

Analiza ekonomiczna

Infliksymbab (*Remsima*[®]) w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat

Analiza ekonomiczna

1. SPIS TREŚCI

1.	SPIS TREŚCI	2
2.	INDEKS SKRÓTÓW.....	4
3.	STRESZCZENIE	5
4.	CEL OPRACOWANIA.....	7
5.	METODYKA.....	8
5.1.	Strategia analityczna.....	8
5.2.	Problem decyzyjny.....	8
5.2.1.	Populacja (P).....	9
5.2.2.	Interwencja (I).....	10
5.2.3.	Komparator, technologia opcjonalna (C)	10
5.2.4.	Efekty zdrowotne	13
5.3.	Perspektywa	14
5.4.	Horyzont czasowy.....	14
5.5.	Dyskontowanie.....	14
5.6.	Próg opłacalności [1].....	15
5.7.	Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	15
6.	OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	17
6.1.	Skuteczność kliniczna	17
6.2.	Bezpieczeństwo.....	18
6.3.	Jakość życia	18
6.4.	Technika analityczna.....	19
7.	OCENA KOSZTÓW	21
7.1.	Koszty infliksymabu	22
7.2.	Koszty terapii towarzyszącej (azatiopryna (AZA) oraz mesalazyna (5-ASA))	23
7.3.	Koszty hospitalizacji z powodu WZJG	25
7.4.	Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego dla WZJG	26
7.5.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	27
7.6.	Koszty kolektomii oraz powikłań pooperacyjnych	28
7.7.	Koszty wizyt ambulatoryjnych.....	29
8.	MODELOWANIE	32
8.1.	Opis modelu	32
8.2.	Założenia modelu.....	35
8.3.	Parametry i dane wejściowe modelu.....	40
8.3.1.	Parametry efektywności klinicznej	40
8.3.2.	Parametry kosztowe.....	45
8.3.3.	Zestawienie parametrów modelu	45
8.4.	Walidacja modelu.....	47
9.	PRZEDSTAWIENIE WYNIKÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	48
9.1.	Analiza koszty-konsekwencje	48
9.2.	Analiza podstawowa wraz z analizą progową	50
9.2.1.	Wyniki bez uwzględnienia RSS	50
9.2.2.	Wyniki z uwzględnieniem RSS	52
10.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	54
10.1.	Analiza wrażliwości.....	54
10.1.1.	Założenia.....	54

10.1.2.	Wyniki bez uwzględnienia RSS wraz z analizą progową.....	56
10.1.3.	Wyniki z uwzględnieniem RSS wraz z analizą progową.....	60
10.2.	Analiza scenariuszy skrajnych.....	64
11.	PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH I UŻYTECZNOŚCI	65
11.1.	Źródła danych.....	65
11.1.1.	Analizy ekonomiczne.....	65
11.1.2.	Użyteczności.....	66
11.2.	Etapy selekcji publikacji.....	67
11.3.	Zidentyfikowane badania.....	67
11.3.1.	Analizy ekonomiczne.....	67
11.3.2.	Użyteczności.....	69
12.	OGRANICZENIA	71
13.	DYSKUSJA	72
14.	WNIOSKI	74
15.	ZAŁĄCZNIKI	75
15.1.	Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach.....	75
15.2.	Refundowane preparaty zawierające azatioprynę oraz mesalazynę w postaci doustnej.....	77
15.3.	Strategie wyszukiwania kluczowych danych wejściowych modelu.....	79
15.4.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	80
15.5.	Strategie wyszukiwania użyteczności.....	84
16.	SPIS TABEL	86
17.	SPIS DIAGRAMÓW I WYKRESÓW	88
18.	REFERENCJE	89
19.	WKŁAD PRACY	93

2. Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
5-ASA		mesalazyna (kwas 5-aminosalicylowy)
6-MP		6-merkaptopuryna
AOTMIT		Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AZA	<i>azathioprine</i>	azatiopryna
ChPL		Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	<i>Cost-Utility Analysis</i>	analiza koszty-żyteczność
CUR	<i>Cost-Utility Ratio</i>	współczynnik koszty-żyteczność
ICUR	<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>	inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność
INF	<i>infliximab</i>	infliksymab
IPAA	<i>ileal pouch-anal anastomosis</i>	proktokolektomia odtwórcza z zespoleniem zbiornika jelitowego z odbytem
i.v.	<i>intravenous</i>	dożylnie
KOL	<i>colectomy</i>	kolectomia
mc.	<i>body weight</i>	masa ciała
MZ		Minister Zdrowia
NFZ		Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	<i>Population, intervention, comparators, outcomes</i>	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne
PL		program lekowy
PUCAI	<i>Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index</i>	Pediatryczna Skala Aktywności Choroby
RSS	<i>risk sharing scheme</i>	instrument dzielenia ryzyka
SCCAI	<i>Simple Clinical Colitis Activity Index</i>	skala aktywności choroby
SD	<i>standard deviation</i>	odchylenie standardowe
WZJG	<i>ulcerative colitis</i>	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
QALY	<i>Quality Adjusted Life Years</i>	lata życia skorygowane o jakość

3. Streszczenie

<p>Cel analizy</p>	<p>Ocena opłacalności leczenia infliksymabem (<i>Remsima</i>[®], proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.) stosowanym w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane z niedostateczną odpowiedzią 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, w ramach programu lekowego (PL) „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.</p> <p>Efektywność kosztów i efektów infliksymabu (<i>Remsima</i>[®]) oceniono metodą analizy kosztów-użyteczności. Porównywanymi strategiami terapeutycznymi był infliksymab (terapia indukcyjna i terapia podtrzymująca) oraz kolektomia (zabieg dwuetapowy).</p>
<p>Źródła danych</p>	<p>Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r. [33].</p> <p>Standardy leczenia ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) oraz opinia czterech ekspertów medycznych (w drodze konsultacji bezpośrednich i mailowych) [34].</p> <p>Zarządzenia Narodowego Funduszu Zdrowia wraz z załącznikami, informator o Umowach NFZ [17, 56, 57, 62, 58, 59, 60, 61, 63].</p> <p>Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [53].</p> <p>Badania kliniczne, opublikowane analizy ekonomiczne dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego [9, 12, 13, 19, 21, 22, 23, 26, 24, 25, 27, 39, 41, 43, 46, 50, 52].</p>
<p>Metodyka</p>	<p>Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ); ▪ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta). <p>Analizę przeprowadzono w oparciu o model decyzyjny, skonstruowany w programie <i>TreeAge</i>[®] z rocznym horyzontem czasowym. Zastosowaną techniką analityczną była analiza koszty-użyteczność. Porównywano infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. (terapia indukcyjna w 0, 2 i 6 tygodniu oraz terapia podtrzymująca co 8 tygodni) z zabiegiem kolektomii.</p> <p>Nie przeprowadzono dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych (roczny horyzont czasowy).</p> <p>Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty infliksymabu, koszty terapii towarzyszącej (AZA oraz mesalazyna (5-ASA)), koszty hospitalizacji (obejmujące koszty kwalifikacji do leczenia w ramach PL), pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego (podania leku, diagnostyki i monitorowania), koszty zabiegu kolektomii i powikłań pooperacyjnych oraz koszty wizyt ambulatoryjnych po operacji.</p> <p>Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie stanowiły lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years, QALY</i>). Wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów, ICUR. Wykonano także analizę kosztów-konsekwencji oraz analizę wrażliwości.</p>

Wyniki

W rocznym horyzoncie czasowym w przypadku zastosowania infliksymabu oraz zabiegu kolektomii uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 0,76 i 0,59 QALY (różnica INF versus KOL wynosi 0,17 QALY).

Całkowite koszty leczenia infliksymabem bez uwzględnienia RSS wynoszą odpowiednio [redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej w przeliczeniu na jednego pacjenta i są wyższe odpowiednio o [redacted] od kosztów zabiegu kolektomii z perspektywy NFZ/wspólnej (16 083,17 PLN/ 16 083,17 PLN).

Całkowite koszty leczenia infliksymabem z uwzględnieniem RSS wynoszą odpowiednio [redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej w przeliczeniu na jednego pacjenta i są wyższe odpowiednio o [redacted] od kosztów zabiegu kolektomii z perspektywy NFZ/wspólnej (16 083,17 PLN/ 16 083,17 PLN).

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG pokazują, że infliksymab jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu do zabiegu kolektomii. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu zabiegu kolektomii infliksymabem wynosi odpowiednio [redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej bez uwzględnienia RSS oraz [redacted] PLN z perspektywy NFZ/wspólnej z uwzględnieniem RSS.

Wnioski

Przeprowadzone obliczenia wskazują, że produkt leczniczy *Remsima*® jest kosztowo-efektywną terapią w porównaniu do zabiegu kolektomii w leczeniu ciężkiej postaci WZJG u dzieci i młodzieży, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane z niedostateczną odpowiedzią 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.

Finansowanie infliksymabu w leczeniu ciężkiej postaci WZJG u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane z niedostateczną odpowiedzią 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, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” pozwoliłoby uniknąć okaleczającej metody leczenia jaką jest zabieg kolektomii.

4. Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena opłacalności leczenia infliksymabem (*Remsima*[®], proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.) stosowanym w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane z niedostateczną odpowiedzią 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, w ramach programu lekowego (PL) „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

Obecnie terapia infliksymabem w leczeniu WZJG jest finansowana przez płatnika publicznego w populacji osób dorosłych (wiek 18 lat i powyżej) w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, załącznik B.55 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r.”.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne) szczegółowo przedstawionym w rozdziale opisującym metodykę analizy (rozdział 5.2).

Efektywność kosztów i efektów infliksymabu (*Remsima*[®]) oceniono metodą analizy kosztów-użyteczności. Porównywanymi strategiami terapeutycznymi był infliksymab (terapia indukcyjna i terapia podtrzymująca) oraz zabieg kolektomii.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *EGIS Polska Sp. z o.o.*

5. Metodyka

Opracowanie analizy farmakoeconomicznej jest zgodne z aktualnymi polskimi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przeprowadzania oceny technologii medycznych (wytyczne z 04.01.2010 roku [3]) oraz Rozporządzeniem 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 [42] (ocenę zgodności zamieszczono w załączniku 15.1).

Weryfikację wykorzystanych danych i założeń w analizie ekonomicznej zgodnie z praktyką kliniczną leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w Polsce przeprowadziło 4 ekspertów medycznych ([REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]) w drodze konsultacji bezpośrednich oraz mailowych.

Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w analizie ekonomicznej dołączono do referencji [34]. W niniejszym dokumencie w przypadku wykorzystania opinii wymienionych powyżej ekspertów medycznych nie przytaczano po raz kolejny wszystkich nazwisk.

5.1. Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o model decyzyjny przygotowany w programie *TreeAge Pro*[®] na podstawie opracowanej *de novo* analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego (strategia 3 wg wytycznych AOTM [3]).

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane z badań zidentyfikowanych na podstawie systematycznego przeglądu przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [31], zidentyfikowanych analiz ekonomicznych [9, 39] oraz opinii eksperckich [34].

5.2. Problem decyzyjny

Przy definiowaniu problemu decyzyjnego wykorzystano analizę problemu decyzyjnego określającą założenia schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, poszukiwane wyniki dotyczące efektów zdrowotnych) zgodnie z analizą efektywności klinicznej przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego, oceniającą efektywność kliniczną infliksymabu w leczeniu

ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane z niedostateczną odpowiedzią 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, w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” [38].

Analiza dotyczy preparatu zawierającego infliksymab: *Remsima*[®], proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol, kod EAN 5909991086305.

5.2.1. Populacja (P)

Populację docelową zgodnie z opisem proponowanego programu lekowego dołączonego do wniosku o objęcie refundacją [38] stanowią dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat, z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

1. z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena ≥ 65 punktów w skali PUCAI), lub
2. nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub
3. mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).

Nieskuteczność leczenia standardowego ciężkiego rzutu WZJG określa się jako niepowodzenie zastosowania 3-5 dni terapii steroidami dożylnymi (zapis w proponowanym projekcie programu lekowego [38] zgodny zarówno z wytycznymi praktyki klinicznej, jak i opinią ekspertów medycznych).

Populacja zgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) tj. „dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z ciężką czynną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, 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” jest szersza w stosunku do populacji określonej w proponowanym programie lekowym „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” dla infliksymabu [38].

Wnioskowanie o efektywności klinicznej ocenianej interwencji w populacji docelowej zgodnej z zapisem PL, oparte zostało o wieloośrodkowe, prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną

(Turner 2010 [50]), w którym populacja włączona do badania najbardziej odpowiada populacji określonej w PL.

5.2.2. Interwencja (I)

Ocenianą interwencją jest infliksymab stosowany w leczeniu WZJG w dawce 5 mg/kg masy ciała (mc.) podawany w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny. Następne dawki należy podać po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji. Przedstawiony schemat dawkowania w 0, 2 i 6 tygodniu nazywamy terapią indukcyjną, po której następuje faza terapii podtrzymującej. W leczeniu podtrzymującym należy podawać infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni [8, 38] do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie, jednak nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej [38]. Dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia [8].

Leczenie produktem leczniczym *Remsima*[®] powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu zapalnych chorób jelit. Produkt leczniczy *Remsima*[®] należy podawać dożylnie. Infuzje produktu leczniczego *Remsima*[®] powinny być wykonywane przez doświadczony personel medyczny, przeszkolony w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzjami. Pacjenci leczeni produktem leczniczym *Remsima*[®] powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i dodatkowo specjalną Kartę Ostrzeżeń [8].

Analiza dotyczy preparatu zawierającego infliksymab: *Remsima*[®], proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol, kod EAN 5909991086305.

5.2.3. Komparator, technologia opcjonalna (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTM komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”. Przy wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Istotnym jest również, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim [3]. Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych [42].

Według wytycznych:

- *ECCO i ESPGHAN 2012* [49] w indukcji remisji u pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG w przypadku braku odpowiedzi na glikokortykosteroidy dożylnie (*i.v.*) należy rozważyć leczenie infliksymabem lub takrolimusem. Natomiast w leczeniu podtrzymującym, jeżeli choroba ma przewlekłą czynną postać lub występują częste zaostrzenia choroby pomimo odpowiedniego leczenia tiopurynami (azatiopryna, merkaptopuryna) należy rozważyć terapię infliksymabem (lub adalimumabem w przypadku braku odpowiedzi na infliksymab). Jeżeli leczenie biologiczne jest nieskuteczne należy rozważyć kolektomię.
- *ECCO i ESPGHAN 2011* [51] u pacjentów pediatrycznych z ostrą ciężką postacią WZJG, którzy nieodpowiadają na leczenie dożylnymi dawkami glikokortykosteroidów w 5. dniu leczenia (≥ 65 pkt w skali PUCAI), należy rozpocząć drugą linię leczenia tj. terapię cyklosporyną, takrolimusem, infliksymabem lub rozważyć przeprowadzenie zabiegu kolektomii. Podejmując decyzję o wprowadzeniu drugiej linii leczenia zawsze należy przeprowadzić konsultację chirurgiczną.
- *BSPGHAN 2010* [44] u pacjentów z ostrym ciężkim WZJG, u których pomimo stosowania terapii dożylnymi glikokortykosteroidami (hydrokortyzon, metyloprednizolon) nie wystąpiła poprawa w ciągu 72h wskazana jest intensyfikacja leczenia w postaci podania cyklosporyny *i.v.*, takrolimusu, infliksymabu *i.v* lub przeprowadzenie zabiegu kolektomii.

Ponadto, wytyczne nie zalecają zastosowania terapii sekwencyjnej tj. inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus) po infliksymabie lub odwrotnie. Użycie jednocześnie obu preparatów (tj. cyklosporyny i infliksymabu) jest zdecydowanie przeciwwskazane, ze względu na możliwość wywołania głębokiej immunosupresji, ryzyka ciężkich infekcji oraz poważnych zdarzeń niepożądanych mogących zakończyć się zgonem [51].

Podsumowując, w przytoczonych wytycznych klinicznych, w drugiej linii leczenia na równi z infliksymabem rekomendowane są takie opcje terapeutyczne jak: cyklosporyna, takrolimus oraz zabieg kolektomii.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ) [33] spośród ww. leków tylko cyklosporyna jest refundowana w ramach wykazu leków refundowanych (A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym), we wskazaniu pozarejestacyjnym tj.: „nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia”. Jednak z uwagi na zawężenie wskazania rejestracyjnego produktu *Remsima*[®] do wnioskowanego wskazania refundacyjnego (tj. świadczeniobiorcy w wieku od 6 do 17 lat z rozpoznaną ciężką postacią WZJG, u których leczenie cyklosporyną jest

niewskazane lub przeciwwskazane), nie jest uzasadnione rozpatrywanie cyklosporyny jako właściwego komparatora dla ocenianej interwencji. Również opinia ekspertów medycznych ([REDACTED]) potwierdziła brak zasadności rozpatrywania cyklosporyny jako komparatora w ocenianej populacji pacjentów. Ponadto wg opinii ekspertów medycznych coraz większa liczba ośrodków gastroenterologicznych rezygnuje z leczenia cyklosporyną na korzyść infliksymabu z uwagi na występowanie działań niepożądanych oraz uzyskiwanie krótkotrwałej remisji choroby.

Takrolimus, wskazany w wytycznych klinicznych jako opcja terapeutyczna w drugiej linii leczenia u dzieci z WZJG nieodpowiadających na leczenie dożylnymi glikokortykosteroidami, nie jest w Polsce zarejestrowany w omawianym wskazaniu, a tym bardziej nie podlega refundacji w tym wskazaniu. Opinia ekspertów medycznych potwierdziła, że nie jest również lekiem stosowanym w praktyce klinicznej w leczeniu pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG w Polsce.

Wg ww. wytycznych klinicznych [49] adalimumab jest lekiem stosowanym w przypadku braku odpowiedzi na leczenie infliksymabem, czyli w 3. linii leczenia. Wskazanie rejestracyjne adalimumabu nie obejmuje jednak populacji pediatrycznej z WZJG, a w opinii ekspertów medycznych adalimumab jest lekiem stosowanym wyłącznie u pacjentów dorosłych z WZJG.

Podsumowując, cyklosporyna, takrolimus, adalimumab nie są właściwymi komparatorami dla ocenianej interwencji.

Wobec przedstawionych powyżej argumentów w kwestii wyboru komparatora, nie zidentyfikowano alternatywnej terapii lekowej we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym dla preparatu *Remsima*[®]. Biorąc pod uwagę opis proponowanego programu lekowego (kryteria kwalifikacji) [38], schemat postępowania zawarty w opisanych wytycznych klinicznych leczenia WZJG w populacji pediatrycznej, a także opinię ekspertów medycznych, za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji uznano zabieg kolektomii.

Dodatkowo w opinii wszystkich ekspertów medycznych zaangażowanych w niniejszy projekt, kolektomia stanowi jedyną alternatywę dla pacjentów we wnioskowanym wskazaniu, związaną jednak z możliwością wystąpienia powikłań pooperacyjnych. Zabieg kolektomii jako leczenie „ostatniego rzutu”, nie jest bezpośrednią opcją terapeutyczną dla infliksymabu (INF jest technologią lekową, której celem jest uniknięcie kolektomii). Nieinwazyjne opcje terapeutyczne odsuwają w czasie lub zmniejszają odsetek koniecznych zabiegów kolektomii. Terapie lekowe mogą być rozpatrywane, jako etap leczenia przed leczeniem zabiegowym i niezależnie od niego. W związku z faktem, iż celem podania infliksymabu jest uniknięcie kolektomii, nie ma

wspólnej miary w zakresie efektywności klinicznej (skuteczność oraz bezpieczeństwo) pozwalającej na porównanie INF vs zabieg kolektomii.

Niemniej, jako aktualna praktyka kliniczna wynikająca z braku kolejnych linii leczenia niezabiegowego, kolektomia stanowi jedyną alternatywę dla przedmiotowej interwencji w docelowej populacji objętej wnioskiem refundacyjnym.

Zgodnie z opinią eksperta medycznego [REDACTED] (w zależności od sytuacji klinicznej będącej wypadkową stanu pacjenta, okoliczności operacji (nagła bądź planowa), dostępności odpowiednich narzędzi i doświadczenia chirurga) możliwe jest wykonanie operacji jedno- lub dwuetapowej:

- Jednoetapowa – jednoczesna proktokolektomia odtwórcza z wytworzeniem zbiornika jelitowego, bez czasowej ileostomii. Z perspektywy pacjenta jest to najlepsze rozwiązanie, jednak wiążące się z możliwością wystąpienia powikłań.
- Dwuetapowa – polegająca na wykonaniu proktokolektomii z wytworzeniem zbiornika jelitowego i zespoleniu zbiornika z odbytem (czasowa ileostomia), a następnie zamknięcie ileostomii (minimum po 6 tygodniach – czas uzależniony od przebiegu gojenia się po pierwszej operacji i stanu dziecka). Jest wykonywany u 95% pacjentów pediatrycznych.

A zatem standardową techniką operacyjną będzie zabieg kolektomii wykonywany w dwóch etapach.

W analizie efektywności klinicznej konieczność wykonania zabiegu kolektomii jest jednym z ocenianych punktów końcowych. Kolektomia jest zatem nie tylko właściwym komparatorem dla preparatu *Remsima*[®], ale również istotnym punktem końcowym oceny skuteczności leczenia farmakologicznego.

5.2.4. Efekty zdrowotne

Miarę wyników zdrowotnych w analizie stanowiły lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years, QALY*).

Lata życia skorygowane o jakość są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu zdrowotnego w analizach ekonomicznych, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego.

5.3. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem 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 [42] analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ❖ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) – perspektywa NFZ;
- ❖ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta) – perspektywa wspólna.

5.4. Horyzont czasowy

W analizie przyjęto roczny horyzont czasowy. Horyzont czasowy analizy jest taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych.

Horyzont 1 roku jest zgodny z okresem obserwacji pacjentów w badaniu klinicznym *Turner 2010* [50] włączonym do analizy efektywności klinicznej [31], na podstawie, którego przeprowadzono modelowanie przebiegu ocenianej jednostki chorobowej. Ponadto należy zauważyć, iż zgodnie z opisem proponowanego programu lekowego [38] leczenie podtrzymujące infliksymabem powinno trwać, aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej (roczny horyzont będzie maksymalnym czasem leczenia w proponowanym programie lekowym). Program lekowy nie zakłada ponownej kwalifikacji pacjentów do programu.

Okres jednego roku umożliwia, zatem odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w zakresie kosztów i efektów porównywanych interwencji. Ponadto należy podkreślić, iż ekstrapolacja wyników poza okres obserwacji badań klinicznych (*Turner 2010* [50]) byłaby obciążona bardzo dużą niepewnością.

5.5. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy nie przekracza jednego roku, dlatego też nie przeprowadzono dyskontowania dla kosztów i efektów zdrowotnych [3].

5.6. Próg opłacalności [1]

Zgodnie z art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) [53] wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 z późn. zm.).

Mając na uwadze przepisy oraz najnowsze Obwieszczenie 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. Poz. 1043), zgodnie z którym szacunek wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012 w Polsce określony został na kwotę 39 859 PLN, obowiązująca do czasu ogłoszenia kolejnego Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 119 577 PLN (3 x 39 859 PLN).

Tym samym kwota 119 577 PLN powinna być stosowana w analizach ekonomicznych, jako punkt odniesienia dla oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub kosztu uzyskania dodatkowego roku życia), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§ 5 ust.2 pkt 4 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy załączone do wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, który nie ma odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [42]).

5.7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

W tabeli poniżej przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją leku *Remsima*[®], proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.

Tabela 1 Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego na dzień wprowadzenia refundacji
Poziom odpłatności	Bezpłatnie*
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: „1050.3, blokery TNF – infliksimab”
Proponowana cena zbytu netto	Remsima®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 flol. – [REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

*spełnia kryteria art. 14 Ustawy o refundacji [53]

6. Ocena wyników zdrowotnych

Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej było przeżycie skorygowane o jakość wyrażone w jednostkach QALY.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez *NUEVO HTA* [31], na podstawie którego oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo infliksymabu. Z kolei konieczność wykonania zabiegu kolektomii (wskazanego komparatora) jest istotnym punktem końcowym oceny skuteczności leczenia farmakologicznego. Terapie lekowe mogą być rozpatrywane jako etap leczenia przed leczeniem zabiegowym i niezależnie od niego. Mając na uwadze wiarygodność niniejszej analizy w ramach analizy efektywności klinicznej [31] wykonano systematyczny przegląd częstości wystąpienia powikłań pooperacyjnych (tj. po zabiegu kolektomii).

Modelowanie przebiegu choroby oparto na publikacjach, w których przedstawiono dane w sposób najbardziej użyteczny w przebiegu analizowanej jednostki chorobowej.

6.1. Skuteczność kliniczna

- W badaniach *Aloi 2015*, *Turner 2010* [50] w krótkim okresie obserwacji (<15 dni tj. w trakcie terapii indukcyjnej) blisko 80% dzieci uzyskało odpowiedź na leczenie.
- W badaniu obserwacyjnym bez grupy kontrolnej *Fanjiang 2007* również uzyskano podobne wyniki dla odpowiedzi na leczenie mierzonej skalą LCAI. Po 2 miesiącach od rozpoczęcia terapii INF zmniejszyła się liczba punktów z 11,4 pkt. do 0,3 pkt. w grupie z ostrą postacią WZJG oraz z 11,2 do 5,5 pkt w grupie z przewlekłą postacią ($p=0,01$).
- W badaniach (*Aloi 2015*, *Turner 2010*) w dłuższym okresie obserwacji (od 12 do 24 msc) czyli w trakcie terapii podtrzymującej odpowiedź na leczenie utrzymywała się u pacjentów pediatrycznych w zakresie od 30%-64,7%. Natomiast, w badaniu *Fanjiang 2007* pod koniec okresu obserwacji długoterminową odpowiedź na leczenie uzyskało, aż 75% dzieci z aktywną postacią WZJG, natomiast u dzieci z przewlekłą postacią (kortkosteroidozależni) odsetek ten był znacznie niższy i wynosił 27%. Autorzy badania podkreślają, iż INF może być bardziej skuteczny, jeśli terapia z jego udziałem zostanie wcześniej wprowadzona u pacjentów kortykosteroidozależnych.

- Należy podkreślić, iż w badaniu *Turner 2010* podczas 1-letniego okresu obserwacji, 18 (55%) dzieci utrzymywało trwałą odpowiedź na leczenie, gdzie 15 (45%) uzyskało ją bez przyjmowania kortykosteroidów.
- W badaniach *Aloi 2015* i *Turner 2010* w krótkim okresie obserwacji (<15 dni) u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie INF zabieg kolektomii wykonano u 20% do 24% z nich.
- W badaniu retrospektywnym *Fanjiang 2007* zabieg kolektomii wykonano tylko u 13% dzieci z ostrą postacią WZJG po leczeniu INF. U dzieci z przewlekłą postacią WZJG odsetek ten był znacznie wyższy i wyniósł 55%.
- W badaniu *Turner 2010* tylko u 28% dzieci wykonano kolektomię w okresie 12 msc od momentu rozpoczęcia terapii INF. Natomiast wśród pacjentów otrzymujących INF w terapii podtrzymującej odsetek dzieci z brakiem odpowiedzi na leczenie wyniósł 35,3%. W publikacji *Aloi 2015* u 50% dzieci po 24 msc okresie obserwacji wykonano kolektomię. Z czego większość wykonano już po 3 msc od momentu wystąpienia ciężkiego epizodu WZJG. Wysoki odsetek kolektomii może wynikać z faktu, iż pacjenci mieli cięższą postać choroby.

6.2. Bezpieczeństwo

- W badaniu *Aloi 2015* nie odnotowano zgonów w czasie trwania badania.
- W badaniach *Turner 2010* i *Fanjiang 2007* raportowano utraty pacjentów z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych.
- Głównymi powodami przerwania leczenia INF były: reakcje związane z infuzją oraz głęboka neutropenia, wysięk osierdziowy z kardiomiopatią, zapalenie szpiku kostnego.
- W publikacji *Turner 2010* raportowano 2 zdarzenia niepożądane niewymagające rezygnacji z badania (1 dziecko doświadczyło łagodnej reakcji na wlew natomiast u 2 dziecka zaobserwowano rozwijającą się ospę wietrzną wymagającą hospitalizacji).
- Z kolei w badaniu *Aloi 2015* nie odnotowano przypadków ostrego rozdzęcia okrężnicy.

6.3. Jakość życia

Celem leczenia przedmiotowej populacji pacjentów oraz wnioskowanego programu lekowego [38] oprócz uzyskania remisji choroby, kontroli nad jej aktywnością, zmniejszenia liczby powikłań jelitowych i pozajelitowych jest poprawa jakości życia chorego.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży ma często bardzo agresywny przebieg, prowadzi do zaburzeń psychospołecznych oraz obniża

jakość życia wynikającą ze znacznego ograniczenia codziennej aktywności zarówno w okresie leczenia czy w okresie rekonwalescencji po zabiegu operacyjnym. U ciężko chorych pacjentów narasta ponadto poczucie stresu, spowodowane brakiem wykorzystania wszystkich zachowawczych możliwości terapeutycznych, co dodatkowo pogłębia aktywność choroby.

We wszystkich badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [31], zarówno dla populacji dzieci i młodzieży z ciężką WZJG, jak i z umiarkowaną do ciężkiej WZJG nie oceniono jakości życia według ogólnych skal takich jak np. EQ-5D czy SF-36.

Należy jednak podkreślić, że jednym z komponentów skali PUCAI, LCAI czy SCCAI (skale wykorzystane w badaniach klinicznych do oceny odpowiedzi na leczenie czy uzyskania remisji choroby) jest tzw. aktywność choroby (badająca ogólne samopoczucie chorych, dobrostan) będąca ściśle powiązana z jakością życia pacjentów [30].

Ponadto, na podstawie ChPL leku *Remsima*[®] [8] wykazano, że infliksymab jest lekiem, który poprawia jakość życia dorosłych pacjentów z WZJG (na podstawie rejestracyjnych badań ACT 1 i ACT 2), co znalazło potwierdzenie w postaci statystycznie istotnego polepszenia obu specyficznych wskaźników choroby, mierzonych kwestionariuszem IBDQ (ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) oraz SF-36 (ang. *Short Form Health Survey*).

6.4. Technika analityczna

W zależności od wyników analizy efektywności klinicznej oraz danych na temat użyteczności stanów zdrowia wytyczne AOTMiT [3] zalecają w ramach analizy ekonomicznej wykorzystanie następujących technik analitycznych:

- Analiza koszty-użyteczność;
- Analiza koszty- efektywność;
- Analiza minimalizacji kosztów.

W przypadku, gdy porównywane technologie dają bardzo różnorodne wyniki zdrowotne i konieczne jest znalezienie dla nich wspólnego mianownika umożliwiającego porównanie wytyczne AOTMiT [3] zalecają zastosowanie analizy koszty-użyteczność. W wieloośrodkowym, prospektywnym badaniu kohortowym z równoczesną grupą kontrolną *Turner 2010* [50] pacjenci otrzymywali infliksymab albo wykonywany był u nich zabieg kolektomii. Porównywane technologie (lekowa i nielekowa) dają bardzo różnorodne wyniki zdrowotne z tego względu zastosowaną techniką analityczną w analizie ekonomicznej była analiza koszty-użyteczność (ang. *Cost-utility analysis*, CUA). Miara wyników zdrowotnych w analizie koszty-użyteczność (wyrażona w jednostkach QALY) jest rekomendowaną przez AOTM miarą efektu

zdrowotnego w analizach ekonomicznych, zwłaszcza w przypadku chorób o istotnym wpływie na jakość życia chorego. Wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów, ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*).

Wykonano także analizę kosztów-konsekwencji, będącą szczegółowym zestawieniem elementów kosztów i efektów zdrowotnych uzyskanych na drodze modelowania, bez końcowej kalkulacji inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR).

Odniesienie do art.13

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”.

W przypadku analizowanego leku w ocenianej populacji pacjentów (dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat, z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane: 1) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, (ocena ≥ 65 punktów w skali PUCAI), lub 2) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub 3) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-MP lub AZA) w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w ramach analizy efektywności klinicznej [31] nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości infliksymabu nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. A zatem zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.) [53].

W związku z powyższym w niniejszej analizie wyznaczono cenę zbytu netto infliksymabu tak, aby współczynnik koszty-użyteczność CUR (ang. *Cost-Utility Ratio*, stosunek kosztów do efektów) infliksymabu nie był wyższy od współczynnika CUR zabiegu kolektomii.

7. Ocena kosztów

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), które są związane z realizacją programu lekowego dla WZJG („Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) tj.:

- ❖ koszty infliksymabu;
- ❖ koszty terapii towarzyszącej (azatiopryna (AZA) oraz mesalazyna (5-ASA));
- ❖ koszty hospitalizacji z powodu WZJG;
- ❖ pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego (podanie leków, diagnostyka i monitorowanie);
- ❖ koszty leczenia działań niepożądanych.
- ❖ koszty zabiegu kolektomii oraz powikłań pooperacyjnych;
- ❖ koszty wizyt ambulatoryjnych po operacji;

Wszystkie dane kosztowe przedstawiają stan na dzień 2 września 2015 roku. Koszty infliksymabu (produkt *Remsima*[®]) zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dn. 26 sierpnia 2015 r. [33].

Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.

Nie zidentyfikowano żadnych składników kosztów, które różniąc się dla porównywanych interwencji, wymagałyby pomiaru metodą mikrokosztów.

Z uwagi na brak danych dotyczących utraty produktywności rodziców chorych dzieci z WZJG w Polsce w analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich. Przeszukano zasoby Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. W zidentyfikowanych raportach dotyczących absencji chorobowej związanej ze sprawowaniem opieki nad dzieckiem i innym członkiem rodziny, upublicznione dane nie precyzują przyczyny wystawienia zaświadczeń lekarskich z tego tytułu [55]. Dostępne dane przedstawiają jedynie podział na płeć, wiek osoby sprawującej opiekę oraz województwa, brak jest podziału na poszczególne jednostki chorobowe. Dodatkowo warto podkreślić, że bardziej prawdopodobnym wydaje się, że w ramieniu komparatora (kolektomii) uzyskamy więcej dni utraconej

produktywności. Z tego względu nie uwzględnienie kosztów pośrednich będzie podejściem konserwatywnym.

7.1. Koszty infliksymabu

Założono, że produkt leczniczy *Remsima*[®] będzie finansowany w ramach proponowanego programu „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” [38] od stycznia 2016 r. (zgodnie z zapisami Ustawy refundacyjnej [53] finansowanie terapii infliksymabem w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku refundacyjnego rozpocznie się najpóźniej w marcu 2016 roku).

W sytuacji wprowadzenia refundacji infliksymabu (*Remsima*[®]) w ramach „Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” (leki stosowane w ramach programu lekowego) analizowany lek będzie wydawany pacjentom bezpłatnie, a limit refundacji będzie równy cenie hurtowej brutto za opakowanie leku. Aktualnie w ramach programu lekowego dla WZJG dla pacjentów w wieku 18 lat i powyżej infliksymab (3 produkty) jest finansowany, a podstawę limitu w grupie „1050.3, blokery TNF – infliksimab” stanowi preparat *Remsima*[®] (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.).

Cenę hurtową leku *Remsima*[®] oszacowano w oparciu o cenę zbytu netto (tj. cenę *ex-factory*) zaczerpniętą z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [33]. Uwzględniono 8% stawkę podatku VAT obowiązującą od stycznia 2011 roku [32] oraz urzędową marżę hurtową obowiązującą od roku 2014 w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu [53].

Tabela 2 Kalkulacja ceny hurtowej leku *Remsima*[®]

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena zbytu netto (<i>ex-factory</i>) [PLN/op.]	Urzędowa cena zbytu [PLN/op.]	Cena hurtowa/ wysokość limitu [PLN/op.]	Koszt z persp. NFZ [PLN/mg]*	Źródła danych
<i>Remsima</i> [®] , proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[32, 33, 53]

op – opakowanie; persp. – perspektywa; *koszt jednakowy dla perspektywy NFZ i wspólnej

Leczenie produktem leczniczym *Remsima*[®] powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu zapalnych chorób jelit [8]. Zgodnie z Charakterystyką

Produktu Leczniczego oraz dawkowaniem w proponowanym programie lekowym [8, 38] zalecana dawka infliksymabu podawana w postaci infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny to 5 mg/kg mc. Następne dawki należy podać po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji. W leczeniu podtrzymującym należy podawać infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni.

Tabela 3 Kalkulacja kosztów infliksymabu

Parametr	Infliksymab (preparat <i>Remsima</i> ®)	
	Terapia indukcyjna	Terapia podtrzymująca
Koszt jednostkowy infliksymabu [PLN/mg]	██████████	██████████
Zalecane dawkowanie	5 mg/kg mc.	5 mg/kg mc.
Masa ciała* [kg]	43,2	43,2
Zużycie leku (dawka jednorazowa) [mg]	216,00	216,00
Częstość podania	0, 2, 6 tygodniu	co 8 tygodniu od zakończenia terapii indukcyjnej
Koszt dawki [PLN]	██████████	██████████

*przy założeniu masy ciała pacjenta z WZJG na podstawie polskiego badania *Pituch* 2015 wynoszącą 43,2 kg (+/- 14,8 kg) [37] (rozdział 8.3.1.1)

7.2. Koszty terapii towarzyszącej (azatiopryna (AZA) oraz mesalazyna (5-ASA))

Zgodnie z opinią ekspertów medycznych leczenie infliksymabem może wymagać równoczesnego podawania aminosalicylanów (5-ASA, kwas 5-aminosalicylowy, mesalazyna) oraz immunosupresantów (azatiopryna). W badaniu *Turner 2010* [50], na podstawie, którego przeprowadzono modelowanie, pacjenci stosujący infliksymab nie otrzymywali dodatkowego leczenia towarzyszącego. Również w wytycznych klinicznych nie doprecyzowano czy pacjenci stosujący leczenie biologiczne powinni otrzymywać równocześnie inne leki [51]. W ChPL dla leku *Remsima*®, także nie podano informacji dotyczących stosowanie infliksymabu z innymi lekami. Jednakże praktyka kliniczna potwierdzona badaniami obserwacyjnymi [11, 16, 50, 48] wskazuje na zastosowanie leczenia towarzyszącego w przypadku terapii biologicznej infliksymabem. Z tego względu po zasięgnięciu opinii wśród polskich ekspertów medycznych w analizie uwzględnione zostały koszty leczenia towarzyszącego (azatiopryna i mesalazyna) u dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG otrzymujących leczenie infliksymabem.

Azatiopryna i mesalazyna podawane są w formie doustnej i finansowane są w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [33].

Azatiopryna w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest finansowana w ramach leków dostępnych w aptece na receptę we wskazaniu pozarejestrycyjnym (choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL) z odpłatnością ryczałtową pacjenta [33] (grupa limitowa: 140.0 „Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna”). Natomiast mesalazyna w terapii WZJG jest finansowana w ramach leków dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym również z odpłatnością ryczałtową pacjenta (grupa limitowa: 12.1 „Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego”).

Szczegółową charakterystykę preparatów zawierających azatioprynę oraz mesalazynę w formie doustnej zamieszczono w załączniku 15.2 (Tabela 30). Do oszacowania kosztów wybrano najniższy koszt w przeliczeniu za mg leku z perspektywy pacjenta, biorąc pod uwagę preferencje pacjentów oraz wydawanie w aptekach leków generycznych najtańszych dla pacjenta (art. 44 ustawy refundacyjnej [53]).

Tabela 4 Koszty jednostkowe azatiopryny oraz mesalazyny

Parametr	Droga podania	Koszt jednostkowy [PLN/1 mg]		Źródła danych
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Azatiopryna/Imuran, tabl. powł., 50 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)	doustna	0,0111 (=65,68 PLN/5 000 mg)	0,0124 (=61,84 PLN/5 000 mg)	[33]
Mesalazyna/ Asamax 500, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl. (10 blist.po 10 szt.)	doustna	0,0015 (=76,93 PLN/50 000 mg)	0,0016 (=80,49 PLN/50 000 mg)	

W analizie wrażliwości do oszacowania kosztów wybrano najwyższy koszt w przeliczeniu za mg leku z perspektywy pacjenta (0,0049 PLN/mg azatiopryny (*Imuran*[®], tabl. powł., 25 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)); 0,0015 PLN/mg mesalazyny (*Pentasa*[®], tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 100 tabl. (blist.))).

Według opinii ekspertów medycznych pacjenci stosują azatioprynę w dawce 2,5 mg/kg mc./dobę oraz mesalazynę w dawce 30-50 mg/kg mc./dobę (przy czym dawka dobową mesalazyny w fazie remisji nie powinna przekroczyć 2 g [6]) zarówno w terapii indukcyjnej jak i podtrzymującej.

Tabela 5 Dawkowanie oraz koszty za dzienną dawkę azatiopryny i mesalazyny

Parametr	Dawkowanie	Koszt jednostkowy [PLN/1 mg]		Koszt za dzienną dawkę [PLN/dawkę dzienną]		Źródła danych
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Azatiopryna	2,5 mg/kg m.c*/dobę	0,0111	0,0124	1,2027	1,3357	opinia ekspertów medycznych, [6, 7, 33, 37]
Mesalazyna	30-50 mg/kg mc./dobę (średnio 40 mg/kg/mc.*)	0,0015	0,0016	2,6587	2,7817	
Łącznie koszty terapii towarzyszącej/dzień				3,8614	4,1175	

*przy założeniu masy ciała pacjenta z WZJG na podstawie polskiego badania *Pituch* 2015 wynoszącą 43,2 kg (+/- 14,8 kg) [37] (rozdział 8.3.1.1)

Łączny dzienny koszt terapii towarzyszącej u pacjentów z ciężką WZJG wynosi 3,86 PLN z perspektywy NFZ oraz 4,12 z perspektywy wspólnej. W analizie podstawowej przyjęto zgodnie z opinią ekspertów medycznych, że wszyscy pacjenci będą otrzymywali terapię towarzyszącą w trakcie leczenia infliksymabem (założenie konserwatywne).

7.3. Koszty hospitalizacji z powodu WZJG

Pacjent z ciężkim rzutem choroby wymaga pilnej hospitalizacji i wdrożenia intensywnego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ośrodku posiadającym doświadczenie w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [20, 40]. W trakcie hospitalizacji pacjenta zostaje podjęta decyzja dotycząca leczenia biologicznego bądź wykonania zabiegu kolektomii w przypadku, gdy chory nie odpowiada na leczenie steroidami dożylnymi. Koszty kwalifikacji pacjenta do PL, koszty pierwszego podania infliksymabu oraz koszty leczenia towarzyszącego (przez pierwsze 9 dni, kiedy pacjent jest w szpitalu, szczególnie opisano poniżej) będą zawierać się w koszcie hospitalizacji z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 K51 „Wrzodziejące zapalenie jelita grubego”).

Wykaz badań wykonywanych przy kwalifikacji do programu „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” został zamieszczony projekcie programu lekowego dołączonego do wniosku refundacyjnego [38]. Wyceny świadczeń dokonano na podstawie aktualnego „Katalogu Grup” stanowiącego załącznik do Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [57].

Tabela 6 Koszty hospitalizacji dzieci i młodzieży z WZJG

Choroba podstawowa (wg ICD-10)	Nazwa grup JGP (kod grupy)	Wartość punktowa – hospitalizacja	Średnia wartość punktu* [PLN]	Koszt świadczenia* [PLN]	Liczba dni finansowana grupa	Uwagi	Źródła danych
WZJG (K51)	F58 Choroby zapalne jelit (5.51.01.0006058)	80	52,00	4 160,00	29	nie obejmuje stosowania substancji czynnej stanowiącej świadczenie gwarantowane w ramach programu lekowego, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25.10.2013 r. (Dz. Urz. MZ, poz. 42)	[opinia ekspertów, 57, 62, 61]

* Średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2015 w zakresie leczenia szpitalnego [17]; * koszt jednokowy dla perspektywy NFZ i wspólnej

Na podstawie wytycznych dotyczących leczenia WZJG (ESPGHAN [51]) przyjęto, że u pacjentów rozpoczynających terapię infliksymabem ocena odpowiedzi na leczenie następuje w 9 dniu (średnia z zakresu 7-10 dni) od podania pierwszej dawki. Przez ten okres pacjenci będą hospitalizowani w ramach grupy F58. Koszt hospitalizacji pokrywa koszty kwalifikacji pacjenta do programu lekowego, koszty podania leku (koszt infliksymabu jest dodatkowo rozliczany), koszty diagnostyki i monitorowania (w okresie 9 dni) oraz koszty terapii towarzyszącej w trakcie pobytu chorego w szpitalu. Po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie infliksymabem chory opuszcza szpital, a podanie kolejnych dawek będzie się odbywać w ramach hospitalizacji związanej z programem lekowym.

7.4. Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego dla WZJG

Infuzja dożylna preparatu *Remsima*[®] (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) trwająca ponad 2 godziny, powinna zostać przeprowadzona przez lekarza doświadczonego w diagnostyce i leczeniu zapalnych chorób jelit [8]. Zgodnie z „Katalogiem świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe)” przyjęto, że każdorazowe podanie infliksymabu u dzieci i młodzieży będzie wymagało hospitalizacji („hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci (5.08.07.0000002)” [56]. Koszt pierwszego podania infliksymabu będzie się zawierać w koszcie hospitalizacji pacjenta z powodu WZJG.

Powyższe założenia zostały również potwierdzone opinią ekspertów medycznych.

W przypadku programów lekowych koszty badań diagnostycznych realizowanych w danym programie ryczałtem [61]. Ponieważ schemat monitorowania leczenia infliksymabem u dzieci jest zbliżony do schematu monitorowania u dorosłych, dla których istnieje program leczenia WZJG („Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”) przyjęto, że koszty badań diagnostycznych związane z monitorowaniem leczenia u dzieci będą wycenione tak jak dla świadczenia „diagnostyka w programie „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (5.08.08.0000062)” [59] tj. ryczałt roczny 16 punktów. Szczegółowy opis monitorowania leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” przedstawiono w projekcie programu lekowego załączonego do wniosku refundacyjnego [38]. W modelu koszty diagnostyki są skalkulowane w zależności od długości przyjmowania infliksymabu (tj. do czasu zakończenia leczenia w ramach PL). W przypadku pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie infliksymabem w ciągu pierwszych 9 dni koszt diagnostyki i monitorowania będzie się zawierał w koszcie związanym z hospitalizacją w ramach grupy F58 (rozdział 7.3).

Tabela 7 Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego

Element kosztów	Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa [pkt]	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt jednostkowy* [PLN]	Źródła danych
Podanie infliksymabu (infuzja dożylna)	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci (5.08.07.0000002)	10	52,00	520,00	[17, 56]
Diagnostyka i monitorowanie programu lekowego	Diagnostyka w programie „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (5.08.08.0000062)	16	52,00	832,00	[17, 59]

* średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2015 w zakresie leczenia szpitalnego [17]; * koszt jednakowy dla perspektywy NFZ i wspólnej

7.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z ChPL dla produktu *Remsima*[®] [8] najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w badaniu dotyczącym leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży (*T72 trial* [15]) były zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, bóle brzucha, gorączka i bóle głowy. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, przy czym częstość występowania

tego zdarzenia niepożądanego była większa w grupie otrzymującej leczenie co 12 tygodni niż w grupie otrzymującej leczenie co 8 tygodni. Nie zgłoszono żadnych ciężkich reakcji na wlew. We wszystkich przypadkach reakcja na wlew miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. W badaniu *Turner 2010* [50] u 4 z 46 pacjentów (ok. 9%) leczonych infliksymabem wystąpiły działania niepożądane (reakcja na infuzję, neutropenia, wysięk osierdziowy z kardiomiopatią). Z uwagi na charakter analizowanych zdarzeń niepożądanych i ich trudny w uchwyceniu wpływ na koszty terapii zdecydowano się nie uwzględniać tej kategorii kosztów w analizie.

7.6. Koszty kolektomii oraz powikłań pooperacyjnych

Leczenie chirurgiczne we WZJG jest ostateczną metodą terapeutyczną u pacjentów niereagujących na leczenie farmakologiczne oraz z ciężkimi powikłaniami choroby [51]. W przypadku ciężkiego rzutu WZJG, niezależnie od zasięgu zmian, leczenie chirurgiczne powinno być rozważane na każdym etapie podejmowania decyzji terapeutycznych.

Zgodnie z opinią eksperta medycznego [REDACTED] (w zależności od sytuacji klinicznej będącej wypadkową stanu pacjenta, okoliczności operacji (nagła bądź planowa), dostępności odpowiednich narzędzi i doświadczenia chirurga) możliwe jest wykonanie operacji jedno- lub dwuetapowej:

- Jednoetapowa – jednoczesna proktokolektomia odtwórcza z wytworzeniem zbiornika jelitowego, bez czasowej ileostomii. Z perspektywy pacjenta jest to najlepsze rozwiązanie, jednak wiążące się z możliwością powikłań.
- Dwuetapowa – polegająca na wykonaniu proktokolektomii z wytworzeniem zbiornika jelitowego i zespoleniem zbiornika z odbytem (czasowa ileostomia), a następnie zamknięcie ileostomii (minimum po 6 tygodniach – czas uzależniony od przebiegu gojenia się po pierwszej operacji i stanu dziecka). Jest wykonywany u 95% pacjentów pediatrycznych.

Biorąc pod uwagę powyższe w analizie ekonomicznej skalkulowano koszty zabiegu kolektomii wykonywanej w dwóch etapach.

Zgodnie z opinią eksperta medycznego [REDACTED] dwuetapowy zabieg kolektomii będzie rozliczany w ramach grupy „F51 Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit”. Procedury wg Międzynarodowej Klasyfikacji Procedur Medycznych ICD-9 określające zabieg kolektomii to: 45.8 Totalna śródbrzuszna kolektomia; 45.91 Zespolenie jelito cienkie-jelito cienkie; 45.93 Zespolenie jelito cienkie-jelito grube – inne; 45.951 Zespolenie do odbytu; 45.952 Wytworzenie zbiornika jelitowego (J, H, S) z zespoleniem jelita cienkiego z odbytem.

Wyceny świadczeń dokonano w oparciu o aktualny „Katalogu Grup” oraz „Charakterystykę JGP” stanowiące załączniki do Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [57, 62].

Tabela 8 Koszty zabiegu kolektomii

Choroba podstawowa (wg ICD-10)	Etap zabiegu	Nazwa grup JGP (kod grupy)	Wartość punktowa – hospitalizacja	Średnia wartość punktu* [PLN]	Koszt świadczenia* [PLN]	Liczba dni finansowana grupa	Źródła danych
WZJG (K51)	Pierwszy etap	F51 Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit (5.51.01.0006051)	153	52	7 956,00	-	[opinia eksperta medycznego]
WZJG (K51)	Drugi etap	F51 Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit (5.51.01.0006051)	153	52	7 956,00	-	[57, 62, 61]

* średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2015 w zakresie leczenia szpitalnego [17]; * koszt jednakowy dla perspektywy NFZ i wspólnej

Na podstawie opinii eksperta medycznego ([REDACTED]) założono, że średni czas hospitalizacji pacjentów po zabiegu kolektomii będzie wynosił 7 dni, zarówno dla pierwszego jak i drugiego etapu. Natomiast przerwa pomiędzy wykonaniem pierwszego, a drugiego zabiegu to ok. 2 miesiące tj. 8 tygodni (szczegóły [34]). Takie założenie zostało wykorzystane w modelu decyzyjnym.

W przypadku wystąpienia powikłań pooperacyjnych krótkoterminowych, długość hospitalizacji pacjentów zostaje wydłużona. W katalogu JGP dla grupy F51 nie ma podanej liczby dni pobytu finansowania grupą [57]. Brak jest również wyceny punktowej osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą. Wg eksperta medycznego ([REDACTED]) przy obecnym poziomie wyceny punktowej dla grupy F51 przedłużona hospitalizacja z powodu komplikacji pooperacyjnych przynosi straty dla szpitali, gdyż zgodnie z katalogiem nie ma możliwości wyceny przedłużonego pobytu pacjenta w szpitalu. Z tego względu w analizie przyjęto, że płatnik publiczny nie będzie ponosił dodatkowych kosztów związanych z wystąpieniem powikłań pooperacyjnych krótkoterminowych.

7.7. Koszty wizyt ambulatoryjnych

Wg opinii ekspertów medycznych, dzieci i młodzież z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których wykonano zabieg

kolektomii po wypisaniu ze szpitala zgłaszają się na wizyty kontrolne udzielane w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Pierwsza wizyta po wykonanym zabiegu kolektomii będzie rozliczana w ramach świadczenia pohospitalizacyjnego, które realizowane jest w poradni przyszpitalnej, w okresie nie dłuższym niż trzydzieści dni od dnia zakończenia hospitalizacji, przez tego świadczeniodawcę, który udzielił danemu świadczeniobiorcy świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego (poradnia chirurgii dziecięcej) [63]. Kolejne wizyty realizowane będą w ramach świadczenia „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu”, obejmującego ocenę stanu zdrowia świadczeniobiorcy lub ocenę przebiegu leczenia, w oparciu o badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz posiadane lub przedstawione wyniki badań dodatkowych (poradnia gastroenterologiczna dla dzieci).

Tabela 9 Koszt wizyt ambulatoryjnych po zabiegu kolektomii

Parametr	Nazwa grupy systemu JGP realizowanych w trybie ambulatoryjnym (kod świadczenia)	Wyćena punktowa	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia* [PLN]	Źródła danych
Pierwsza wizyta (poradnia chirurgii dziecięcej)	W01 Świadczenie pohospitalizacyjne 5.30.00.0000001	4,0	9,15	36,60	[17, 58, 60, 63]
Kolejne wizyty (poradnia gastroenterologiczna dla dzieci)	W12 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu 5.30.00.0000011	3,5	9,33**	32,66	

* Średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2015 w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej „świadczenia w zakresie chirurgii dziecięcej” [17]; ** średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2015 w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej „świadczenia w zakresie gastroenterologii dla dzieci” [17]; * koszt jednakowy dla perspektywy NFZ i wspólnej

Na podstawie opinii ekspertów medycznych założono, że wizyta pohospitalizacyjna będzie się odbywać średnio po 2 tygodniach od wypisania pacjenta ze szpitala, natomiast kolejne wizyty realizowane w poradni gastroenterologicznej dla dzieci powinny odbywać się raz na 3 miesiące (średnio co 13 tygodni). W tabeli poniżej przedstawiono średnią liczbę wizyt ambulatoryjnych przypadających na pacjenta po wykonanym zabiegu kolektomii w zależności od ścieżki leczenia, w której się znajduje.

Tabela 10 Średnia liczba wizyt ambulatoryjnych przypadających na pacjenta po zabiegu kolektomii

Ścieżka leczenia	Liczba wizyt	Komentarz
Inflixymab → Odpowiedź na leczenie (terapia indukcyjna) → Odpowiedź na leczenie (terapia podtrzymująca)	0	Nie wykonano zabiegu kolektomii.
Inflixymab → Odpowiedź na leczenie (terapia indukcyjna) → Brak odpowiedzi na leczenie (terapia podtrzymująca) → Brak komplikacji	2 świadczenia pohospitalizacyjne 1 świadczenie specjalistyczne	Zabieg kolektomii wykonywany jest w dwóch etapach. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych przerwa pomiędzy etapami to 8 tygodni.

Ścieżka leczenia	Liczba wizyt	Komentarz
		Założono, że zabieg będzie wykonywany w 30 tygodniu.
Inflixymab → Odpowiedź na leczenie (terapia indukcyjna) → Brak odpowiedzi na leczenie (terapia podtrzymująca) → Komplikacje pooperacyjne	2 świadczenia pohospitalizacyjne 1 świadczenie specjalistyczne	Zabieg kolektomii wykonywany jest w dwóch etapach. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych przerwa pomiędzy etapami to 8 tygodni. Założono, że zabieg będzie wykonywany w 30 tygodniu. Uwzględniono również przedłużoną hospitalizację z powodu wystąpienia komplikacji pooperacyjnych.
Inflixymab → Brak odpowiedzi na leczenie (terapia indukcyjna) – kolektomia → Brak komplikacji	5 (w tym 2 świadczenia pohospitalizacyjne)	W przypadku braku odpowiedzi na leczenie po pierwszej dawce inflixymabu (9 dzień) zostaje wykonany zabieg kolektomii. Zabieg kolektomii wykonywany jest w dwóch etapach. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych przerwa pomiędzy etapami to 8 tygodni.
Inflixymab → Brak odpowiedzi na leczenie (terapia indukcyjna) – kolektomia → Komplikacje pooperacyjne	4 (w tym 2 świadczenia pohospitalizacyjne)	W przypadku braku odpowiedzi na leczenie po pierwszej dawce inflixymabu (9 dzień) zostaje wykonany zabieg kolektomii. Zabieg kolektomii wykonywany jest w dwóch etapach. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych przerwa pomiędzy etapami to 8 tygodni. Uwzględniono również przedłużoną hospitalizację z powodu wystąpienia komplikacji pooperacyjnych.
Kolektomia → Brak komplikacji	5 (w tym 2 świadczenia pohospitalizacyjne)	Zabieg kolektomii wykonywany jest w dwóch etapach. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych przerwa pomiędzy etapami to 8 tygodni.
Kolektomia → Komplikacje pooperacyjne	5 (w tym 2 świadczenia pohospitalizacyjne)	Zabieg kolektomii wykonywany jest w dwóch etapach. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych przerwa pomiędzy etapami to 8 tygodni. Uwzględniono również przedłużoną hospitalizację z powodu wystąpienia komplikacji pooperacyjnych.

8. Modelowanie

8.1. Opis modelu

W celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej infliksymabu w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży skonstruowano prosty model decyzyjny z rocznym horyzontem czasowym. Został on oparty na badaniu *Turner 2010* [50], w którym populacja włączona do badania najbardziej odpowiada populacji określonej we wnioskowanym PL (badanie *Turner 2010* charakteryzuje się najwyższą wiarygodnością wewnętrzną - próba wieloośrodkowa, prospektywna, przeprowadzona na stosunkowo dużej populacji). Pozostałe dwa badania (*Aloi 2015*, *Fanjiang 2007*) charakteryzują się niższą wiarygodnością z uwagi na: małą liczebność próby, retrospektywny charakter, brak grupy kontrolnej (*Fanjiang 2007*) oraz dane pochodzące z jednego ośrodka badawczego (*Aloi 2015*). Pozostałe dane dotyczące efektywności klinicznej pochodzą z publikacji zidentyfikowanych w ramach systematycznego przeglądu przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [31] (metaanaliza proporcji wystąpienia powikłań krótkoterminowych po zabiegu kolektomii na podstawie badań [12, 13, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 41, 43, 46, 52]).

Populację docelową w modelu zgodnie z opisem projektu programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” stanowią pacjenci w wieku od 6 do 17 lat, z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

- 1) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena ≥ 65 punktów w skali PUCAI), lub
- 2) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub
- 3) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).

Porównywanymi strategiami terapeutycznymi w modelu były:

- Infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. podawany w infuzji dożyłnej, następnie infuzje w dawce 5 mg/kg mc. po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a potem co 8 tygodni (podanie w 0, 2 i 6 tygodniu – terapia indukcyjna; następnie co 8 tygodni – faza podtrzymująca);

- Zabieg kolektomii wykonywany dwuetapowo (proktokolektomia z wytworzeniem zbiornika jelitowego i zespoleniem zbiornika z odbytem (czasowa ileostomia), a następnie zamknięcie ileostomii).

W modelu rozważono możliwe zdarzenia zdrowotne, które generują koszty leczenia WZJG w analizowanej populacji docelowej oraz świadczą o wyniku leczenia poszczególnymi opcjami terapeutycznymi. Poprawność schematu modelu została pozytywnie zweryfikowana przez ekspertów medycznych (taki schemat postępowania jest wykorzystywany w polskich ośrodkach). Struktura modelu jest podobna jak w zidentyfikowanych analizach ekonomicznych dla analizowanej jednostki chorobowej u pacjentów dorosłych [9, 39]. Jednak polscy eksperci medyczni wskazali, iż zamiast stanu „remisja choroby” w przypadku populacji pacjentów pediatrycznych oraz biorąc pod uwagę specyfikę ocenianej jednostki chorobowej (pacjenci wymagający terapii ratunkowej, umożliwiającej wczesną odpowiedź zapobiegającą zabiegowi kolektomii) bardziej adekwatną terminologią będzie przyjęcie określenia „odpowiedź na leczenie” [34].

Ze względu na schemat dawkowania infliksymabu roczny horyzont analizy w ramieniu interwencji został podzielony na dwa cykle leczenia:

- Terapia indukcyjna: dawkowanie infliksymabu w 0, 2 i 6 tygodniu, po przyjęciu 3 dawek leku i uzyskaniu odpowiedzi na leczenie zostaje podjęta decyzja o dalszym leczeniu w ramach terapii podtrzymującej (wg ChPL dostępne dane nie uzasadniają dalszego leczenia infliksymabem u dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia [8]). U pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie biologiczne po pierwszej dawce infliksymabu zostanie wykonany zabieg chirurgiczny – kolektomia.
- Terapia podtrzymująca: dawkowanie infliksymabu co 8 tygodni. Zgodnie z opisem proponowanego PL [38] leczenie podtrzymujące infliksymabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej. U pacjentów, u których nie utrzymano odpowiedzi na leczenie biologiczne w terapii podtrzymującej zostanie wykonany zabieg chirurgiczny – kolektomia (założenie konserwatywne). Z uwagi na brak informacji dotyczącej czasu do wykonania zabiegu kolektomii w trakcie terapii podtrzymującej w badaniu *Turner 2010* [50], przyjęto, że u pacjentów, u których nie utrzymano odpowiedzi w tym okresie zabieg ten zostanie wykonany w połowie cyklu tj. w 30 tygodniu (podana średnia wynika z ChPL i badań, oceniany przedział czasowy 8-52 tygodni).

W projekcie programu lekowego [38] określono czas terapii indukcyjnej – 14 tygodni. Schemat dawkowania infliksymabu w tym okresie to 0, 2 i 6

tydzień. A zatem w trakcie fazy indukcyjnej zostaną podane 3 dawki. W terapii podtrzymującej natomiast podajemy lek co 8 tygodni, czyli pierwszą dawkę fazy podtrzymującej zaczniemy w 14 tygodniu (6+8). Zgodnie z zapisem programu lekowego [38] decyzja o kontynuowaniu leczenia w ramach fazy podtrzymującej zostanie podjęta w 14 tygodniu.

Biorąc pod uwagę różną charakterystykę wyników leczenia infliksymabem dla dwóch okresów (tj. leczenie indukcyjne, a następnie leczenie podtrzymujące) wybór drzewa decyzyjnego jest podejściem właściwszym niż model Markowa.

W modelu uwzględniono następujące zdarzenia zdrowotne:

➤ W ramieniu infliksymabu:

- Odpowiedź na leczenie – pacjent, u którego zastosowano terapię infliksymabem uzyskuje odpowiedź na leczenie i kontynuuje przyjmowanie infliksymabu, zarówno w terapii indukcyjnej jak i podtrzymującej;
- Brak odpowiedzi (kolektomia) – pacjent, u którego nie uzyskano odpowiedzi na leczenie infliksymabem w terapii indukcyjnej lub podtrzymującej jest kwalifikowany do zabiegu chirurgicznego – kolektomii.
- Komplikacje pooperacyjne – pacjent po zabiegu kolektomii doświadcza komplikacji pooperacyjnych krótkoterminowych.
- Brak komplikacji – pacjent po zabiegu kolektomii, u którego nie wystąpiły żadne powikłania pooperacyjne.

➤ W ramieniu kolektomii:

- Komplikacje pooperacyjne – pacjent po zabiegu kolektomii doświadcza komplikacji pooperacyjnych krótkoterminowych.
- Brak komplikacji – pacjent po zabiegu kolektomii, u którego nie wystąpiły żadne powikłania pooperacyjne.

Pacjenci z przetokami jelitowymi narażeni są na występowanie powikłań zarówno ogólnoustrojowych jak i/lub miejscowych. Powikłania mogą pojawić się w pierwszych dniach po operacji, lub wiele lat po zabiegu operacyjnym. Wśród powikłań miejscowych wymienia się powikłania: chirurgiczne wczesne – występujące w okresie pooperacyjnym, chirurgiczne późne: występujące kilka tygodni lub lat po operacji oraz powikłania dermatologiczne wynikające z nieodpowiedniego sprzętu stomijnego lub infekcji w okolicy stomii [5]. Z uwagi na roczny horyzont czasowy analizy w modelu rozważono wystąpienie powikłań krótkoterminowych po zabiegu kolektomii (do 60 dni po zabiegu kolektomii).

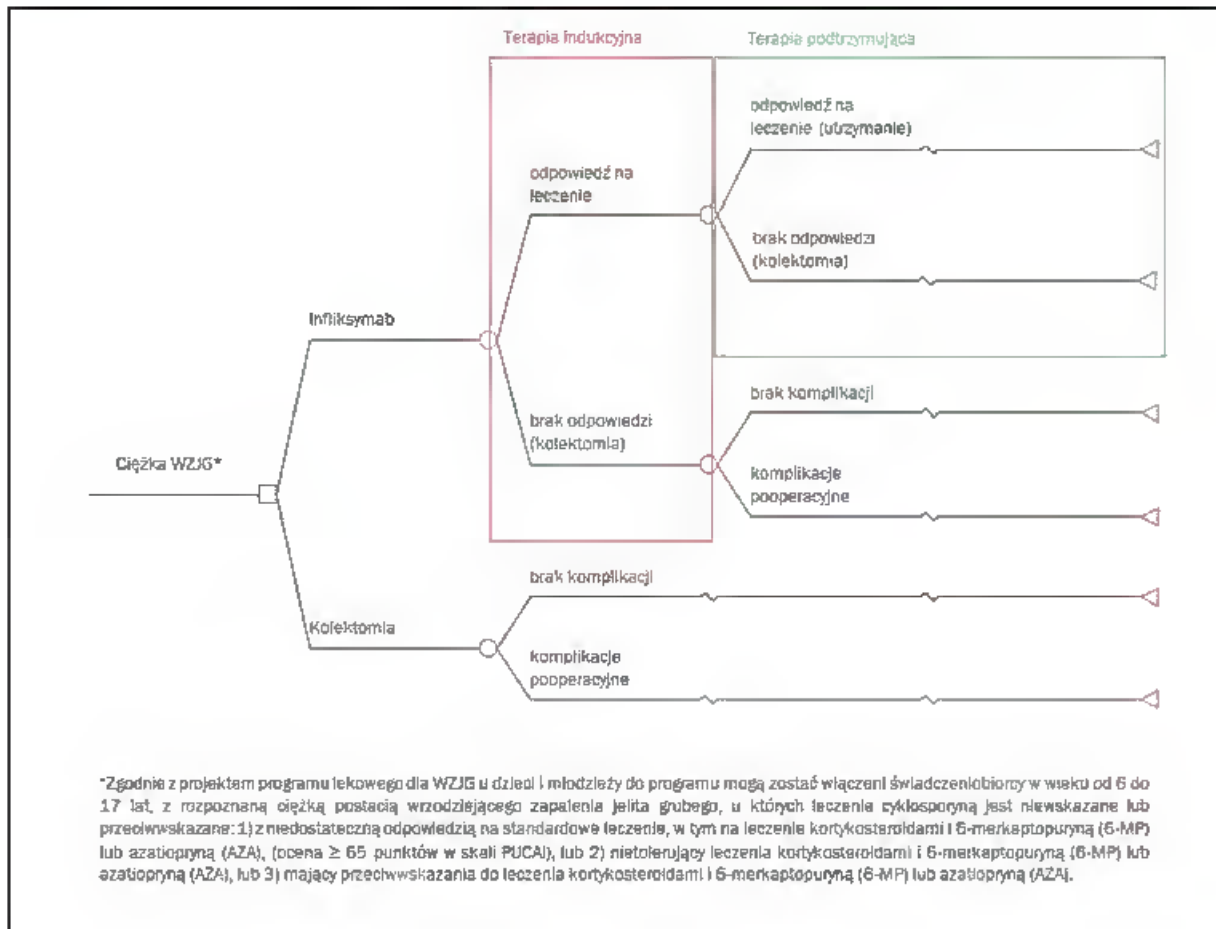


Diagram 1 Struktura modelu farmakoekonomicznego

Zgodnie z §5 ust. 2 pkt. 7 Rozporządzenia o wymaganiach minimalnych [42] skonstruowany model ekonomiczny umożliwia powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (przygotowano jeden model w programie *TreeAge Pro* z możliwością wyboru perspektywy oraz wariantu z uwzględnieniem lub bez instrumentu dzielenia ryzyka, RSS).

8.2. Założenia modelu

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia, na których opiera się model:

Założenia ogólne:

- Prosty model decyzyjny z rocznym horyzontem czasowym zgodnym z okresem obserwacji pacjentów w badaniu *Turner 2010* [50], na którym oparto modelowanie przebiegu choroby. Wybrany horyzont czasowy jest

zgodny z maksymalnym czasem leczenia w PL [38] (leczenie podtrzymujące infliksymabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej) oraz uwzględnia fakt, iż w programie lekowym nie zakłada się ponownej kwalifikacji pacjentów do programu.

- Nie uwzględniono dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych, ponieważ horyzont czasowy analizy nie przekracza jednego roku.

Założenia dotyczące charakterystyki pacjentów

- Populację docelową stanowią pacjenci w wieku od 6 do 17 lat, z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane: 1) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena ≥ 65 punktów w skali PUCAI), lub 2) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub 3) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).
- W chwili rozpoczęcia modelowania pacjent jest zakwalifikowany do programu lekowego z zastosowaniem infliksymabu lub do zabiegu chirurgicznego – kolektomii.
- W przypadku braku odpowiedzi na leczenie infliksymabem wykonywany jest zabieg kolektomii w dwóch etapach (proktokolektomia z wytworzeniem zbiornika jelitowego i zespoleniem zbiornika z odbytem (czasowa ileostomia), a następnie zamknięcie ileostomii). A zatem kolektomia jest nie tylko komparatorem, ale i jednym ze stanów zdrowotnych w modelu w ramieniu infliksymabu.
- Średnia wieku pacjentów w badaniu *Turner 2010* [50] wynosi 12,9 lat ($\pm 3,9$ lat). W publikacji nie podana została średnia masa ciała pacjentów uczestniczących w badaniu. Mając na uwadze zapewnienie wiarygodności zewnętrznej wyników modelowania dokonano przeszukania literatury pod kątem zidentyfikowania masy ciała polskich pacjentów pediatrycznych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (strategie wyszukiwania zamieszczono w rozdziale 15.3). Masę ciała pacjentów zaczerpnięto z polskiego badania dotyczącego nadwagi i otyłości u dzieci z nowo rozpoznaną chorobą zapalną jelit *Pituch 2015* [37]. Źródło danych można uznać za wiarygodne wewnętrznie (retrospektywna analiza danych z wielu ośrodków, duża próba 307 pacjentów z WZJG), aktualne (analizą objęto pacjentów hospitalizowanych w latach 2005-2013) a przede wszystkim umożliwiającym generalizację wyników dla populacji docelowej (dane

dotyczą polskich pacjentów). Masa ciała pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w badaniu *Pituch 2015* [37] wynosiła 43,2 kg ($\pm 14,8$ kg).

Założenia dotyczące kosztów leczenia:

- Polskie dane kosztowe w modelu obejmują koszty infliksymabu, koszty terapii towarzyszącej (azatiopryna (AZA) oraz mesalazyna (5-ASA), koszty hospitalizacji (obejmujące koszty kwalifikacji do leczenia w ramach PL), pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego (podania leku, diagnostyki i monitorowania), koszty zabiegu kolektomii i powikłań pooperacyjnych oraz koszty wizyt ambulatoryjnych po operacji.
- Schemat postępowania w trakcie terapii infliksymabem oraz dawkowanie leku biologicznego ustalony został na podstawie projektu PL „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, opinii ekspertów medycznych oraz ChPL [8, 38].
- Koszt pierwszego podania infliksymabu, koszty kwalifikacji pacjenta do PL, koszty leczenia towarzyszącego oraz koszty diagnostyki i monitorowania (przez pierwsze 9 dni w trakcie, których pacjent jest hospitalizowany) będą rozliczone w ramach kosztów związanych z hospitalizacją pacjentów z WZJG (grupa JGP F58). Płatnik publiczny będzie ponosił dodatkowo koszt pierwszej dawki leku [57, 61]. W przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie infliksymabem chory zostaje wypisany ze szpitala, a następne podania leku będą realizowane w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem PL („Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci” (5.08.07.0000002)).
- Na podstawie opinii ekspertów medycznych założono, że w trakcie terapii indukcyjnej oraz terapii podtrzymującej infliksymabem pacjenci otrzymują terapię towarzyszącą (azatiopryna (AZA) oraz mesalazyna (5-ASA)). Chorzy, u których wykonano zabieg kolektomii nie wymagają dodatkowego leczenia farmakologicznego, natomiast po przeprowadzeniu operacji zgłaszają się na wizyty kontrolne. Wizyta pohospitalizacyjna będzie się odbywać średnio po 2 tygodniach od wypisania pacjenta ze szpitala, natomiast kolejne wizyty realizowane w poradni gastroenterologicznej dla dzieci powinny odbywać się raz na 3 miesiące (średnio co 13 tygodni).
- Zgodnie z projektem PL [38] leczenie podtrzymujące infliksymabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej. Pacjenci, u których utrzymano odpowiedź na leczenie w trakcie całego horyzontu czasowego otrzymują 8 podań infliksymabu w dawce 5 mg/kg mc. w ciągu roku (tj. w 0,2, 6 tygodniu, następnie co 8 tygodni) [8, 38].

- Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach PL są w modelu skalkulowane w zależności od długości przyjmowania infliksymabu (tj. do czasu zakończenia leczenia w ramach PL).
- Na podstawie opinii eksperta medycznego [REDACTED] założono, że średni czas hospitalizacji pacjentów po zabiegu kolektomii będzie wynosił 7 dni, zarówno dla pierwszego jak i drugiego etapu. Natomiast przerwa pomiędzy wykonaniem pierwszego a drugim zabiegu to ok. 2 miesiące tj. 8 tygodni.
- W przypadku wystąpienia powikłań pooperacyjnych krótkoterminowych, długość hospitalizacji pacjentów zostaje wydłużona. Na podstawie opinii eksperta medycznego [REDACTED] przyjęto, że pacjent będzie miał przedłużoną hospitalizację średnio o 7 dni. Ponieważ brak jest wyceny punktowej osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą, w analizie przyjęto, że płatnik publiczny nie będzie ponosił dodatkowych kosztów związanych z wystąpieniem powikłań pooperacyjnych krótkoterminowych.

Założenia dotyczące efektów zdrowotnych:

- Prawdopodobieństwa uzyskania i utrzymania odpowiedzi na leczenie infliksymabem w badanej populacji oszacowano na podstawie danych z wielośrodkowego, prospektywnego badania kohortowego z równoczesną grupą kontrolną Turner 2010 [50].
- W badaniu Turner 2010 [50] aktywność choroby oceniano na podstawie zarówno całościowej oceny aktywności choroby w skali Likerta (brak, łagodna, umiarkowana i ciężka) jak i pediatrycznej skali aktywności choroby PUCAI (ang. *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*) za pomocą, której oceniano odpowiedź na leczenie.
- W badaniu Turner 2010 [50] nie podano informacji, po jakim czasie oceniano odpowiedź na leczenie w trakcie terapii indukcyjnej. Na podstawie przedstawionych wyników, można wnioskować, iż pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź po pierwszej dawce infliksymabu w fazie indukcji utrzymują odpowiedź do momentu oceny kontynuowania leczenia w ramach terapii podtrzymującej. Wg wytycznych klinicznych ESPGHAN leczenia WZJG u dzieci i młodzieży (Turner 2011 [51]) ocena odpowiedzi na leczenie infliksymabem następuje w 7-10 dniu od podania pierwszej dawki infliksymabu w terapii indukcyjnej. Na tej podstawie w modelu założono, że ocena odpowiedzi na leczenie infliksymabem następuje w 9 dniu (średnia 8,5 dnia) od podania pierwszej dawki w ramach terapii indukcyjnej. Należy podkreślić, iż wczesna odpowiedź na leczenie u pacjentów z ciężką postacią WZJG ma na celu uniknięcie zabiegu kolektomii. Zatem, w badaniu Turner 2010 odpowiedź na leczenie

zdefiniowano, jako wczesną odpowiedź na leczenie po podaniu 1 dawki INF. W przypadku braku odpowiedzi, pacjent jest kwalifikowany do zabiegu kolektomii, natomiast odpowiadający na leczenie kontynuują przyjmowanie infliksymabu (u tych pacjentów odpowiedź na leczenie zostaje utrzymana).

- Z uwagi na brak informacji dotyczącej czasu wykonania zabiegu kolektomii w trakcie terapii podtrzymującej w badaniu *Turner 2010* [50] (podana średnia wynika z ChPL i badań, oceniany przedział czasowy 8-52 tygodni), przyjęto, że u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi w tym okresie zabieg ten zostanie wykonany w połowie cyklu tj. w 30 tygodniu. Analogiczne założenie poczynili autorzy zidentyfikowanych analiz ekonomicznych dla pacjentów dorosłych z ciężką postacią WZJG [9, 39].
- U pacjentów, u których wykonano zabieg kolektomii albo występują powikłania pooperacyjne, lub pacjent znajduje się w tak zwanej remisji pooperacyjnej (brak komplikacji). W analizie przyjęto, że powikłania pooperacyjne pojawiają się do 60 dni po zabiegu kolektomii (powikłania krótkoterminowe). Ze względu na krótki horyzont czasowy analizy (1 rok) nie analizowano komplikacji długoterminowych takich jak zapalenie zbiornika jelitowego (*pouchitis*) czy wystąpienie "*pouch failure*". Przyjęcie powyższego założenia jest podejściem konserwatywnym.
- Z uwagi na brak informacji w badaniu *Turner 2010* [50] dotyczących wystąpienia powikłań pooperacyjnych u pacjentów, u których wykonano zabieg kolektomii prawdopodobieństwo wystąpienia tych powikłań skalkulowano na podstawie metaanalizy proporcji w oparciu o badania zidentyfikowane w zakresie przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania w ramach analizy efektywności klinicznej [31]. Przegląd systematyczny *Yang 2012* [54] oraz wyniki badań *Schaufler 2012* [45], *Soon 2014* [46] wskazują, że rodzaj zastosowanej terapii (tj. inhibitorów kalcyneuryny, tiopuryn czy infliksymabu) nie ma wpływu na częstość wystąpienia późniejszych powikłań pooperacyjnych. Zastosowanie terapii infliksymabem przed zabiegiem kolektomii nie jest związane z większym ryzykiem wystąpienia powikłań pooperacyjnych.
- Pacjenci rozpoczynają leczenie z określoną użytecznością wyjściową (użyteczność dla ciężkiej WZJG), która zostaje podwyższona w przypadku odpowiedzi na leczenie (biologiczne i kolektomię) bądź obniżona w przypadku wykonania zabiegu kolektomii (w trakcie hospitalizacji związanej z zabiegiem i powikłaniami pooperacyjnymi).
- Z uwagi na brak użyteczności dla ocenianych stanów zdrowotnych w modelu w leczeniu ciężkiej postaci WZJG u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat wartości te zaczerpnięto z publikacji zidentyfikowanych dla szerszej populacji (osób dorosłych).

8.3. Parametry i dane wejściowe modelu

8.3.1. Parametry efektywności klinicznej

8.3.1.1. Charakterystyka wyjściowa populacji

Wiek wyjściowy, płeć oraz skala PUCAI

Charakterystykę wyjściową analizowanej populacji docelowej ze względu na płeć, wyjściowy wiek pacjentów oraz skalę ciężkości choroby PUCAI (ang. *Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*) zaczerpnięto z badania *Turner 2010* [50] na podstawie, którego dokonano modelowania w ocenianej jednostce chorobowej.

Tabela 11 Wyjściowy wiek pacjentów, rozkład płci oraz skala PUCAI

Parametr	Wartość	Źródła danych
Liczba pacjentów	128	[50]
Średni wiek	12,9~13	
Odsetek mężczyzn	47%	
Wyjściowa skala PUCAI (punkty)	72 (± 12)	

Masa ciała

Wyznaczenie masy ciała jest konieczne do obliczenia kosztu leczenia infliksymabem z uwagi na zależne od wagi pacjenta dawkowanie tego leku.

Masę ciała pacjentów stosujących infliksymab zaczerpnięto z polskiego badania zidentyfikowanego na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania (rozdział 15.3) dotyczącego nadwagi i otyłości u dzieci z nowo rozpoznaną chorobą zapalną jelit *Pituch 2015* [37]. Masa ciała pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w badaniu *Pituch 2015* [37] wynosiła 43,2 kg ($\pm 14,8$ kg). Zmienność masy ciała z wykorzystaniem podanego odchylenia standardowego testowano w ramach analizy wrażliwości.

8.3.1.2. Prawdopodobieństwa zdarzeń w modelu

Infliksymab (terapia indukcyjna oraz terapia podtrzymująca)

Na podstawie wieloośrodkowego prospektywnego badania kohortowego z równoczesną grupą kontrolną (badanie III B wg wytycznych AOTMiT [3]) *Turner 2010* [50] skalkulowano prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie

po rozpoczęciu leczenia infliksymabem dla dwóch okresów: terapii indukcyjnej (wczesna odpowiedź na leczenie) oraz podtrzymującej (utrzymanie odpowiedzi na leczenie).

Tabela 12 Kalkulacja prawdopodobieństw zdarzeń w modelu w ramieniu infliksymabu

Parametr	Terapia indukcyjna		Terapia podtrzymująca		Źródła danych
	n/N	p	n/N	p	
Odpowiedź na leczenie	25/33	0,76	11/17	0,65	Turner 2010 [50]
Brak odpowiedzi na leczenie	8/33	0,24	6/17	0,35	

n – liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; N – liczba pacjentów; p – prawdopodobieństwa; nd – nie dotyczy

Zabieg kolektomii (powikłania po zabiegu kolektomii (PKK))

W ciężkich przypadkach, gdy leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne bądź rozwijają się powikłania stosuje się leczenie operacyjne – kolektomię. Tak jak każda operacja, kolektomia jest obarczona pewnym ryzykiem rozwoju powikłań (kompliakcji). Do najważniejszych z nich należą krwawienie, infekcja, nieszczelność zespolenia, powikłania zakrzepowo-zatorowe oraz uraz śródoperacyjny [14].

W badaniu Turner 2010 [50] na podstawie, którego skalkulowano prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie infliksymabem nie podano informacji dotyczących wystąpienia powikłań pooperacyjnych krótkoterminowych u pacjentów, u których wykonano zabieg kolektomii. W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzono systematyczny przegląd dotyczący częstości wystąpienia powikłań pooperacyjnych po zabiegu kolektomii w populacji dzieci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego [31]. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki wyszukiwania wraz z zidentyfikowanymi kluczowymi danymi dotyczącymi wystąpienia ryzyka powikłań pooperacyjnych krótkoterminowych (wczesnych) w populacji dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Tabela 13 Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły powikłania pooperacyjne (po zabiegu kolektomii)

Badanie	N	Średni wiek w latach, SD	Powikłania po kolektomii (PPK), n (%)	Okres zbierania danych	Źródła danych
			Wczesne		
Gray 2012	50	ok. 14	15 (30%)	2002-2010	[12]
Hait 2007	14	14,6 (5,5-18,6)	2 (14%)	1998-2003	[13]
Linden 2012	68	14*	Mniejsze: 6 (9%); Większe: 2 (3%)	2003-2011	[19]

Badanie	N	Średni wiek w latach, SD	Powiktarja po kolektomii (PPK), n. (%)	Okres zbierania danych	Źródła danych
			Wczesne		
Mahida 2015	140	14,7 (12,1 - 16,5)	19 (14%)	2012-2013	[21]
Markel 2008	51	14,1 (2-18)	18 (35%)	1996-2007	[22]
Mattioli 2015	71	12 (4,84; 1,8-17,5)	6 (8,5%) [^]	2009-2013	[23]
Mattioli 2011	12	12 (5-17)	5 (42%) [^]	2007-2010	[24]
Mattioli 2005	16	8,3 (3,1-14,9)	2 (12,5%)	1994-2002	[25]
Mattioli 2012	17	12 (3-18)	3 (17,6%) [^]	2006-2011	[26]
Mir 2014	26	11,4 (4,2)	7 (26,9%)	2005-2012	[27]
Rintala 2002	29	13 (9 - 16)	12 (41%)	1991-1999	[41]
Sako 2006	15	12,6 (3,4; 5,7 - 15,7)	5 (33%)	1993-2003	[43]
Seon 2014	1 641	14,3 (11,2 - 16,2)	416 (25%)	1997-2009	[46]
Uchida 2010	16	11 (8 - 15)	4 (25%) [^]	2000-2009	[52]
Metaanaliza proporcji dla PKK (zakres: min. - max.)			Wczesne PPK: 24,08% (8% - 42%)		

[^]obliczono na podstawie dostępnych danych; N - liczba pacjentów z WZJG, u których przeprowadzono zabieg kolektomii; średni wiek w latach dotyczy wieku pacjentów, w momencie zabiegu kolektomii; *wyniki dla populacji ogółem, w której 27 pacjentów miało WZJG

Metaanaliza proporcji włączonych badań wykazała, że częstość wystąpienia wczesnych (tj. do 60 dni po operacji) powikłań po kolektomii (bez względu na rodzaj oraz technikę zastosowanego zabiegu) wynosi 24,08%.

Tabela 14 Kalkulacja prawdopodobieństw zdarzeń w modelu w ramieniu kolektomii

Parametr	Inflixymab		Kolektomia	Źródła danych
	Terapia indukcyjna	Terapia podtrzymująca		
Komplikacje poperacyjne	0,2408	0,2408	0,2408	metaanaliza proporcji na podstawie badań: [12] [13] [19] [21] [22] [23] [24] [25] [26] [27] [41] [43] [46] [52]
Brak komplikacji	0,7592 (=1-0,2408)	0,7592 (=1-0,2408)	0,7592 (=1-0,2408)	kalkulacja własna

8.3.1.3. Użyteczności

W celu oszacowania ilości lat życia skorygowanych o jakość (QALY) przy zastosowaniu porównywanych strategii leczenia w analizie uwzględniono użyteczności odpowiadające uwzględnionym stanom zdrowotnym w modelu. Przeprowadzono wyszukiwanie w bazie medycznej *Medline* przez *PubMed*, *CRD* oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry* [4]. Opis procesu wyszukiwania oraz diagram opisujący wyniki zamieszczono w rozdziale 11.

Próbowano odnaleźć wartości użyteczności stanów zdrowia modelu wyznaczone najbardziej pożądaną metodą *EQ-5D*, rekomendowaną przez *NICE* oraz zgodną z wytycznymi *AOTMI* [3]. Ponadto dążono do zaczerpnięcia użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia uzyskanych przy pomocy jednej metody pomiaru [3].

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 1 publikację *Park 2011* [35] analizującą populację dzieci i młodzieży z ciężką postacią *WZJG*, w której podano użyteczności stanów zdrowia. Weryfikacja wykorzystanych użyteczności w analizie *Park 2011* [35] wykazała, że przedstawione wartości dotyczą populacji osób dorosłych (w analizie *Park 2011* posłużono się danymi z badania *Tengs 2000* [47] oraz *Muir 2001* [29], w których użyteczności stanów zdrowia dotyczą populacji osób powyżej 18 roku życia). Przedstawione wartości użyteczności w analizie *Park 2011* w znacznym stopniu nie odpowiadają charakterystyce stanów zdrowotnych analizy ekonomicznej. Ponadto użyteczności mierzone były za pomocą metody handlowania czasem *TTO* (ang. *time trade off*) lub metodą loterii (ang. *standard gamble*, *SG*), a nie metoda *EQ-5D*. Z tego względu nie zostały one wykorzystane w niniejszym opracowaniu.

Nie zidentyfikowano zatem wartości użyteczności dla populacji pediatrycznej z ciężką postacią *WZJG*. Z tego względu do analizy włączono dodatkowo 2 publikacje zidentyfikowane w trakcie wyszukiwania analiz ekonomicznych (*Chaudhary 2013* [9], *Punekar 2010* [39]) dla szerszej populacji (tj. osób dorosłych z ciężką postacią *WZJG*). W wymienionych powyżej analizach przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowotnych, które odpowiadają charakterystyce uwzględnionych stanów w modelu niniejszej analizy ekonomicznej. W analizach ekonomicznych *Chaudhary 2013* [9] i *Punekar 2010* [39] oszacowane użyteczności zostały sklasyfikowane do indywidualnych stanów zdrowotnych przed operacją („*pre-surgery*”) poprzez zaindeksowanie ich za pomocą prostej skali aktywności klinicznej *SCCAI* (ang. *simple clinical colitis activity index*). Pacjenci zostali sklasyfikowani do stanu remisja (*SCCAI*:0-2) i aktywna postać *WZJG* (*SCCAI*: 3 i powyżej). Osobne użyteczności były dostępne dla proktokolektomii odtwórcza z zespoleniem

zbiornika jelitowego z odbytem (ang. *ileal pouch-anal anastomosis*, IPAA) oraz ileostomii (stomia wytworzona na jelicie cienkim). Z tego względu na podstawie częstości wykonywania zabiegów (29% IPAA, 71% ileostomia) skalkulowano średnią użyteczność dla stanu po zabiegu kolektomii. Ponieważ nie zidentyfikowano użyteczności związanej z wystąpieniem komplikacji po zabiegu kolektomii autorzy analiz przyjęli, że będzie ona taka jak dla aktywnej postaci WZJG [9, 39].

Założono, że odnalezione wartości użyteczności dla dorosłych mogą zostać wykorzystane dla populacji pediatrycznej ze względu na podobieństwa skal PUCAI i SCCAI w kluczowych komponentach dla jakości życia (częstotliwość wypróżnień, krwawienia z odbytu, dobrostan [30]). Takie podejście jest stosowane w analizowanej populacji pacjentów pediatrycznych z WZJG ([35]) oraz akceptowane przez agencje HTA (m.in. przez AOTMIT [2]).

W analizie podstawowej wykorzystano zestaw użyteczności wyznaczony za pomocą najbardziej pożądaną metody EQ-5D przedstawiony w analizach ekonomicznych Chaudhary 2013 [9] i Punekar 2010 [39]. Natomiast wartości użyteczności mierzone za pomocą metody handlowania czasem TTO oraz VSR (ang. *visual rating scale*) uzyskane w oparciu o preferencje pacjentów nie zaś preferencje populacji ogólnej, zostały wykorzystane w analizie wrażliwości [9, 39].

W tabeli poniżej zamieszczono wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia wykorzystane w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości.

Tabela 15 Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu

Stan zdrowia	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości		Źródła danych
	EQ-5D	TTO	VRS	
Aktywna postać WZJG	0,42	0,49	0,41	Chaudhary 2013 [9], Punekar 2010 [39]
Odpowiedź na leczenie/remisja	0,88	0,79	0,82	
Stan po zabiegu kolektomii	0,60	0,63	0,50	
Komplikacje pooperacyjne	0,42	0,49	0,41	

8.3.1.4. Śmiertelność

W modelu nie uwzględniono śmiertelności pacjentów związanej z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego z uwagi na niski odsetek zgonów chorych z WZJG oraz porównywalność do śmiertelności w ogólnej populacji [36]. W badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [31] punkt końcowy, jakim jest zgon pacjenta nie był rozważany. Wg opinii

ekspertów medycznych w ocenianej jednostce chorobowej istotne klinicznie punkty końcowe to odpowiedź na leczenie, remisja, kolektomia. Nie uwzględnienie śmiertelności związanej z WZJG będzie podejściem konserwatywnym, szczególnie w przypadku, gdy w ramieniu analizowanego komparatora (zabiegu kolektomii) może wystąpić ryzyko zgonu związane z zabiegiem chirurgicznym.

8.3.2. Parametry kosztowe

Szczegółową kalkulację uwzględnionych w analizie kosztów zamieszczono w rozdziale 7 „Ocena kosztów”. Zestawienie parametrów kosztowych oraz wielkość zużytych zasobów wprowadzanych do modelu przedstawiono w rozdziale 8.3.3.

8.3.3. Zestawienie parametrów modelu

Tabelaryczne zestawienie uwzględnionych w modelu ekonomicznym parametrów dotyczących efektów oraz kosztów w przypadku leczenia dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z ciężką WZJG oraz zużycie zasobów przedstawiono poniżej. Horyzont czasowy w modelu wynosi 1 rok.

Tabela 16 Zestawienie parametrów modelu

Parametr	Inflixymab		Kolektomia	Źródła danych/szczegóły
	terapia indukcyjna	terapia podtrzymująca		
Charakterystyka pacjentów				
Masa ciała [kg]	43,2 (±14,8)		nd	[37]/ str. 40
Efektywność kliniczna				
Odpowiedź na leczenie	25/33 ~ 0,76	11/17 ~ 0,65	nd	Turner 2010 [50]/ rozdział 8.3.1.2
Brak odpowiedzi na leczenie	8/33 ~ 0,24	6/17 ~ 0,35	nd	Turner 2010 [50]/ rozdział 8.3.1.2
Komplikacje pooperacyjne po zabiegu kolektomii	0,2408	0,2408	0,2408 (0,08-0,42)	metaanaliza proporcji z badań/ rozdział 8.3.1.2
Brak komplikacji po zabiegu kolektomii	0,7592 (=1-0,2408)	0,7592 (=1-0,2408)	0,7592 (=1-0,24089)	kalkulacja własna/ rozdział 8.3.1.2
Użyteczność	aktywna postać WZJG: 0,42 odpowiedź na leczenie/remisja: 0,88 stan po zabiegu kolektomii: 0,60 komplikacje pooperacyjne:0,42			[9, 39]/ Tabela 15
Koszty [PLN]				

Parametr	Inflixymab		Kolektomia	Źródła danych/szczegóły
	terapia indukcyjna	terapia podtrzymująca		
Koszty infliksymabu*/dawkę 5 mg/kg i.m. cykl dla obydwu perspektyw	[redacted]		nd	[32, 33, 37, 38, 53]/ Tabela 3
Koszty terapii towarzyszącej/dzień z perspektywy NFZ	3,86 (1,20+2,66)		0,00 ^a	opinia ekspertów medycznych, [6, 7, 33, 37]/ Tabela 5
Koszty terapii towarzyszącej/dzień z perspektywy wspólnej	4,12 (1,34+2,78)		0,00 ^a	opinia ekspertów medycznych, [6, 7, 33, 37]/ Tabela 5
Koszty hospitalizacji z powodu WZJG dla obydwu perspektyw	4 160,00 ^b (=80 pkt. x 52)		nd	[opinia ekspertów, 57, 62, 61]/ Tabela 6
Koszty jednego podania infliksymabu dla obydwu perspektyw	520,00 (=10 pkt. x 52)		nd	[17, 56]/ Tabela 7
Koszty diagnostyki i monitorowania/rok dla obydwu perspektyw ^c	832,00 ^d (=16 pkt. x 52)		nd	[17, 59]/ Tabela 7
Koszty zabiegu kolektomii dla obydwu perspektyw	pierwszy etap: 7 956,00 (=153 pkt. x 52) drugi etap: 7 956,00 (=152 pkt. x 52)		pierwszy etap: 7 956,00 (=153 pkt. x 52) drugi etap: 7 956,00 (=152 pkt. x 52)	[opinia eksperta medycznego [redacted], 57, 62, 61]/ Tabela 8
Koszty świadczenia pohospitalizacyjnego do obydwu perspektyw	36,60 (=4 pkt. x 9,15)		36,60 (=4 pkt. x 9,15)	[17, 58, 60, 63]/ Tabela 9
Koszty świadczenia specjalistycznego do obydwu perspektyw	32,66 (=3,5 pkt. x 9,33)		32,66 (=3,5 pkt. x 9,33)	[17, 58, 60, 63]/ Tabela 9
Dyskontowanie				
Efekty	brak			[3, 42]/ rozdział 5.5
Koszty	brak			[3, 42]/ rozdział 5.5

nd – nie dotyczy; *założono, że infliksymab w analizowanej populacji docelowej będzie finansowany od stycznia 2016 roku; ^b w modelu koszty diagnostyki są skalkulowane w zależności od długości przyjmowania infliksymabu (tj. do czasu zakończenia leczenia w ramach PL); ^c koszty kwalifikacji pacjenta do PL, koszty pierwszego podania infliksymabu oraz koszty leczenia towarzyszącego (przez pierwsze 9 dni, kiedy pacjent jest w szpitalu) będą zawierać się w koszcie hospitalizacji z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego ^d zgodnie z opinią ekspertów medycznych pacjenci po zabiegu kolektomii nie stosują leczenia towarzyszącego

Tabela 17 Zestawienie zużytych zasobów

Parametr	Inflixymab						Kolektomia	
	Terapia indukcyjna			Terapia podtrzymująca			Brak/kompl.	Kompl.
	Odp. →	Brak odp.	Brak odp. kompl.	Odp.	Brak odp.	Brak odp. kompl.		
Liczba dawek infliksymabu	3	1	1	5	2	2	0	0
Liczba podań leku w ramach PL	2	0	0	5	2	2	0	0
Hospitalizacja z powodu WZJG	1*	1*	1*	0	0	0	0	0

Parametr	Inflixymab						Kolektomia	
	Terapia indukcyjna			Terapia podtrzymująca			Brak kompl.	Kompl.
	Odp. →	Brak odp.	Brak odp. kompl.	Odp.	Brak odp.	Brak odp. kompl.		
Terapia towarzysząca (dni)	-47 (=56-9)	0	0	-309 (=365-56)	-155 (=30x365/52-56)	-155 (=30x365/52-56)	0	0
Liczba świadczeń pohospitalizacyjnych	0	2	2	0	2	2	2	2
Liczba świadczeń specjalistycznych	0	3	2	0	1	1	3	3
Zabieg kolektomii dwuetapowy	0	1	1	0	1*	1*	1	1

→ w przypadku odpowiedzi na leczenie indukcyjne pacjenci kontynuują leczenie podtrzymujące* koszty kwalifikacji pacjenta do PL, koszty pierwszego podania infliksymabu oraz koszty leczenia towarzyszącego (przez pierwsze 9 dni, kiedy pacjent jest w szpitalu) będą zawierać się w koszcie hospitalizacji z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego; * w modelu założono, że w przypadku braku odpowiedzi na leczenie w fazie podtrzymującej kolektomia zostanie wykonana w 30 tygodniu (podana średnia wynika z ChPL i badań, oceniany przedział czasowy 8-52 tygodni)

8.4. Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Model został systematycznie testowany (poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu). Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania infliksymabu w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnej publikacji, która oceniałaby infliksymab w analizowanej populacji docelowej (zidentyfikowano jedynie analizy dla szerszej populacji tj. ciężka WZJG u osób dorosłych).

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność infliksymabu w analizowanej populacji oraz roczny horyzont czasowy analizy.

9. Przedstawienie wyników analizy ekonomicznej

9.1. Analiza koszty-konsekwencje

W tabelach poniżej zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych interwencji w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane z niedostateczną odpowiedzią 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, w ramach programu lekowego (PL) „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

Przedstawione informacje dotyczą kosztów ponoszonych z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ), z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) oraz estymowanej efektywności praktycznej zastosowania infliksymabu oraz kolektomii w analizowanym wskazaniu.

Tabela 18 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie konsekwencji zdrowotnych

Efekt zdrowotny	Infliksymab (INF)	Kolektomia
Łata życia skorygowane o jakość [QALY]	0,76	0,59

Tabela 19 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Infliksymab	Kolektomia	Infliksymab	Kolektomia
Koszty infliksymabu	████████	████	████████	████
Koszty infliksymabu z uwzględnieniem RSS	████████	████	████████	████
Koszty terapii towarzyszącej	881,97	0,00	881,97	0,00
Koszty hospitalizacji z powodu WZJG	4 160,00	0,00	4 160,00	0,00
Koszty podania leków	2 340,46	0,00	2 340,46	0,00
Koszty diagnostyki i monitorowania	536,19	0,00	536,19	0,00

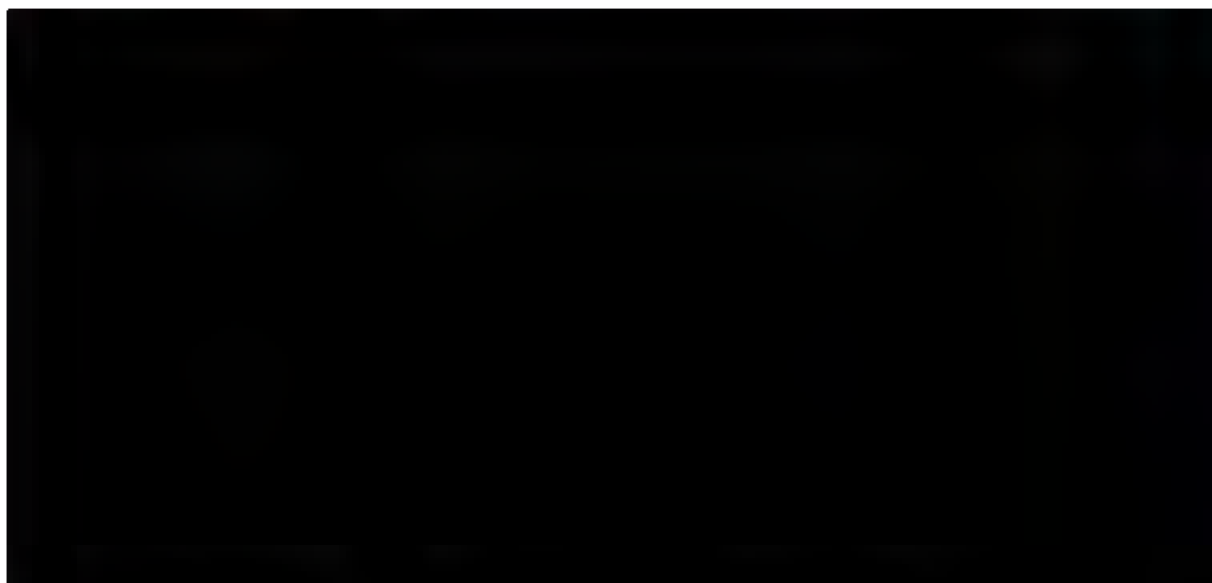
Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Inflixymab	Kolektomia	Inflixymab	Kolektomia
Koszty kolektomii oraz powikłań poopercyjnych	8 112,00	15 912,00	8 112,00	15 912,00
Koszty wizyt ambulatoryjnych	67,89	171,17	67,89	171,17
Koszty łącznie bez uwzględnienia RSS	█	█	█	█
Koszty łącznie z uwzględnieniem RSS	█	█	█	█

RSS – Instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*); zaproponowany przez EGIS Polska Sp. z o.o. instrument podziału ryzyka dotyczy art. 11 ust. 5 pkt 2. Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych [53].

Poniżej przedstawiono w formie graficznej procentowy udział poszczególnych składowych kosztów uwzględnionych schematów leczenia ciężkiej postaci WZJG u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z perspektywy NFZ oraz wspólnej.



Wykres 1. Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów bez uwzględnienia RSS



Wykres 2 Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów z uwzględnieniem RSS

9.2. Analiza podstawowa wraz z analizą progową

Oszacowania kosztów i efektów zdrowotnych oraz inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej tj. rocznym horyzoncie.

Współczynnik ICUR, wyrażający koszt zyskania lat życia skorygowanych o jakość przy zastosowaniu infliksymabu zamiast zabiegu kolektomii obliczono według następującej formuły:

$$ICUR = \text{Koszt}_{\text{Infliksymab}} - \text{Koszt}_{\text{Kolektomia}} / \text{Efekt}_{\text{Infliksymab}} - \text{Efekt}_{\text{Kolektomia}}$$

9.2.1. Wyniki bez uwzględnienia RSS

Wyniki przedstawione w poniższej tabeli dotyczą rozpatrywanego opakowania leku *Remsima*[®] (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol), bez uwzględnienia RSS.

Tabela 20 Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Inflixymab	Kolektomia	Inflixymab	Kolektomia
Koszty całkowite [PLN]	██████████	16 083,17	██████████	16 083,17
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████		██████████	
Efekt [QALY]	0,76	0,59	0,76	0,59
Efekt inkrementalny [QALY]		0,17		0,17
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	██████████	27 259,60	██████████	27 259,60
Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALY]	██████████		██████████	
Cena zbytu netto infliksymabu*, przy której ICUR = 119 577 PLN	██████████		██████████	
Cena zbytu netto INF* /opakowanie, przy której CUR INF = CUR kolektomii	██████████		██████████	

* cena zbytu netto za opakowanie Remsima®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do Infuzji, 100 mg, 1 fioł

W rocznym horyzoncie czasowym w przypadku zastosowania infliksymabu oraz zabiegu kolektomii uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 0,76 i 0,59 QALY (różnica INF versus KOL wynosi 0,17 QALY).

Całkowite koszty leczenia infliksymabem bez uwzględnienia RSS wynoszą odpowiednio ██████████ z perspektywy NFZ/wspólnej w przeliczeniu na jednego pacjenta i są wyższe odpowiednio o ██████████ od kosztów zabiegu kolektomii z perspektywy NFZ/wspólnej (16 083,17 PLN/ 16 083,17 PLN).

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG pokazują, że infliksymab jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu do zabiegu kolektomii. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu zabiegu kolektomii infliksymabem wynosi odpowiednio ██████████ z perspektywy NFZ/wspólnej. A zatem infliksymab jest strategią efektywną kosztowo.

9.2.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Wyniki przedstawione w poniższej tabeli dotyczą rozpatrywanego opakowania leku *Remsima*[®] (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol), z uwzględnieniem RSS.

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

Tabela 21 Wartość refundacji NFZ za opakowanie produktu *Remsima*[®] w ramach programu lekowego przy uwzględnieniu RSS

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena zbytu netto [PLN/op.]	Cena zbytu netto + VAT* [PLN/op.]	Cena hurtowa brutto/Wartość refundacji [PLN/op.]	Cena hurtowa/mg substancji czynnej [PLN]
<i>Remsima</i> [®] w ramach programu lekowego przy uwzględnieniu RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

op. – opakowanie; *uwzględniono 8% stawkę podatku VAT obowiązującą od stycznia 2011 roku [32] oraz urzędową marżę hurtową obowiązującą od roku 2014 w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu [53]

Tabela 22 Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Inflixymab	Kolektomija	Inflixymab	Kolektomija
Koszty całkowite [PLN]	[REDACTED]	16 083,17	[REDACTED]	16 083,17
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt (QALY)	0,76	0,59	0,76	0,59
Efekt inkrementalny (QALY)	[REDACTED]	0,17	[REDACTED]	0,17
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	[REDACTED]	27 259,60	[REDACTED]	27 259,60
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	Infliksymbab	Kolektomia	Infliksymbab	Kolektomia
Cena zbytu netto Infliksymbabu*, przy której ICUR = 119 577 PLN	██████████	██████████	██████████	██████████
Cena zbytu netto INF* /opakowanie, przy której CUR INF = CUR kolektomii	██████████	██████████	██████████	██████████

* cena zbytu netto za opakowanie Remsima®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol

W rocznym horyzoncie czasowym w przypadku zastosowania infliksymbabu oraz zabiegu kolektomii uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 0,76 i 0,59 QALY (różnica INF versus KOL wynosi 0,17 QALY).

Całkowite koszty leczenia infliksymbabem z uwzględnieniem RSS wynoszą odpowiednio ██████████ z perspektywy NFZ/wspólnej w przeliczeniu na jednego pacjenta i są wyższe odpowiednio o ██████████ od kosztów zabiegu kolektomii z perspektywy NFZ/wspólnej (16 083,17 PLN/ 16 083,17 PLN).

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG pokazują, że infliksymbab jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu do zabiegu kolektomii. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu zabiegu kolektomii infliksymbabem wynosi odpowiednio ██████████ z perspektywy NFZ/wspólnej. A zatem infliksymbab jest strategią efektywną kosztowo.

10. Analiza wrażliwości

10.1. Analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej oraz wielokierunkowej analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy. Oceniano wyniki analizy minimalizacji kosztów w związku ze zmianami głównie parametrów kosztowych oraz użyteczności.

10.1.1. Założenia

W poniższej tabeli przedstawiono w formie tabelarycznej zestawienie parametrów wraz z określeniem zakresu zmienności wartości oraz wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów.

Tabela 23 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów

Parametr	Wartość/założenie		Źródło /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Masa ciała	43,2 kg (SD=14,8 kg)	min: 28,4 kg max: 58 kg	Badanie dotyczące nadwagi i otyłości u dzieci z nowo rozpoznaną chorobą zapalną jelit <i>Pituch 2015</i> [37] w Polsce./ Minimalna i maksymalna masa ciała pacjentów z wykorzystaniem odchylenia standardowego z badania <i>Pituch 2015</i> [37].
Zużycie pełnych fiolek produktu <i>Remsima</i> [®]	zużycie infliksymabu na dawkę: 216 mg	zużycie infliksymabu na dawkę: 300 mg (3 pełne fiołki)	Rzeczywiste zużycie infliksymabu w zależności od masy ciała pacjenta./ Zużycie pełnych fiolek infliksymabu przypadających na 1 dawkowanie.
Maksymalny koszt leczenia towarzyszącego z perspektywy pacjenta	perspektywa NFZ: 3,86 PLN/dzień (=1,20 PLN+2,66 PLN) perspektywa wspólna: 4,12 PLN/dzień (=1,34 PLN+2,78 PLN)	perspektywa NFZ: 3,82 PLN/dzień (=1,14 PLN+2,68 PLN) perspektywa wspólna: 6,92 PLN/dzień (=1,67 PLN+5,25 PLN)	Do oszacowania kosztów wybrano najniższy koszt w przeliczeniu za mg leku z perspektywy pacjenta (Azatiopryna/ <i>Imuran</i> [®] , tabl. powł., 50 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.); Mesalazyna/ <i>Asamax</i> [®] 500, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl. (10 blist. po 10 szt.))./ Do oszacowania kosztów wybrano najwyższy koszt w przeliczeniu za mg leku z perspektywy pacjenta (0,0049 PLN/mg azatiopryny (<i>Imuran</i> [®] , tabl. powł., 25 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)); 0,0015 PLN/mg mesalazyny (<i>Pentasa</i> [®] , tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 100 tabl. (blist.))).

Parametr	Wartość/założenie		Źródło /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Odsetek pacjentów stosujących leczenie towarzyszące	100% azatiopryna 100% mesalazyna	51,75% azatiopryna 52,57% mesalazyna	Na podstawie opinii ekspertów medycznych./ Średnia w oparciu o badania obserwacyjne dla WZJG postać umiarkowana do ciężkiej (Turner 2013 [48], Hyams 2010 [16], Hyams 2012 [15]).
Prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji pooperacyjnych	0,2408	minimalne: 0,08 maksymalne: 0,42	Metaanaliza proporcji na podstawie badań: [12] [13] [19] [21] [22] [23] [24] [25] [26] [27] [41] [43] [46] [52]. / W oparciu o zakres podany w badaniach na podstawie, których przeprowadzono metaanalizę proporcji.
Ocena odpowiedzi na leczenie infliksymabem	9 dzień od podania pierwszej dawki infliksymabu (średnia 7-10 dni)	7 dzień od podania pierwszej dawki infliksymabu	Wg wytycznych klinicznych ESPGHAN leczenia WZJG u dzieci i młodzieży (Turner 2011 [51]); ocena odpowiedzi na leczenie infliksymabem następuje w 7-10 dniu od podania pierwszej dawki infliksymabu w terapii indukcyjnej. Na tej podstawie w modelu założono, że ocena odpowiedzi na leczenie infliksymabem następuje w 9 dniu (średnia 8,5 dnia) od podania pierwszej dawki w ramach terapii indukcyjnej. / Minimalny czas oceny odpowiedzi na leczenie infliksymabem wg wytycznych ESPGHAN leczenia WZJG u dzieci i młodzieży (Turner 2011 [51]).
Użyteczność mierzona metodą TTO	aktywna postać WZJG: 0,42 odpowiedź na leczenie/remisja: 0,88 stan po zabiegu kolektomii: 0,60 komplikacje pooperacyjne: 0,42	aktywna postać WZJG: 0,49 odpowiedź na leczenie/remisja: 0,79 stan po zabiegu kolektomii: 0,63 komplikacje pooperacyjne: 0,49	W oparciu o analizy ekonomiczne zidentyfikowane w ramach wyszukiwania przeprowadzonego dla szerszej populacji (osób dorosłych): Chaudhary 2013 [9], Punekar 2010 [39]. Użyteczności mierzone metodą EQ-5D./ W oparciu o analizy ekonomiczne zidentyfikowane w ramach wyszukiwania przeprowadzonego dla szerszej populacji (osób dorosłych): Chaudhary 2013 [9], Punekar 2010 [39]. Użyteczności mierzone metodą TTO.

Parametr	Wartość/założenie		Źródło /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Użyteczność mierzona metodą VRS	aktywna postać WZJG: 0,42 odpowiedź na leczenie/remisja: 0,88 stan po zabiegu kolektomii: 0,60 komplikacje pooperacyjne: 0,42	aktywna postać WZJG: 0,41 odpowiedź na leczenie/remisja: 0,82 stan po zabiegu kolektomii: 0,50 komplikacje pooperacyjne: 0,41	W oparciu o analizy ekonomiczne zidentyfikowane w ramach wyszukiwania przeprowadzonego dla szerszej populacji (osób dorosłych): Chaudhary 2013 [9], Punekar 2010 [39]. Użyteczności mierzone metodą EQ-5D. W oparciu o analizy ekonomiczne zidentyfikowane w ramach wyszukiwania przeprowadzonego dla szerszej populacji (osób dorosłych): Chaudhary 2013 [9], Punekar 2010 [39]. Użyteczności mierzone metodą VRS.

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); INF – Infliksymab; KOL - kolektomla

10.1.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS wraz z analizą progową

Analiza wrażliwości bez uwzględnienia RSS pokazuje stabilność wyników analizy podstawowej. Przy założeniu zmiany wszystkich parametrów badanych w analizie wrażliwości terapia infliksymabem pozostaje droższa i bardziej efektywna w porównaniu do zabiegu kolektomii zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej.

Największą zmianę wartości współczynników ICUR obserwowano przy założeniu minimalnej masy ciała z badania Pituch 2015 [37] (obniżenie współczynnika ICUR o 35,91% z perspektywy NFZ i wspólnej), maksymalnej masy ciała z badania Pituch 2015 [37] (wzrost współczynnika ICUR o 35,91% z perspektywy NFZ i wspólnej), zużyciu pełnych fiolek leku Remsima® (wzrost współczynnika ICUR o 38,86% i 38,73% z perspektywy NFZ oraz wspólnej) oraz użyteczności mierzonych metodą TTO (wzrost współczynnika ICUR o 70% perspektywy NFZ oraz wspólnej).

Tabela 24 Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS wraz z analizą progową – perspektywa NFZ

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zysku netto Iku Remsima® [®] dla wartości progowej ICUR= 119 577 PLN [PLN]	Cena zysku netto INF [®] /opakowanie, przy której CUR INF = CUR kolektorami
	INF	KOL	INF	KOL						
Stan podstawowy	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	█	-	█	█
Minimalna masa ciała z badania Pithou 2015 [37]	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	█	-35,91%	█	█
Maksymalna masa ciała z badania Pithou 2015 [37]	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	█	35,91%	█	█
Zużycie pełnych fiolek produktu Remsima®	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	█	38,86%	█	█
Maksymalny koszt leczenia towarzyszącego z perspektywy pacjenta	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	█	-0,06%	█	█
Odebrak pacjentów stosujących leczenie towarzyszące z badań [16, 15, 48]	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	█	-2,34%	█	█
Minimalne prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji pooperacyjnych po zabiegu kolektorami	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	█	0,01%	█	█
Maksymalne prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji pooperacyjnych po zabiegu kolektorami	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	█	-0,01%	█	█
Ocena odpowiedzi na leczenie Infliksymadem	█	16 083,17	0,77	0,59	█	0,18	█	-5,54%	█	█

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Remsima [®] * dla wartości progowej ICUR= 119 577 PLN [PLN]	Cena zbytu netto INF* /opakowanie, przy której ICUR INF = CUR kolektorami
	INF	KOL	INF	KOL						
Użyteczność mierzona metodą TTO	█	16 083,17	0,72	0,62	█	0,10	█	70,00%	█	█
Użyteczność mierzona metodą VRS	█	16 083,17	0,69	0,50	█	0,19	█	-10,53%	█	█

opak. – opakowanie; INF – Infilksymab; KOL – kolektorami; * cena zbytu netto za opakowanie Remsima[®], proszek do sporządzania koncentratu roztworu do iniekcji, 100 mg, 1 fioł.

Tabela 25 Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS wraz z analizą progową – perspektywa wspólna

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Remsima [®] * dla wartości progowej ICUR= 119 577 PLN [PLN]	Cena zbytu netto INF* /opakowanie, przy której ICUR INF = CUR kolektorami
	INF	KOL	INF	KOL						
Stan podstawowy	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	-	█	█	█
Minimalna masa ciała z badania Pivoch 2015 [37]	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	-35,91%	█	█	█
Maksymalna masa ciała z badania Pivoch 2015 [37]	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	35,91%	█	█	█
Zużycie pełnych fiolek produktu Remsima [®]	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	38,73%	█	█	█
Maksymalny koszt towarzyszącego preparata	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	0,45%	█	█	█

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Remsimin [®] * dla wartości progowej ICUR= 119 577 PLN [PLN]	Cena zbytu netto INF* /opakowanie, przy której ICUR INF = CUR Kolektornii
	INF	KOL	INF	KOL						
Odsiatek pacjentów stosujących leczenie towarzyszące z badań [16, 15, 48]	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	█	-2,49%	█	█
Minimalne: prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji podlegających po zabiegu kolektornii	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	█	0,01%	█	█
Maksymalne: prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji pooperacyjnych po zabiegu kolektornii	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	█	-0,01%	█	█
Ocena odpowiedzi na leczenie infliksymadem	█	16 083,17	0,77	0,59	█	0,18	█	-5,53%	█	█
Użyteczność mierzona metodą TTO	█	16 083,17	0,72	0,62	█	0,10	█	70,00%	█	█
Użyteczność mierzona metodą VRS	█	16 083,17	0,69	0,50	█	0,19	█	-10,53%	█	█

opak. - opakowanie; INF - Infliksymab; KOL - kolektornia; * cena zbytu netto za opakowanie Remsimin[®], proszek do sporządzania koncentratu roztworu do iniekcji, 100 mg, 1 flak.

Graficzną interpretację wyników analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS z perspektywy NFZ oraz wspólnej przedstawia poniższy wykres.



Wykres 3 Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS z perspektywy NFZ oraz wspólnej

10.1.3. Wyniki z uwzględnieniem RSS wraz z analizą progową

Analiza wrażliwości z uwzględnieniem RSS pokazuje stabilność wyników analizy podstawowej. Przy założeniu zmiany wszystkich parametrów badanych w analizie wrażliwości terapia infliksymabem pozostaje droższa i bardziej efektywna w porównaniu do zabiegu kolektomii zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej.

Największą zmianę wartości współczynników ICUR obserwowano przy założeniu minimalnej masy ciała z badania *Pituch 2015* [37] (obniżenie współczynnika ICUR o 36,34% i 36,33% z perspektywy NFZ i wspólnej), maksymalnej masy ciała z badania *Pituch 2015* [37] (wzrost współczynnika ICUR o 36,34% i 36,33% z perspektywy NFZ i wspólnej), zużyciu pełnych fiolek leku *Remsima*® (wzrost współczynnika ICUR o 38,85% i 38,69% z perspektywy NFZ oraz wspólnej) oraz użyteczności mierzonych metodą TTO (wzrost współczynnika ICUR o 70% perspektywy NFZ oraz wspólnej).

Tabela 26 Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS wraz z analizą progową – perspektywa NFZ

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) / wzrost (+) ICUR w stosunku do podstawowego	Cena zysku netto teku <i>Remsima</i> [®] dla wartości progowej ICUR = 119 577 PLN [PLN]	Cena zysku netto INF ⁺ /opakowanie, przy której CUR INF = CUR kolektornii
	INF	KOL	INF	KOL						
Stan podstawowy	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	█	-	█	█
Minimalna masa ciała z badania Pithou 2015 [37]	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	█	-36,34%	█	█
Maksymalna masa ciała z badania Pithou 2015 [37]	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	█	36,34%	█	█
Zużycie pełnych fiolek produktu <i>Remsima</i> [®]	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	█	38,85%	█	█
Maksymalny koszt leczenia towarzyszącego z perspektywy pacjenta	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	█	-0,07%	█	█
Odstatek pacjentów stosujących leczenie towarzyszące z badań [16, 15, 48]	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	█	-2,95%	█	█
Minimalne prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji pooperacyjnych	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	█	0,01%	█	█
Maksymalne prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji pooperacyjnych	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	█	-0,01%	█	█
Ocena odpowiedzi na leczenie infliksymabem	█	16 083,17	0,77	0,59	█	0,18	█	-5,53%	█	█
Użyteczność mierzona metodą TTO	█	16 083,17	0,72	0,62	█	0,10	█	70,00%	█	█

ANALIZA EKONOMICZNA INFLIKSYMABU (*REMSIMA*[®]) W LECZENIU CIĘŻKIEJ POSTACI WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO (WZJG) U DZIECI I MŁODZIEŻY W WIEKU OD 6 DO 17 LAT

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Remsima [®] * dla wartości progowej ICUR= 119 577 PLN [PLN]	Cena zbytu netto INF [®] /opakowanie, przy której ICUR INF = CUR kolektorom!
	INF	KOL	INF	KOL						
Użyteczność: trierzeń: metoda VRS	█	16 083,17	0,69	0,50	█	0,19	█	-10,53%	█	█

opak. - opakowanie; INF - Infliksymab; KOL - kolektorom!; * cena zbytu netto za opakowanie Remsima[®], proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 flol.

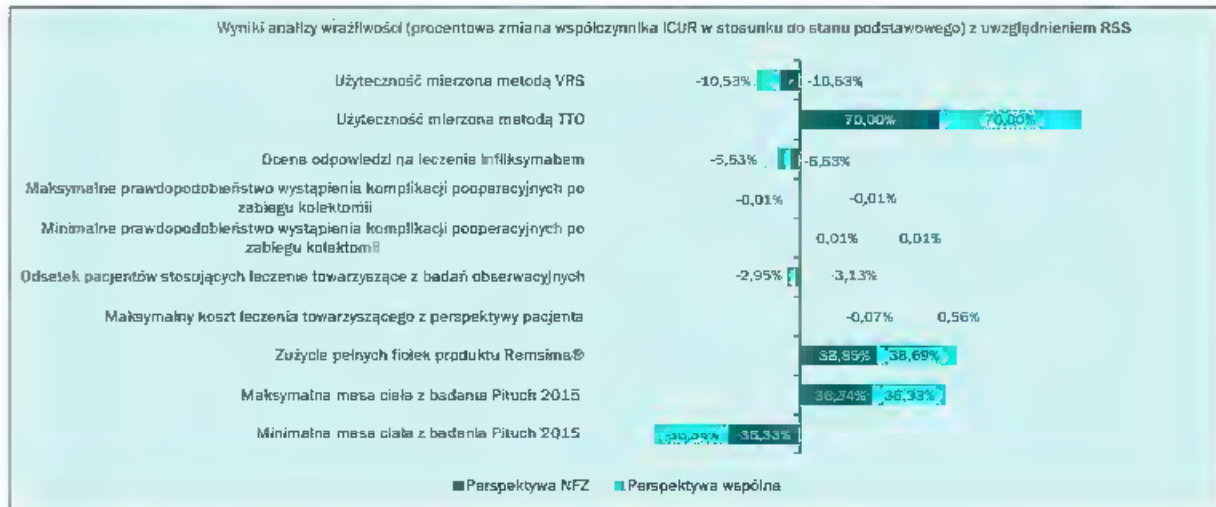
Tabela 27 Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS wraz z analizą progową – perspektywa wspólna

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Remsima [®] * dla wartości progowej ICUR= 119 577 PLN [PLN]	Cena zbytu netto INF [®] /opakowanie, przy której ICUR INF = CUR kolektorom!
	INF	KOL	INF	KOL						
Stan: podstawowy	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	█	-	█	█
Minimalna masa ciała z badania Pithon 2015 [37]	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	█	-36,33%	█	█
Maksymalna masa ciała z badania Pithon 2015 [37]	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	█	36,33%	█	█
Zużycie pelnych fiolek produktu Remsima [®]	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	█	38,69%	█	█
Maksymalny koszt leczenia towarzyszącego z perspektywy pacjenta	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	█	0,56%	█	█

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego	Cena zbytu netto leku Remsimin [®] * dla wartości progowej ICUR= 119 577 PLN [PLN]	Cena zbytu netto INF** /opakowanie, przy której ICUR INF = CUR kolektorowi
	INF	KOL	INF	KOL						
Odszetek pacjentów stosujących leczenie towarzyszące z badań [16, 15, 48]	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	█	-3,13%	█	█
Minimalne: prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji podlegających po zabiegu kolektorowi	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	█	0,01%	█	█
Maksymalne: prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji pooperacyjnych po zabiegu kolektorowi	█	16 083,17	0,76	0,59	█	0,17	█	-0,01%	█	█
Ocena odpowiedzi na lezenie infliksymadem	█	16 083,17	0,77	0,59	█	0,18	█	-5,53%	█	█
Użyteczność mierzona metodą TTO	█	16 083,17	0,72	0,62	█	0,10	█	70,00%	█	█
Użyteczność mierzona metodą VRS	█	16 083,17	0,69	0,50	█	0,19	█	-10,53%	█	█

opak. - opakowanie; INF - infliksymab; KOL - kolektomia; * cena zbytu netto za opakowanie Remsimin[®], proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fioł.

Graficzną interpretację wyników analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ oraz wspólnej przedstawia poniższy wykres.



Wykres 4 Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ oraz wspólnej

10.2. Analiza scenariuszy skrajnych

W przypadku modelowania dla dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego nie ekstrapolowano wyników poza horyzont badań klinicznych, z tego względu nie było konieczności przeprowadzenia analizy scenariuszy skrajnych.

11. Przegląd analiz ekonomicznych i użyteczności

11.1. Źródła danych

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oraz użyteczności w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Wyszukiwanie obejmowało publikacje w języku: polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

11.1.1. Analizy ekonomiczne

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w załączniku 15.4.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne oraz serwisy internetowe:

- ❖ MEDLINE (przez PubMed),
- ❖ EMBASE,
- ❖ Cochrane Library,
- ❖ Center for Review and Dissemination (CRD),
- ❖ Cost-Effectiveness Analysis Registry,
- ❖ NIHR (National Institute for Health Research).

Wyszukiwanie zakończono dnia 01.09.2015 r. (CRD: 26.08.2015 r.; CEA Registry, NIHR: 01.09.2015 r., PubMed, EMBASE, Cochrane: 01.09.2015 r.)

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy zgodne ze schematem PICOS.

Tabela 28 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy

Parametr	Analizy ekonomiczne
Kryteria włączenia	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat, z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG), u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane z niedostateczną odpowiedzią 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. <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Infliksymab w dawce 5 mg/kg mc w infuzji dożylniej (w leczeniu indukcyjnym w tygodniach 0, 2, 6 oraz w leczeniu podtrzymującym, co 8 tyg.).

Parametr	Analizy ekonomiczne
	<p>Komparator: Nie zastosowano ograniczeń.</p> <p>Rodzaj badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ analizy koszty użyteczność (CUA), analizy koszty efektywność (CEA) <p>Do analizy włączano badania opublikowane w postaci pełnotekstowej.</p> <p>Filtry: Językowe: angielski, polski, niemiecki, francuski</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ LYG ❖ QALY
Kryteria wykluczenia	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ populacja pacjentów z WZJG niezgodna ze wskazaniem zawartym we wniosku o refundację (program lekowy) <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Infliksymab podawany w innej dawce niż zgodnie z zarejestrowaną (np. 10 mg/kg mc), infliksymab podawany w postaci podskórnej; ❖ nie zgodny z praktyką kliniczną. <p>Rodzaj badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ publikacja w języku innym niż predefiniowane ❖ publikacje w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze

11.1.2. Użyteczności

Strategie wyszukiwania użyteczności w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w załączniku 15.5.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne:

- ❖ *Cost-Effectiveness Analysis Registry*,
- ❖ *MEDLINE* (przez *PubMed*),
- ❖ *Center for Review and Dissemination (CRD)*.

Wyszukiwanie zakończono dnia 09.09.2015 r.

Wyszukiwanie ukierunkowano na badania zawierające użyteczności w populacji dzieci i młodzieży dla rozważanych stanów w modelu (aktywna postać WZJG, odpowiedź na leczenie/remisja, stan po zabiegu kolektomii, komplikacje pooperacyjne).

11.2. Etapy selekcji publikacji

Proces selekcji publikacji przebiegał etapowo. Pierwszy etap – obejmował selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji.

11.3. Zidentyfikowane badania

11.3.1. Analizy ekonomiczne

W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zidentyfikowano łącznie 1 097 abstraktów, wśród których 12 publikacji analizowano w postaci pełnych tekstów. Wśród tych publikacji nie odnaleziono żadnej publikacji, która dotyczyłaby rozpatrywanej populacji (chorzy w wieku od 6 do 17 roku życia, z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego). Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań (§5.1) [42] włączono publikacje dla szerszej populacji (tj. dorośli z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego).

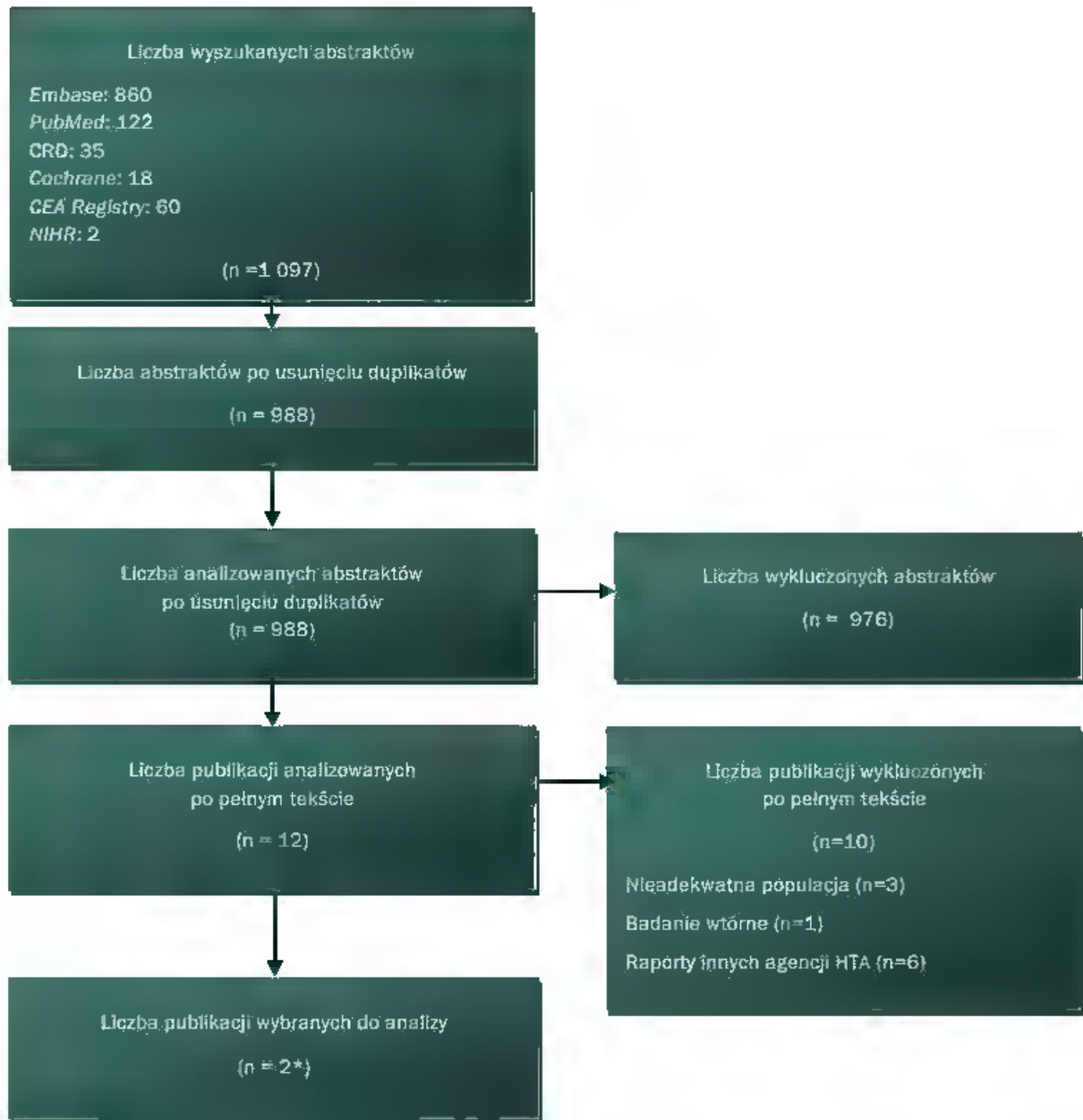
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje: *Chaudhary 2013* oraz *Punekar 2010*. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29 Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Metodyka	Porównania	Wyniki/Wnioski
<i>Chaudhary 2013</i> [9] Źródło finansowania: <i>Merck & Co., Inc.</i>	Holandia	Perspektywa płatnika publicznego Horyzont: 12 miesięcy Analiza: kosztów- użyteczność Model: drzewo decyzyjne	INF vs kolektomia INF vs cyklosporyna	<u>Wyniki:</u> Kolektomia: koszt - €13 979; efekt - 0,58 QALY CyA: koszt - €14 784; efekt - 0,70 QALY INF: koszt - €17 062; efekt - 0,80 QALY ICUR _{INFvsCyA} : €24 277/QALY ICUR _{INFvsKoC} : €14 639/QALY <u>Wnioski:</u> Inflixymab u pacjentów hospitalizowanych z ciężkim zaostrzeniem WZJG oraz opornych na kortykosteroidy <i>i.v.</i> jest technologią kosztowo-efektywną w porównaniu z cyklosporyną oraz kolektomią.

Badanie	Kraj	Metodyka	Porównania	Wyniki/Wnioski
<p>Punekar 2010 [39]</p> <p>Źródło finansowania: Schering-Plough Ltd</p>	Anglia i Walia	<p>Perspektywa płatnika publicznego</p> <p>Horyzont: 12 miesięcy</p> <p>Analiza: kosztów-użyteczność</p> <p>Model: drzewo decyzyjne</p>	<p>(NF vs kolektomia</p> <p>(NF vs cyklosporyna</p> <p>(NF vs leczenie standardowe (tj. GKS i.v.)</p>	<p>Wyniki:</p> <p>Kolektomia: koszt - £17 067; efekt - 0,58 QALY</p> <p>CyA: koszt - £18 122; efekt - 0,70 QALY</p> <p>GKS (i.v.) - koszt £18 524 efekt: 0,68 QALY</p> <p>(NF: koszt - £19 847; efekt - 0,80 QALY</p> <p>(CUR_{NFvsCyA}: £19 545/QALY</p> <p>Wnioski:</p> <p>Infliksymab u pacjentów hospitalizowanych z ciężkim zaostrzeniem WZJG jest technologią kosztowo-efektywną.</p>

Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia, zostały przedstawione na diagramie poniżej.



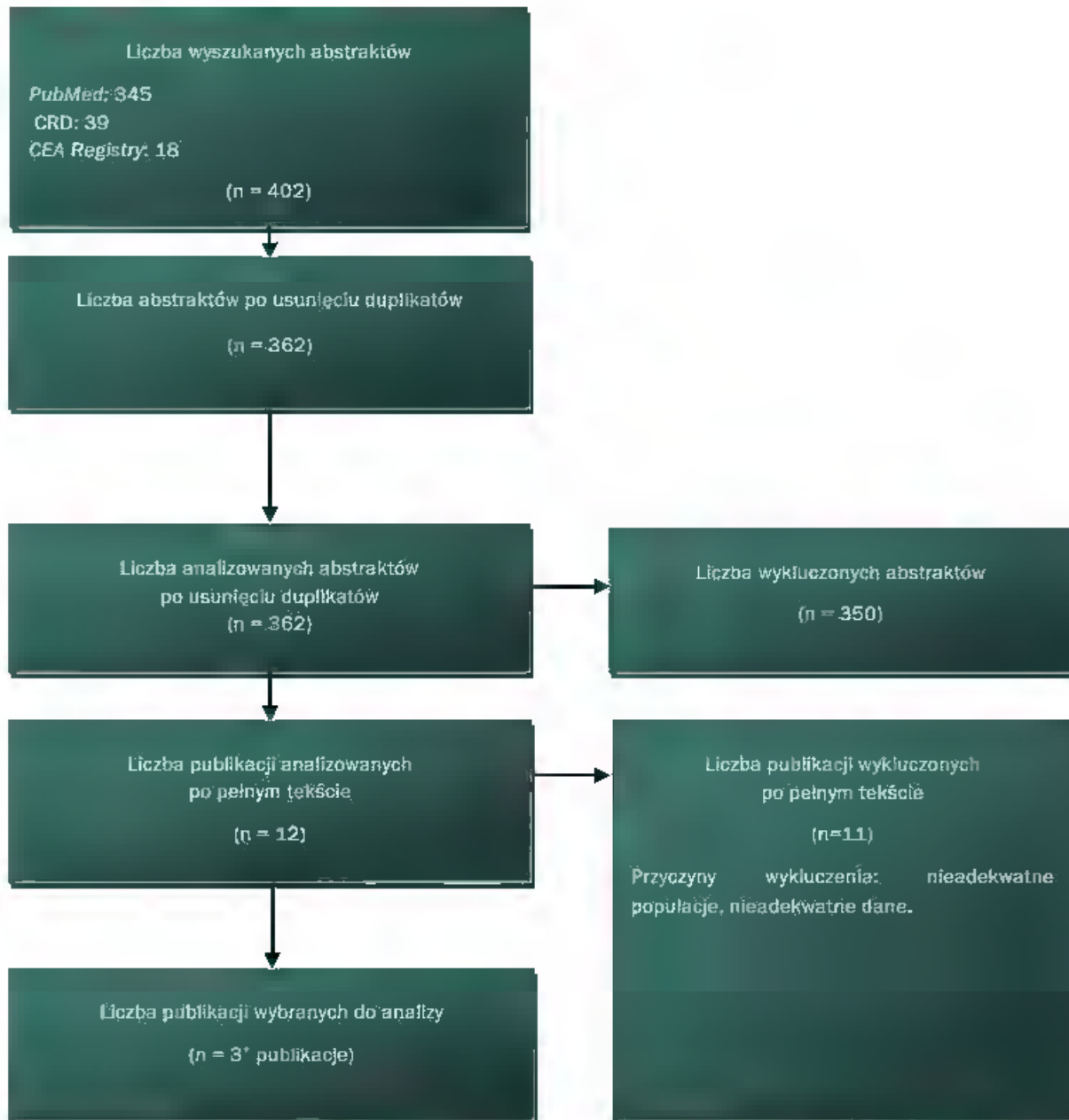
*Publikacje (analizy ekonomiczne) dla szerszej populacji tj. dorośli z ciężką postacią WZJG

Diagram 2 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z zaleceniami PRISMA [28]

11.3.2. Użyteczności

W procesie wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia zidentyfikowano łącznie 402 abstraktów, wśród których 1 publikacja spełniała kryteria włączenia do analizy (Park 2011 [35]). Do analizy włączono dodatkowo

2 publikacje zidentyfikowane w trakcie wyszukiwania analiz ekonomicznych (*Chaudhary 2013* [9], *Punekar 2010* [39]) dla szerszej populacji (tj. osób dorosłych z ciężką postacią WZJG). Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia pozostałych, zostały przedstawione na diagramie PRISMA.



* włączono dodatkowo 2 publikacje zidentyfikowane w trakcie wyszukiwania analiz ekonomicznych (*Chaudhary 2013* [9], *Punekar 2010* [39]) dla szerszej populacji (tj. osób dorosłych z ciężką postacią WZJG)

Diagram 3 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji badań użyteczności zgodnie z zaleceniami PRISMA [28]

12. Ograniczenia

Wśród najważniejszych ograniczeń analizy należy wymienić:

- ❖ Brak randomizowanych badań typu RCT dla populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z ciężką postacią WZJG. W ramach analizy efektywności klinicznej [31] odnaleziono szereg badań obserwacyjnych dla WZJG postać umiarkowana do ciężkiej (w tym jedno badanie RCT). Analiza efektów zdrowotnych, rozważanych w niniejszym opracowaniu opierała się na wynikach z wieloośrodkowego, prospektywnego badania kohortowego z równoczesową grupą kontrolną *Turner 2010* [50]. Należy jednak podkreślić, iż populacja włączona do badania *Turner 2010* najbardziej odpowiada populacji określonej we wnioskowanym PL oraz charakteryzuje się najwyższą wiarygodnością wewnętrzną - próba wieloośrodkowa, prospektywna, przeprowadzona na stosunkowo dużej populacji. Przedstawiono, zatem wyniki zdrowotne dla populacji, która najbardziej skorzysta z leczenia preparatem *Remsima*[®].
- ❖ Z uwagi na brak użyteczności dla populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego przyjęto, że zidentyfikowane użyteczności dla populacji osób dorosłych mogą zostać wykorzystane w celu oszacowania lat życia skorygowanych o jakość w ocenianej populacji dzieci ze względu na podobieństwo skali PUCDAI i UCDAI w kluczowych komponentach dla jakości życia (częstotliwość wypróżnień, krwawienia z odbytu, dobrostan) [30]. Takie podejście jest stosowane w analizowanej populacji pacjentów pediatrycznych z WZJG ([35]) oraz akceptowane przez agencje HTA (m.in. przez AOTMiT [2]).

13. Dyskusja

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona w celu zbadania opłacalności stosowania infliksymabu w porównaniu z zabiegiem kolektomii w populacji dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG spełniających kryteria kwalifikacji do PL „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. W tym celu posłużono się modelowaniem przebiegu choroby w rocznym horyzoncie czasowym, zgodnym z maksymalnym czasem leczenia w PL. Skonstruowany model farmakoekonomiczny opiera się na modelu decyzyjnym. Biorąc pod uwagę różną charakterystykę wyników leczenia infliksymabem dla dwóch okresów (terapia indukcyjna oraz podtrzymująca) wybór drzewa decyzyjnego jest podejściem właściwszym niż model Markowa. Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej były zyskane lata życia skorygowane o jakość wyrażone w jednostkach QALY. Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR).

Podsumowanie wyników

W rocznym horyzoncie czasowym w przypadku zastosowania infliksymabu oraz zabiegu kolektomii uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości 0,76 i 0,59 QALY (różnica INF versus KOL wynosi 0,17 QALY).

Całkowite koszty leczenia infliksymabem bez uwzględnienia RSS wynoszą odpowiednio [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej w przeliczeniu na jednego pacjenta i są wyższe odpowiednio o [REDACTED] od kosztów zabiegu kolektomii z perspektywy NFZ/wspólnej (16 083,17 PLN/ 16 083,17 PLN).

Całkowite koszty leczenia infliksymabem z uwzględnieniem RSS wynoszą odpowiednio [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej w przeliczeniu na jednego pacjenta i są wyższe odpowiednio o [REDACTED] PLN od kosztów zabiegu kolektomii z perspektywy NFZ/wspólnej (16 083,17 PLN/ 16 083,17 PLN).

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG pokazują, że infliksymab, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu do zabiegu kolektomii. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu zabiegu kolektomii infliksymabem wynosi odpowiednio [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej bez uwzględnienia RSS oraz [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej z uwzględnieniem RSS.

Finansowanie infliksymabu w leczeniu ciężkiej postaci WZJG u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane z niedostateczną odpowiedzią 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, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, pozwoliłoby uniknąć okaleczającej metody leczenia jaką jest zabieg kolektomii.

Dyskusja z innymi analizami ekonomicznymi

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w zakresie analiz ekonomicznych dotyczących leczenia ciężkiej postaci WZJG u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat infliksymabem, nie odnaleziono publikacji przedstawiających model dla rozważanego zagadnienia, z którym byłaby możliwość porównania wyników uzyskanych w niniejszej analizie.

14. Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej można stwierdzić, że zastosowanie infliksymabu jest kosztowo-efektywne w porównaniu do zabiegu kolektomii.

W wyniku leczenia ciężkiej postaci WZJG u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane z niedostateczną odpowiedzią 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, z udziałem infliksymabu (produktu leczniczego *Remsima*[®], proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.) w porównaniu do zabiegu kolektomii uzyskuje się dodatkowy zysk zdrowotny w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w rocznym horyzoncie czasowym.

Przyjmując granice opłacalności obowiązujące w Polsce (119 577 PLN/QALY) należy uznać, że leczenie infliksymabem stanowi strategię efektywną kosztowo w porównaniu do zabiegu kolektomii zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej.

Przeprowadzone obliczenia wskazują, że produkt leczniczy *Remsima*[®] jest kosztowo-efektywną terapią w porównaniu do zabiegu kolektomii w leczeniu ciężkiej postaci WZJG u dzieci i młodzieży, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane z niedostateczną odpowiedzią 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.

15. Załączniki

15.1. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach

Poniżej przedstawiono ocenę zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia 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 [42].

Parametr	Komentarz
Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach (§ 5. Ust. 10):	
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 5.3
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. 	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 5.3
Analiza ekonomiczna zawiera (§ 5. Ust. 1)	
1) analizę podstawową	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9.2
2) analizę wrażliwości	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku;	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 11
<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych (§ 5. Ust. 12); opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 5. Ust. 12). 	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 15.4 <input checked="" type="checkbox"/> Diagram 2
Analiza podstawowa zawiera (§ 5. Ust. 2)	
1. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku z wyszczególnieniem:	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9.1 (Tabela 18, Tabela 19)
<ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii; oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii. 	<input checked="" type="checkbox"/>

Parametr		Komentarz
2. Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (bądź kosztu uzyskania dodatkowego roku życia), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowana technologia.	<input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 9.2
3. Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (bądź koszt uzyskania dodatkowego roku życia (ICUR/ICER)) jest równy wysokości progu opłacalności (111 381 PLN).	<input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 9.2
4. Zestawienia tabelaryczne wartości na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/>	Tabela 1- Tabela 16
5. Wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 5 Rozdział 8.2
6. Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/>	Plik WZJG_Remsi ma.trex
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w pkt 2. (§ 5. Ust. 3)	<input type="checkbox"/>	nie dotyczy
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 3. (§ 5. Ust. 4)	<input type="checkbox"/>	nie dotyczy
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka oszacowania i kalkulacje o których mowa w pkt. 1, 2 i 3 powinny być przedstawione w dwóch wariantach (§ 5. Ust. 5): <ul style="list-style-type: none"> ▪ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu RS; ▪ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu RS). 	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 9.2.2 Rozdział 9.2.1
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera (§ 5. Ust. 6): <ol style="list-style-type: none"> 1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia; 2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych; 3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. 	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 9.2 Rozdział 9.2 Rozdział 9.2
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w pkt. 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (§ 5. Ust. 7).	<input type="checkbox"/>	nie dotyczy

Parametr		Komentarz
<p>Jeżeli wartości w analizie ekonomicznej obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5. Ust. 8). Do przeglądów stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych; ▪ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu. 		<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 11: <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 15.4, 15.5 <input checked="" type="checkbox"/> Diagram 3
Analiza wrażliwości zawiera (§ 5. Ust. 9):		
7.	Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt. 4.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10.1.1
8.	Uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt. 7.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10.1.1
9.	Oszacowania, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt. 7, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10.1.2
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-3, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej (§ 5. Ust. 11).		<input checked="" type="checkbox"/> Horyzont roczny, rozdział 9.2
Analiza musi zawierać:		
1) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; (§ 8. Ust. 1)		<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 18
2) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. (§ 8. Ust. 2)		<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 18 i 19, [34]

15.2. Refundowane preparaty zawierające azatioprynę oraz mesalazynę w postaci doustnej

Azatiopryna w formie doustnej znajduje się na liście leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w ramach grupy limitowej 140.0 „Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – azatiopryna” i jest finansowany w leczeniu WZJG we wskazaniach pozarejestryjnych (choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL).

Mesalazyna w formie doustnej znajduje się na liście leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym w ramach grupy limitowej 12.1 „Leki przeciwzapalne działające na jelita – mesalazyna i sulfasalazyne – produkty do stosowania doustnego” i jest finansowana w leczeniu WZJG).

Tabela 30 Charakterystyka refundowanych preparatów zawierających azatioprynę oraz mesalazynę w postaci doustnej stosowanych w leczeniu WZJG

Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość dopłaty z perspektywy pacjenta [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Koszt za mg z perspektywy pacjenta [PLN]
Preparaty zawierające azatioprynę						
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg; 50 tabl.	140.0*	29,62	29,62	3,2	26,42	0,0013
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg; 30 tabl.	140.0*	20,21	17,77	5,64	14,57	0,0038
Imuran, tabl. Powł., 25 mg; 100 tabl. (4 blist. po 25 szt.)	140.0*	38,7	29,62	12,28	26,42	0,0049
Imuran, tabl. Powł., 50 mg; 100 tabl. (4 blist. po 25 szt.)	140.0*	61,84	59,24	6,16	55,68	0,0012
Preparaty zawierające mesalazynę						
Asamax 250, tabl. dojel., 250 mg; 100 tabl. (10 blist. po 10 szt.)	12.1**	50,19	40,49	12,9	37,29	0,0005
Asamax 500, tabl. dojel., 500 mg; 100 tabl. (10 blist. po 10 szt.)	12.1**	80,49	80,49	3,56	76,93	0,0001
Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg; 100 tabl. (blist.)	12.1**	150,6	80,97	73,19	77,41	0,0015
Pentasa, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 1 g; 50 sasz.	12.1**	152	80,97	74,59	77,41	0,0015
Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1 g; 60 tabl.	12.1**	179,73	97,17	86,83	92,9	0,0014
Salofalk 250, tabl. dojel., 250 mg; 50 tabl.	12.1**	32,36	20,24	15,32	17,04	0,0012

Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość dopłaty z perspektywy pacjenta [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Koszt za mg z perspektywy pacjenta [PLN]
Salofalk, 500, tabl. dojel., 500 mg; 50 tabl.	12.1**	51,84	40,49	14,55	37,29	0,0006

*140.0 „Leki przeciwnowotworowe | Immunomodulujące – leki immunosupresyjne – azatopryna”; ** 12.1 „Leki przeciwzapalne działające na jelita – mesalazyna | sulfasalazyna – produkty do stosowania doustnego”

15.3. Strategie wyszukiwania kluczowych danych wejściowych modelu

W celu identyfikacji kluczowych danych wejściowych modelu ekonomicznego przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie *Medline* przez *PubMed*. W pierwszej kolejności poszukiwano polskich danych. Gdyby takich danych nie odnaleziono kryteria selekcji zostałyby poszerzone o dane dla innych krajów.

Na podstawie tytułów oraz abstraktów dokonano wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych, a następnie przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Przeprowadzono również przeszukanie biorąc pod uwagę cytowane źródła danych, które nie zostały odnalezione we wcześniejszych etapach wyszukiwania.

Masa ciała pacjentów, polskie dane

Poszukiwanym parametrem była masa ciała pacjentów z WZJG w Polsce.

Tabela 31 Strategia wyszukiwania danych dotyczących masy ciała pacjentów z WZJG w Polsce w bazie *Medline* przez *PubMed* (data wyszukiwania 14.09.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	body weights	510 287
#2	body weight	503 631
#3	body mass	232 580
#4	weight	1 167 837
#5	#1 or #2 or #3 or #4	1 283 100
#6	(Ulcerative colorectitis) OR Colitis, ulcerous) OR Colitis, ulcerative) OR Colitis, mucosal) OR Colitis ulcerosa) OR Colitis ulcerative) OR colitis ulcerative) OR Colitis ulcerativa) OR Ulcerative colitis) OR Pediatric ulcerative colitis) OR "Pediatric ulcerative colitis" (Supplementary Concept); OR "Colitis, Ulcerative"[Mesh]	42 144

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#7	((("Pediatrics"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh])) OR (child OR children OR pediatr* OR paediatr* OR adolescent))	3 212 076
#8	#5 and #6 and #7	495

15.4. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

Tabela 32 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (data 03.09.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Search infliximab	10 248
#2	Search monoclonal antibody cA2	10 258
#3	Search Mab cA2	10 250
#4	Search Remicade	10 272
#5	Search Remsima	24
#6	Search Inflectra	8
#7	Search Avakine	0
#8	Search Revellex	0
#9	Search CT-P13	20
#10	Search „infliximab” [Supplementary Concept]	7 372
#11	Search “CT-P13” [Supplementary Concept]	7
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	10 285
#13	Search ulcerative colitis	37 695
#14	Search „Colitis, Ulcerative”[Mesh]	28 386
#15	Search Pediatric ulcerative colitis	212
#16	Search “Pediatric ulcerative colitis” [Supplementary Concept]	124
#17	Search Colitis, Ulcerative	37 695
#18	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	37 695

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#19	#12 AND #18	1 347
#20	Search ((economic*) OR (economics) OR (economic) OR (cost) OR (costs) OR (costing) OR (cost*) OR (cost-effectiveness) OR (cost-utility) OR (cost-benefit) OR (pharmacoeconomic) OR (pharmacoeconomic*) OR (finance*) OR (CEA) OR (CUA) OR (CBA) OR (willingness-to-pay) OR (model) OR (model*) OR (decision tree) OR (probabilistic) OR (deterministic) OR (Markov) OR (simulation) OR (microsimulation))	2 772 678
#21	#19 AND #20	122

Tabela 33 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *Cochrane* (data 03.09.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	infiximab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 007
#2	monoclonal antibody cA2:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17
#3	Mab cA2:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#4	Remicade:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34
#5	Remsimat:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#6	inflectra:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#7	Avakine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#8	Revellex:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#9	CT-P13:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	1 024
#11	ulcerative colitis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 780
#12	MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees	949
#13	Pediatric ulcerative colitis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	42
#14	Colitis, Ulcerative:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 780
#15	#11 or #12 or #13 or #14	1 780
#16	#10 and #15	94

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#17	((economic*) or (economics) or (economic) or (cost) or (costs) or (costing) or (cost*) or (cost-effectiveness) or (cost-utility) or (cost-benefit) or (pharmacoeconomic) or (pharmacoeconomic*) or (finance*) or (CEA) or (CUA) or (CBA) or (willingness-to-pay) or (model) or (model*) or (decision tree) or (probabilistic) or (deterministic) or (Markov) or (simulation) or (microsimulation));ti,ab,kw (Word variations have been searched)	110 190
#18	#17 and #16	18

Tabela 34 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (data 26.08.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	(infliximab)	285
#2	(monoclonal antibody cA2)	2
#3	(Mab cA2)	0
#4	(Remicade)	28
#5	(Remsima)	1
#6	(Infectra)	3
#7	(Avakine)	0
#8	(Revellex)	0
#9	(CT-P13)	1
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	285
#11	(ulcerative colitis)	227
#12	(Pediatric ulcerative colitis)	1
#13	MeSH DESCRIPTOR Colitis, Ulcerative EXPLODE ALL TREES	154
#14	(Colitis, Ulcerative)	0
#15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	250
#16	#10 AND #15	35

Tabela 35 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase (data 03.09.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	'infiximab'/exp OR infiximab	33 517
#2	'infiximab'/exp	32 951
#3	monoclonal AND ('antibody'/exp OR antibody) AND ca2	338
#4	mab AND ca2	62
#5	remicade	3 847
#6	remsima	44
#7	inflectra	35
#8	avakine	8
#9	revellex	8
#10	'ot p13'	43
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	33 872
#12	'ulcerative colitis'/exp	53 434
#13	ulcerative AND colitis	58 698
#14	pediatric AND ulcerative AND colitis	2 783
#15	colitis, AND ulcerative	58 698
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	58 698
#17	#11 AND #16	5 525
#18	economic* OR economics OR economic OR cost OR costs OR costing OR cost* OR 'cost effectiveness' OR 'cost utility' OR 'cost benefit' OR pharmaco-economic OR pharmaco-economic* OR finance* OR cea OR cua OR cba OR 'willingness to pay' OR model OR model* OR (decision AND tree) OR probabilistic OR deterministic OR markov OR simulation OR microsimulation	4 518 014
#19	#17 AND #18	860

Tabela 36 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *CEA Registry* (data 01.09.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	infliximab	55
#2	monoclonal AND antibody AND ca2.	0
#3	Remicade	5
#4	Remsima	0
#5	inflectra	0
#6	Avakine	0
#7	Revellex	0
#8	CT-P13	0
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	60

Tabela 37 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie *NIHR* (data 01.09.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	infliximab	2

15.5. Strategie wyszukiwania użyteczności

Tabela 38 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *PubMed* (data 09.09.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Search ulcerative colitis	37 737
#2	Search „Colitis, Ulcerative”[Mesh]	28 401
#3	Search Pediatric ulcerative colitis	212
#4	Search “Pediatric ulcerative colitis” [Supplementary Concept]	124
#5	Search Colitis, Ulcerative	37 737
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	37 737
#7	Search (utility OR utilities OR cost-effectiveness analysis or cost-utility analysis)	206 075
#8	#6 AND #7	345

Tabela 39 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (data 09.09.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	(ulcerative colitis)	227
#2	(Pediatric ulcerative colitis)	1
#3	MeSH DESCRIPTOR Colitis, Ulcerative EXPLODE ALL TREES	154
#4	(Colitis, Ulcerative)	0
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	250
#6	utility OR utilities OR cost-effectiveness analysis or cost-utility analysis	11 284
#7	#5 AND #6	39

Tabela 40 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry (data 09.09.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników (utility weight)
#1	Pediatric ulcerative colitis	6
#2	ulcerative colitis	96
#3	#1 AND #2	96 (18 publikacji)

16. Spis tabel

Tabela 1 Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
Tabela 2 Kalkulacja ceny hurtowej leku <i>Remsima</i> [®]	22
Tabela 3 Kalkulacja kosztów infliksymabu	23
Tabela 4 Koszty jednostkowe azatiopryny oraz mesalazyny	24
Tabela 5 Dawkowanie oraz koszty za dzienną dawkę azatiopryny i mesalazyny	25
Tabela 6 Koszty hospitalizacji dzieci i młodzieży z WZJG	26
Tabela 7 Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego	27
Tabela 8 Koszty zabiegu kolektomii	29
Tabela 9 Koszt wizyt ambulatoryjnych po zabiegu kolektomii	30
Tabela 10 Średnia liczba wizyt ambulatoryjnych przypadających na pacjenta po zabiegu kolektomii	30
Tabela 11 Wyjściowy wiek pacjentów, rozkład płci oraz skala PUCAI	40
Tabela 12 Kalkulacja prawdopodobieństw zdarzeń w modelu w ramieniu infliksymabu	41
Tabela 13 Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły powikłania pooperacyjne (po zabiegu kolektomii)	41
Tabela 14 Kalkulacja prawdopodobieństw zdarzeń w modelu w ramieniu kolektomii	42
Tabela 15 Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu	44
Tabela 16 Zestawienie parametrów modelu	45
Tabela 17 Zestawienie zużytych zasobów	46
Tabela 18 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie konsekwencji zdrowotnych	48
Tabela 19 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów	48
Tabela 20 Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS	51
Tabela 21 Wartość refundacji NFZ za opakowanie produktu <i>Remsima</i> [®] w ramach programu lekowego przy uwzględnieniu RSS	52
Tabela 22 Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS	52
Tabela 23 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów	54
Tabela 24 Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS wraz z analizą progową – perspektywa NFZ	57
Tabela 25 Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS wraz z analizą progową – perspektywa wspólna	58
Tabela 26 Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS wraz z analizą progową – perspektywa NFZ	61
Tabela 27 Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS wraz z analizą progową – perspektywa wspólna	62
Tabela 28 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy	65
Tabela 29 Opublikowane analizy ekonomiczne	67
Tabela 30 Charakterystyka refundowanych preparatów zawierających azatioprynę oraz mesalazynę w postaci doustnej stosowanych w leczeniu WZJG	78
Tabela 31 Strategia wyszukiwania danych dotyczących masy ciała pacjentów z WZJG w Polsce w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (data wyszukiwania 14.09.2015 r.)	79
Tabela 32 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>PubMed</i> (data 03.09.2015 r.)	80

Tabela 33 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i> (data 03.09.2015 r.).....	81
Tabela 34 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CRD</i> (data 26.08.2015 r.).....	82
Tabela 35 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Embase</i> (data 03.09.2015 r.).....	83
Tabela 36 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CEA Registry</i> (data 01.09.2015 r.).....	84
Tabela 37 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>NIHR</i> (data 01.09.2015 r.).....	84
Tabela 38 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>PubMed</i> (data 09.09.2015 r.).....	84
Tabela 39 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CRD</i> (data 09.09.2015 r.).....	85
Tabela 40 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CEA Registry</i> (data 09.09.2015 r.).....	85

17. Spis diagramów i wykresów

Diagram 1 Struktura modelu farmakoekonomicznego	35
Diagram 2 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z zaleceniami PRISMA [28].....	69
Diagram 3 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji badań użyteczności zgodnie z zaleceniami PRISMA [28]	70
Wykres 1 Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów bez uwzględnienia RSS	49
Wykres 2 Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów z uwzględnieniem RSS	50
Wykres 3 Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS z perspektywy NFZ oraz wspólnej	60
Wykres 4 Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ oraz wspólnej	64

18. Referencje

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Informacja w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość: <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=779>
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4351 20/2014: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/138/AWA/138_AWA_OT_4351_20_Humira_04.09.2014.pdf
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)): http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf
4. Baza Cost-Effectiveness Analysis Registry (ostatni dostęp 09.09.2015 r.): <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>
5. Bazaliński D., Barańska B., Cipora E. Stomia jelitowa nie musi być przyczyną niepełnosprawności. *Borgis - Medycyna Rodzinna* 3/2006, s. 58-63. <http://www.czytelniamedyczna.pl/445,stomia-jelitowa-nie-musi-byc-przyczyna-niepelnosprawnosci.html>
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Asamax® (mesalazyna): http://leki.urpl.gov.pl/files/Asamax_250_tabletki_dojelitowe.pdf
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Imuran® (azatiopryna): http://leki.urpl.gov.pl/files/imuran_tabletki_dwie.pdf
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima® (infliksymab): http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf.
9. Chaudhary MA, Fan T. Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis in the Netherlands. *Biologics in Therapy* 2013;3(1):45-60.
10. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009 Aug;250(2):187-96.
11. Eidelwein AP, Cuffari C, Abadom V, Oliva-Hemker M. Infliximab efficacy in pediatric ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2005 Mar; 11(3):213-8.
12. Gray BW, Drongowski RA, Hirschl RB, Geiger JD. Restorative proctocolectomy without diverting ileostomy in children with ulcerative colitis. *J Pediatr Surg.* 2012 Jan;47(1):204-8. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.10.041.
13. Hait EJ, Bousvaros A, Schuman M, Shamberger RC, Lillehei CW. Pouch outcomes among children with ulcerative colitis treated with calcineurin inhibitors before ileal pouch anal anastomosis surgery. *J Pediatr Surg.* 2007 Jan;42(1):31-4; discussion 34-5.
14. <http://gastrologia.mp.pl/diagnostyka/show.html?id=86048>
15. Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johanss J, Guzzo C, Winter HS, Kugathasan S, Cohen S, Markowitz J, Escher JC, Veereman-Wauters G, Crandall W, Baldassano R, Griffiths A; T72 Study Group. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Apr;10(4):391-9.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2011.11.026. Epub 2011 Dec 8.
16. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, Pfefferkorn M, Stephens M, Evans J, Otley A, Carvalho R, Mack D, Bousvaros A, Rosh J, Grossman A, Tomer G, Kay M, Crandall W, Oliva-Hemker M, Keljo D, LeLeiko N, Markowitz J; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2010 Jun;105(6):1430-6. doi: 10.1038/ajg.2009.759. Epub 2010 Jan 26.
17. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2015 (stan na 02.09.2015 r.): <http://www.nfz.gov.pl/>
18. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Komunikaty DGL, Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - maj 2015): <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6733.html>

19. Linden BC, Bairdain S, Shamberger RC, Zurakowski D, Lillehei CW. Technique of laparoscopic-assisted total proctocolectomy and ileal pouch anal anastomosis in children and adolescents: a single center's 8-year experience. *J Pediatr Surg.* 2012 Dec;47(12):2345-8.
20. Łaszewska A., Laskowska B., Natkaniec M., Gajda K., Gilewski D. *Przewlekłe choroby zapalne.* Kraków 2014.
21. Mahida JB, Asti L, Deans KJ, Minneci PC, Nwomeh BC. Laparoscopic bowel resection for pediatric inflammatory bowel disease. *J Surg Res.* 2015 Apr 8.
22. Markel TA, Lou DC, Pfefferkorn M, Scherer LR 3rd, West K, Rouse T, Engum S, Ladd A, Rescorla FJ, Billmire DF. Steroids and poor nutrition are associated with infectious wound complications in children undergoing first stage procedures for ulcerative colitis. *Surgery.* 2008 Oct;144(4):540-5; discussion 545-7.
23. Mattioli G, Barabino A, Aloï M. Paediatric Ulcerative Colitis Surgery: Italian Survey. *J Crohns Colitis.* 2015 Jul;9(7):558-64.
24. Mattioli G, Pini-Prato A, Barabino A, Gandullia P, Avanzini S, Guida E, Rossi V, Pio L, Disma N, Mamei L, Mirta DR, Montobbio G, Jasonni V. Laparoscopic approach for children with inflammatory bowel diseases. *Pediatr Surg Int.* 2011 Aug;27(8):839-46.
25. Mattioli G, Castagnetti M, Gandullia P, Torrente F, Jasonni V, Barabino A.V. Stapled restorative proctocolectomy in children with refractory ulcerative colitis. *Journal of Pediatric Surgery* (2005) 40:11 (1773-1779).
26. Mattioli G, Guida E, Pini-Prato A, Avanzini S, Rossi V, Barabino A, Coran A.G, Jasonni V. Technical considerations in children undergoing laparoscopic ileal-J-pouch anorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Pediatric Surgery International* (2012) 28:4 (351-356).
27. Mir SA, Nagy-Szakal D, Smith EO, Gilger MA, Kellermayer R. Duration of disease may predict response to infliximab in pediatric ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2014 Mar;48(3):248-52. doi: 10.1097/MCG.0b013e31829f2e06.
28. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(6). http://www.google.pl/uri?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDIOFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.plosntds.org%2Farticle%2FfetchSingleRepresentation.action%3Furi%3Dinfo%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0002147.s001&ei=mvSOUqH3GdCVhQeAm4CwBA&usq=AFOiCNEQ-pXB7KoPyMaaFtDMnacv5hAemw&sig2=ELA60CvJL6YJsjd_IStwVA&bvm=bv.58187178,d.ZG4
29. Muir AJ, Edwards LJ, Sanders LL, et al. A prospective evaluation of health-related quality of life after ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1480-5.
30. NASPGHAN: A Case-Based Monograph Focusing on Pediatric IBD. http://www.naspghan.org/files/documents/pdfs/cme/podcasts/MonitoringDiseaseActivity_PediatricIBDPatients.pdf
31. NUEVOHTA. Analiza efektywności klinicznej infliksymabu (*Remsima*®) w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Kraków 2015 (praca niepublikowana).
32. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.
33. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42): <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-sierpnia-2015-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-wrzesnia-2015-r.>
34. Opinie ekspertów medycznych wykorzystane w analizie: [REDACTED]
35. Park KT, Perez F, Tsai R, Honkanen A, Bass D, Garber A. Cost-effectiveness analysis of adjunct VSL#3 therapy versus standard medical therapy in pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Nov;53(5):489-96. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182293a5e.
36. Peneau A, Savoye G, Turck D, Dauchet L, Fumery M, Salleron J, Lerebours E, Ligier K, Vasseur F, Dupas JL, Mouterde O, Spycykerelle C, Djeddi D, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, Gower-Rousseau C. Mortality and cancer in pediatric-onset inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2013 Oct;108(10):1647-53. doi: 10.1038/ajg.2013.242. Epub 2013 Aug 13.

37. Piłuch-Zdanowska A., Banaszekiewicz A., Dziekiewicz M., Łazowska-Przeorek I., Gawrońska A., Kowalska-Duplaga K., Iwańczak B., Klincewicz B., Grzybowski-Chlebowczyk U., Walkowiak J., Albrechta P. Overweight and obesity in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Adv Med Sci.* 2015 Aug 8; 61(1):28-31. doi: 10.1016/j.advms.2015.07.004. [Epub ahead of print].
38. Projekt programu lekowego: „LECZENIE PACJENTÓW Z WRZODZIEJĄCYM ZAPALENIEM JELITA GRUBEGO (WZJG) (ICD-10 K51)” dostarczony przez firmę Zlecającą (EG/S).
39. Puneekar YS, Hawkins N. Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis. *European Journal of Health Economics* 2010;11(1):67-76.
40. Radwan P., Radwan K., Skrzydło-Radomańska B. Leczenie ciężkich rzutów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. *Gastroenterologia Polska* 2013; 20 (1).
41. Rintala RJ, Lindahl HG. Proctocolectomy and J-pouch ileo-anal anastomosis in children. *J Pediatr Surg.* 2002 Jan;37(1):66-70.
42. 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. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
43. Sako M, Kimura H, Arai K, Koganei K, Kito F, Sugita A, Fukushima T. Restorative proctocolectomy for pediatric patients with ulcerative colitis. *Surg Today.* 2006;36(2):162-5.
44. Sandhu BK, Feli JM, Beattie RM, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in children in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Feb;50 Suppl 1:S1-13. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181c92c53.
45. Schaulfer C, Lerer T, Campbell B, Weiss R, Cohen J, Sayej W, Hyams J. Preoperative immunosuppression is not associated with increased postoperative complications following colectomy in children with colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Oct;55(4):421-4.
46. Soon IS, deBruyn JC, Hubbard J, Wrobel I, Sauve R, Sigalet DL, Kaplan GG. Rising post-colectomy complications in children with ulcerative colitis despite stable colectomy rates in United States. *J Crohns Colitis.* 2014 Nov;8(11):1417-26. doi: 10.1016/j.crohns.2014.05.002. Epub 2014 Jun 13.
47. Tengs TO, Wallace A. One thousand health-related quality-of-life estimates. *Med Care* 2000; 38:583-637.
48. Turner D, Griffiths AM, Veerman G, Johans J, Damaraju L, Blank M, Hyams J. Endoscopic and clinical variables that predict sustained remission in children with ulcerative colitis treated with infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Nov;11(11):1460-5. doi: 10.1016/j.cgh.2013.04.049. Epub 2013 May 11.
49. Turner D, Levine A, Escher JC, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Sep;55(3):340-61.
50. Turner D, Mack D, Leleiko N, Walters TD, Uusoue K, Leach ST, Day AS, Crandall W, Silverberg MS, Markowitz J, Otley AR, Keijo D, Mamula P, Kugathasan S, Hyams J, Griffiths AM. Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. *Gastroenterology.* 2010 Jun; 138(7):2282-91. doi: 10.1053/j.gastro.2010.02.047. Epub 2010 Feb 26.
51. Turner D, Travis SP, Griffiths AM, et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *American Journal of Gastroenterology* 2011; 106:574-88.
52. Uchida K, Araki T, Inoue M, Otake K, Yoshiyama S, Koike Y, Matsushita K, Okita Y, Miki C, Kusunoki M. Poor catch-up growth after proctocolectomy in pediatric patients with ulcerative colitis receiving prolonged steroid therapy. *Pediatric Surgery International* (2010) 26:4 (373-377).
53. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.
54. Yang Z, Wu Q, Wang F, Wu K, Fan D. Meta-analysis: effect of preoperative infliximab use on early postoperative complications in patients with ulcerative colitis undergoing abdominal surgery. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Nov;36(10):922-8.
55. Zakład Ubezpieczeń Społecznych, ZUS. Departament Statystyki i Prognoz Aktuariałnych. Absencja chorobowa w 2014 roku: <http://www.zus.pl/files/Absencja%20chorobowa%20w%202014%20roku.pdf>

56. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)”).
57. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Katalog grup”).
58. Załącznik nr 1a do Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna („Katalog zakresów świadczeń w poradniach specjalistycznych”).
59. Załącznik nr 2 do Zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych”).
60. Załącznik nr 5a do Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna („Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych”).
61. Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
62. Załącznik nr 8 do Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Charakterystyka JGP”).
63. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

19. Wkład pracy

Lista osób zaangażowanych w tworzenie opracowania	
[REDACTED]	Analiza ekonomiczna
[REDACTED]	Analiza ekonomiczna
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	Konsultacje merytoryczne dotyczące praktyki leczenia WZJG w Polsce.

Data zakończenia analizy: 30.09.2015 r.