



IGNORANTIA NOCET

Modulen[®] IBD (dietetyczny środek spożywczy
specjalnego przeznaczenia medycznego)
w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku
życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Nestle Polska S.A.

Warszawa, 6 czerwca 2015

Osoby do kontaktu:

[Redacted contact information]

[Redacted contact information]

W dniu 6 czerwca 2016 r. analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.145.4.2016.DD z dnia 16 maja 2016 r. Pierwotnie analiza została zakończona 24 listopada 2015 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDACTED]



Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Nestle Polska S.A., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	8
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	14
2. Strategia analityczna.....	15
3. Perspektywa	15
4. Horyzont czasowy	16
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	17
5.1. Skuteczność kliniczna	17
5.2. Profil bezpieczeństwa	18
5.3. Jakość życia w populacji docelowej.....	18
6. Technika analityczna.....	21
7. Analiza kosztów.....	22
7.1. Koszt leków.....	23
7.1.1. Dawkowanie preparatu Modulen® IBD.....	23
7.1.2. Koszt preparatu Modulen® IBD.....	24
7.2. Koszt leczenia w warunkach szpitalnych	25
7.3. Koszt leczenia w warunkach domowych	26
7.4. Koszty wizyty specjalistycznej	27
7.5. Koszty monitorowania	27
7.6. Koszty diagnostyki	29

7.7. Całkowity koszt różniący	29
8. Modelowanie.....	30
8.1. Struktura modelu.....	30
8.2. Założenia i dane wejściowe.....	33
8.3. Dyskontowanie.....	34
8.4. Walidacja modelu.....	34
9. Wyniki analizy.....	34
9.1. Analiza minimalizacji kosztów	34
9.2. Analiza CUR	36
9.3. Zestawianie kosztów i konsekwencji	37
10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	39
10.1. Analiza wartości skrajnych i alternatywnych	39
11. Analiza progowa.....	45
11.1. Analiza minimalizacji kosztów	45
11.2. Analiza CUR	50
12. Ograniczenia i założenia	50
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	52
14. Dyskusja	52
15. Załączniki.....	55
15.1. 	55
	56

██████████	60
██████████	64
██████████	68
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	72
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	72
15.2.2. Strategia wyszukiwania	73
15.2.3. Selekcja badań.....	74
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	75
15.3. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	75
15.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	75
15.3.2. Strategia wyszukiwania	76
15.3.3. Selekcja badań.....	77
15.3.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	79
15.3.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	79
15.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.....	81
15.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	81
16. Spis tabel	85
17. Spis rysunków	88

18. Bibliografia..... 89

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AW	analiza wrażliwości
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CDAI	ang. <i>Crohn's Disease Activity Index</i> – skala oceny aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChLC	Choroba Leśniowskiego-Crohna
CMA	ang. <i>cost minimization analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów użyteczności
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
IS	istotność statystyczna
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MOD	Modulen® IBD
MZ	Minister Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PCDAI	ang. <i>Pediatric Crohn's Disease Activity Index</i> – pediatryczna skala oceny aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
■	■
WŹD	wyłączne żywienie dojelitowe

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce dietetycznego środka spożywczo specjalnego przeznaczenia medycznego Modulen® IBD w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* (lista A2 - środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę) w kategorii dostępności refundacyjnej: lek wydawany za odpłatnością ryczałtową.

METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) [REDACTED]

W analizie preparat Modulen® IBD (dieta doustna) porównano z komparatorem, wybranym zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), tj. z wyłącznym żywieniem dojelitowym w warunkach szpitalnych lub domowych (dieta podawana przez zgłębnik).

Z uwagi na brak statystycznie istotnych różnic w skuteczności pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorem (stwierdzony na podstawie zestawienia wyników dla odpowiednich interwencji w badaniu *Berni Canani 2006*) analizę przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost-minimization analysis*). Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Dodatkowo z uwagi zajścia okoliczności, o których mowa w art. 13. ust. 3. *Ustawy o refundacji* tj. analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości dietetycznego środka spożywczo specjalnego przeznaczenia medycznego nad opcjonalnymi technologiami medycznymi oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych

porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie ekonomicznej oszacowano współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. oszacowano koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnej. Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* oraz *Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych* (zwanych dalej *Wytycznymi AOTM*) dodatkowo opracowano analizę kosztów - konsekwencji.

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Odnaleziono badanie *Berni Canani 2006*, w którym przedstawiono zestawienie wyników dotyczących skuteczności diety doustnej (Modulen® IBD) oraz diet stosowanych z zastosowaniem sondy nosowo-żołądkowej (zgiębnik).

W celu wyznaczenia kosztów inkrementalnych i współczynników kosztów-efektywności (CUR) opracowano model deterministyczny odzwierciedlający koszty ponoszone przez system opieki zdrowotnej oraz przez chorego związane z podjęciem leczenia z zastosowaniem technologii wnioskowanej i komparatora. W modelu uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia.

W celu zweryfikowania aktualnej praktyki klinicznej w Polsce przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych¹ w leczeniu chorych ChLC (Choroba Leśniowskiego-Crohna). Wyniki badania zostały zaprezentowane w załączniku (Rozdział 15.1). Dane niezbędne do określenia zużycia zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego chorego (tj. średni koszt leczenia chorych) oszacowano na podstawie danych uzyskanych



w drodze badania ankietowego ekspertów klinicznych. Informacje na temat dziennego zapotrzebowania energetycznego dzieci i młodzieży zaczerpnięto z publikacji Instytutu Żywności i Żywienia, a zawartość składników preparatu Modulen® IBD określono na podstawie treści ulotki dołączanej do opakowania. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową opakowania preparatu Modulen® IBD uzyskano od Podmiotu odpowiedzialnego.



W analizie w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów tj. koszty bezpośrednie medyczne (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących).

W analizie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz w analizie dotyczącej perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

1. koszt MOD, 2. koszty podania diety w warunkach szpitalnych, 3. koszty podania diety w warunkach domowych, 4. koszt wizyty w ramach której następuje przepisanie preparatu MOD, 5. koszt monitorowania, 6. koszt diagnostyki.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

Z uwagi na krótki i nieprzekraczający jednego roku horyzont czasowy (8 tygodni) zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* w analizie nie uwzględniono dyskontowania kosztów oraz wyników zdrowotnych.

WYNIKI

[Redacted content]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie preparatu Modulen® IBD w indukcji remisji czynnej choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia

zamiast komparatora ██████████ co wynika z różnic w kosztach technologii, jak również z doustnej formy podania MOD, która w przeciwieństwie do diet przemysłowych podawanych w warunkach szpitalnych i domowych nie wymaga użycia sondy nosowo-żołądkowej.

Finansowanie preparatu Modulen® IBD u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży od 5. roku życia. Ponadto, finansowanie preparatu wpłynie znacznie na komfort chorego związany z brakiem potrzeby zakładania sondy nosowo-żołądkowej oraz z koniecznością przebywania w szpitalu, gdy leczenie odbywa się w ramach hospitalizacji.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Modulen® IBD w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna w ramach *Wykazu leków refundowanych* (lista A2 - środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę), w kategorii dostępności refundacyjnej lek wydawany za odpłatnością ryczałtową.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊗ dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna.

Interwencja:

- ⊗ Modulen® IBD (MOD).

Komparator:

- ⊗ Żywnienie dojelitowe w warunkach szpitalnych,
- ⊗ Żywnienie dojelitowe w warunkach domowych (w analizie ekonomicznej w procesie modelowania wykorzystano komparator mieszany, tzn. uśredniono koszty związane z zastosowaniem technologii).

Wyniki:

- ⊗ koszty związane z zastosowaniem analizowanych technologii medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊗ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊗ lata życia skorygowane o jakość (QALY²).

² ang. *Quality-adjusted life years*

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia [12].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [12].

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono zestawienie wyników dotyczących skuteczności dla preparatu Modulen® IBD oraz dla diet przemysłowych ogółem podawanych przez zgłębnik i stosowanych w Polsce obecnie w warunkach szpitalnych i w leczeniu domowym chorych z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna. Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [12] oraz w przypadku analizy CUR na badaniach, które posłużyły do mapowania jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o opracowany model zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań (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)*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki*

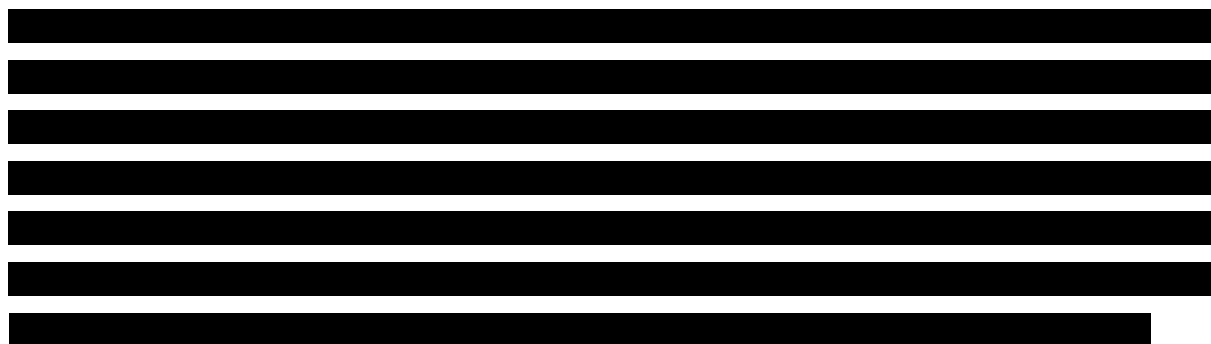
zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [18])

- oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [16].

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 16].

W związku z brakiem statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi technologiami oraz faktem, że w chwili obecnej nie istnieje alternatywna terapia dla stosowania dietetycznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego w analizowanych populacjach przyjęto horyzont czasowy o długości 8 tygodni, czyli horyzont odpowiadający długości jednej terapii produktem Modulen® IBD oraz dietami przemysłowymi stosowanymi w ramach leczenia szpitalnego (lub leczenia szpitalnego łączonego z leczeniem w warunkach domowych).



Należy podkreślić, że zgodnie z informacjami i wynikami opublikowanymi w badaniu *Berni Canani* 2006 wszyscy chorzy biorący udział w tym 8-tygodniowym badaniu uzyskali remisję (wynik w skali PCDAI poniżej 10 punktów) jeszcze przed jego zakończeniem, a więc przed upływem 8 tygodni. Na podstawie zestawienia wyników wnioskować można o braku statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi terapiami (MOD i WŹD), co więcej, można przypuszczać, że brak różnic pomiędzy technologiami w okresie terapii mającej na celu wywołanie remisji jest obecny również w czasie leczenia zaostrzeń choroby lub jej nawrotów.

Dodatkowo, w badaniu nie zawarto informacji, po jakim czasie choroba powraca, a więc najprawdopodobniej stosowana dieta i jej rodzaj nie mają wpływu na długość okresu remisji (w badaniu przedstawiono wykres krzywych Kaplana-Meiera dla opisywanych terapii, krzywe dla MOD i WŻD pokrywają się aż do około 10 miesiąca, autorzy nie przedstawili jednakże wyników formalnej analizy statystycznej takiej jak np. test wykrywający różnice w porównywanych funkcjach dożycia). Tym samym można przypuszczać, że zmiana diety nie wpłynie na dalszy rozwój choroby.

Dodatkowo niniejsza analiza [REDAKTOWANE] opiera się na dowodach naukowych z badania klinicznego *Berni Canani 2006* a nie na ekstrapolowanych wynikach, które zawsze wiążą się z ograniczeniami analizy. Warto zaznaczyć również, iż niniejsza analiza ma na celu jedynie zmianę sposobu refundacji diet.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Skuteczność preparatu Modulen® IBD w porównaniu z preparatem Neocate® została oceniona na podstawie badania *Berni Canani 2006*, po 2, 4 i/lub 8 tygodniach leczenia dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ wynik w skali PCDAI po 2, 4 i 8 tygodniach leczenia oraz jego zmiana względem wartości początkowych;
- ⊗ wynik w skali endoskopowej i wynik w skali histologicznej po 8 tyg. leczenia oraz ich zmiana względem wartości początkowych;
- ⊗ stężenie parametrów biochemicznych (stężenie żelaza i albumin w surowicy) po 8 tyg. oraz ich zmiana względem wartości początkowych;
- ⊗ zmiana wzrostu względem wartości początkowych.

W badaniu zarówno w ramieniu preparatu MOD, jak i w ramieniu diet przemysłowych ogółem podawanych przez zgłębnik osiągnięto remisję u chorych, która definiowana była jako spadek wartości wskaźnika PCDAI poniżej 10.

Na podstawie badania *Berni Canani 2006*, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między grupą chorych przyjmujących preparat Modulen® IBD, a grupą chorych przyjmujących

preparat Neocate® w odniesieniu do średnich wyników w skali PCDAI, zarówno po 2, 4 oraz po 8 tygodniach terapii. W obu przedstawionych grupach średni wynik w skali PCDAI na zakończenie badania wynosił <4 punktów, co świadczy o uzyskaniu remisji w analizowanych grupach chorych (wynik w skali PCDAI<10 punktów).

Należy jednak zwrócić uwagę, iż wyniki w skali PCDAI zostały przedstawione wyłącznie na wykresie. W związku z niską jakością wykresu, nie było możliwe precyzyjne odczytanie średniej i SD (ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe) dla analizowanych wyników, przez co przedstawione w raporcie wyniki są obarczone dużym ryzykiem ich niedoszacowania lub przeszacowania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 1.
Wynik w skali PCDAI

Badanie	OBS	Punkt końcowy	MOD		NEO		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
Berni Canani 2006	2 tyg.	Wynik w skali PCDAI	15,7 (6,77)	12	15,7 (6,76)	12	0,00 (-5,41; 5,41)	NIE
	4 tyg.		7,7 (5,06)		9,8 (3,02)		-2,10 (-5,43; 1,23)	NIE
	8 tyg.		3,7 (3,43)		3,9 (5,05)		-0,20 (-3,65; 3,25)	NIE
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

* dane odczytane z wykresu

5.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* [12] nie wykazała istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy badaną technologią a komparatorem. Na tej podstawie założono, że MOD i komparatory mają porównywalny profil bezpieczeństwa w analizowanym wskazaniu.

5.3. Jakość życia w populacji docelowej

Z uwagi na wykazanie braku statystycznie istotnych różnic w skuteczności porównywanych technologii analiza przeprowadzona została za pomocą techniki minimalizacji kosztów. W związku z powyższym przy braku różnic w efektywności klinicznej omawianych technologii medycznych nie ma konieczności przeprowadzenia przeglądu systematycznego do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu. Jednakże w związku z wykonaną

dodatkowo analizą kosztów użyteczności (CUR, ang. *incremental cost-utility ratio*) (tj. oszacowaniem kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnej) istotne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

W ramach przeglądu systematycznego badań oceniających jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu (tj. czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna) nie odnaleziono żadnych publikacji, w których raportowano jakość życia mierzoną standardowym kwestionariuszem EQ-5D w odniesieniu do punktu końcowego, na podstawie którego stwierdzono brak statystycznie istotnych różnic w skuteczności (odnaleziono jedynie dwa badania w których przedstawiono zależności pomiędzy wartościami PCDAI a jakością życia na wykresach i w skalach IMPACT II oraz IMPACT III, które nie są zgodne ze standardowym kwestionariuszem EQ-5D, z tego względu do analizy nie włączono wyników odnalezionych w przeglądzie systematycznym badań dotyczących jakości życia chorych w omawianym wskazaniu). Wartości jakości życia odniesione do wyników w skali PCDAI pozwoliłyby na włączenie informacji o średniej jakości życia w zależności od stanu chorego w analizowanym horyzoncie czasowym, umożliwiając odzwierciedlenie spadku wyniku w skali PCDAI w analizowanym horyzoncie czasowym (porównując wartości baseline z wartościami raportowanymi po zakończeniu leczenia). Wspomnianych danych nie odnaleziono także w niesystematycznym przeglądzie badań w wyszukiwarce Pubmed dla zapytań wiążących typowe deskryptory jakości życia ze skalą PCDAI.

W związku z tym zastosowano strategię niesystematycznego przeglądu badań w celu odszukania publikacji, w których raportowano związek pomiędzy skalą PCDAI a skalą CDAI. Odszukanie publikacji, w której autorzy zawarli dane tego typu umożliwiło tym samym określenie funkcji mapującej wartości PCDAI na wartości CDAI, które następnie można przełożyć na wartość jakości życia EQ-5D (odnaleziono publikację, w której dla konkretnych wartości jakości życia podano odpowiadające im wartości wyniku w skali CDAI).

W tak określonym przeglądzie odnaleziono publikację *Ludvigsson 2004* [11], w której dla wartości wyniku PCDAI przedstawiono odpowiadające im wartości w skali CDAI. W poniższej tabeli zawarto dokładne dane zaczerpnięte ze wspomnianego badania.

Tabela 2.
Mapowanie wartości PCDAI na podstawie wskaźnika CDAI (na podstawie *Ludvigsson 2004*)

	PCDAI	CDAI
Wartości z <i>Ludvigsson 2004</i>	37,5	272
	35,7	257

Na podstawie powyższych danych zbudowano prosty model regresji liniowej, w którym zmienną objaśnianą jest wynik w skali CDAI, a zmienną zależną wynik w skali PCDAI. Dla tak określonej prostej współczynnik kierunkowy przy zmiennej PCDAI wyniósł 7,23 (odgórnie założono, że wartość wyrazu wolnego będzie wynosić 0 z uwagi na fakt, że do estymacji użyto jedynie dwie obserwacje, dodatkowo wartości CDAI nie mogą być ujemne).

W celu otrzymania wartości użyteczności EQ-5D posłużono się zależnością funkcyjną zaprezentowaną w badaniu *Buxton 2007* [4]. Autorzy badania przedstawili prostą zależność liniową pomiędzy wartością użyteczności EQ-5D (zmienna zależna) a wskaźnikiem CDAI, w której parametr przy zmiennej CDAI wyniósł 0,9168, natomiast wartość wyrazu wolnego wyniosła -0,0012. W poniższej tabeli zawarto informacje dotyczące wartości zmapowanej jakości życia w skali EQ-5D w odniesieniu dla konkretnych wartości wyniku w skali PCDAI (oraz CDAI).

Tabela 3.
Wartości CDAI odpowiadające wartościom PCDAI z badania *Berni Canani 2006* oraz wartości użyteczności EQ-5D przypisane odpowiednim stanom

	PCDAI*	CDAI	EQ-5D
Baseline	31,2	225	0,6462
Tydzień 2.	15,7	113	0,7806
Tydzień 4.	8,75	63	0,8409
Tydzień 8. (EoT)	3,8	27	0,8838

*z uwagi na brak statystycznie istotnych różnic w skuteczności pomiędzy porównywanymi technologiami medycznymi przedstawione w tabeli wyniki w skali PCDAI w badaniu *Berni Canani 2006* są wynikami uśrednionymi dla diety doustnej (MOD) oraz dla diet przemysłowych ogółem

6. Technika analityczna

Z uwagi na brak wykazania istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów**.

Takie podejście analityczne należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* odnaleziono retrospektywne badanie kliniczne *Berni Canani 2006*, (bezpośrednio porównujące skuteczność preparatu Modulen® IBD z dostępną w Polsce dietą przemysłową Neocate® w populacji docelowej) na podstawie którego wykazano brak różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dowodzące ponadto skuteczności technologii wnioskowanej w uwzględnianym wskazaniu. Na podstawie tego badania możliwe jest porównanie technologii wnioskowanej z refundowanym komparatorem.

Dodatkowo z uwagi na zajście okoliczności, o których mowa w art. 13. ust. 3. *Ustawy o refundacji* tj. analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie ekonomicznej oszacowano **współczynniki kosztów-użyteczności** (CUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. oszacowano koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnej. Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ 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 oraz *Wytycznymi AOTM* [1], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

7. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

W analizie ekonomicznej rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie najistotniejszych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych: koszt preparatu Modulen® IBD, koszt (wstępnej) hospitalizacji chorych, koszt leczenia w ramach wyłącznego żywienia dojelitowego w hospitalizacji oraz w warunkach domowych, koszt wizyty w ramach której następuje przepisanie preparatu MOD (chorzy nawrotowi nie wymagający wstępnej hospitalizacji), koszt monitorowania oraz koszt diagnostyki.

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia, która określona została na podstawie odpowiedzi udzielonych przez ekspertów klinicznych w ramach przeprowadzonego badania ankietowego, w analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszty preparatu Modulen® IBD;
- ⊗ koszty (wstępnej) hospitalizacji chorych;
- ⊗ koszty WŹD w ramach hospitalizacji i w warunkach domowych;
- ⊗ koszt wizyty w ramach której następuje przepisanie preparatu MOD;
- ⊗ koszt monitorowania;
- ⊗ koszt diagnostyki.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne, a więc koszty charakterystyczne tylko dla jednej z porównywanych technologii medycznych jak również koszty nieróżniące – koszt diagnostyki.

7.1. Koszt leków

7.1.1. Dawkowanie preparatu Modulen® IBD

MODULEN® IBD

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki dziennej preparatu Modulen® IBD. Ponieważ produkt ten podawany jest w ramach wyłącznego żywienia dojelitowego, dawka dzienna powinna zostać określona na podstawie dziennego zapotrzebowania energetycznego, które różni się w zależności od płci i wieku chorego. W analizie przyjęto dawkowanie dla chorych w wieku odpowiadającemu średniemu wiekowi chorych w badaniu *Berni Canani 2006* [3] (11,5 w ramieniu MOD oraz 12,1 w ramieniu diet przemysłowych ogółem, w obliczeniach uwzględniono średnią ze wspomnianych wartości, czyli w zaokrągleniu 12 lat).

Dzienne zapotrzebowanie energetyczne w kcal dla chłopców i dziewcząt w wieku 12 lat z niską aktywnością fizyczną (założono, że chorzy z aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna nie są aktywni fizycznie) określono na podstawie publikacji *Jarosz 2012* [10]. Zapotrzebowanie dzienne dla chłopców i dziewcząt w tym wieku wynosi odpowiednio 2 050 kcal i 1 800 kcal dziennie. W analizie wykorzystano średnią z tych wartości 1 925 kcal.

Na podstawie ulotki dołączonej do produktu leczniczego Modulen® IBD [5] można stwierdzić, że jedna puszka preparatu (400 g proszku) jest w stanie zaspokoić zapotrzebowanie energetyczne chorego do poziomu 2 000 kcal, a więc wynosi niewiele więcej niż średnia dawka wynikająca z uśrednionej charakterystyki chorego. Dlatego postanowiono przyjąć, że dziennie chory leczony preparatem Modulen® IBD zużywać będzie jedną puszkę produktu (400 g proszku).

Tabela 4.
Dawkowanie MOD uwzględnione w analizie

Nazwa preparatu	Jednorazowa dawka leku (g)	Dawka tygodniowa (g)
Modulen® IBD	400	2 800

7.1.2. Koszt preparatu Modulen® IBD

Obecnie preparat Modulen® IBD nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania produktu w leczeniu aktywnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci powyżej 5. roku życia w ramach *Wykazu leków refundowanych – listy A2 środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnych w aptece*. W analizie uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 15.4. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany na receptę za odpłatnością ryczałtową [17].

[REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (Tabela 5.).

[REDACTED]

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

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na dawkę oraz w cyklu (zgodnym z cyklem tygodniowym zastosowanym w procesie modelowania). Wartości wskazano w poniższej tabeli.

[REDACTED]

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

7.2. Koszt leczenia w warunkach szpitalnych

[Redacted content]

Hospitalizacja wstępna (oraz ewentualna hospitalizacja związana z pobytem w szpitalu przez cały okres leczenia) rozliczana jest w ramach grupy JGP F58 *Choroby zapalne jelit*. [Redacted]

[Redacted content]

[Redacted] Podczas pobytu w szpitalu do kosztów grupy JGP F58 doliczany jest koszt żywienia dojelitowego (za osobodzień) – rozliczenie świadczenia możliwe jest na podstawie tzw. katalogu do sumowania.

Koszt hospitalizacji chorego w ramach grupy JGP F58 *Choroby zapalne jelit* określony został na podstawie Załącznika nr 1 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. oraz Załącznika nr 3 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. [19, 20]. Całkowity koszt hospitalizacji wstępnej [Redacted] oraz koszt hospitalizacji związanej z pobytem chorego w szpitalu przez cały okres leczenia określony został w poniższych tabelach.

Tabela 7.
Koszt hospitalizacji wstępnej, brany pod uwagę w analizie (PLN)

Nazwa świadczenia	Kod produktu	Wartość punktowa	Wartość punktowa za osobodzień	Wycena punktu (PLN)	Liczba dni finansowana grupą	Koszt hospitalizacji
F58 Choroby zapalne jelit	5.51.01.0014022	80	4	52	29	4 160,00
Żywnienie dojelitowe (za osobodzień)	5.53.01.0000006	2	-	52	7	728,00
						4 888,00

Wyżej przedstawiono koszt wstępnej hospitalizacji () a poniżej w całym okresie leczenia.

Tabela 8.
Koszt hospitalizacji w całym okresie leczenia, brany pod uwagę w analizie (PLN)

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość punktowa za osobodzień	Wycena punktu (PLN)	Liczba dni finansowana grupą	Liczba dni finansowana wg osobodnia	Koszt za terapię (PLN)
F58 Choroby zapalne jelit	80	4	52,00	29	27	9 776,00 zł
Żywnienie dojelitowe (za osobodzień)	2	-	52,00	-	56	5 824,00 zł
						15 600,00 zł

7.3. Koszt leczenia w warunkach domowych

Chory może zostać zaklasyfikowany do leczenia z zastosowaniem wyłącznego żywienia dojelitowego (przez zgłębnik) w warunkach domowych po wstępnej hospitalizacji (). Świadczenie to rozliczane jest według wartości punktowych i kosztów określonych w ramach katalogu zakresu świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie [21]. Wycenę punktową świadczenia określono na podstawie *Informatora o umowach NFZ* [9]. Z każdego oddziału NFZ wybrano losowo po trzech świadczeniodawców i zapisano sumaryczną liczbę kontraktu oraz kwotę kontraktu. Na tej podstawie wyznaczono średni koszt tego produktu.

Tabela 9.
Koszt leczenia w warunkach domowych (PLN)

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa za osobodzień	Wycena punktu (średnia)	Koszt dzienny	Liczba dni finansowania	Koszt za terapię (PLN)
Żywnienie dojelitowe w warunkach domowych	5.10.00.0000050	8	10,81	86,50	49	4 238,26

7.4. Koszty wizyty specjalistycznej

Jako koszt wizyty specjalistycznej uwzględniono wycenę świadczenia specjalistycznego 2 typu [22]. Przyjęto wycenę punktu równą 9 PLN [9]. W tabeli poniżej zamieszczono wycenę uwzględnionego świadczenia.

Tabela 10.
Koszt wizyty specjalistycznej (PLN)

Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych / pakietu świadczeń /dedykowanego pakietu świadczeń	Wartość punktowa	Koszt punktu (PLN)	Średni koszt wizyty specjalistycznej (PLN)
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	9	63,00

7.5. Koszty monitorowania

Badania uwzględnione w ramach tego monitorowania przeprowadzane będą na zakończenie terapii (weryfikacja czy chory uzyskał odpowiedź na

leczenie, czy też remisję). Przyjęto, iż badania wykonane w ramach monitorowania rozliczane będą w ramach *świadczenia specjalistycznego 2 typu* [22]. Przyjęto wycenę punktu równą 9 PLN [9]. W tabeli poniżej zamieszczono wycenę uwzględnionego świadczenia. Badania wykonywane w celu monitorowania choroby określono na podstawie publikacji *Standardy żywienia pozajelitowego i dojelitowego 2005* [14].

Tabela 11.
Koszt monitorowania (PLN)

Badanie	Wycena punktowa	Wartość punktu	Koszt (PLN)
Sód (Na)			
Potas (K)			
Wapń całkowity (Ca)			
Magnez całkowity (Mg)			
Chlorek (Cl)			
Glukoza			
Białko całkowite			
Albumin			
Mocznik			
Kreatynina			
Triglicerydy	7	9	63,00
Cholesterol całkowity			
Bilirubina całkowita			
Aminotransferaza asparaginianowa (AST)			
Aminotransferaza alaninowa (ALT, GPT)			
Fosfataza alkaliczna (ALP)			
Gamma glutamylotranspeptydaza (GGTP)			
Morfologia krwi 8-parametrowa			
Czas protrombinowy (PT)			
Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) (czas kaolinowo-kefalinowy)			
Białko C-reaktywne (CRP)			

7.6. Koszty diagnostyki

Koszty diagnostyki uznano za nieróżniące zaliczając je do kosztów wspólnych technologii wnioskowanej i komparatora. Występują one bowiem w obu rozważanych w niniejszej analizie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W poniższej tabeli podsumowano informacje o odsetkach chorych, które posłużyły do uśrednienia kosztów naliczanych w każdym z podokresów sześciotygodniowego leczenia (cykl w modelowaniu ekonomicznym wynosi tym samym 1 tydzień).

Tabela 14.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

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

W związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (analiza CUR) w modelu uwzględniono jakość życia opisaną w rozdziale 5.3. Ze względu na brak różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną w obu ramionach uwzględniono takie same efekty.

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

8.3. Dyskontowanie

Zgodnie z *Wytocznymi AOTM* w analizie podstawowej nie uwzględniono dyskonta kosztów ani dyskonta wyników zdrowotnych ze względu na długość horyzontu czasowego przyjętego w analizie, która nie przekracza 1 roku [1].

8.4. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Nie odnaleziono jednak publikacji, które spełniają kryterium włączenia.

9. Wyniki analizy

9.1. Analiza minimalizacji kosztów

W przypadku analizy minimalizacji kosztów brano pod uwagę całkowite koszty różniące leczenia preparatem Modulen® IBD oraz całkowite koszty terapii z użyciem komparatora.

Podsumowanie kosztów dla analizowanych technologii medycznych (w tym podsumowanie kosztów inkrementalnych stanowiących wynik analizy CMA) przedstawiono w poniższej tabeli.

Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej ██████████ ██████████

Tabela 16.
Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu

	██████████	██████████
██████████	██████████	
██████████	██████████	
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	
██████████	██████████	
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	
██████████	██████████	
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

[Redacted text block]

Wnioskowanie dla perspektywy wspólnej jest analogiczne.

9.3. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości. Ze względu na brak różnic w skuteczności pomiędzy wnioskowaną technologią a komparatorem nie określono zakresów zmienności dla efektów zdrowotnych.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu [Redacted] dla obu perspektyw analizy.

Tabela 19.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią opcjonalną

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

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

10.1. Analiza wartości skrajnych i alternatywnych

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze. Dla jednego z parametrów (długość horyzontu czasowego) wykorzystano wartość alternatywną w badaniu wrażliwości parametru.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

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

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy minimalizacji kosztów, [REDACTED] dla obu perspektyw, zebrano w poniższych tabelach.

	Koszt całkowity		Koszt jednostkowy		Koszt całkowity
	zł	zł	zł	zł	
1. Koszt całkowity	zł	zł	zł	zł	zł
2. Koszt jednostkowy	zł	zł	zł	zł	zł
3. Koszt całkowity	zł	zł	zł	zł	zł
4. Koszt jednostkowy	zł	zł	zł	zł	zł
5. Koszt całkowity	zł	zł	zł	zł	zł
6. Koszt jednostkowy	zł	zł	zł	zł	zł
7. Koszt całkowity	zł	zł	zł	zł	zł
8. Koszt jednostkowy	zł	zł	zł	zł	zł
9. Koszt całkowity	zł	zł	zł	zł	zł
10. Koszt jednostkowy	zł	zł	zł	zł	zł



11. Analiza progowa

11.1. Analiza minimalizacji kosztów

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [16] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25.

Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej

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

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy kosztów-użyteczności w przypadku porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem.

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 10.

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

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

11.2. Analiza CUR

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [16] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której współczynnik CUR wnioskowanej technologii medycznej nie jest wyższy od współczynnika CUR komparatora.

Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.
Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej

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

12. Ograniczenia i założenia

W *Analizie klinicznej* nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy skutecznością kliniczną MOD i komparatora. Wniosek ten oparto na badaniu retrospektywnym *Berni Canani 2006* [3] bezpośrednio porównującym preparat Modulen® IBD i wybrany komparator (inne diety dostępne w Polsce i stosowane w ramach żywienia wyłącznego). Badanie powyższe wykorzystano w procesie modelowania w niniejszej analizie (obecność stanu zapalnego mierzona w skali PCDAI). Należy podkreślić, iż w badaniu *Berni Canani 2006* wynik dla porównywanych interwencji dotyczący aktywności choroby (wynik w skali PCDAI) został przedstawiony wyłącznie na wykresie. W związku z niską jakością wykresu, nie było możliwe precyzyjne odczytanie średniej i SD dla analizowanych wyników, przez co przedstawione w raporcie wyniki są obciążone ryzykiem ich niedoszacowania lub przeszacowania. Ponadto, w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego dla wymienionych opcji terapeutycznych. Odnaleziono jedynie badania jednoramienne dla interwencji badanej i komparatorów, częściowo retrospektywne, o zróżnicowanych liczebnościach populacji, co obniża ich wiarygodność, jednak w analizowanej

populacji nie istnieje wiele dowodów naukowych, dlatego należy przyjąć, że wykorzystano najlepsze dostępne dane.

Należy podkreślić, że zgodnie z informacjami i wynikami opublikowanymi w badaniu *Berni Canani 2006* wszyscy chorzy biorący udział w 8-tygodniowym badaniu uzyskali remisję (wynik w skali PCDAI poniżej 10 punktów) jeszcze przed jego zakończeniem, a więc przed upływem 8 tygodni. Na podstawie zestawienia wyników wnioskować można o braku statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi terapiami (MOD i WŹD), co więcej, można przypuszczać, że brak różnic pomiędzy technologiami w okresie terapii mającej na celu wywołanie remisji jest obecny również w czasie leczenia zaostrzeń choroby lub jej nawrotów.

Przyjęcie parametrów klinicznych (średni wiek, zapotrzebowanie energetyczne pozwalające na określenie dawki dobowej preparatu Modulen® IBD) dla chorych na podstawie badania *Berni Canani 2006* związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce. Zapotrzebowanie energetyczne określono jednak z dużą dokładnością na podstawie publikacji *Jarosz 2012* [10], w której odzwierciedlono polskie warunki żywieniowe i odpowiadające im zapotrzebowanie na kcal dziennie.

W analizie przedstawiono także jakość życia chorych w zależności od wyniku w skali PCDAI, co pozwoliło na obliczenie wskaźników kosztów użyteczności w analizie CUR. Takie podejście możliwe było dzięki opublikowanym w badaniu *Berni Canani 2006* wielkościom PCDAI w zależności od momentu pomiaru (pomiar dokonywane były po 2, 6 i 8 tygodniach terapii). We wspomnianym badaniu autorzy nie publikują jednak informacji o jakości życia chorych, dlatego postanowiono wykorzystać dane wskaźniki PCDAI do mapowania jakości życia w skali EQ-5D. W literaturze nie odnaleziono jednak bezpośredniego związku pomiędzy omawianymi wielkościami, dlatego zastosowano mapowanie pośrednie – najpierw dokonano mapowania wskaźnika pediatrycznego PCDAI na wskaźnik CDAI stosowany do oceny stanu zapalnego u dorosłych chorych, następnie tak zmapowany wynik w skali CDAI przełożono na jakość życia zgodną ze standardem EQ-5D. Należy mieć więc na uwadze, że fakt podwójnego mapowania z pewnością obniża dokładność oszacowań.

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie preparatu Modulen® IBD w porównaniu z wyłącznym żywieniem dojelitowym stosowanym przez sondę w warunkach szpitalnych i/lub domowych [REDACTED] opcję terapeutyczną u dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia z aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna. Różnice w kosztach sprowadzają się przede wszystkim do tego, że preparat ten nie wymaga założenia sondy nosowo-żołądkowej u chorego i może być przyjmowany w postaci wyłącznej diety doustnej, którą chory może przyrządzić samodzielnie w warunkach domowych. Nie istnieje w związku z tym potrzeba długiej i uciążliwej hospitalizacji chorego w całym okresie leczenia związanej z dyskomfortem bycia podłączeniem do zgłębnika.

Finansowanie preparatu Modulen® IBD w populacji dzieci i młodzieży powyżej 5. roku życia u chorych z aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna w ramach *Wykazu leków refundowanych* (lista A2 - środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę) w kategorii dostępności refundacyjnej lek wydawany za odpłatnością ryczałtową przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego. Należy podkreślić, że refundacja preparatu Modulen®, który jest produktem o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie, przede wszystkim przyczyni się do poprawy komfortu chorego, który obecnie niejednokrotnie zmuszony jest do długiej hospitalizacji związanej z podawaniem wyłącznego żywienia dojelitowego przez sondę nosowo-żołądkową. Oczywistym jest fakt, że rozpoczęcie finansowania preparatu ze środków publicznych ułatwi i poprawi sytuację dzieci i młodzieży z aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna.

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTM) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.2. W przeglądzie nie odnaleziono jednak żadnej publikacji, która spełniałaby kryteria włączenia.

Dodatkowo, w analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich

stabilność (w zakresie wyciąganych wniosków co do opłacalności technologii wnioskowanej) w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

[Redacted content]

[Redacted text block]

15. Załączniki

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
+	[REDACTED]
+	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	+	+
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

 [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

⊕

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

15.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dzieci i młodzież powyżej 5. roku życia, z aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna;
- ⊕ **interwencja:** środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowane w Polsce;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 31.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Ostatnie wyszukiwanie: 12 października 2015r.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji.

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR). Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane ze stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 32.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie CEAR Registry wraz z liczbą trafień

odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	Modulen	0

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji.

15.1.3. Selekcja badań

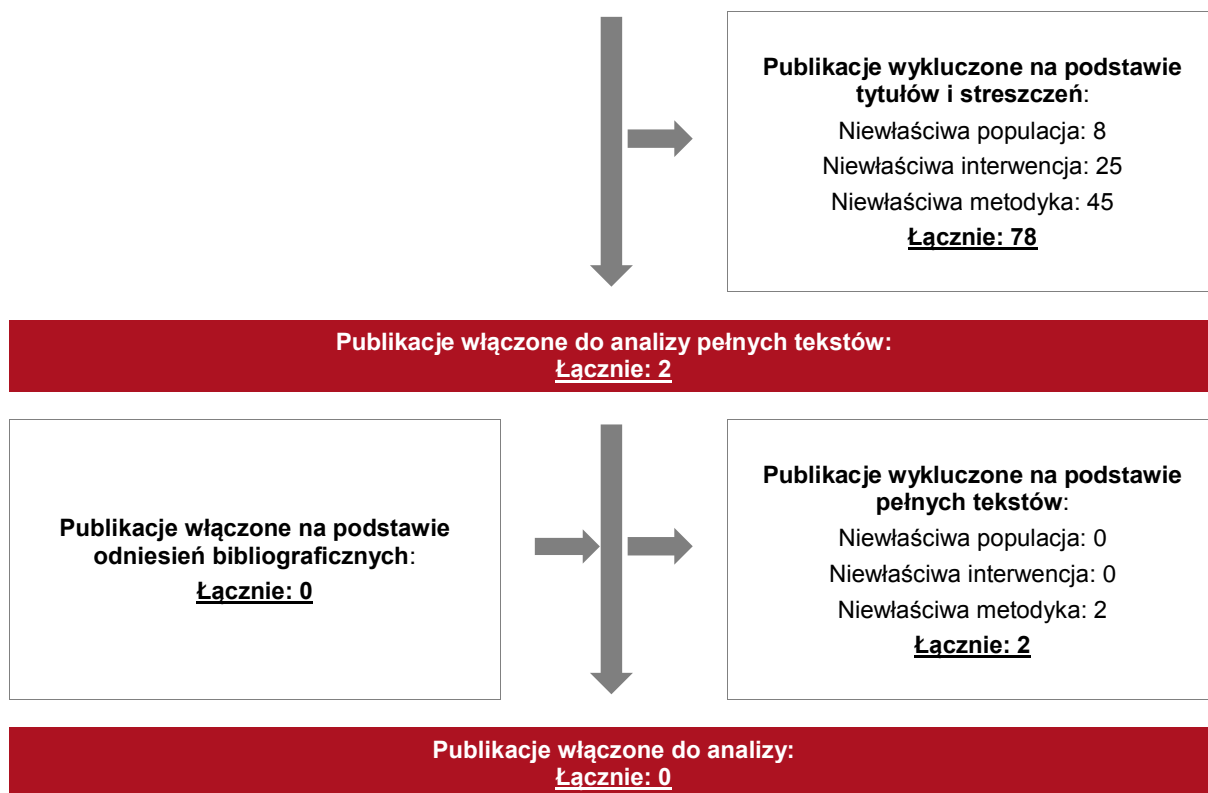
Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 1.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (inne analizy ekonomiczne)





15.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej nie włączono żadnych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania preparatu Modulen® IBD. Zgodnie *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań w sytuacji, gdy nie istnieją opublikowane analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku należy wykonać przegląd w populacji szerszej niż wskazana we wniosku*. Ponieważ preparat Modulen® IBD nie jest stosowany w żadnej innej populacji poza wskazywaną we wniosku (populacja szersza nie istnieje) odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowego przeglądu.

15.2. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie

przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dzieci i młodzież powyżej 5. roku życia, z aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

15.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 33.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień

odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych

Ostatnie wyszukiwanie: 11 października 2015r.

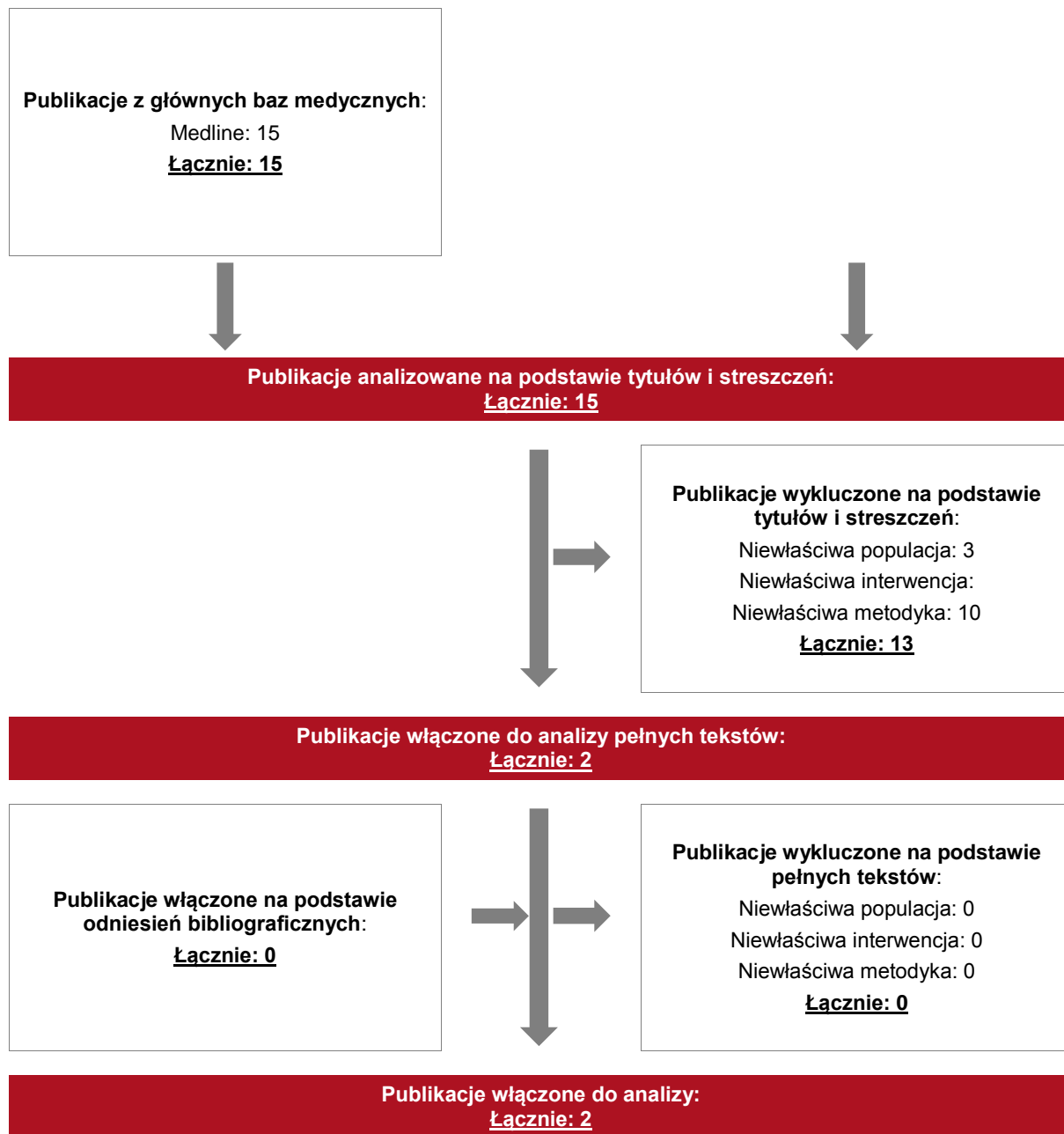
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

15.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (badania dotyczące jakości życia chorych)



15.2.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 15 publikacji w formie tytułów i abstraktów (w bazie Medline).

Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikację do oceny jakości życia chorych. Na podstawie analizy pełnych tekstów zdecydowano się włączyć następujące publikacje:

- ⊗ *Afzal 2004* [1];
- ⊗ *Hill 2010* [8].

15.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

W ramach przeprowadzonego przeglądu sytematycznego odnaleziono dwie publikacje spełniające kryteria włączenia – *Afzal 2004* [1] i *Hill 2010* [8].

Celem badania *Afzal 2004* [1] było określenie, czy efekt leczenia z zastosowaniem wyłącznego żywienia dojelitowego oceniany zgodnie ze standardem skali PCDAI u dzieci z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna odpowiada redukcji stanu zapalnego w jelicie (lub innych częściach przewodu pokarmowego, w których choroba ma ognisko). Autorzy badania ocenili jakość życia chorych na początku badania oraz po jego zakończeniu. Dwadzieścioro sześcioro dzieci osiągnęło remisję po 8. tygodniu trwania badania, natomiast zmiana wartości jakości życia była zgodna z osiągnięciem remisji, jednakże nie odpowiadała ona poprawie stanu histologicznego tkanki. Autorzy jednoznacznie stwierdzają, że istnieje jednoznaczny związek wzrostu wartości jakości życia pomiędzy rozpoczęciem badania i jego zakończeniem, nie jest on jednak zgodny z gojeniem się zmian w tkankach dotkniętych chorobą. W badaniu interwencją była dieta polimeryczna ACD004, której skład odpowiada składowi preparatu Modulen® IBD, z jedyną różnicą dotyczącą zawartości tłuszczu (zmodyfikowana zawartość tłuszczu w ACD004 w porównaniu do preparatu Modulen® IBD). Chorzy w badaniu wypełniali kwestionariusz IMPACT, składający się z sześciu domen, w tym domeny uwzględniającej funkcjonowanie z objawami choroby Leśniowskiego-Crohna. Wartość QoL na początku badania wyniosła 0,56, natomiast po jego zakończeniu 0,74. Różnica pomiędzy

wspomnianymi wartościami okazała się być statystycznie istotna. Należy zaznaczyć, że chorzy w badaniu, to chorzy z ciężką postacią choroby, natomiast populacja w niniejszej analizie nie została sprecyzowana ze względu na stopień nasilenia objawów choroby.

W badaniu *Hill 2010* [8] autorzy skupili się na ocenie wartości jakości życia u dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Chorzy w trakcie badania wypełniali kwestionariusz IMPACT-III (podobnie jak w poprzednim badaniu kwestionariusz składa się z trzech domen, w tym jednej oceniającej funkcjonowanie chorego z chorobą Leśniowskiego-Crohna), dodatkowo oceniano wskaźnik PCDAI. Dane dostępne były dla 41 chorych, którzy przydzieleni zostali do następujących ramion: brak leczenia, żywienie dojelitowe, leki immunosupresyjne, leki immunosupersyjne+sterydy, leczenie biologiczne. Jakość życia w badaniu w grupie chorych leczonych w ramach wyłącznego żywienia dojelitowego wyniosła 124,4 z odchyleniem standardowym 24,1 i była najniższa spośród wszystkich ocenianym grup. Należy zwrócić uwagę na małą liczebność grup chorych w każdym z ramion (41 chorych przydzielonych do 5 ramion badania).

Ostatecznie w modelu zdecydowano się nie uwzględniać wartości jakości życia chorych z aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. Ma to związek z faktem, że model oparto na jednotygodniowym cyklu, natomiast ocena stanu chorego w badaniu *Berni Canani 2006* [3] odbywała się co mniej więcej 2 tygodnie i ulegała poprawie w stosunku do poprzednich wizyt. Dlatego zdecydowano się uzależnić jakość życia chorych od czasu i wskaźnika PCDAI prezentowanego w badaniu podstawowym, co nie jest możliwe w oparciu o dane odnalezione w przeglądzie systematycznym dotyczącym jakości życia chorych w omawianym wskazaniu.

15.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych należy stwierdzić, że produkt Modulen® IBD nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [13]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 Ustawy o refundacji ze względu na brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Należy zwrócić uwagę, iż obecnie nie ma w Polsce żadnego preparatu dietetycznego refundowanego doustnie w analizowanym wskazaniu.

Objęcie refundacją produktu Modulen® IBD może nastąpić w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie produktu Modulen® IBD® do jednej z już istniejących grup limitowych, gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

15.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 34.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*




Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d, nie istnieje populacja szersza, w której wnioskowany preparat może zostać zastosowany
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 9.3.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	n/d
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	n/d
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 9.1
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	TAK, rozdział 11.1
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	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	TAK, rozdział 9.2
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię	TAK, rozdział 9.2

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	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;	
8.3.	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.	TAK, rozdział 11.2
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.2.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 12.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	n/d (przeгляд został przedstawiony w rozdziale 15.3, jednak odnalezione publikacje wskazywały zależność jakości życia od wartości PCDAI w skalach IMPACT II oraz IMPACT III oraz przedstawione były na wykresach, w związku z tym nie uwzględniono tych wyników w analizie natomiast do oszacowania jakości życia we wszystkich rozważanych stanach wykorzystano dane z dodatkowo odnalezionych publikacji)
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 10.1.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 10.1.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10.1.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.		

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 100%;"></div>	
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	n/d
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

16. Spis tabel

Tabela 1. Wynik w skali PCDAI	18
Tabela 2. Mapowanie wartości PCDAI na podstawie wskaźnika CDAI (na podstawie <i>Ludvigsson 2004</i>)	20
Tabela 3. Wartości CDAI odpowiadające wartościom PCDAI z badania <i>Berni Canani 2006</i> oraz wartości użyteczności EQ-5D przypisane odpowiednim stanom	20
Tabela 4. Dawkowanie MOD uwzględnione w analizie	23
	24
	24
Tabela 7. Koszt hospitalizacji wstępnej, brany pod uwagę w analizie (PLN)	26
Tabela 8. Koszt hospitalizacji w całym okresie leczenia, brany pod uwagę w analizie (PLN)	26
Tabela 9. Koszt leczenia w warunkach domowych (PLN)	27
Tabela 10. Koszt wizyty specjalistycznej (PLN)	27
Tabela 11. Koszt monitorowania (PLN)	28
Tabela 12. Koszt diagnostyki (PLN)	29
Tabela 13. Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN)	29
Tabela 14. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	32
Tabela 15. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	33
Tabela 16. Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu	35
	36



	
37

Tabela 19. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią opcjonalną	38
--	----

Tabela 20. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych.....	40
--	----

	
	
42

	
	
42

	
	
43




	
	
44

Tabela 25. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej.....	45
--	----

	
	
47

	
	
47

	
	
48

	
	
49
Tabela 30. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej.....	50
Tabela 31. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	73
Tabela 32. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie CEAR Registry wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	73
Tabela 33. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych.....	76
Tabela 34. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	81

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (inne analizy ekonomiczne)	74
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (badania dotyczące jakości życia chorych)	78

18. Bibliografia

1. Afzal N.A., Van Der Zaag-Loonen H.J., Arnaud-Battandier F. i in., *Improvement in quality of life of children with acute Crohn's disease does not parallel mucosal healing after treatment with exclusive enteral nutrition*, *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Jul 15;20(2):167-72
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
3. Berni Canani R., Terrin G., Borrelli O. i in., *Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease*, *Digestive and Liver Disease* 38 (2006): 381-387
4. Buxton M.J., Lacey L.A., Feagan B.G. i in., *Mapping from disease-specific measures to utility: an analysis of the relationships between the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire and Crohn's Disease Activity Index in Crohn's disease and measures of utility*, *Value Health.* 2007, 10(3): 214-220
5. Ulotka informacyjna dołączona do preparatu Modulen® IBD
6. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (data dostępu: listopad 2015 r.)
7. Dane dostarczone przez Zamawiającego
8. Hill R., Lewindon P., Muir R. i in., *Quality of life in children with Crohn disease*, *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Jul;51(1):35-40
9. Informator o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/>
10. Jarosz M. (red. nauk.), *Normy żywienia dla populacji polskiej – nowelizacja*, Instytut Żywności i Żywienia 2012
11. Ludvigsson J.F., Krantz M., Bodin L. i in., *Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicentre randomized controlled trial*, *Acta Paediatr* 93 (2004): 327-335
12. ██████████ *Modulen® IBD (dietetyczny środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego) w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej*

-
5. roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna – analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna
13. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r.
 14. Pertkiewicz M., Korta T., Książek J., *Standardy żywienia pozajelitowego i dojelitowego*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2005
 15. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.09.2011)
 16. 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*
 17. 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 poz. zm.)
 18. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 19. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.
 20. Załącznik nr 3 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.
 21. Zarządzenia Nr 63/2015/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 września 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie
 22. 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
-