaną postacią choroby**;
- Korzystniejszego z punktu widzenia pacjenta z **ciężką postacią WZJG** schematu leczenia:
  - w przypadku adalimumabu pacjent z odpowiedzią kliniczną w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej może kontynuować leczenie aż do 52. tygodnia terapii (w celu utrzymania odpowiedzi), natomiast pacjent leczony infliksymabem nie ma takiej możliwości;
  - infliksymab podawany jest w infuzji dożylniej i każde takie podanie wiąże się z jednodniową wizytą w szpitalu, w przeciwieństwie do adalimumabu w przypadku którego pacjent może sam sobie podawać lek\*; takie rozwiązanie nie tylko sprzyja większej wygodzie pacjenta, ale również przyczynia się do zmniejszenia kosztów związanych z podaniem leku.

Korzystniejszy z punktu widzenia pacjenta z ciężką postacią WZJG schemat leczenia w nowym programie lekowym leczenia WZJG w populacji pacjentów z umiarkowaną do

---

\* po przejściu przez pacjenta przeszkolenia zapoznające go z techniką wstrzykiwania, pacjent może sam sobie podawać kolejne dawki leku.

ciężkiej postaci choroby, pozwala przypuszczać, że pacjenci dotychczas kwalifikowani do leczenia infliksymabem w całości będą kwalifikowani do leczenia adalimumabem.

### 3.1.5 Podsumowanie oszacowań populacji

Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 10. Populacja – podsumowanie oszacowań.


I rok	II rok	Rozdział
Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana		
11 833 (10 533 - 13 605)		3.1.1
Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku		
sc. najbardziej prawdopodobny 2481	sc. najbardziej prawdopodobny 2285	3.1.2
sc. minimalny 1181	sc. minimalny 1088	
sc. maksymalny 4253	sc. maksymalny 3916	
Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
2149		3.1.3
Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją		
sc. najbardziej prawdopodobny 2481	sc. najbardziej prawdopodobny 2285	3.1.4
sc. minimalny 1181	sc. minimalny 1088	
sc. maksymalny 4253	sc. maksymalny 3916	

## 3.2 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji (104 tygodnie). Założono, że preparat Humira® zostanie wpisany na listę refundacyjną z dniem 1 stycznia 2016 roku (założenie to nie ma wpływu na wyniki kosztów leczenia w 1. i 2. roku analizy)

## 3.3 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Należy podkreślić, że wybór perspektywy analizy jest niezgodny z wytycznymi AOTM z 2009 roku, które w przypadku współpłacenia zalecają uwzględnienie perspektywy pacjenta. Nie mniej jednak mając na uwadze wymagania stawiane



---

analizom oceny technologii medycznych, które wyraźnie definiują perspektywę analizy wpływu na budżet: *Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (...)* (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu; §6 ust. 1), brakuje przesłanek wskazujących na konieczność wykonania analizy wpływu na budżet dla innej perspektywy niż ta przyjęta w niniejszym dokumencie.

### 3.4 Parametry

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyłącznie liczebności populacji docelowej (patrz rozdział 3.1.4), kosztów nabycia substancji czynnej, kosztów podania leku i monitorowania leczenia oraz struktury zużycia dawek i liczby cykli stosowania leków.

Założono, że koszty związane z terapią konwencjonalną nie różnicują scenariusza istniejącego i nowego, a tym samym nie będą wpływać na budżet płatnika.

#### 3.4.1 Dawkowanie leków

##### Adalimumab

Zużycie adalimumabu szacowano w analizie w oparciu o schemat dawkowania przedstawiony w projekcie wnioskowanego programu lekowego i w ChPL preparatu Humira®:

- w ramach **terapii indukcyjnej** pacjenci otrzymują adalimumab we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 160 mg, po 14 dniach w dawce 80 mg, a następnie w dawce 40 mg po każdym kolejnych 14 dniach do 8. tygodnia włącznie;
- w ramach **leczenia podtrzymującego** pacjenci otrzymują adalimumab we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 40 mg co 14 dni.\*

##### Inflixymab

---

\* W zapisie programu lekowego czas leczenia podtrzymującego jest ograniczony do 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki



Zużycie infliksymabu szacowano w analizie w oparciu o schemat dawkowania przedstawiony w programie lekowym B.55 (tj. indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)) i w ChPL preparatu Remicade®:

- w **terapii indukcyjnej** pacjenci otrzymują infliksymab w infuzji dożylniej w dawce 5 mg/kg mc.\*; następne dawki otrzymują w 2 i 6 tygodniu od pierwszej infuzji.

### 3.4.2 Odpowiedź na leczenie i liczba cykli stosowania adalimumabu

Zgodnie z proponowanym zapisem programu lekowego<sup>42</sup> oraz Charakterystyką Produktu Leczniczego należy zaprzestać stosowania adalimumabu u pacjentów z brakiem odpowiedzi klinicznej<sup>†</sup> w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej. W oparciu o te informacje, w niniejszej analizie założono, że wszyscy chorzy będą leczeni adalimumabem przez co najmniej 8 tygodni.

Dodatkowo leczenie adalimumabem jest przerywane w przypadku utraty odpowiedzi w trakcie trwania leczenia podtrzymującego. Wskaźnik Mayo jest oceniany u pacjentów w 3-miesięcznych<sup>‡</sup> odstępach czasu (zapis programu lekowego), w związku z czym w modelu uwzględniono możliwość wykluczenia pacjentów po 21, 34 i 47 tygodniach od podania pierwszej dawki adalimumabu. Grupa pacjentów z odpowiedzią kliniczną po 47 tygodniach terapii kontynuuje leczenie adalimumabem przez kolejnych 5 tygodni, po czym również przerywa terapię.<sup>§</sup>

Odsetek chorych z odpowiedzią kliniczną w poszczególnych punktach czasowych terapii wyznaczono w oparciu o dane, które przedstawiono w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej.<sup>43</sup> Oszacowaną na potrzeby niniejszej analizy ekspozycję chorych na leczenie adalimumabem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w poszczególnych punktach czasowych terapii adalimumabem.

	Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną*	Scenariusz podstawowy	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
8 tydz.	Odsetek pacjentów z odpowiedzią	55%	48%	61%

\* Na podstawie włączonych do analizy klinicznej badań przyjęto, że średnia masa ciała pacjentów wynosi 74,3 kg.

† Odpowiedź kliniczna - zmniejszenie wyjściowej oceny w skali Mayo o  $\geq 3$  punkty i  $\geq 30\%$  w stosunku do wartości początkowej, łącznie ze zmniejszeniem krwawienia z odbytnicy o  $\geq 1$  punkt lub wartością co najmniej 1 w tej domenie

‡ Założono 13 tygodni.

§ 52 tygodnie - maksymalny nieprzerwany czas trwania terapii w ramach wnioskowanego programu lekowego.

	kliniczną w 8. tygodniu obserwacji			
21 tydz.	Odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź do 21. tygodnia (odsetek w populacji pacjentów z odpowiedzią w 8. tygodniu)	73%	63%	84%
34 tydz.	Odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź do 34. tygodnia (odsetek w populacji pacjentów z odpowiedzią w 21. tygodniu)	56%	54%	58%
47 tydz.	Odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź do 47. tygodnia (odsetek w populacji pacjentów z odpowiedzią w 34. tygodniu)	48%	41%	56%

\* kryterium zezwalające na kontynuację leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego.

### 3.4.3 Koszt substancji czynnych

#### 3.4.3.1 Adalimumab

#### 3.4.3.2 Infliksymab

Koszt infliksymabu oszacowano w analizie w oparciu o dane przedstawione w komunikacie DGL (dane za okres od stycznia do grudnia 2014)<sup>41</sup>. Przyjęty koszt infliksymabu stanowi średnią ważoną trzech refundowanych preparatów zawierających ten lek – patrz tabela poniżej.

Tabela 12. Koszt opakowania infliksymabu.

Preparat	Liczba zrefundowanych w roku 2014 opakowań	Wartość refundacji (zł)	Koszt infliksymabu (zł)	Koszt przepisanej dawki dobowej (PDD)* (zł)
Inflectra (100 mg)	1490	1 800 475,21	1 208,32	4488,91
Remicade (100 mg)	12 216	18 417 830,62	1 507,72	5601,18
Remsima (100 mg)	7397	9 429 508,53	1 274,71	4735,55

Preparat	Liczba zrefundowanych w roku 2014 opakowań	Wartość refundacji (zł)	Koszt infliksymabu (zł)	Koszt przepisanej dawki dobowej (PDD)* (zł)
Średni koszt ważony udziałem w rynku sprzedaży poszczególnych preparatów infliksymabu			1 404,90	5219,21

\* pacjenci otrzymują infliksymab w infuzji dożylniej w dawce 5 mg/kg mc (PDD) – patrz rozdział 3.4.1; na podstawie włączonych do analizy klinicznej badań przyjęto, że średnia masa ciała pacjentów wynosi 74,3 kg.

### 3.4.4 Koszt podania leczenia

Koszt podania leczenia szacowano w oparciu o założenie, że pierwsze podanie adalimumabu następuje w warunkach ambulatoryjnych, a kolejne podania realizowane są samodzielnie przez pacjenta (samodzielne podanie równoznaczne jest z zerowym kosztem podania). W przypadku infliksymabu, podstawowa analiza zakłada podanie w trybie hospitalizacji jednodniowej. Procedurze ambulatoryjnej przypisane jest świadczenie 5.08.07.0000004 (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu), natomiast procedurze związanej z jednodniową hospitalizacją – świadczenie 5.08.07.0000003 (hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu) – patrz Załącznik nr 1 (1k) do Zarządzenia nr 14/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 marca 2015 roku; Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne [lekowe]).<sup>44</sup> Koszt procedury oszacowano w oparciu o aktualną wycenę punktową procedur NFZ oraz wycenę punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 zł (w celu obliczenia ceny punktu świadczenia, wyznaczono medianę wartości zaraportowanych w umowach o największej wartości w zakresie programu lekowego „Leczenie Choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (kod 03.0000.335.02)” w każdym województwie – po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – patrz aneks 1.

Tabela 13. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.

Interwencja	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu (zł)	Koszt świadczenia (zł)
adalimumab	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	2	52	104
infliksymab	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	9	52	468

### 3.4.5 Koszt monitorowania leczenia

W przypadku infliksymabu koszt monitorowania leczenia oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia WZJG – procedura nr 5.08.08.0000062 (Diagnostyka w programie Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego infliksymabem). Zgodnie z załącznikiem 2 (Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia nr 14/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 marca 2015 roku<sup>44</sup>, procedurę diagnostyczną nr 5.08.08.0000062 wyceniono na 16 punktów, co przy wycenie punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 zł związane jest z kosztem procedury w wysokości 832,00 zł – patrz tabela poniżej i aneks 1.

Tabela 14. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia infliksymabem

Opis procedury	Numer procedury	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu rozliczeniowego (zł)	Koszt procedury (zł)
Diagnostyka w programie Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)	5.08.08.0000062	16	52,00	832,00

W przypadku adalimumabu koszt monitorowania leczenia oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna adalimumabem – procedura nr 5.08.08.0000040 (Diagnostyka w programie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem lub infliksymabem). Zgodnie z załącznikiem 2 (Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia nr 14/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 marca 2015 roku<sup>44</sup>, procedurę diagnostyczną nr 5.08.08.0000040 wyceniono na 54 punkty, co przy wycenie punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 zł związane jest z kosztem procedury w wysokości 2808,00 zł. – patrz tabela poniżej i aneks 1.

Tabela 15. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia adalimumabem.

Opis procedury	Numer procedury	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu rozliczeniowego (zł)	Koszt procedury (zł)
Diagnostyka w programie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem lub infliksymabem	5.08.08.0000040	54	52,00	2808,00

Koszty monitorowania terapii są rozliczane proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie, co oznacza że:

- koszt monitorowania w populacji pacjentów leczonych 8 tygodni (tj. 2 miesiące) wynosi 468 zł,

- koszt monitorowania w populacji pacjentów leczonych 21 tygodni (tj. 5 miesięcy) wynosi 1170 zł,
- koszt monitorowania w populacji pacjentów leczonych 34 tygodnie (tj. 8 miesięcy) wynosi 1872 zł,
- koszt monitorowania w populacji pacjentów leczonych 47 tygodni (tj. 11 miesięcy) wynosi 2574 zł.

Na potrzeby analizy oszacowano średni koszt monitorowania leczenia ważony udziałem wyżej wymienionych subpopulacji w populacji obejmującej wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do wnioskowanego programu. Ze względu na zależność od przyjętych w analizie prawdopodobieństw utrzymania odpowiedzi klinicznej/odejścia z programu (patrz rozdział 3.4.1), oszacowany średni koszt monitorowania ulega zmianie w obrębie nowych scenariuszy – patrz tabela poniżej.

Tabela 16. Koszty jednostkowe związane z monitorowaniem leczenia.

Scenariusz	Nazwa świadczenia	substancja	Koszt świadczenia (zł)
najbardziej prawdopodobny	monitorowanie leczenia	adalimumab	1147,55
maksymalny			1319,04
minimalny			1503,50

## 3.5 Scenariusze

### 3.5.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący leczenia pacjentów niewykazujących wystarczającej odpowiedzi na standardowe leczenie w terapii umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG zdefiniowano w modelu jako stosowanie infliksymabu w terapii indukcyjnej 203 pacjentów\* z ciężką postacią WZJG - uwzględnienie w scenariuszu istniejącym wyłącznie pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.55.

Scenariusz istniejący przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i 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

\* Liczebność oszacowana w oparciu o okresowe sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 roku; w modelu założono, że liczebność ta będzie taka sama zarówno w I, jak i II roku analizy

technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **nie wyda decyzji** o objęciu refundacją.

### 3.5.2 Scenariusz nowy

Scenariusz nowy leczenia pacjentów niewykazujących wystarczającej odpowiedzi na standardowe leczenie w terapii umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG zdefiniowano w modelu jako stosowanie adalimumabu zarówno w terapii indukcyjnej, jak i leczeniu podtrzymującym, w całej populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Scenariusz nowy przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i 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.

W scenariuszu nowym uwzględniono zmienność takich parametrów jak:

- odsetek pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG;
- odsetek pacjentów steroidoopornych;
- skuteczność leczenia decydująca o liczebności pacjentów kontynuujących leczenie w ramach wnioskowanego programu lekowego; skuteczność leczenia weryfikowano dzięki następującym parametrom:
  - odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 8. tygodniu obserwacji;
  - odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź do 21. tygodnia (odsetek wśród pacjentów z odpowiedzią w 8. tygodniu);
  - odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź do 34. tygodnia (odsetek wśród pacjentów z odpowiedzią w 21. tygodniu);
  - odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź do 47. tygodnia (odsetek wśród pacjentów z odpowiedzią w 34. tygodniu);
- koszt monitorowania leczenia.

Powyższe parametry posłużyły do zdefiniowania trzech scenariuszy nowych: najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego – patrz tabela poniżej. Uzasadnienie zakresu zmienności testowanych parametrów przedstawiono w poprzednich rozdziałach.

Model zakłada stopniowe (liniowo) włączenie pacjentów w ciągu roku – w każdym cyklu (tj. w każdym tygodniu) danego roku włączana do programu jest identyczna liczba pacjentów.



Tabela 17. Założenia scenariuszy nowych.

Zmienna testowana	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny	Uzasadnienie zmienności
Odsetek pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią WZJG	35%	25%	45%	Skrajne (minimalny i maksymalny scenariusz) i średnie (scenariusz najbardziej prawdopodobny) wartości identyfikowane w danych epidemiologicznych – rozdział 3.1.1.
Odsetek pacjentów steroidoopornych	22,5%	15%	30%	Skrajne (minimalny i maksymalny scenariusz) i średnie (scenariusz najbardziej prawdopodobny) wartości identyfikowane w danych epidemiologicznych – rozdział 3.1.1
Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 8 tygodniu obserwacji*	55%	48%	61%	Wartość średnia (scenariusz najbardziej prawdopodobny), dolny i górny przedział ufności (scenariusz minimalny i maksymalny) oszacowane w oparciu o wyniki badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej – rozdział 3.4.2
Odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź do 21. tygodnia* (odsetek w populacji pacjentów z odpowiedzią w 8. tygodniu)	73%	63%	84%	
Odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź do 34. tygodnia* (odsetek w populacji pacjentów z odpowiedzią w 21. tygodniu)	56%	54%	58%	
Odsetek pacjentów, którzy utrzymali odpowiedź do 47. tygodnia* (odsetek w populacji pacjentów z odpowiedzią w 34. tygodniu)	48%	41%	56%	
Średni koszt monitorowania leczenia	1319,04 zł	1147,55 zł	1503,50 zł	Zmienny średni koszt monitorowania spowodowany jest przyjęciem niejednakowej skuteczności leczenia w obrębie trzech analizowanych scenariuszy – rozdział 3.4.5

\* kryterium zezwalające na kontynuację leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego.

## 4 Wyniki

### 4.1 Szacowanie 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

Szacowanie 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 ograniczono do oszacowania:

- kosztów refundacji leczenia biologicznego we wnioskowanym wskazaniu;
- kosztów hospitalizacji związanej z WZJG;
- kosztów leczenia standardowego.

Oszacowane poniżej koszty leczenia należy traktować niezwykle ostrożnie, ponieważ obarczone są znacznym ryzykiem przeszacowania.

#### Koszt refundacji leczenia biologicznego we wnioskowanym wskazaniu

Leczenie biologiczne w populacji chorych w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest aktualnie finansowane w ramach programu lekowego B.55 (tj. indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)). Roczny koszt refundacji szacowano na podstawie okresowego sprawozdania z działalności NFZ za IV kwartał 2014 roku<sup>38</sup>, danych sprzedażowych DGL<sup>41</sup> oraz Zarządzenia nr 14/2015/DGL Prezesa NFZ<sup>44</sup>. Aktualne obciążenia budżetowe związane z zakupem i podaniem infliksymabu oraz z monitorowaniem leczenia u 203 chorych oszacowano na 3 632 407 zł – patrz tabela poniżej.

Tabela 18. Aktualny roczny koszt refundacji leczenia biologicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.55	Liczba podań (na 1 pacjenta)*	Koszt jednego podania <sup>†</sup> (zł)	Średni koszt jednej dawki leku* (zł)	Koszt monitorowania jednego pacjenta**	Całkowity koszt refundacji programu lekowego B.55 (zł)
203	3	468,00	5219,21	832,00	3 632 407

\* rozdział 3.4.1; <sup>†</sup> rozdział 3.4.4; \* rozdział 3.4.1 i 3.4.3; \*\* rozdział 3.4.5.



### Koszt hospitalizacji związanej z WZJG

Koszty hospitalizacji oszacowane w oparciu o statystyki JGP z 2013 roku<sup>45</sup> w populacji pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wynosiły około 31,1 mln zł (patrz tabela poniżej). Należy przypuszczać, że większość z tych kosztów dotyczyła populacji z ciężkim lub umiarkowanym przebiegiem choroby i wiązało się z brakiem możliwości kontroli objawów choroby w warunkach ambulatoryjnych. Stąd można przyjąć, że koszty te w przybliżeniu odzwierciedlają maksymalne koszty leczenia szpitalnego w populacji objętej wnioskiem.

Tabela 19. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszone na hospitalizacje pacjentów z WZJG.

Procedura	Liczba hospitalizacji związana z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w populacji dorosłych	Średnia wartość hospitalizacji (zł)	Całkowity koszt (zł)
F51 Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	142	11 647,81	1 653 989,02
F52 Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	239	8627,05	2 061 864,95
F53 Średnie i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	1553	1230,29	1 910 640,37
F56 Choroby zapalne jelit > 17. r.ż.	5862	4178,35	24 493 487,70
F96 Choroby odbytu	488	2070,92	1 010 608,96
Aktualne roczne wydatki ponoszone na hospitalizacje pacjentów z WZJG			31 130 591,00

### Koszt leczenia standardowego

Populacja pacjentów niekwalifikująca się do leczenia infliksymabem w ramach istniejącego programu lekowego (2278 pacjentów\*) otrzymuje dotychczasowe (nieskuteczne) leczenie konwencjonalne (tj. leczenie glikokortykosteroidami, azatiopryną i aminosalicylanami). Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ ponoszonych na leczenie standardowe całej populacji objętej wnioskiem jest trudne ze względu na brak danych dotyczących wielkości sprzedaży glikokortykosteroidów, azatiopryny i aminosalicylanów wyłącznie we wnioskowanym wskazaniu. Stanowi to problem, ponieważ w przypadku tych preparatów zakres wskazań objętych refundacją wykracza poza wskazanie rozważane w niniejszej analizie. W związku z powyższym, szacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków pu-

\* Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku pomniejszona o liczbę pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.55

blicznych, ponoszonych na terapię konwencjonalną pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przeprowadzono mnożąc oszacowaną w niniejszym podrozdziale liczebność populacji (tj. 2278 pacjentów) przez oszacowany na podstawie publikacji Tsai 2008<sup>46</sup> roczny koszt terapii konwencjonalnej w populacji pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG. W publikacji wykorzystano brytyjskie dane kosztowe z 2007 roku, w związku z czym konieczne było uwzględnienie parytetu siły nabywczej (PPS)<sup>47</sup> oraz uaktualnienie kosztów do 2014 roku, przy wykorzystaniu danych GUS dot. wskaźników makroekonomicznych (wskaźnik CPI)<sup>48</sup>. Oszacowany w ten sposób roczny koszt leczenia standardowego wynosi 13 582 005,51 zł.

Tabela 20. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszone na terapię konwencjonalną pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG.

Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku niekwalifikującej się do leczenia infliksymabem w ramach istniejącego programu lekowego	Roczny koszt terapii standardowej pacjenta z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG		Średnia wartość hospitalizacji (zł)
	(£)*	(zł)†	
2278	892,95	5962,25	13 582 005,51

\* dane kosztowe z publikacji, † dane kosztowe uaktualnione do 2014 roku, uwzględniające PPP. \*

#### Koszt refundacji adalimumabu we wnioskowanym wskazaniu

Ponieważ preparat Humira® nie jest obecnie refundowany w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, koszty aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie preparatem Humira® pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku wynoszą 0 zł.

## 4.2 Scenariusz obecny

Oszacowane w scenariuszu obecnym wydatki na refundację leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG, przy założeniu utrzymania założeń przedstawionych w rozdziale 3.5.1, wyniosą 3 632 408 zł zarówno w I, jak i II roku analizy.

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz obecny.

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz obecny		
infliksymab	3 178 500 zł	3 178 500 zł
adalimumab	- zł	- zł
podanie leczenia	285 012 zł	285 012 zł
monitorowanie leczenia	168 896 zł	168 896 zł
suma	3 632 408 zł	3 632 408 zł

### 4.3 Scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Kategoria kosztów	I rok	II rok
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Kategoria kosztów	I rok	II rok
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

**4.4 Scenariusz nowy minimalny**

[Redacted]

[REDACTED]

Kategoria kosztów	I rok	II rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Kategoria kosztów	I rok	II rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

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

**4.5 Scenariusz nowy maksymalny**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Kategoria kosztów	I rok	II rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Kategoria kosztów	I rok	II rok
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]



## 5 Podsumowanie i wnioski

Celem niniejszej analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ) wprowadzenia refundacji adalimumabu (Humira®) w terapii indukcyjnej i leczeniu podtrzymującym umiarkowanej do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) u pacjentów, u których nie wykazano wystarczającej odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy, gdy nie tolerują oni takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.

W analizie uwzględniono koszty refundacji adalimumabu i infliksymabu (jedyne obecnie inhibitory TNF- $\alpha$  refundowanego w leczeniu WZJG; refundacja ta dotyczy wyłącznie zawężonego wskazania w stosunku do wnioskowanego, tj. terapii indukcyjnej ciężkiej postaci WZJG), koszty podania leków i monitorowania leczenia oraz strukturę zużycia dawek i liczbę cykli stosowania leków.

Założono, że koszty związane z terapią konwencjonalną nie różnicują scenariusza istniejącego i nowego, a tym samym nie będą wpływać na budżet płatnika. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch kolejnych lat, tj. 2016 i 2017 roku.

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz obecny, w którym przedstawiono koszty związane z finansowaniem infliksymabu w docelowej populacji w perspektywie kolejnych 2 lat, oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono prognozy wpływu na budżet związane z wprowadzeniem programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10: K51)”. Definicje poszczególnych nowych scenariuszy (najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego) różnią się prognozą liczebności populacji pacjentów nieodpowiadających na leczenie steroidami w terapii umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG. Szacowanie liczebności populacji docelowej oparto na aktualnych danych epidemiologicznych. Założono, iż pozytywna decyzja refundacyjna spowoduje całkowite przejęcie rynku leków biologicznych w analizowanym wskazaniu przez adalimumab.



[Redacted content]

## Aneks 1. Wyceny punktów rozliczeniowych oparte na kontraktach NFZ.

Tabela 28. Wycena punktu dla programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)” (produkt kontraktowany 03.0000.332.02).

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna kwota zobowiązań	Średnia cena produktu
Dolnośląski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 we Wrocławiu	33 732 920,00	52,00
Kujawsko-Pomorski	Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr Jana Bizuela w Bydgoszczy	32 984 228,00	52,00
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie	18 003 551,00	52,00
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	8 724 363,00	52,00
Łódzki	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. Norberta Barlickiego	12 877 851,00	52,00
Małopolski	Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne Kraków-Śródmieście	82 270 656,00	52,00
Mazowiecki	Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie	138 073 105,00	51,00
Opolski	Szpital Wojewódzki w Opolu - Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	14 355 280,00	52,00
Podkarpacki	Szpital Wojewódzki nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie	29 596 981,00	52,00
Podlaski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	26 319 665,06	52,00
Pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku	32 419 930,20	48,00
Śląski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im prof. Stanisława Szyszko SUM w Katowicach	12 979 345,00	52,00
Świętokrzyski	Zespół Opieki Zdrowotnej w Końskich	5 378 004,00	52,00
Warmińsko-Mazurski	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie	15 829 163,00	52,00
Wielkopolski	Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	16 314 279,00	52,00
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im. prof. Tadeusza Sokołowskiego PUM	33 249 368,00	52,00
Mediana			52,00

Tabela 29. Wycena punktu dla programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)” (produkt kontraktowany 03.0000.335.02).

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna kwota zobowiązań	Średnia cena produktu
Dolnośląski	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J.Gromkowskiego	21 054 986,00	52,00
Kujawsko-Pomorski	Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr Jana Bizuela w Bydgoszczy	32 984 228,00	52,00
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie	18 003 551,00	52,00
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	8 724 363,00	52,00
Łódzki	SP ZOZ Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej UM w Łodzi - Centralny Szpital Weteranów	303 596,00	52,00
Małopolski	Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne Kraków-Śródmieście	82 270 656,00	52,00
Mazowiecki	Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie	138 073 105,00	51,00
Opolski	Szpital Wojewódzki w Opolu - Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	2 981 640,00	52,00
Podkarpacki	Szpital Wojewódzki nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie	29 596 981,00	52,00
Podlaski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	2 570 838,00	52,00
Pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku	32 419 930,20	52,00
Śląski	SP Centralny Szpital Kliniczny im. prof. Kornela Gibińskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	9 955 825,00	52,00
Świętokrzyski	Zespół Opieki Zdrowotnej w Końskich	5 378 004,00	52,00
Warmińsko-Mazurski	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie	15 829 163,00	52,00
Wielkopolski	Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	288 053,00	52,00
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im. prof. Tadeusza Sokołowskiego PUM	33 249 368,00	52,00
Mediana			52,00

## Aneks 2. Minimalne wymagania wobec analiz HTA

	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
1	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	3.1.1	
	docelowej, wskazanej we wniosku,	3.1.2	
	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	3.1.3	
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	3.1.4	
3	Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?	4.1	
4	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków 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?	4.2	
5	Czy zawiera 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?	4.3, 4.4, 4.5	
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	4.3, 4.4, 4.5	
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	4.4, 4.5	
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań?	3	
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	2	
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	Tak	Dokument dostarczony w postaci odrębnego arkusza Excel.
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	3.2	Założono 2-letni horyzont czasowy analizy.
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	Tak	Szacunki oparto na danych

13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne?	nie dotyczy	epidemiologicznych Przedstawiono wiarygodne oszacowanie rocznej liczebności populacji
14	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 1-7), zostały przedstawione w następujących wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	-	Nie dotyczy.
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	-	Nie dotyczy.
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	2	
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	2	
	Ogólne adnotacje		
17	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływ na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają: dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	

## Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny. ....	10
Tabela 2. Liczba hospitalizacji z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w 2013 roku wg statystyk JGP. ....	15
Tabela 3. Liczebność populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana. ....	17
Tabela 4. Chorobowość wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. ....	17
Tabela 5. Zapadalność wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. ....	17
Tabela 6. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana. ....	18
Tabela 7. Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku. ....	20
Tabela 8. Liczebność populacji leczonej w horyzoncie analizy. ....	20
Tabela 9. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana. ....	22
Tabela 10. Populacja – podsumowanie oszacowań. ....	23
Tabela 11. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w poszczególnych punktach czasowych terapii adalimumabem. ....	25
Tabela 12. Koszt opakowania infliksymabu. ....	26
Tabela 13. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków. ....	27
Tabela 14. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia infliksymabem. ....	28
Tabela 15. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia adalimumabem. ....	28
Tabela 16. Koszty jednostkowe związane z monitorowaniem leczenia. ....	29
Tabela 17. Założenia scenariuszy nowych. ....	31
Tabela 18. Aktualny roczny koszt refundacji leczenia biologicznego we wnioskowanym wskazaniu. ....	32
Tabela 19. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszone na hospitalizacje pacjentów z WZJG. ....	33
Tabela 20. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszone na terapię konwencjonalną pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG. ....	34
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz obecny. ....	34
.....	35
.....	36
.....	37
.....	37
.....	38
.....	39



Tabela 28. Wycena punktu dla programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC)” (produkt kontraktowany 03.0000.332.02). .....	42
Tabela 29. Wycena punktu dla programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)” (produkt kontraktowany 03.0000.335.02).....	43

---


## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> Lotus EV, Silverstein et al. Ulcerative colitis in Olmstead county, Minnesota, 1940-1993: Incidence, prevalence and survival. *Gut* 2000;46:336-43.
- <sup>2</sup> American Gastroenterology Association. The burden of gastrointestinal disease. Chapter 4. Intestinal diseases. 2001:30-5.
- <sup>3</sup> Bartnik W. Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2007; 2 (5)
- <sup>4</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence Final scope for the appraisal of adalimumab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis. November 2011
- <sup>5</sup> Główny Urząd Statystyczny, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2014,3,8.html> [dostęp 16.02.2015].
- <sup>6</sup> Bosques-Padilla, FJ; Sandoval-García, ER; Martínez-Vázquez, MA; Garza-González, E; Maldonado-Garza, HJ; Epidemiología y características clínicas de la colitis ulcerosa crónica idiopática en el noreste de México. *Rev Gastroenterol Mex.*2011; 76 :34-8.
- <sup>7</sup> Stonnington CM, Phillips SF, Melton LJ 3rd, Zinsmeister AR. Chronic ulcerative colitis: incidence and prevalence in a community. *Gut*. 1987 Apr;28(4):402-9.
- <sup>8</sup> Cohen RD, Yu AP, Wu EQ, Xie J, Mulani PM, Chao J. Systematic review: the costs of ulcerative colitis in Western countries. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Apr;31(7):693-707.
- <sup>9</sup> Munkholm P, Langholtz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:699-706.
- <sup>10</sup> Holtmann MH, Galle PR. Current concept of pathophysiological understanding and natural course of ulcerative colitis. *Langenbecks Arch Surg* 2004; 389: 341-9.
- <sup>11</sup> Faubion W, Loftus E, Harmsen W, Zinsmeister A, Sandborn W. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population- based study. *Gastroenterology* 2001; 121: 255-60.
- <sup>12</sup> Truelove S, Witts L. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955; ii: 1041-8.
- <sup>13</sup> Ouakaa-Kchaou A, Gargouri D, Elloumi H, Kharrat J, Ghorbel A. Ciclosporin for severe refractory colitis. *Tunis Med.* 2010 Jun;88(6):390-3.



- <sup>14</sup> Aratari A, Papi C, Clemente V, Moretti A, Luchetti R, Koch M, Capurso L, Caprilli R. Colectomy rate in acute severe ulcerative colitis in the infliximab era. *Dig Liver Dis.* 2008 Oct;40(10):821-6.
- <sup>15</sup> Manninen P, Karvonen AL, Huhtala H, et al. The epidemiology of inflammatory bowel diseases in Finland. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:1063–1067.
- <sup>16</sup> Stone MA, Mayberry JF, Baker R. Prevalence and management of inflammatory bowel disease: a cross-sectional study from central England. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:1275–1280.
- <sup>17</sup> Saro Gismera C, Riestra Menendez S, Milla Crespo A, et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease. Asturian study in 5 areas (EIICEA). Spain [in Spanish] [see comment]. *An Med Interna* 2003;20:3–9.
- <sup>18</sup> Azevedo LF, Magro F, Portela F, et al. Estimating the prevalence of inflammatory bowel disease in Portugal using a pharmacoepidemiological approach. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19:499–510.
- <sup>19</sup> Dal Pont E LP, Galliani EA, Cavallaro LG, et al. Inflammatory bowel diseases (IBD) incidence and prevalence in a north east limited area of italy. *Digestive and Liver Disease.* 2010; Conference: 16th National Congress of Digestive Diseases – Italian Federation of Societies of Digestive Diseases, FISMAD, Verona, Italy.
- <sup>20</sup> Tsianos E, Katsanos K, Christodoulou D, et al. The epidemiological profile of inflammatory bowel disease in different parts of North-West Greece. *Ann Gastroenterol* 2005;18:434–440.
- <sup>21</sup> Juillerat P, Pittet V, Bulliard JL, Guessous I, Antonino AT, Mottet C, Felley C, Vader JP, Michetti P. Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in the Canton of Vaud (Switzerland): A population-based cohort study. *J Crohns Colitis.* 2008 Jun;2(2):131-41.
- <sup>22</sup> Gheorghe C, Pascu O, Gheorghe L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1153–1159.
- <sup>23</sup> Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases in Veszprem county of Western Hungary between 1977 and 2001 [in Hungarian]. *Orv Hetil* 2003;144: 1819–1827.
- <sup>24</sup> Herrinton LJ, Liu L, Lewis JD, et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a Northern California manager care organization, 1996–2002. *Am J Gastroenterol* 2008;103: 1998–2006.
- <sup>25</sup> Chow DKL, Leong RWL, Tsoi KKF, et al. Long-term follow-up of ulcerative colitis in the Chinese population. 2009;3:647–654.



---

  
<sup>26</sup> Gearry RB, Richardson A, Frampton CMA, et al. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:936–943.

<sup>27</sup> Vind I, Riis L, Jess T, et al. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003–2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database [see comment]. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1274–1282.

<sup>28</sup> Romberg-Camps MJ, Hesselink-van de Kruijs MA, Schouten LJ, et al. Inflammatory bowel disease in South Limburg (the Netherlands) 1991–2002: Incidence, diagnostic delay, and seasonal variations in onset and symptoms. *J Crohns Colitis* 2009;3:115–124.

<sup>29</sup> Bengtson MB, Solberg C, Aamodt G, et al. Familial aggregation in Crohn's disease and ulcerative colitis in a Norwegian population-based cohort followed for ten years. 2009;2:92–99.

<sup>30</sup> Rubin GP, Hungin AP, Kelly PJ, et al. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1553–1559.

<sup>31</sup> Salkic NN, Pavlovic-Calic N, Gegic A, et al. Ulcerative colitis in the Tuzla region of Bosnia and Herzegovina between 1995 and 2006: epidemiological and clinical characteristics. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:346–353.

<sup>32</sup> Sincic BM, Vucelic B, Persic M, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000–2004: a prospective population-based study [see comment]. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:437–444.

<sup>33</sup> Lopez-Serrano P, Perez-Calle JL, Carrera-Alonso E, et al. Epidemiologic study on the current incidence of inflammatory bowel disease in Madrid. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101:768–772.

<sup>34</sup> Cottone M, Renda MC, Mattaliano A, et al. Incidence of Crohn's disease and CARD15 mutation in a small township in Sicily. *Eur J Epidemiol* 2006;21:887–892.

<sup>35</sup> Cachia E, Calleja N, Aakeroy R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Malta between 1993 and 2005: a retrospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:550–553.

<sup>36</sup> Protokół Nr 72 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych dnia 21 stycznia 2015 roku. Dostęp on-line: [http://www.nfz.gov.pl/new/art/4477/protokol\\_nr\\_72.pdf](http://www.nfz.gov.pl/new/art/4477/protokol_nr_72.pdf)

<sup>37</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Analiza Weryfikacyjna wniosku o objęcie refundacją leku Cimzia (certolizumab pegol) we wskazaniu: leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartroparii

osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Nr: AOTM-OT-4351-37/2014 [dostęp 30.03.2015 r.].

<sup>38</sup> Okresowe sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 roku. Dostęp on-line: <http://www2.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42015ii,6343.html> [dostęp 30.03.2015 r.].

<sup>39</sup> Bolge SC, Waters H, Piech CT. Self-reported frequency and severity of disease flares, disease perception, and flare treatments in patients with ulcerative colitis: results of a national internet-based survey. *Clin Ther.* 2010 Feb;32(2):238-45.

<sup>40</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.9).

<sup>41</sup> Komunikat DGL: Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - grudzień 2014). Dostęp on-line: <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6580> [dostęp 30.03.2015 r.].

<sup>42</sup> Paulina Wójcik, Bogusława Szoka, Małgorzata Dobek, Tomasz Macioch, Maciej Niewada. Humira® (adalimumab) w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza efektywności klinicznej. *HealthQuest.* Marzec 2015.

<sup>43</sup> Dorota Chudziak, Tomasz Macioch, Maciej Niewada. Humira® (adalimumab) w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza minimalizacji kosztów. *HealthQuest.* Kwiecień 2015.

<sup>44</sup> Zarządzenie Nr 14/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 marca 2015 roku. Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe).

<sup>45</sup> Statystyka JGP. Dostęp on-line: <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx> [dostęp 31.03.2015 r.].

<sup>46</sup> Tsai HH, Punekar YS, Morris J, Fortun P. A model of the long-term cost effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Nov 15;28(10):1230-9.

<sup>47</sup> Oszacowanie kursu walutowego w oparciu o parytet siły nabywczej. Dostęp on-line: [http://w3.unece.org/pxweb/Dialog/varval.asp?ma=30\\_MECCEXchPPPsNEWY\\_r&ti=Exchange+rates+and+PPPs+by+Indicator%2C+Country+and+Year&path=../DATABASE/Stat/20-ME/6-MEER/&lang=1](http://w3.unece.org/pxweb/Dialog/varval.asp?ma=30_MECCEXchPPPsNEWY_r&ti=Exchange+rates+and+PPPs+by+Indicator%2C+Country+and+Year&path=../DATABASE/Stat/20-ME/6-MEER/&lang=1)

<sup>48</sup> Główny Urząd Statystyczny, GUS. Roczne wskaźniki makroekonomiczne. [http://old.stat.gov.pl/gus/5840\\_1634\\_PLK\\_HTML.htm](http://old.stat.gov.pl/gus/5840_1634_PLK_HTML.htm)