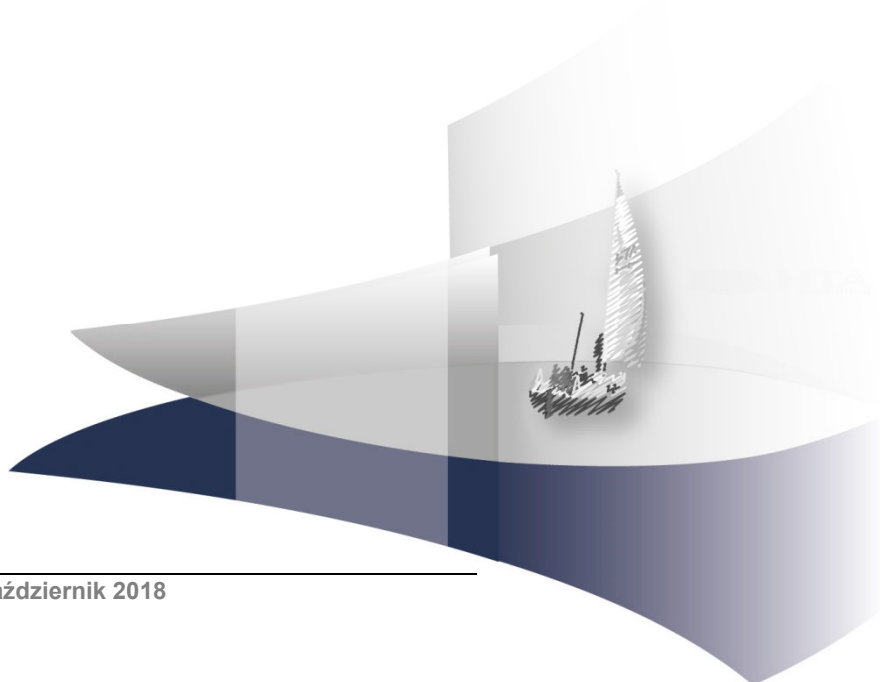
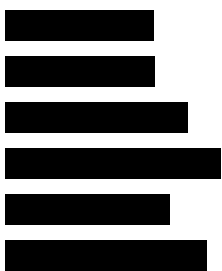


## **ANALIZA EKONOMICZNA**

### **USTEKINUMAB (STELARA®) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CHOROBAŁĄ LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA**

Wersja 2.0



## HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 3 listopada 2017 (wersja 1.0);

Analizę zmodyfikowano w celu aktualizacji danych kosztowych i wyników. Wprowadzanie zmian zakończono 6 lipca 2018 roku.

4 października 2018 roku przygotowano wersję 2.0 analizy w ramach uzupełnienia zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz HTA

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

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

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Łżecka 24  
02-135 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

# SPIS TREŚCI

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>6</b>
<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>8</b>
<b>1. WPROWADZENIE .....</b>	<b>11</b>
1.1. Cel .....	11
1.2. Problem zdrowotny .....	12
1.3. Interwencja oceniana .....	14
1.4. Komparatory .....	16
1.4.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	16
1.4.2. Adalimumab .....	18
1.4.3. Leczenie konwencjonalne (BSC) .....	19
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy .....	19
<b>2. METODYKA .....</b>	<b>22</b>
2.1. Technika analityczna .....	22
2.2. Struktura modelu .....	23
2.3. Populacja docelowa .....	28
2.4. Porównywane interwencje .....	28
2.5. Perspektywa analizy .....	29
2.6. Horyzont czasowy analizy .....	29
2.7. Efekty zdrowotne .....	29
2.8. Koszty .....	30
2.9. ██████████ .....	30
2.10. Dyskontowanie .....	30
2.11. Korekta połowy cyklu .....	31
2.12. Próg opłacalności .....	31
2.13. Analiza wrażliwości .....	31
<b>3. DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>34</b>
3.1. Charakterystyka populacji .....	34
3.2. Efektywność interwencji .....	34
3.2.1. Faza indukcji .....	34
3.2.2. Faza podtrzymująca .....	38

3.2.3. Terapia po nawrocie.....	41
3.3. Zabieg chirurgiczny .....	41
3.3.1. Odsetek pacjentów poddawanych zabiegowi chirurgicznemu .....	41
3.3.2. Czas do utraty odpowiedzi po zabiegu.....	42
3.4. Kolejna linia leczenia biologicznego .....	43
3.5. Działania niepożądane.....	43
3.6. Śmiertelność .....	47
3.6.1. Śmiertelność ogólna.....	47
3.6.2. Wpływ zabiegu na śmiertelność.....	49
3.7. Użyteczności stanów zdrowia .....	50
3.8. Koszty.....	53
3.8.1. Koszty leków .....	53
3.8.2. Koszty podania leków .....	60
3.8.3. Koszty monitorowania terapii .....	61
3.8.4. Koszt zabiegu chirurgicznego .....	65
3.8.5. Koszty leczenia działań niepożądanych.....	66
<b>4. WYNIKI .....</b>	<b>72</b>
4.1. Analiza konsekwencji kosztów: UST vs ADA .....	72
4.1.1. Wyniki zdrowotne .....	72
4.1.2. Wyniki ekonomiczne .....	74
4.2. Analiza kosztów-użyteczności: UST vs BSC .....	78
4.2.1. Wyniki zdrowotne .....	78
4.2.2. Wyniki ekonomiczne .....	79
4.2.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	83
4.3. Analiza kosztów-użyteczności: UST → ADA → BSC vs ADA → BSC .....	88
4.3.1. Wyniki zdrowotne .....	88
4.3.2. Wyniki ekonomiczne .....	88
4.3.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	95
<b>5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....</b>	<b>101</b>
5.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	101
5.2. Wyniki.....	103
5.2.1. Analiza konsekwencji kosztów: UST vs ADA.....	103
5.2.2. Analiza kosztów-użyteczności UST vs BSC.....	107
5.2.3. Analiza kosztów-użyteczności UST → ADA → BSC vs ADA → BSC .....	111
5.3. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości .....	115
5.3.1. UST vs ADA.....	115

5.3.2. UST vs BSC .....	115
5.3.3. UST → ADA → BSC vs ADA → BSC .....	115
<b>6. WALIDACJA.....</b>	<b>117</b>
6.1. Walidacja wewnętrzna .....	117
6.2. Walidacja konwergencji.....	117
6.3. Walidacja zewnętrzna .....	120
<b>7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....</b>	<b>121</b>
<b>8. OGRANICZENIA.....</b>	<b>123</b>
<b>9. DYSKUSJA .....</b>	<b>124</b>
<b>10. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>127</b>
<b>11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW .....</b>	<b>132</b>
<b>12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI .....</b>	<b>138</b>
<b>ANEKS A.....</b>	<b>141</b>
A.1. Strategie wyszukiwania.....	141
A.1.1. Analizy ekonomiczne .....	141
A.1.2. Użyteczności.....	145
A.2. Estymacja prawdopodobieństw przejść między stanami w leczeniu podtrzymującym. ....	146
A.2.1. Ustekinumab .....	147
A.2.2. Komparatory .....	148
A.2.3. Macierze przejść w fazie podtrzymującej .....	150
A.2.4. Prawdopodobieństwa przejść oparte na RWE (terapia po nawrocie).....	151
A.3. Analiza kosztów-użyteczności: UST vs ADA .....	153
A.3.1. Wyniki zdrowotne .....	153
A.3.2. Wyniki ekonomiczne .....	153
A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne .....	158

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>ADA</b>	Adalimumab
<b>AE</b>	Działania niepożądane ( <i>Adverse Events</i> )
<b>Anty-TNF<math>\alpha</math></b>	Inhibitor czynnika martwicy nowotworów ( <i>Tumor necrosis factor</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BSC</b>	Najlepsza terapia podtrzymująca ( <i>Best supportive care</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CDAI</b>	Wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna ( <i>Crohn's Disease Activity Index</i> )
<b>CDAI100</b>	$\geq 100$ pkt. spadek wyniku w CDAI
<b>CDAI70</b>	$\geq 70$ pkt. spadek wyniku w CDAI
<b>CEAC</b>	Krzywa akceptowalności ( <i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i> )
<b>CEAR</b>	Rejestr analiz ekonomicznych ( <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> )
<b>ChLC</b>	Choroba Leśniowskiego-Crohna ( <i>Crohn's Disease</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CUA</b>	Analiza kosztów-użyteczności ( <i>Cost-utility analysis</i> )
<b>CUR</b>	Współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Cost-Utility Ratio</i> )
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>EuroQol 5D</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>IBD</b>	Nieswoiste zapalenie jelit ( <i>Inflammatory bowel disease</i> )
<b>ICER</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności ( <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> )

<b>INF</b>	Infliksymab
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds Ratio</i> )
<b>P-HBI</b>	Wskaźnik aktywności Harvey'a i Bradshaw'a ocenianej przez pacjenta ( <i>Patients's version of Harvey-Bradshaw Index</i> )
<b>PLC</b>	Placebo
<b>q1w</b>	Dawkowanie co tygodzień ( <i>every week</i> )
<b>q2w</b>	Dawkowanie co 2 tygodnie ( <i>every 2 weeks</i> )
<b>q8w</b>	Dawkowanie co 8 tygodni ( <i>every 8 weeks</i> )
<b>q12w</b>	Dawkowanie co 12 tygodni ( <i>every 12 weeks</i> )
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością ( <i>Quality-Adjusted Life Years</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>■</b>	■
<b>TNF</b>	Czynnik martwicy nowotworu ( <i>Tumor necrosis factor</i> )
<b>UST</b>	Ustekinumab

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności ustekinumabu (Stelara®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC), u których wystąpiło niepowodzenie terapii  $\geq 1$  czynnikiem martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor*, TNF $\alpha$ ; lek anty-TNF $\alpha$ ).

### ■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą efektywności klinicznej i analizą problemu decyzyjnego. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii ustekinumabem (UST) oraz opcjonalnych sposobów leczenia.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z ciężką (>300 pkt. CDAI) postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), u których wystąpiło niepowodzenie  $\geq 1$  anty-TNF $\alpha$  lub występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia.

Ustekinumab porównano z adalimumabem (ADA) stosowanym po niepowodzeniu terapii infliksymabem oraz z najlepszą terapią podtrzymującą (BSC).

Analizę ekonomiczną dla porównania UST vs ADA przeprowadzono w formie analizy konsekwencji kosztów ze względu na brak danych dowodzących istotnej statystycznie wyższości terapii UST nad ADA. Analizę ekonomiczną dla porównania UST vs ADA z uwzględnieniem możliwości terapii ADA po UST oraz dla porównania UST vs BSC przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Dodatkowo dla porównania UST vs ADA przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, której wyniki przedstawiono w Aneksie.

Wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich. Dostosowany model jest modelem Markowa umożliwiającym śledzenie rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym, przy uwzględnieniu cyklu 4-tygodniowego. W ramach dostosowania modelu wprowadzono zmiany związane z kryteriami obowiązującego programu lekowego B.32 oraz proponowaną modyfikacją tego programu z uwzględnieniem UST. Zmiany związane były z:

- określeniem czasu sprawdzania odpowiedzi i kryteriami wykluczenia z programu lekowego,
- kryteriami ponownej kwalifikacji do programu lekowego w przypadku nawrotu,
- możliwością stosowania kolejnej linii terapii biologicznej,
- maksymalnym czasem terapii lekami biologicznymi.

Ponadto do modelu wprowadzono:

- dane dot. efektywności na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej,
- polskie dane kosztowe,
- tablice trwania życia,
- alternatywne wartości dla użyteczności.



Dane dotyczące skuteczności terapii oraz charakterystyk początkowych pacjentów zaczerpnięto z badań odnalezionych w ramach analizy klinicznej. Dane kosztowe zaczerpnięto z aktualnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 roku oraz zarządzeń Prezesa NFZ. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia uwzględniono na podstawie dostępnych danych literaturowych.

[REDACTED]

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (współpłacenie za leki). Wyniki analizy kosztów-użyteczności wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym, a zakres prezentowanych rezultatów obliczeń obejmuje oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz ceny progowe dla UST. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 134 514 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

## ■ Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## ■ Wnioski

[REDACTED]

Aktualnie u pacjentów z populacji docelowej, u których w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej stosowana będzie terapia UST, stosuje się terapię z zastosowaniem ADA lub BSC. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej UST będzie stanowił dodatkową jedyną skuteczną opcję dla pacjentów po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem 2 leków anti-TNF $\alpha$  (INF oraz ADA) oraz dodatkową opcję terapeutyczną (alternatywną dla ADA) dla pacjentów po niepowodzeniu terapii INF, pozwalającą na wydłużenie sekwencji terapii lekami biologicznymi.

# 1. WPROWADZENIE

## 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności ustekinumabu (Stelara®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC), u których wystąpiło niepowodzenie terapii  $\geq 1$  preparatem z grupy inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor*, anty-TNF $\alpha$ ).

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

### Populacja

Dorośli pacjenci z ciężką ( $>300$  pkt. CDAI) postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), u których wystąpiło niepowodzenie  $\geq 1$  anty-TNF $\alpha$  lub występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia.

### Interwencja

Ustekinumab (UST, produkt leczniczy Stelara®) stosowany zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania.

### Komparatory

- Adalimumab (ADA, produkt leczniczy Humira®) stosowany zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania (stosowany po niepowodzeniu terapii infliksymabem [INF]),
- najlepsza terapia podtrzymująca (BSC, *best supportive care*). (stosowana po niepowodzeniu terapii INF i ADA)

### Punkty końcowe

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- współczynniki kosztów-efektywności (CER/LY),

- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

## 1.2. Problem zdrowotny

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC, ang. *Crohn's disease*) jest zaliczana do nieswoistych chorób zapalnych jelit. To ogniskowe, pełnościenne, przeważnie ziarniniakowe zapalenie przewodu pokarmowego, mogące dotyczyć zarówno wszystkich warstw ściany jak i odcinków przewodu pokarmowego. Najczęściej zlokalizowane jest w końcowym odcinku jelita cienkiego (jelito kręte) lub na początku jelita grubego (obszar krętniczko-kątniczy). [1]

W ramach Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych, ChLC odcinkowego zapalenia jelit określana jest kodem ICD-10 K50. W ramach klasyfikacji wyodrębniono:

- ChLC jelita cienkiego (K50.0): odcinkowe zmiany w dwunastnicy, jelicie krętym (również dotyczy odcinka końcowego) oraz w jelicie czczym,
- ChLC jelita grubego (K50.1): dotyczy obszarów jelita krętego, okrężnicy (zarówno odcinkowe i ziarniniakowe) oraz prostnicy,
- inne postacie ChLC (K50.8),
- nieokreślona postać ChLC (K50.9). [1]

Ogólnoświatowe dane epidemiologiczne wskazują na duże zróżnicowanie zapadalności i chorobowości ChLC związane z m.in. miejscem zamieszkania, płcią i wiekiem. Zapadalność w Europie wynosi od 0,5 do 11,4 przypadków na 100 000 ludności rocznie a chorobowość zawiera się w przedziale 1,5–322 na 100 000 ludności. Największą zapadalność obserwuje się w Europie Północnej i Europie Zachodniej a najniższą w Europie Środkowo-Wschodniej i Europie Południowej. W regionach charakteryzujących się wysoką zapadalnością pozostaje ona na niezmiennym poziomie. Ogólna sytuacja epidemiologiczna ChLC w Polsce nie jest dokładnie poznana. Ocenę sytuacji epidemiologicznej ChLC w Polsce utrudnia brak pełnych i aktualnych danych. Odnalezione informacje dotyczące szacunkowej liczby chorych na ChLC w Polsce są niejednoznaczne. Szacuje się, że obecnie w Polsce na ChLC choruje od około 2 tys. do 30 tys. osób. W Krajowym Rejestrze ChLC w Polsce jest zarejestrowanych 6294 chorych w 95 różnych ośrodkach (stan na dzień 2 czerwca 2017 roku), istnieje jednak prawdopodobieństwo, że nie są to wszyscy chorzy z ChLC. [1]

Pierwotna przyczyna ChLC nie została do końca poznana. ChLC to przewlekła choroba wieloczynnikowa, a mechanizm jej rozwoju uwzględnia współdziałanie czynników genetycznych, środowiskowych i immunologicznych. U pacjentów z genetyczną predyspozycją w kontakcie z czynnikiem środowiskowym może dojść do rozwoju procesu zapalnego. [1]

ChLC to przewlekła choroba zapalna z okresami zaostrzeń i remisji. Obraz kliniczny choroby zależy od lokalizacji zmian, ponieważ proces zapalny może dotyczyć każdego z poszczególnych odcinków przewodu pokarmowego od jamy ustnej do odbytu. Najczęściej choroba zlokalizowana jest w końcowym odcinku jelita krętego (łac. *ileitis terminalis*), jelicie cienkim i grubym (łac. *ileocolitis*) oraz

samym jelicie grubym. Zmiany w jamie ustnej, górnej części przewodu pokarmowego występują u niewielkiego odsetka pacjentów. Do ogólnych, nieswoistych objawów ChLC należą uczucie dyskomfortu, osłabienie organizmu, gorączka o nieznannej przyczynie (u 30% chorych) oraz utrata masy ciała spowodowana utratą apetytu. Bardziej swoiste objawy ChLC zależą od lokalizacji, rozległości i stopnia zaawansowania zmian w przewodzie pokarmowym. ChLC jest uznawana za chorobę nieuleczalną, wpływającą na jakość życia pacjentów, ich zdrowie psychiczne i fizyczne. [1]

ChLC związana jest z ryzykiem wystąpienia zarówno powikłań jelitowych jak i pozajelitowych. Głównymi powikłaniami jelitowymi związanymi z chorobą są przetoki, ropnie oraz zwężenia. Powikłania pozajelitowe (20–30% przypadków) dotyczą najczęściej: układu kostnego (osteopenia, osteoporoza), układu krążenia (zakrzepica żylna, zatory), wątroby (stłuszczenie wątroby, rak wątroby), stawów (zapalenie stawów), skóry (rumień guzowaty, zgorzelinowe zapalenie skóry), oczu (zapalenie spojówek, zapalenie tęczówki). [1]

W przebiegu ChLC z powodu zaostrzenia lub powikłań przynajmniej połowa chorych musi być operowana. W ciągu 10 lat trwania ChLC, 60% chorych będzie musiało przejść przynajmniej jedną operację, która daje szansę na uzyskanie remisji. Jednakże co drugi chory leczony chirurgicznie będzie wymagać reoperacji. [1]

Diagnostyka ChLC jest trudna, ponieważ obecnie nie ma jednego badania umożliwiającego rozpoznanie choroby. Czas rozpoznania ChLC pomiędzy wystąpieniem pierwszych objawów a postawieniem diagnozy wynosi aż 5 lat. W 15% przypadków stwierdza się obecność powikłań charakterystycznych dla ChLC jak zwężenia, ropnie i przetoki. Często wyniki badań dodatkowych są niejednoznaczne, a typowym objawom klinicznym towarzyszą objawy nieswoiste. Dlatego w celu ustalenia diagnozy ważne jest połączenie objawów klinicznych choroby z wynikami badań laboratoryjnych, radiologicznych, endoskopowych oraz histopatologicznych. Rutynowe postępowanie diagnostyczne obejmuje wywiad medyczny, badania pomocnicze oraz rozpoznanie różnicowe. [1]

Do oceny aktywności klinicznej choroby najczęściej stosowany jest wskaźnik aktywności ChLC CDAI (ang. *Crohn's disease activity index*). Sposób obliczania i interpretacji wskaźnika opiera się na najważniejszych objawach klinicznych, wynikach badań laboratoryjnych i obecności powikłań. Łączna liczba punktów możliwych do uzyskania zawiera się w przedziale od 0 do 600. Wzrost sumy uzyskanych punktów oznacza nasilenie choroby. Zakres skali CDAI pozwala odróżnić aktywną postać choroby (>150 pkt.) od remisji (<150 pkt.). Ze względu na nasilenie objawów klinicznych skala wyróżnia chorobę o małej (150–220 pkt.), umiarkowanej (220–450 pkt.) i dużej aktywności (>450 pkt.). Spadek wskaźnika CDAI o <100 pkt. lub o <70 pkt. oznacza pozytywną odpowiedź kliniczną na zastosowaną terapię. [1]

Aktualnie nie ma skutecznego sposobu całkowitego wyleczenia ChLC. Celem terapii powinno być zarówno ustąpienie objawów oraz długotrwałe utrzymanie okresu remisji klinicznej i endoskopowej. Leczenie jest długotrwałe i wieloletnie, opierające się na ograniczeniu procesu zapalnego, zapobieganiu powikłaniom, rozwoju nowotworów i łagodzeniu przebiegu zaostrzeń. Istnieją dwie

strategie leczenia: *step-up* oraz *top-down*. Pierwsza zakłada, że w razie nieskuteczności pierwszej terapii możliwe jest stosowanie coraz bardziej agresywnego leczenia. Druga zakłada wdrożenie stosowanie leczenia agresywnego od momentu diagnozy. [1]

Postępowanie terapeutyczne zależy od lokalizacji zmian, nasilenia choroby i wystąpienia powikłań. Metody leczenia ChLC dzieli się na:

- leczenie zachowawcze nefarmakologiczne (leczenie niedoborów oraz leczenie żywieniowe dojelitowe lub pozajelitowe),
- leczenie zachowawcze farmakologiczne:
  - leczenie konwencjonalne (leki przeciwzapalne i immunosupresyjne),
  - antybiotykoterapię,
  - leczenie objawowe,
  - leczenie biologiczne (adalimumab – ADA, infliksymab – INF, ustekinumab – UST),
- leczenie operacyjne. [1]

### 1.3. Interwencja oceniana

#### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin. Kod ATC: L04AC05. [1]

#### Mechanizm działania

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 $\kappa$ , które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12R $\beta$ 1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są już przyłączone do receptorów IL-12R $\beta$ 1 na powierzchni komórek. Dlatego ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności komórek z receptorami IL-12 i (lub) IL-23. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 są cytokinami heterodimerskimi wydzielanymi przez aktywowane komórki prezentujące antygen, takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne, i obie cytokiny biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu; IL-12 pobudza komórki NK (ang. *natural killer*) oraz różnicowanie komórek CD4<sup>+</sup> T w kierunku fenotypu T helper 1 (Th1), IL-23 indukuje szlak T helper 17 (Th17). Jednak nieprawidłowa regulacja IL-12 i IL-23 wiąże się z chorobami o podłożu immunologicznym, takimi jak łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów i choroba Leśniowskiego-Crohna. [1]

Wiążąc się z dzieloną podjednostką p40 interleukin IL-12 i IL-23, ustekinumab może wykazywać swoje działanie kliniczne w łuszczycy, łuszczycowym zapaleniu stawów i chorobie Leśniowskiego-Crohna przez przerwanie szlaków cytokin Th1 i Th17, które są kluczowe w patologii tych chorób. [1]

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczenie ustekinumabem prowadziło do zmniejszenia stężeń markerów reakcji zapalnej, w tym białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny kałowej w czasie indukcji, co utrzymywało się w czasie fazy podtrzymującej. [1]

## Wskazania do stosowania

Tabela 1.

Wskazania do stosowania dla produktu leczniczego Stelara® zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [1]

Populacja	Wskazanie
<b>Stelara®, 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</b>	
<b>Choroba Leśniowskiego-Crohna</b>	Produkt Stelara® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej ChLC u osób dorosłych, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych klasycznych terapii lub terapii antagonistą TNF $\alpha$ , lub występują przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.
<b>Stelara®, 45 / 90 mg, roztwór do wstrzykiwań</b>	
<b>Łuszczyca plackowata</b>	Produkt Stelara® jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczyca plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii ogólnoustrojowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem (MTX) lub metodą PUVA (psoralen i ultrafiolet A)
<b>Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży</b>	Produkt Stelara® jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczyca plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 12 lat, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne lub występuje nietolerancja innych terapii ogólnoustrojowych lub fototerapii
<b>Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)</b>	Produkt Stelara® w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX, jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź na wcześniejszą niebiologiczną terapię lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. <i>disease-modifying anti-rheumatic drug</i> , DMARD) jest niewystarczająca.
<b>Choroba Leśniowskiego-Crohna</b>	Produkt Stelara® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej ChLC u osób dorosłych, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych klasycznych terapii lub terapii antagonistą TNF $\alpha$ , lub występują przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.

## Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Stelara® rozpoczyna się podaniem pojedynczej dożylniej dawki wyliczonej na podstawie masy ciała. Roztwór do infuzji należy przygotować wykorzystując odpowiednią liczbę fiolek produktu Stelara® 130 mg zgodnie z tabelą poniżej (Tabela 26). [1]

Tabela 2.

Początkowe dożylnie dawkowanie produktu Stelara®

Masa ciała pacjenta w czasie podania	Zalecana dawka <sup>a</sup>	Liczba fiolek produktu Stelara® 130 mg
≤55 kg	260 mg	2
>55 kg do ≤85 kg	390 mg	3
>85 kg	520 mg	4

a) około 6 mg/kg masy ciała

Pierwszą dawkę podskórną produktu Stelara® 90 mg należy podać w 8. tygodniu po dawce dożylniej. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tygodni. Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią po 8 tygodniach od pierwszej dawki podskórnej mogą otrzymać wtedy drugą dawkę podskórną. Pacjenci, którzy utracili odpowiedź przy dawkowaniu co 12 tygodni, mogą osiągnąć lepsze wyniki po zwiększeniu częstości dawkowania na dawkowanie co 8 tygodni. Na podstawie oceny klinicznej pacjenci mogą dalej otrzymywać dawki co 8 tygodni lub co 12 tygodni. [1]

Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów nie wykazujących korzyści terapeutycznych po 16 tygodniach leczenia lub po 16 tygodniach od zmiany na dawkowanie co 8 tygodni. [1]

Podczas leczenia ustekinumabem (produktem leczniczym Stelara®) można kontynuować stosowanie leków immunomodulujących i (lub) kortykosteroidów. U pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie produktem leczniczym Stelara®, można zmniejszyć dawkowanie kortykosteroidów lub je odstawić zgodnie ze standardami postępowania. [1]

W razie przerwania leczenia, wznowienie leczenia podskórną dawką podawaną co 8 tyg. jest bezpieczne i skuteczne. [1]

### **Status rejestracyjny**

Produkt leczniczy Stelara® otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 16 stycznia 2009 roku. Pozwolenie to zostało przedłużone 19 września 2013 roku. [1] Preparat Stelara® otrzymał rejestrację we wskazaniu umiarkowana do ciężkiej czynna choroba Leśniowskiego-Crohna u osób dorosłych 11 listopada 2016 roku. [2]

### **Status refundacyjny w Polsce**

Obecnie ustekinumab jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.47 *Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)*. [1]

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 roku, ustekinumab nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych we wskazaniu ChLC. [1]

## **1.4. Komparatory**

### **1.4.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów**

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniana interwencja powinna zostać porównana z interwencją spełniającą następujące cechy: najczęściej stosowaną,



najtańszą, najskuteczniejszą oraz zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto wytyczne AOTMiT wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim.

- W wytycznych praktyki klinicznej wskazuje się, że leczenie biologiczne z zastosowaniem ADA, INF lub wedolizumabu powinno być rozważane po niepowodzeniu leczenia obejmującego leki przeciwzapalne (aminosalicylany (5-ASA), glikokortykosteroidy (GKS)) lub leki immunosupresyjne. W przeciwieństwie do ADA oraz INF, wedolizumab nie jest jednak aktualnie refundowany w Polsce, w związku z czym nie stanowi komparatora dla UST w ramach analiz HTA.
- Ponadto wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że na każdym etapie leczenia ChLC należy rozważyć leczenie chirurgiczne obejmujące resekcję zmienionych chorobowo odcinków przewodu pokarmowego. Co istotne, kryteria wyłączenia z proponowanego programu lekowego obejmują chorych wymagających m.in. radykalnego leczenia operacyjnego. Z kolei pacjenci wymagający chirurgicznego zaopatrzenia przetok nie powinni przerywać leczenia biologicznego. Oznacza to, że leczenie biologiczne oraz zabiegi operacyjne nie stanowią dla siebie alternatywny, lecz wzajemnie się uzupełniają. W związku z powyższym leczenie chirurgiczne nie stanowi komparatora dla UST.
- W ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego dostępne są dwa preparaty należące do grupy anty-TNF $\alpha$  tj. adalimumab i infliksymab, przy czym w przypadku nieskuteczności jednego z nich istnieje możliwość zastosowania drugiego preparatu.
- Pacjenci, którzy otrzymali 2 linie leczenia anty-TNF $\alpha$  (lub mają przeciwwskazania), w warunkach polskich nie mają dostępu do skutecznej terapii, a zatem mogą otrzymać jedynie najlepsze dostępne leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*), obejmujące szereg różnego rodzaju terapii refundowanych w Polsce dobieranych indywidualnie przez lekarza.
- Zatem w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej, aktualną sytuację refundacyjną w Polsce oraz charakterystykę populacji docelowej (przebyte leczenie jednym lub dwoma spośród dwóch refundowanych w Polsce leków anty-TNF $\alpha$ ) jako potencjalne komparatory dla UST należy rozważyć ADA, INF oraz BSC.
- Przeprowadzona wstępna analiza kliniczna wykazała, że istnieją dowody naukowe umożliwiające porównanie bezpośrednio UST z BSC oraz pośrednio z ADA w populacji docelowej, tj. wśród chorych po niepowodzeniu przynajmniej jednego anty-TNF $\alpha$ . Nie zidentyfikowano jednak żadnego badania randomizowanego dla INF, w którym choćby część populacji byłaby zgodna z populacją docelową (tj. po niepowodzeniu ADA lub ewentualnie innego anty-TNF $\alpha$ ). Brak jest zatem dowodów potwierdzających skuteczność INF po niepowodzeniu innego anty-TNF $\alpha$ .
- Ponadto zdaniem ekspertów klinicznych w ścieżce leczenia pacjentów po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej w I linii preferowany będzie INF (ze względu na wydłużenie refundowanego czasu trwania terapii podtrzymującej z 12 mies. do 24 mies.), natomiast ADA będzie lekiem częściej stosowanym w II linii, czyli w populacji docelowej niniejszej analizy.
- W związku z powyższym jako komparatory dla UST wskazano ostatecznie ADA, (stosowany po niepowodzeniu INF) a także BSC (stosowane po niepowodzeniu INF i ADA), jako opcje aktualnie

refundowane i stosowane w Polsce, dla których istnieją dowody naukowe umożliwiające dokonanie wiarygodnego porównania z UST w analizowanej populacji docelowej. [1]

### 1.4.2. Adalimumab

Adalimumab należy do grupy leków immunosupresyjnych, inhibitorów czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ). Kod ATC: L04AB04. [1]

Adalimumab (produkt leczniczy Humira) jest wskazany w leczeniu:

- reumatoidalnego zapalenia stawów,
- młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych),
- osiowej spondyloartropatii,
- łuszczycowego zapalenia stawów,
- łuszczycy,
- łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży,
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (*Hidradenitis Suppurativa*, HS),
- choroby Leśniowskiego-Crohna,
- choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży,
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego,
- zapalenia błony naczyniowej oka. [1]

Adalimumab (produkt leczniczy Humira) w dniu 8 września 2003 roku otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 8 września 2008 roku. [1]

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 roku, adalimumab (produkt leczniczy Humira) jest dostępny bezpłatnie w ramach następujących programów lekowych:

- B.32 – „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)” (produkt leczniczy Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce oraz strzykawce),
- B.33 – „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)” (produkt leczniczy Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce oraz strzykawce),
- B.35 – „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)” (produkt leczniczy Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce),

- B.36 – „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)” (produkt leczniczy Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce),
- B.47 – „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” (produkt leczniczy Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce). [1]

### 1.4.3. Leczenie konwencjonalne (BSC)

W ramach terapii ChLC pacjenci, dla których leczenie biologiczne jest niedostępne/było nieskuteczne, mogą otrzymywać najlepszą terapię wspomagającą (BSC, ang. *best supportive care*). Jako BSC uznano substancje stosowane w ramach leczenia konwencjonalnego, które są objęte refundacją w Polsce i wchodzą w skład grup:

- aminosalicylanów (5-ASA),
- glikokortykosteroidów (GKS),
- leków immunosupresyjnych. [1]

Tabela 3.  
Charakterystyka leków stosowanych w ramach BSC

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu ChLC	Kod ATC	Data pierwszej rejestracji
<b>Azatiopryna</b>	Azathioprine VIS, Imuran	L04AX01	08.11.1974
<b>Budezonid</b>	Entocort	A07EA06	23.07.1999
<b>Merkaptopuryna</b>	Mercaptopurinum VIS	L01BB02	05.06.1979
<b>Metotreksat</b>	Methotrexat- Ebewe, Ebetrexat, Metex, Methofill, Namaxir	L01BA01	10.11.1999
<b>Mesalazyna</b>	Asamax, Pentasa, Salofalk	A07EC02	21.03.1996
<b>Sulfazyna</b>	Salazopyrin EN, Sulfasalazin EN Krka,	A07EC01	06.09.1980
<b>Metylprednizolon</b>	Depo-Medrol, Medrol, Meprelon, Metypred	H02AB04	20.07.1997
<b>Prednizolon</b>	Encortolon	H02AB06	17.02.1972
<b>Prednizon</b>	Encorton	H02AB07	17.02.1972

Źródło: [1]

## 1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Niniejsza analiza została oparta na wynikach analizy klinicznej [3], której celem była ocena efektywności ocenianej interwencji względem wymienionych wcześniej komparatorów.

Porównanie z BSC w ramach terapii pacjentów po niepowodzeniu terapii  $\geq 2$  lekami anty-TNF $\alpha$  przeprowadzono w oparciu o dostępne badania bezpośrednio porównujące UST i BSC, natomiast porównanie z ADA w ramach terapii pacjentów po niepowodzeniu terapii 1 lekiem anty-TNF $\alpha$  przeprowadzono w oparciu o dostępne badania bezpośrednio porównujące ADA i BSC. Porównanie pośrednie dla UST vs ADA w fazie indukcji przeprowadzone w ramach analizy klinicznej wskazuje na

brak różnic w efektywności tych leków. Brak jest możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dla fazy podtrzymującej, na co wskazywał też NICE w rekomendacjach dla INF i ADA w 2008 roku wskazując jako przyczynę:

- dużą zmienność w wielkości efektu placebo w badaniach randomizowanych (RCT) dla fazy indukcji,
- brak jednorodności w ramach wspólnego komparatora (tj. ramienia placebo w badaniach dla fazy podtrzymującej),
- raportowanie wyników jedynie dla podgrup pacjentów (tzn. pacjentów z odpowiedzią po fazie indukcji zdefiniowanych w różny sposób) w wielu badaniach RCT.

Ramię placebo w badaniach dla fazy podtrzymującej nie może być interpretowane jako właściwy wspólny komparator na potrzeby porównania pośredniego. Ponadto wyniki dla fazy podtrzymującej mogą być zaburzone przez efekt przeniesienia z fazy indukcji.

W ramach analizy klinicznej stwierdzono istotne statystycznie różnice w zakresie skuteczności terapii dla porównania UST vs BSC po niepowodzeniu terapii  $\geq 1$  lekiem anty-TNF $\alpha$ ., m.in.:

- odpowiedź na terapię (CDAI100) po 8 tygodniach: OR = 2,76 [1,99; 3,83],
- odpowiedź na terapię (CDAI70) po 8 tygodniach: OR = 2,73 [1,54; 4,84],
- remisja choroby po 8 tygodniach: OR = 2,71 [1,74; 4,21].

W świetle powyższych spostrzeżeń, tj. potwierdzonej wyższej skuteczności UST w porównaniu z BSC, analizę dla tego porównania przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, *cost-utility analysis*). Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. Inna metodyka przeprowadzenia analizy dopuszczalna jest w następujących przypadkach:

- w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów,
- w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów dopuszcza się przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.

Biorąc pod uwagę spostrzeżenia opisane wyżej żaden z wymienionych przypadków uzasadniających zastosowanie metodyki innej niż CUA nie ma miejsca. W celu spełnienia wytycznych przedstawiono również wyniki analizy efektywności kosztów.

Według rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4], analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy

technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zatem zgodna z wytycznymi AOTMiT i rozporządzeniem.

W ramach analizy klinicznej stwierdzono brak różnic w zakresie skuteczności terapii w fazie indukcji dla porównania UST vs ADA, m.in.:

- odpowiedź na terapię (CDAI100) po 8 tygodniach: OR = 1,45 [0,82; 2,59],
- odpowiedź na terapię (CDAI70) po 8 tygodniach: OR = 1,31 [0,63; 2,70],
- remisja choroby po 8 tygodniach: OR = 0,78 [0,34; 1,78].

Wyniki analizy klinicznej nie pozwalają na wnioskowanie o różnicach między terapią UST i ADA w fazie podtrzymującej. Przeprowadzona analiza kosztów-użyteczności dla porównania UST vs ADA wskazuje, że uzyskana różnica w QALY wynosi 0,03 zatem jest nieznaczna.

W świetle braku dowodów na różnice między terapią UST i ADA analizę ekonomiczną dla tego porównania przeprowadzono w formie analizy konsekwencji kosztów. Wyniki analizy kosztów użyteczności dla tego porównania przedstawiono w charakterze uzupełniającym w Aneksie

Dodatkowo, dla porównania UST vs ADA uwzględniono wariant alternatywny, w którym uwzględniono możliwość terapii ADA po niepowodzeniu terapii UST, tj. przeprowadzono porównanie UST → ADA → BSC vs ADA → BSC. Analizę dla tego wariantu przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotne statystycznie różnice w zakresie skuteczności ADA w porównaniu z BSC, przy czym brak jest stosownych danych dla populacji po niepowodzeniu dwóch linii terapii biologicznej. Niemniej jednak jako, że istnieją przesłanki wskazujące na wyższą skuteczność ADA w porównaniu z BSC również w kolejnej linii terapii można domniemywać, że terapia sekwencyjna UST → ADA → BSC cechować się będzie wyższą skutecznością niż terapia ADA → BSC, co uzasadnia przeprowadzenie CUA dla takiego porównania.

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano badania kliniczne UNITI-1, IM-UNITI oraz CERTIFI pozwalające na wykazanie wyższości UST nad obecnie refundowaną terapią BSC. Nie zidentyfikowano natomiast badań pozwalających na wykazanie wyższości UST na terapią ADA. W konsekwencji, w świetle rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4], dla porównania UST vs ADA zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [5].

## 2. METODYKA

### 2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną dla porównania z BSC oraz sekwencją UST → ADA → BSC przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *Incremental Cost-Utility Ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

Analiza ekonomiczna dla porównania UST vs ADA została przeprowadzona w formie analizy konsekwencji kosztów ze względu na brak danych dowodzących istotnej statystycznie wyższości terapii UST nad ADA. Dla porównywanych interwencji zostały wyznaczone koszty terapii oraz wyniki zdrowotne mierzone w są QALY w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4], dla porównania UST vs ADA w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *Cost-Utility Ratio*):

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L}$$

## 2.2. Struktura modelu

W ramach analizy przeprowadzono dostosowanie modelu ekonomicznego otrzymanego od Zamawiającego.

Model opisuje przebieg choroby poprzez cykl stanów zdrowotnych, klasyfikujących pacjentów z ChLC przy użyciu skali *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) uwzględniając dodatkowo możliwość wystąpienia zabiegu.

Struktura modelu składa się z:

- drzewa decyzyjnego modelującego fazę leczenia indukcyjnego,
- kohortowego modelu Markowa dla leczenia podtrzymującego przez pozostałą część horyzontu czasowego.

Zgodnie zapisami programu lekowego B.32 oraz proponowanymi zmianami w tym programie oraz praktyką kliniczną:

- pacjenci z ChLC rozpoczynają leczenie indukcyjne lekami biologicznymi lub terapią standardową,
- pacjenci przechodzą na leczenie podtrzymujące po uzyskaniu odpowiedzi na terapię; osoby nie odpowiadające na leczenie indukcyjne, kwalifikowane są na kolejną linię terapii, zostają poddani zabiegowi chirurgicznemu lub pozostają w stanie braku odpowiedzi i stosują BSC.

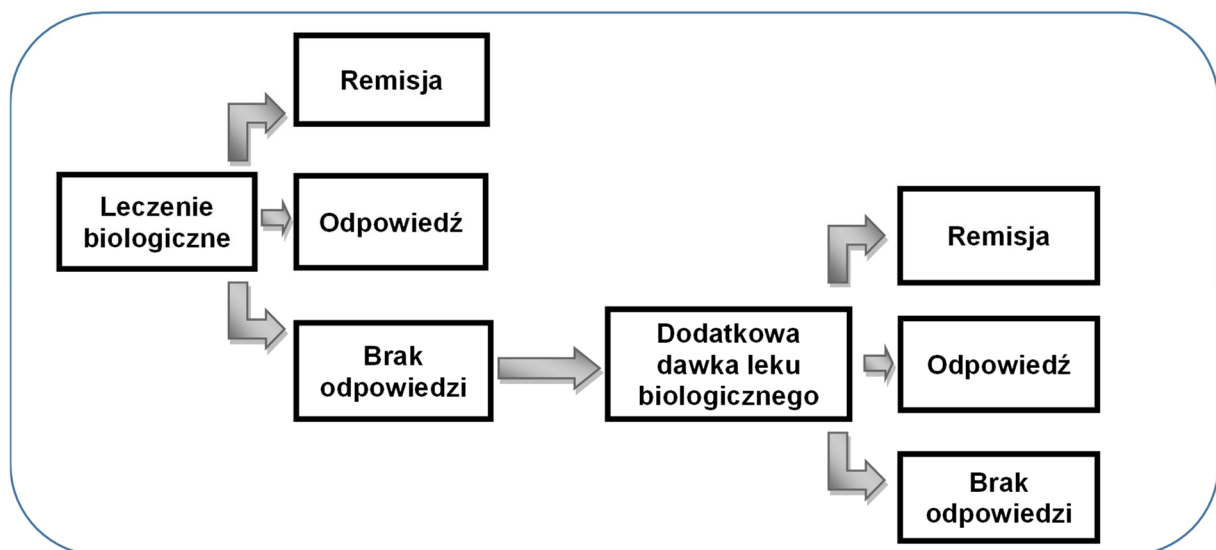
W ramach fazy indukcji pacjenci stosują terapię biologiczną lub BSC przez określoną liczbę tygodni. Po zakończeniu fazy indukcji pacjenci zostają przydzieleni do jednego z trzech stanów: remisja, odpowiedź lub brak odpowiedzi (Rysunek 1). Pacjenci znajdujący się w stanie remisji lub odpowiedzi kontynuują terapię w ramach fazy podtrzymującej, maksymalnie przez 12 miesięcy od podania

pierwszej dawki w terapii indukcyjnej. Parametry dotyczące uzyskania odpowiedzi w ramach fazy indukcji określono na podstawie analizy klinicznej.

Pacjenci, którzy nie wykazali odpowiedzi po pierwszej dawce leczenia indukcyjnego (tj. po 8 tygodniach w przypadku UST lub po 4 tygodniach w przypadku ADA) otrzymują dodatkową dawkę leku w ramach fazy indukcji. Wydłużenie leczenia indukcyjnego poza podstawowy punkt oceny, odzwierciedla praktykę kliniczną i jest zalecane w charakterystykach produktów leczniczych (ChPL) interwencji uwzględnionych w niniejszej analizie [6, 7]. Zastosowanie fazy indukcyjnej o długości 16 tygodni dla UST i 12 tygodni dla ADA jest ponadto zgodne z zapisami obecnie obowiązującego programu lekowego dla ChLC oraz projektu zmodyfikowanego programu lekowego uwzględniającego UST.

Faza indukcji w modelu modelowana jest dwustopniowo. Określono prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi lub remisji po pierwszej dawce leku, tj. po 8 tygodniach dla UST i po 4 tygodniach dla ADA, a następnie w przypadku pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi określono prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na dodatkowe dawki leczenia biologicznego, tj. po 16 tygodniach dla UST i po 12 tygodniach dla ADA.

**Rysunek 1.**  
**Struktura modelu dla leczenia indukcyjnego**



Fazę podtrzymującą modelowano w ramach 4-tygodniowych cykli. Taka długość odpowiada częstotliwości oceny odpowiedzi na leczenie UST w badaniach klinicznych.

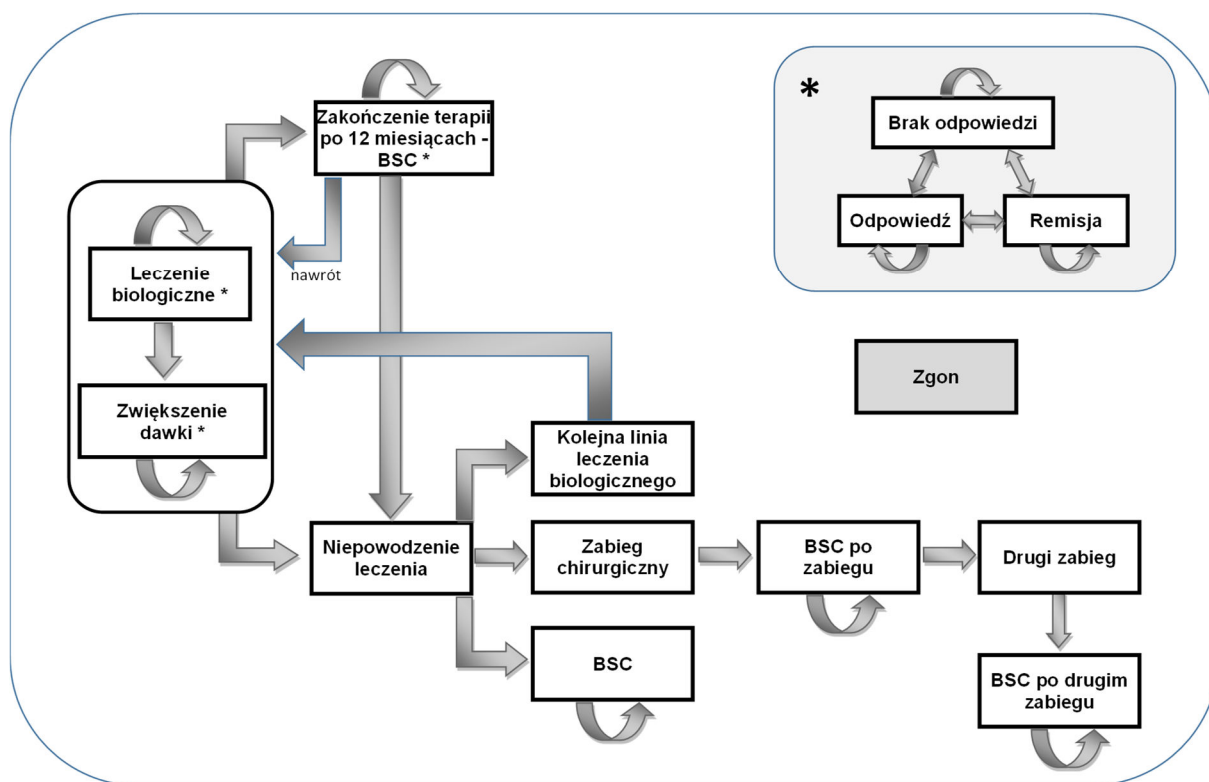
Schemat struktury modelu w fazie leczenia podtrzymującego zaprezentowano na poniższym rysunku (Rysunek 2). Uwzględniono trzy główne stany zdrowia w leczeniu podtrzymującym:

- remisja (CDAI<150),
- odpowiedź (poprawa CDAI o ponad 100 punktów w stosunku do wyjściowej wartości),



- brak odpowiedzi.

**Rysunek 2.**  
**Struktura modelu dla leczenia podtrzymującego**



Symbolem \* oznaczono stany, w których modelowane są przejścia między odpowiedzią, remisją i brakiem odpowiedzi

Poniżej opisano stany zdrowia uwzględnione w modelu w fazie podtrzymującej.

### Odpowiedź

Stan odpowiedzi zdefiniowano jako pacjentów z utrzymującą się redukcją wskaźnika CDAI o 100 punktów od poziomu wyjściowego, jednak z wynikiem pozostającym powyżej poziomu 150 punktów.

Pacjenci odpowiadający na leczenie mogą pozostać w tym stanie lub przejść do stanu utraty odpowiedzi, remisji albo zgonu. Definicja odpowiedzi jest zgodna z programem badań UNITI.

### Remisja

Remisję zdefiniowano jako pacjentów utrzymujących wskaźnik CDAI na poziomie poniżej 150 punktów. Pacjenci w remisji mogą pozostać w tym stanie lub przejść do odpowiedzi, utraty odpowiedzi lub zgonu.

## Brak odpowiedzi

W przypadku stwierdzenia braku odpowiedzi w momencie monitorowania terapii pacjenci przechodzą do stanu zwiększenia dawki lub niepowodzenia leczenia (jeśli brak odpowiedzi stwierdzono podczas terapii ze zwiększoną dawką leku). W przypadku przejścia do stanu braku odpowiedzi w momencie, w którym nie jest monitorowana odpowiedź, pacjenci mogą pozostać w tym stanie lub przejść do stanu remisji, odpowiedzi lub zgonu.

W przypadku terapii standardowej w każdym momencie, gdy nastąpi brak odpowiedzi pacjenci przechodzą do stanu niepowodzenia leczenia.

## Leczenie biologiczne

Terapia z zastosowaniem leku biologicznego trwająca maksymalnie 12 miesięcy (łącznie z fazą indukcji).

## Zwiększenie dawki

Zwiększenie dawki może być stosowane dla pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na dotychczasowe leczenie biologiczne w momencie monitorowania odpowiedzi. Zgodnie z zapisami programu lekowego monitorowanie odpowiedzi następuje:

- przed podaniem kolejnej dawki leku w przypadku terapii UST,
- przynajmniej co 3 miesiące w przypadku terapii ADA.

W praktyce klinicznej, pacjenci z odpowiedzią na leki biologiczne poniżej optymalnego poziomu mogą odnieść korzyści z zwiększenia częstotliwości dawki. Znajduje to odzwierciedlenie w wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych przez *European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)*, według których zwiększenie dawki może być rozważane przed zaprzestaniem leczenia u pacjentów, którzy tracą odpowiedź [8]. W ChPL dla UST i ADA również znajdują się wskazania do zwiększenia dawki [6, 7].

## Zakończenie terapii po 12 miesiącach – BSC

Pacjenci stosują leczenie biologiczne przez 12 miesięcy, o ile nie nastąpi wcześniej niepowodzenie leczenia, a następnie stosują BSC. W przypadku wystąpienia nawrotu choroby (rozumianego jako utrata odpowiedzi) pacjenci wracają do programu lekowego i ponownie stosują to samo leczenie biologiczne. Powrót do programu lekowego może nastąpić jedynie jeśli nawrót wystąpił po okresie co najmniej 16 tygodni od zakończenia terapii w przypadku UST (zgodnie z projektem zmodyfikowanego programu lekowego B.32) lub 8 tygodni w przypadku ADA (zgodnie z obowiązującym programem lekowym B.32).

## Niepowodzenie leczenia

Niepowodzenie w leczeniu określamy jako stwierdzenie braku odpowiedzi skutkujące wykluczeniem z terapii w ramach programu lekowego.

W przypadku terapii UST niepowodzenie leczenia stwierdzone jest w następujących przypadkach:

- braku odpowiedzi na terapię indukcyjną (16 tygodni),
- braku odpowiedzi w momencie monitorowania odpowiedzi w ramach fazy podtrzymującej w przypadku stosowania zwiększonej dawki (tj. 90 mg co 8 tygodni) przez co najmniej 16 tygodni (zgodnie z ChPL dla UST).

W przypadku terapii ADA niepowodzenie leczenia stwierdzone jest w następujących przypadkach:

- braku odpowiedzi na terapię indukcyjną (12 tygodni),
- braku odpowiedzi w momencie monitorowania odpowiedzi w ramach fazy podtrzymującej w przypadku stosowania zwiększonej dawki (tj. 40 mg co tydzień, zgodnie z ChPL dla ADA).

W przypadku terapii standardowej niepowodzenie leczenia stwierdzone jest w następujących przypadkach:

- braku odpowiedzi na terapię indukcyjną (8 tygodni),
- utraty odpowiedzi w dowolnym momencie po zakończeniu fazy indukcyjnej.

W przypadku niepowodzenia terapii, pacjenci mają możliwość przejścia:

- na kolejną linię terapii (tylko w przypadku terapii UST w 2. linii, pacjenci mogą przejść na terapię ADA w kolejnej linii, przy czym możliwość ta jest dopuszczona jedynie dla porównania UST → ADA → BSC vs ADA → BSC),
- na zabieg chirurgiczny,
- na terapię standardową.

## Kolejna linia leczenia biologicznego

Modelowanie kolejnej linii terapii odbywa się analogicznie jak modelowanie w stanie leczenia biologicznego i zwiększenia dawki.

## Zabieg chirurgiczny, BSC po zabiegu, Drugi zabieg, BSC po drugim zabiegu

W przypadku niepowodzenia leczenia określony odsetek pacjentów zostaje poddanych zabiegowi chirurgicznemu.

Założono, że po przeprowadzeniu zabiegu, wszyscy pacjenci uzyskują odpowiedź. Po zabiegu, pacjenci otrzymują BSC. Nie ma możliwości powrotu na terapię lekiem biologicznym, gdyż w modelu przyjęto upraszczające założenie, że zabieg chirurgiczny przeprowadzany jest po niepowodzeniu dostępnych terapii biologicznych. W rzeczywistości u części pacjentów zabieg może być

przeprowadzony po zakończeniu lub przerwaniu terapii jednym lekiem biologicznym, a następnie po zabiegu pacjent może być zakwalifikowany na terapię kolejnym lekiem biologicznym. Sytuacja taka dotyczy jednak jedynie wariantu analizy, w którym uwzględniono możliwość terapii ADA po niepowodzeniu terapii UST, tj. porównania UST → ADA → BSC vs ADA → BSC w formie analizy kosztów-użyteczności.

W przypadku braku skuteczności BSC i utraty odpowiedzi określony odsetek pacjentów może zostać zakwalifikowany na drugi zabieg. Pozostali pacjenci stosują dożywotnio BSC. Pacjenci po drugim zabiegu chirurgicznym również stosują dożywotnio terapię standardową.

Przyjęto upraszczające założenie, że pacjenci po drugim zabiegu pozostają w stanie odpowiedzi przez pozostałą część horyzontu czasowego. Wyniki modelowania wskazują, że jedynie u niewielkiego odsetka pacjentów przeprowadzono dwa zabiegi w przyjętym horyzoncie czasowym, zatem wpływ powyższego założenia na wyniki analizy jest niewielki.

## Zgon

Zgon jest stanem pochłaniającym, możliwym w każdym stanie zdrowia i cyklu. Ogólna śmiertelność bazuje na danych dot. śmiertelności populacji polskiej. W modelu nie uwzględniono zwiększonego ryzyka zgonu względem populacji ogólnej (z wyjątkiem zgonów z powodu zabiegu chirurgicznego).

## 2.3. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z ciężką (>300 pkt. CDAI) postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), u których wystąpiło niepowodzenie  $\geq 1$  anty-TNF $\alpha$  lub występowały przeciwwskazania lub objawy nietolerancji takiego leczenia.

Populacja docelowa analizy jest węższa niż populacja zarejestrowana dla UST:

- Populacja docelowa obejmuje pacjentów z ciężką (wskaźnik >300 pkt. CDAI) postacią ChLC, podczas gdy wskazanie rejestracyjne obejmuje pacjentów o nasileniu choroby o umiarkowanego do ciężkiego, co zgodnie z obowiązującą klasyfikacją CDAI obejmuje pacjentów z wartością wskaźnika CDAI >220 pkt.
- Populacja docelowa obejmuje pacjentów, u których doszło do niepowodzenia uprzedniej terapii  $\geq 1$  lekiem anty-TNF $\alpha$ , podczas gdy wskazanie rejestracyjne obejmuje także chorych po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej. [1]

## 2.4. Porównywane interwencje

Ustekinumab (UST, produkt leczniczy Stelara®) porównano z:

- adalimumabem (ADA, produkt leczniczy Humira®), stosowanym po niepowodzeniu terapii INF

- najlepszą terapią podtrzymującą (BSC, ang. best supportive care), stosowaną po niepowodzeniu terapii INF i ADA.

Schemat dawkowania i czas trwania terapii dla poszczególnych leków przyjęto na podstawie charakterystyk produktów leczniczych oraz badań klinicznych. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.8.1.

Szczegółowy opis porównywanych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego. [1]

## 2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

## 2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania porównywanych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [9].

W celu zachowania zgodności z wytycznymi AOTMiT przeprowadzono analizę wrażliwości dla horyzontu czasowego, przy czym jako wariant alternatywny przyjęto horyzont równy 10 lat, podobnie jak w ramach analizy dla UST przedłożonej NICE [10].

## 2.7. Efekty zdrowotne

W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- prawdopodobieństwo odpowiedzi / remisji w fazie indukcji,
- prawdopodobieństwo odpowiedzi / remisji w fazie podtrzymującej,
- czas do utraty odpowiedzi po zabiegu chirurgicznym,
- jakość życia,
- występowanie działań niepożądanych.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziałach 3.2, 3.3 i 3.5.

Uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na lata życia skorygowane jakością (QALY). Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie

przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. 3.7 oraz w Aneksie.

## 2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego. W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty zabiegu chirurgicznego,
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.8.

[REDACTED]

[REDACTED]

## 2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

## 2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 4 tygodnie, a zatem jest względnie krótka, wobec czego nie uwzględniono korekty połowy cyklu. W przypadku tak krótkich cykli nie uwzględnienie korekty nie będzie miało prawdopodobnie wpływu na wyniki analizy.

## 2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność 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 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 134 514 zł. [11]

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

## 2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na

wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (134 514 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dodatkowo na płaszczyźnie opłacalności przedstawiono elipsę obejmującą 95% wyników symulacji – obszar ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych – oraz proste obrazujące graniczne wartości ICUR (przy czym nie zawsze można było je wyznaczyć).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów ilorazu szans przyjęto rozkład lognormalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla odsetków (ryzyko zgonu z powodu zabiegu, skuteczność dodatkowych dawek indukcyjnych), proporcji, prawdopodobieństw przejść w leczeniu podtrzymującym przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;
- dla parametrów masy ciała i wieku przyjęto rozkład normalny, zgodnie z założeniami oryginalnego modelu;
- dla parametru czasu do momentu utraty odpowiedzi uzyskanej po zabiegu przyjęto rozkład jednostajny, zgodnie z założeniami oryginalnego modelu;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta.

### **Jednokierunkowa analiza wrażliwości**



Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego,
- efektywności terapii,
- odsetka pacjentów, u których wykonywany jest zabieg chirurgiczny,
- śmiertelności związanej z zabiegiem chirurgicznym,
- danych kosztowych,
- użyteczności.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.1.

### 3. DANE ŹRÓDŁOWE

#### 3.1. Charakterystyka populacji

Charakterystyka populacji uwzględnionej w modelu określono na podstawie badania IM-UNITI. Jest to jedyne badanie uwzględnione w ramach analizy klinicznej, w którym jednocześnie:

- raportowano dane dot. skuteczności terapii po 52 tygodniach terapii,
- uwzględniono pacjentów zgodnych z populacją docelową niniejszej analizy w zakresie wcześniejszej terapii (w badaniach CHARM oraz EXTEND dla ADA nie uwzględniono pacjentów, u których wystąpiła pierwotna oporność na INF).

Charakterystyki populacji uwzględnione w analizę zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 4).

**Tabela 4.**  
Charakterystyka populacji

Parametr	Wartość
Płeć (odsetek kobiet)	56,4
Wiek [lata]	36,0
Masa ciała [kg]	69,8

#### 3.2. Efektywność interwencji

##### 3.2.1. Faza indukcji

##### 3.2.1.1. Efektywność po 4 / 8 tygodniach

Dane dotyczące efektywności terapii w fazie indukcji uzyskano z analizy klinicznej [3].

Dla UST i BSC wykorzystano dane z badań UNITI-1 [12] oraz CERTIFI [13], natomiast dla ADA uwzględniono dane z badania GAIN [14]. Dane z badania GAIN dotyczą populacji bez uwzględnienia pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi na terapię INF, zatem populacji mniej obciążonej niż populacja docelowa niniejszej analizy. Uwzględnienie danych z tego badania stanowi zatem podejście konserwatywne. Ponadto, w badaniu GAIN pacjenci w fazie indukcji stosowali schemat dawkowania 160/80, tj. 160 mg w tygodniu 0 oraz 80 mg w 2. tygodniu. Taki schemat dawkowania jest dopuszczalny przez ChPL dla ADA, jednak jako wariant opcjonalny jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie. Zalecanym schematem dawkowania ADA jest schemat 80/40, tj. dawka 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Jako, że w programie lekowym B.32

dawkowanie ADA określono jako zgodne z ChPL, w analizie przyjęto zalecane dawkowanie 80/40. Zastosowane podejście należy określić jako konserwatywne.

Badanie Watanabe 2012 [15] dla porównania ADA vs BSC nie zostało uwzględnione, ze względu na fakt, że badanie to przeprowadzone zostało w populacji azjatyckiej. Ponadto w badaniu tym przedstawiono tylko wyniki analizy post-hoc dla populacji będącej przedmiotem tej analizy.

Odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie lub remisją po 8 tygodniach terapii dla porównania UST vs BSC zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 5).

**Tabela 5.**

**Odsetek pacjentów uzyskujących remisję choroby oraz odpowiedź na leczenie w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC**

Badanie	UST	BSC	UST vs BSC
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]
<b>CDAI100: ≥100 pkt spadek wyniku w CDAI lub wynik w CDAI &lt;150 pkt<sup>a</sup></b>			
CERTIFI	57/131 (44%)	23/132 (17%)	<b>3,65 [2,07; 6,44]</b>
UNITI-1	94/249 (38%)	50/247 (20%)	<b>2,39 [1,60; 3,57]</b>
METAANALIZA	151/380 (40%)	73/379 (19%)	<b>2,76 [1,99; 3,83]</b>
<b>CDAI70: ≥70 pkt spadek wyniku w CDAI</b>			
CERTIFI	73/131 (56%)	33/132 (25%)	<b>3,78 [2,24; 6,37]</b>
UNITI-1	119/249 (48%)	75/247 (30%)	<b>2,10 [1,45; 3,03]</b>
METAANALIZA	192/380 (51%)	108/379 (28%)	<b>2,73 [1,54; 4,84]</b>
<b>Remisja choroby: CDAI &lt;150 pkt</b>			
CERTIFI	24/131 (18%)	14/132 (11%)	1,89 [0,93; 3,84]
UNITI-1	52/249 (21%)	18/247 (7%)	<b>3,36 [1,90; 5,93]</b>
METAANALIZA	76/380 (20%)	32/379 (8%)	<b>2,71 [1,74; 4,21]</b>

a) chorzy z CDAI ≤248 pkt mieli odpowiedź na leczenie w przypadku, gdy wynik CDAI <150 pkt.

W kolejnej tabeli zestawiono dane dot. odsetków pacjentów z odpowiedzią na leczenie lub z remisją po 4 tygodniach terapii dla porównania ADA vs BSC (Tabela 6).

**Tabela 6.**

**Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania ADA vs BSC**

Badanie	ADA	BSC	ADA vs BSC
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]
<b>CDAI100: ≥100 pkt. spadek wyniku w CDAI</b>			
GAIN 160/80	61/159 (38%)	41/166 (25%)	<b>1,90 [1,18; 3,05]</b>
<b>CDAI70: ≥70 pkt. spadek wyniku w CDAI</b>			
GAIN 160/80	82/159 (52%)	56/166 (34%)	<b>2,09 [1,34; 3,27]</b>
<b>Remisja choroby: CDAI &lt;150</b>			

Badanie	ADA	BSC	ADA vs BSC
	n/N (%)	n/N (%)	OR [95%CI]
<b>GAIN 160/80</b>	34/159 (21%)	12/166 (7%)	<b>3,49 [1,73; 7,02]</b>

W badaniach klinicznych raportowano odpowiedź zdefiniowaną jako spadek wskaźnika CDAI o  $\geq 100$  pkt. (CDAI100) lub o  $\geq 70$  pkt. (CDAI70). W programie lekowym B.32 nie określono definicji odpowiedzi wymaganej do kontynuowania terapii. W oryginalnym modelu odpowiedź zdefiniowano jako CDAI100. W celu zachowania spójności danych zaimplementowanych do modelu w ramach analizy podstawowej uwzględniono dane dla CDAI100. W szczególności prawdopodobieństwa przejść w fazie podtrzymania określone zostały przy założeniu definicji odpowiedzi jako CDAI100. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane dla CDAI70.

Dane do modelu zaimplementowano w następujący sposób:

- dla BSC przyjęto odsetki pacjentów z odpowiedzią i remisją po 8 tygodniach na podstawie badań UNITI-1 i CERTIFI (w badaniu GAIN nie raportowano danych dot. odsetka pacjentów z odpowiedzią po 8 tygodniach terapii),
- dla UST przyjęto ilorazy szans (OR) względem BSC dla odpowiedzi i remisji po 8 tygodniach na podstawie badań UNITI-1 i CERTIFI,
- dla ADA przejęto OR względem BSC dla odpowiedzi i remisji po 4 tygodniach na podstawie badania GAIN, przy czym wyznaczone OR przyjęto w odniesieniu do odsetka pacjentów z odpowiedzią i remisją po 4 tygodniach dla BSC (Tabela 7).

**Tabela 7.**  
Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie BSC w po 4 tygodniach terapii

Badanie	Analiza podstawowa (CDAI100)		Analiza wrażliwości (CDAI70)	
	Odpowiedź n/N (%)	Remisja n/N (%)	Odpowiedź n/N (%)	Remisja n/N (%)
<b>UNITI-1<sup>a</sup></b>	44/247 (18%)	14/247 (6%)	67/247 (27%)	14/247 (6%)
<b>CERTIFI</b>	22/132 (17%)	12/132 (9%)	33/132 (25%)	12/132 (9%)
<b>GAIN</b>	41/166 (25%)	12/166 (7%)	56/166 (34%)	12/166 (7%)
<b>Średnia</b>	<b>20%</b>	<b>7%</b>	<b>29%</b>	<b>7%</b>

a) dane po 3 tygodniach

Dane przyjęte w analizie kosztów-żyteczności zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 8).

**Tabela 8.**  
Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na terapię indukcyjną po 4/8 tygodniach – dane przyjęte w CUA

Interwencja	Odpowiedź		Remisja	
	Po 4 tygodniach	Po 8 tygodniach	Po 4 tygodniach	Po 8 tygodniach
<b>Analiza podstawowa</b>				
<b>BSC (%)</b>	20%	19%	7%	8%

Interwencja	Odpowiedź		Remisja	
	Po 4 tygodniach	Po 8 tygodniach	Po 4 tygodniach	Po 8 tygodniach
UST (OR)	–	2,76	–	2,71
ADA (OR)	1,90	–	3,49	–
<b>Analiza wrażliwości</b>				
BSC (%)	29%	28%	7%	8%
UST (OR)	–	2,73	–	2,71
ADA (OR)	2,09	–	3,49	–

Dla porównania UST vs ADA w ramach analizy konsekwencji kosztów przyjęto założenie o jednakowej skuteczności terapii UST i ADA. Dane przyjęte w analizie konsekwencji kosztów zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 8).

**Tabela 9.**

**Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na terapię indukcyjną po 4/8 tygodniach – dane przyjęte w analizie konsekwencji kosztów**

Interwencja	Odpowiedź		Remisja	
	Po 4 tygodniach	Po 8 tygodniach	Po 4 tygodniach	Po 8 tygodniach
<b>Analiza podstawowa</b>				
BSC (%)	20%	19%	7%	8%
UST (OR)	–	2,45	–	2,91
ADA (OR)	2,45	–	2,91	–
<b>Analiza wrażliwości</b>				
BSC (%)	29%	28%	7%	8%
UST (OR)	–	2,46	–	2,91
ADA (OR)	2,46	–	2,91	–

### 3.2.1.2. Efektywność po 12 /16 tygodniach

Zgodnie z zapisami programu lekowego oraz proponowanymi zmianami w programie lekowym B.32, faza indukcji dla ADA trwa 12 tygodni, natomiast dla UST – 16 tygodni, jest zatem dłuższa niż faza indukcji uwzględniona w badaniach klinicznych dla UST i ADA (odpowiednio 8 i 4 tygodni). Odsetki pacjentów z odpowiedzią i remisją na zakończenie fazy indukcji u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na terapię po 4 (dla ADA) lub 8 (dla UST) tygodniach terapii określono zgodnie z danymi z oryginalnego modelu. W przypadku UST wykorzystano niepublikowane dane z badania IM-UNITI, natomiast w przypadku ADA dane z badania CHARM, przy czym odsetki te dotyczą całej populacji z tego badania, zatem również pacjentów, którzy nie stosowali uprzednio leków anty-TNF $\alpha$  (podejście konserwatywne). Ze względu na brak dostępnych danych nie wyróżniono odsetków pacjentów z CDAI70. Dane przyjęte w analizie zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 10).

**Tabela 10.**  
**Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na terapię indukcyjną wśród pacjentów z brakiem odpowiedzi po 4 / 8 tygodniach**

Terapia	Parametr	Wartość	Źródło
UST	Odpowiedź (po 16 tyg. u pacjentów z brakiem odpowiedzi po 8 tyg.)	██████	IM-UNITI [12]
	Remisja (po 16 tyg. u pacjentów z brakiem odpowiedzi po 8 tyg.)	██████	
	Brak odpowiedzi (po 16 tyg. u pacjentów z brakiem odpowiedzi po 8 tyg.)	██████	
ADA	Odpowiedź (po 12 tyg. u pacjentów z brakiem odpowiedzi po 4 tyg.)	15,00% <sup>a</sup>	CHARM [7, 16]
	Remisja (po 12 tyg. u pacjentów z brakiem odpowiedzi po 4 tyg.)	28,00%	
	Brak odpowiedzi (po 12 tyg. u pacjentów z brakiem odpowiedzi po 4 tyg.)	57,00%	

a) 43% pacjentów spośród pacjentów z brakiem odpowiedzi po 4 tygodniach uzyskało odpowiedź lub remisję po 12 tygodniach, 43% - 28% = 15%

Dla porównania UST vs ADA w ramach analizy konsekwencji kosztów przyjęto założenie o jednakowej skuteczności terapii UST i ADA. Dane przyjęte w analizie konsekwencji kosztów zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 11).

**Tabela 11.**  
**Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na terapię indukcyjną wśród pacjentów z brakiem odpowiedzi po 4 / 8 tygodniach – dane przyjęte w analizie konsekwencji kosztów**

Terapia	Parametr	Wartość	Źródło
UST	Odpowiedź (po 16 tyg. u pacjentów z brakiem odpowiedzi po 8 tyg.)	██████	IM-UNITI [12]
	Remisja (po 16 tyg. u pacjentów z brakiem odpowiedzi po 8 tyg.)	██████	
	Brak odpowiedzi (po 16 tyg. u pacjentów z brakiem odpowiedzi po 8 tyg.)	██████	
ADA	Odpowiedź (po 12 tyg. u pacjentów z brakiem odpowiedzi po 4 tyg.)	██████	CHARM [7, 16]
	Remisja (po 12 tyg. u pacjentów z brakiem odpowiedzi po 4 tyg.)	██████	
	Brak odpowiedzi (po 12 tyg. u pacjentów z brakiem odpowiedzi po 4 tyg.)	██████	

### 3.2.2. Faza podtrzymująca

Skuteczność leczenia podtrzymującego dla leków biologicznych została oszacowana na podstawie danych pochodzących ze zidentyfikowanych badań klinicznych, tj.

- dla terapii UST – z badania IM-UNITI [12],
- dla terapii ADA – z badania CHARM [17],
- dla BSC – z badania IM-UNITI [12].

W analizie dla fazy podtrzymującej nie uwzględniono wyników badania CERTIFI [13] dla UST i BSC, gdyż okres obserwacji w badaniu był krótszy dla niż 52 tygodnie (22 tygodnie), a wynik raportowano jedynie dla pacjentów stosujących UST co 8 tygodni.

W ramach analizy klinicznej zidentyfikowano również 2 inne badania dla ADA w fazie podtrzymującej EXTEND [18] oraz Watanabe 2012 [15]. Badanie Watanabe 2012 nie zostało uwzględnione, podobnie jak w fazie indukcji (por. rozdz. 3.2.1) ze względu na fakt, że badanie to przeprowadzone zostało w

populacji azjatyckiej. Ponadto w badaniu tym przedstawiono wyniki analizy post-hoc. W badaniu EXTEND po 4. tygodniach fazy indukcji, wszystkich pacjentów zrandomizowano w ramach fazy podtrzymania do grup leczonych ADA lub BSC, podczas gdy w badaniu CHARM przeprowadzono stratyfikację ze względu na obecność odpowiedzi na leczenie ADA w fazie indukcji [3]. W konsekwencji wyniki badania CHARM w porównaniu do EXTEND lepiej odzwierciedlają praktykę kliniczną i zapisy programu lekowego, w ramach którego w ramach fazy podtrzymującej leczenia są tylko pacjenci z odpowiedzią po fazie indukcji.

### **3.2.2.1. Prawdopodobieństwa przejść w leczeniu podtrzymującym**

Szczegółowy opis metody szacowania prawdopodobieństw przejść między poszczególnymi stanami zdrowia do 52 tygodnia opisano w rozdz. A.2.

W celu określenia progresji choroby dla BSC wykorzystano indywidualne dane dla pojedynczych pacjentów z badania IM-UNITI, przy czym uwzględniono grupę pacjentów, którzy w fazie indukcji (w ramach badania UNITI-1) uzyskali odpowiedź w ramieniu placebo i w ramach fazy podtrzymującej (w ramach badania IM-UNITI) nadal otrzymywali placebo. Tacy pacjenci nie stosowali terapii biologicznej przez cały 52-tygodniowy okres badania.

Podobnie, w celu określenia progresji choroby dla UST wykorzystano indywidualne dane dla pojedynczych pacjentów z badania IM-UNITI z uwzględnieniem częstości podawania leku (co 8 tygodni lub co 12 tygodni). Dane o stanie zdrowia pacjentów w fazie podtrzymującej w badaniu IM-UNITI zbierano podczas każdej wizyty monitorującej leczenie i następnie sklasyfikowano pacjentów względem trzech wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia (remisja, odpowiedź, brak odpowiedzi). Wygenerowano tabele częstotliwości do oszacowania prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia w okresie między kolejnymi wizytami monitorującymi. Ze względu na brak dostępu do szczegółowych danych dla indywidualnych pacjentów nie rozróżniono prawdopodobieństw przejść dla populacji pacjentów w drugiej i trzeciej linii leczenia biologicznego.

W przypadku ADA odsetki pacjentów w stanie odpowiedzi, remisji i braku odpowiedzi po 52 tygodniach otrzymano z badania CHARM. Prawdopodobieństwa przejść, bazujące na 4-tygodniowym cyklu, oszacowano tak, aby przy zastosowaniu ich na początku leczenia podtrzymującego, prowadziły do rozkładu pacjentów między stanami (remisja, odpowiedź, brak odpowiedzi) obserwowanego w badaniu na końcu leczenia podtrzymującego.

Dane z badania CHARM dotyczą populacji bez uwzględnienia pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi na terapię INF, zatem populacji mniej obciążonej niż populacja docelowa niniejszej analizy. Uwzględnienie danych z tego badania stanowi zatem podejście konserwatywne.

Dla porównania UST vs ADA w ramach analizy konsekwencji kosztów przyjęto założenie o jednakowej skuteczności terapii UST i ADA. W tym celu uśredniono odpowiednie macierze przejść.

Więcej szczegółów dotyczących podejścia i pełne obliczenia dla macierzy przejść przedstawiono w rozdz. A.2.

### 3.2.2.2. Zwiększenie dawki

Zgodnie z ChPL dla UST i ADA w przypadku zmniejszenia się odpowiedzi pacjenci mogą osiągnąć lepsze wyniki w przypadku zwiększenia częstotliwości dawkowania:

- z dawkowania co 12 tygodni (q12w) na dawkowanie co 8 tygodni (q8w) w przypadku UST,
- z dawkowania co 2 tygodnie (q2w) na dawkowanie co tydzień (q1w) w przypadku ADA.

Ze względu na fakt, że zgodnie z programem lekowym B.32 oraz projektem zmian w tym programie lekowym, dawkowanie UST i ADA powinno być zgodne z dawkowaniem określonym w ChPL, założono, że w przypadku stwierdzenia braku odpowiedzi u pacjentów w fazie podtrzymującej podczas badania monitorującego w ramach programu lekowego, wszyscy tacy pacjenci otrzymują zwiększoną dawkę. W przypadku terapii UST pacjenci tacy dostają co najmniej 2 dawki w odstępie 8 tygodniowym jako, że zgodnie z ChPL należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów nie wykazujących korzyści terapeutycznych 16 tygodniach od zmiany na dawkowanie co 8 tygodni. W przypadku terapii ADA pacjenci stosują dawkowanie o zwiększonej częstotliwości przez okres 3 miesięcy (do kolejnej oceny odpowiedzi). W przypadku uzyskania odpowiedzi w ramach zwiększonej częstotliwości dawkowania pacjenci kontynuują terapię ze zwiększoną częstotliwością dawkowania, natomiast w przypadku braku odpowiedzi zostają wykluczeni z programu lekowego.

#### ***Wpływ zwiększenia częstotliwości dawkowania na efektywność terapii***

W przypadku zwiększenia częstotliwości dawkowania przejścia między stanami remisja, odpowiedź i brak odpowiedzi określono analogicznie jak w przypadku dawkowania standardowego. Wykorzystano dane z badania IM-UNITI (dla UST) i CHARM (dla ADA).

**Tabela 12.**  
**Zwiększenie częstotliwości dawkowania – liczba pacjentów z remisją lub odpowiedzią na koniec fazy podtrzymującej**

Lek	Liczba pacjentów	Liczba pacjentów z odpowiedzią	Liczba pacjentów z remisją
UST q8w	72	49	45
ADA q1w	86	48	41

Na podstawie danych zaprezentowanych w Tabeli 12 oszacowano prawdopodobieństwa przejść dla 4-tygodniowego cyklu dla każdego leku biologicznego, tak aby przy użyciu ich na początku fazy podtrzymującej odpowiadały rozkładowi odpowiedzi, remisji i braku odpowiedzi zaobserwowanemu na końcu tej fazy leczenia.

Dla porównania UST vs ADA w ramach analizy konsekwencji kosztów przyjęto założenie o jednakowej skuteczności terapii UST i ADA. W tym celu uśredniono odpowiednie macierze przejść.



Więcej szczegółów dotyczących podejścia i obliczeń dla macierzy przejść znajduje się w rozdz. A.2.

### 3.2.3. Terapia po nawrocie

Zidentyfikowane przez autorów oryginalnego modelu dane wskazują, że odsetek utraty odpowiedzi w przypadku terapii biologicznej stosowanej przez okres dłuższej niż rok znacząco spada. W badaniu Chapparo 2012 [19] raportowano długoterminową odpowiedź na leczenie ADA u pacjentów z ChLC. Pacjenci, którzy objęci byli leczeniem dłużej niż rok uzyskali roczną utratę odpowiedzi na poziomie 12,7%, podczas gdy pacjenci, którzy utracili odpowiedź w pierwszym roku leczenia uzyskali roczną utratę odpowiedzi na poziomie 14%. Korzystając z tych oszacowań dostosowano macierze przejścia dla fazy podtrzymującej oparte na rocznych danych z badań klinicznych IM-UNITI i CHARM tak, aby zredukować odsetek pacjentów z utratą odpowiedzi w przypadku terapii przekraczającej rok, zgodnie z danymi z badania Chapparo 2012. Szczegóły tych obliczeń zamieszczono w rozdz. A.2.

Zastosowano te same współczynniki dopasowania w macierzach przejść dla UST i ADA zakładając, że taki sam efekt będzie osiągniany przy terapii dłuższej niż rok, niezależnie od zastosowanej terapii biologicznej. Tak wyznaczone macierze uwzględniono do modelowania przejść między stanami zdrowia dla pacjentów, którzy ponownie rozpoczynają leczenie lekami biologicznymi ze względu na wystąpienie nawrotu i ponowną kwalifikację do programu lekowego.

Nie odnaleziono danych dot. wpływu liczby nawrotów na zmianę skuteczności terapii w ramach kolejnego stosowania leczenia. W konsekwencji założono, że efektywność terapii biologicznej po wystąpieniu nawrotu jest jednakowa niezależnie od liczby wcześniejszych nawrotów.

Dla porównania UST vs ADA w ramach analizy konsekwencji kosztów przyjęto założenie o jednakowej skuteczności terapii UST i ADA. W tym celu uśredniono odpowiednie macierze przejść (szczegóły w rozdz. A.2).

## 3.3. Zabieg chirurgiczny

### 3.3.1. Odsetek pacjentów poddawanych zabiegowi chirurgicznemu

W przypadku niepowodzenia leczenia określony odsetek pacjentów może zostać poddanych zabiegowi chirurgicznemu.

Większość odnalezionych informacji dotyczących leczenia ChLC wskazuje, iż w przeciągu całego życia około 75% pacjentów wymagało będzie leczenia chirurgicznego [20–23]. Zgodnie z polskimi wytycznymi [24] szacuje się, że około 60% pacjentów z ChLC w ciągu 10 lat trwania choroby będzie wymagało leczenia operacyjnego.

W czterech długoterminowych badaniach (czas obserwacji wynosił od 3 do 6,3 roku) dla pacjentów przyjmujących INF, odsetek zabiegów wahał się od około 23% do 44%. [25–27] W badaniu Nugent 2010 [28] stwierdzono, że około 70% pacjentów nie miało zabiegów chirurgicznych w ciągu 3 lat (tj. 30% poddano zabiegowi). W badaniu Schnitzler 2009 [25] w okresie 55 miesięcy zabiegowi poddano 23,3% pacjentów.

W analizie podstawowej przyjęto odsetek zabiegów na poziomie 30% (na podstawie Nugent 2010), zgodnie z założeniem oryginalnego modelu.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia w dwóch wariantach:

- maksymalnym – przy uwzględnieniu wyższego odsetka pacjentów wymagających leczenia chirurgicznego po niepowodzeniu leczenia biologicznego – uwzględniono wartość wskazaną w polskich wytycznych (60%),
- minimalnym – przy założeniu braku uwzględnienia zabiegów chirurgicznych.

Modelowane leczenie pacjentów w analizie CUA zakłada, że w przypadku wyczerpania dostępnych opcji leczenia biologicznego pacjent poddany jest leczeniu chirurgicznemu. W celu uproszczenia obliczeń założono, że zabieg przeprowadzony jest od razu po stwierdzeniu nieskuteczności wcześniejszego leczenia. Przyjęcie odsetka pacjentów na podstawie badania Nugent 2010 czy wytycznych, w których wartości odnoszą się do dłuższego okresu, powoduje przesunięcie w czasie kosztów, które jednak nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy.

**Tabela 13.**  
Odsetek pacjentów poddawanych zabiegowi chirurgicznemu

Scenariusz	Wartość
Analiza podstawowa	30%
Analiza wrażliwości – wariant minimalny	0%
Analiza wrażliwości – wariant maksymalny	60%

### 3.3.2. Czas do utraty odpowiedzi po zabiegu

W celu określenia odsetków pacjentów tracących odpowiedź po zabiegu uwzględniono medianę czasu do utraty odpowiedzi równą 24 miesiące, zgodnie z danymi przyjętymi w oryginalnym modelu.

24 miesięczna mediana czasu do utraty odpowiedzi jest zgodna z odnotowanymi odsetkami nawrotu choroby po zabiegu, których zakres wynosi od 28% do 45% i od 36% do 61% w ciągu 5 i 10 lat. [29] Zgodnie z *ECCO Consensus Statement* odsetek pooperacyjnych nawrotów choroby wynosi 20–25% rocznie [30]. Dodatkowo, w przeglądzie Cochrane odnotowano 38% odsetek nawrotów w ciągu pierwszego roku po zabiegu. [31] Inne opublikowane badania wykazują, że wśród pacjentów poddanych zabiegowi resekcji jelita, u 28% i 36% wystąpił nawrót odpowiednio w 5 i 10 roku [32], co jest

zbliżone do jednej trzeciej pacjentów wymagających powtórzenia zabiegu wykazanej w publikacji Lewis 2010 [33].

Pacjenci leczeni lekami biologicznymi zazwyczaj mieli wcześniej wykonany zabieg chirurgiczny, co jest czynnikiem ryzyka dla klinicznego nawrotu choroby i tym samym uzasadnia przyjęcie krótszej mediany czasu do utraty odpowiedzi po zabiegu, wynoszącej 24 miesiące.

### 3.4. Kolejna linia leczenia biologicznego

W przypadku niepowodzenia terapii UST stosowanej w ramach drugiej linii leczenia biologicznego uwzględniono możliwość stosowania ADA w kolejnej linii terapii. Uwzględnienie takiej możliwości jest zgodne z zapisami programu lekowego B.32 oraz projektem zmian w tym programie lekowym.

W analizie konsekwencji kosztów dla porównania UST vs ADA nie uwzględniono stosowania kolejnej linii leczenia w celu określenia różnic między terapiami UST i ADA w zakresie kosztów i efektów zdrowotnych, niezaburzonych poprzez stosowanie kolejnych linii.

W analizie przedstawiono również wariant alternatywny, w którym uwzględniono możliwość terapii ADA po niepowodzeniu terapii UST, tj. przeprowadzono porównanie UST → ADA → BSC vs ADA → BSC w formie analizy kosztów-użyteczności. W wariancie tym założono, że wszyscy pacjenci po niepowodzeniu terapii UST stosują kolejnej linii terapię z zastosowaniem ADA (Tabela 14).

**Tabela 14.**  
Odsetek pacjentów stosujących ADA po terapii UST

Porównanie	Odsetek pacjentów stosujących ADA po terapii UST
UST vs BSC	0%
UST vs ADA	0%
UST → ADA → BSC vs ADA → BSC	100%

W przypadku porównania UST vs BSC (pacjenci po niepowodzeniu  $\geq 2$  anty-TNF $\alpha$ ) nie uwzględniono możliwości stosowania ADA w kolejnej linii, gdyż pacjenci w tej populacji stosowali już dwie linie terapii biologicznej, zatem zgodnie z dostępnością terapii w Polsce stosowali INF i ADA.

Ze względu na brak danych dotyczących efektywności ADA w trzeciej linii leczenia biologicznego (tj. po UST stosowanym w drugiej linii) przyjęto, że efektywność terapii ADA w trzeciej linii terapii będzie taka sama jak w przypadku terapii ADA w ramach drugiej linii.

### 3.5. Działania niepożądane

Stosowanie terapii ChLC wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (AE), a ich leczenie generuje dodatkowe koszty dla płatnika publicznego i pacjentów.

Częstość występowania działań niepożądanych w trakcie terapii UST, ADA oraz BSC przyjęto zgodnie z wynikami analizy klinicznej [3]. Uwzględniono jedynie działania niepożądane, których średnia częstość występowania przekracza 5%. Ponadto wykluczono zmęczenie ze względu na specyfikę zdarzenia niepozwalającą na jednoznaczne określenie sposobu leczenia. Ostatecznie uwzględniono następujące działania niepożądane:

- zakażenia,
- zaostrzenie choroby Crohn'a,
- ból brzucha,
- ból stawów,
- ból głowy,
- nudności,
- zapalenie nosogardzieli,
- gorączka.

Analiza kliniczna prezentowała dane o częstości występowania działań niepożądanych osobno dla fazy indukcji oraz fazy podtrzymującej terapii biologicznej. Skumulowane częstości występowania działań niepożądanych z dostępnych badań klinicznych w obu fazach dla UST i ADA przedstawiono poniżej (Tabela 15, Tabela 16).

**Tabela 15.**  
Częstość działań niepożądanych w trakcie terapii UST w fazie indukcji i podtrzymującej

Działanie niepożądane	Faza indukcji			Źródło	Faza podtrzymująca			Źródło
	Liczba AE	Liczba pacjentów	%		Liczba AE	Liczba pacjentów	%	
Zakażenia	93	380	24%	CERTIFI [13], UNITI-1 [12]	195	444	44%	CERTIFI [13], IM-UNITI [12]
Zaostrzenie choroby Crohn'a	11	380	3%		60	444	14%	
Ból brzucha	20	380	5%		37	444	8%	
Ból stawów	21	380	6%		50	444	11%	
Nudności	21	380	6%		25	444	6%	
Zapalenie nosogardzieli	19	380	5%		42	444	9%	
Ból głowy	33	380	9%		31	263	12%	
Gorączka	15	249	6%	UNITI-1 [12]	19	263	7%	IM-UNITI [12]

Tabela 16.  
Częstość działań niepożądanych w trakcie terapii ADA w fazie indukcji i podtrzymującej

Działanie niepożądane	Faza indukcji				Faza podtrzymująca			
	Liczba AE	Liczba pacjentów	%	Źródło	Liczba AE	Liczba pacjentów	%	Źródło
Zakażenia	35	226	15%	GAIN [14], Watanabe 2012 [15]	284	606	47%	CHARM / ADHERE [17], EXTEND [18], Watanabe 2012 [15]
Zaostrzenie choroby Crohn'a	2	159	1%		116	581	20%	
Ból brzucha	9	159	6%	GAIN [14]	47	581	8%	
Ból stawów	9	159	6%		68	581	12%	CHARM / ADHERE [17], EXTEND [18]
Ból głowy	8	159	5%		64	581	11%	
Nudności	–	–	–		46	581	8%	
Zapalenie nosogardzieli	–	–	–	brak danych	69	581	12%	
Gorączka	–	–	–		31	517	6%	CHARM / ADHERE [17]

Na podstawie badań określających bezpieczeństwo stosowania UST i ADA w fazie indukcji oraz fazie podtrzymującej wyznaczono częstość występowania działań niepożądanych w trakcie terapii BSC (Tabela 17).

Tabela 17.  
Częstość działań niepożądanych w trakcie terapii BSC w badaniach dla fazy indukcji i podtrzymującej terapii UST i ADA

Działanie niepożądane	Faza indukcji terapii biologicznej				Faza podtrzymująca terapii biologicznej			
	Liczba AE	Liczba pacjentów	%	Źródło	Liczba AE	Liczba pacjentów	%	Źródło
Zakażenia	131	566	23%	CERTIFI [13], UNITI-1 [12], GAIN [14], Watanabe 2012 [15]	266	667	40%	CERTIFI [13], IM-UNITI [12], CHARM / ADHERE [17], EXTEND [18], Watanabe 2012 [15]
Zaostrzenie choroby Crohn'a	52	543	10%		173	642	27%	
Ból brzucha	34	543	6%	CERTIFI [13], UNITI-1 [12], GAIN [14]	58	642	9%	
Ból stawów	26	543	5%		61	642	10%	CERTIFI [13], IM-UNITI [12], CHARM / ADHERE [17], EXTEND [18]
Ból głowy	42	543	8%		36	459	8%	
Nudności	29	377	8%		41	642	6%	
Zapalenie nosogardzieli	19	377	5%	CERTIFI [13], UNITI-1 [12]	42	642	7%	

Działanie niepożądane	Faza indukcji terapii biologicznej				Faza podtrzymująca terapii biologicznej			
	Liczba AE	Liczba pacjentów	%	Źródło	Liczba AE	Liczba pacjentów	%	Źródło
Gorączka	12	245	5%	UNITI-1 [12]	24	394	6%	IM-UNITI [12], CHARM / ADHERE [17]

Wyznaczono średnią częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych w trakcie terapii UST, ADA oraz BSC ważoną średnim okresem obserwacji poszczególnych faz z uwzględnionych badań klinicznych (Tabela 18, Tabela 19, Tabela 20). Ze względu na brak danych o częstości występowania nudności, zapalenia nosogardzieli oraz gorączki w fazie indukcyjnej terapii ADA przyjęto konserwatywnie częstość tych działań na poziomie 0%.

Tabela 18.  
Częstość działań niepożądanych w trakcie terapii UST

Działanie niepożądane	Faza indukcji		Faza podtrzymująca		Średnia częstość występowania AE <sup>a</sup>
	Średni okres obserwacji	Częstość AE	Średni okres obserwacji	Częstość AE	
Zakażenia	8,0	24%	37,5	44%	40%
Zaostrzenie choroby Crohn'a	8,0	3%	37,5	14%	12%
Ból brzucha	8,0	5%	37,5	8%	8%
Ból stawów	8,0	6%	37,5	11%	10%
Ból głowy	8,0	9%	36,0	12%	11%
Nudności	8,0	6%	37,5	6%	6%
Zapalenie nosogardzieli	8,0	5%	37,5	9%	9%
Gorączka	8,0	6%	44,0	7%	7%

a) średnia ważona czasem trwania fazy

Tabela 19.  
Częstość działań niepożądanych w trakcie terapii ADA

Działanie niepożądane	Faza indukcji		Faza podtrzymująca		Średnia częstość występowania AE <sup>a</sup>
	Średni okres obserwacji	Częstość AE	Średni okres obserwacji	Częstość AE	
Zakażenia	4,0	15%	51,6	47%	45%
Zaostrzenie choroby Crohn'a	4,0	1%	51,6	20%	19%
Ból brzucha	4,0	6%	51,6	8%	8%
Ból stawów	4,0	6%	51,6	12%	11%
Ból głowy	4,0	5%	51,6	11%	11%
Nudności	4,0	0% <sup>b</sup>	51,6	8%	7%
Zapalenie nosogardzieli	4,0	0% <sup>b</sup>	51,6	12%	11%
Gorączka	4,0	0% <sup>b</sup>	52,0	6%	6%

a) średnia ważona czasem trwania fazy

b) założenie konserwatywne

**Tabela 20.**  
Częstość działań niepożądanych w trakcie terapii BSC

Działanie niepożądane	Faza indukcji		Faza podtrzymująca		Średnia częstość występowania AE <sup>a</sup>
	Średni okres obserwacji	Częstość AE	Średni okres obserwacji	Częstość AE	
Zakażenia	6,7	23%	43,4	40%	38%
Zaostrzenie choroby Crohn'a	6,8	10%	43,1	27%	25%
Ból brzucha	6,8	6%	43,1	9%	9%
Ból stawów	6,8	5%	43,1	10%	9%
Ból głowy	6,8	8%	44,5	8%	8%
Nudności	8,0	8%	43,1	6%	7%
Zapalenie nosogardzieli	8,0	5%	43,1	7%	6%
Gorączka	8,0	5%	49,3	6%	6%

a) średnia ważona czasem trwania fazy

Ostatecznie w analizie przyjęto częstości działań niepożądanych przedstawione poniżej (Tabela 21).

**Tabela 21.**  
Częstość występowania działań niepożądanych przyjęte w analizie

	Częstość występowania działań niepożądanych		
	UST	ADA	BSC
Zakażenia	40%	45%	38%
Zaostrzenie choroby Crohn'a	12%	19%	25%
Ból brzucha	8%	8%	9%
Ból stawów	10%	11%	9%
Ból głowy	11%	11%	8%
Nudności	6%	7%	7%
Zapalenie nosogardzieli	9%	11%	6%
Gorączka	7%	6%	6%

## 3.6. Śmiertelność

### 3.6.1. Śmiertelność ogólna

W celu określenia śmiertelności ogólnej wykorzystano dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [34] (Tabela 22).

**Tabela 22.**  
**Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej**

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
19	0,00084	0,00024	60	0,01694	0,00700
20	0,00092	0,00024	61	0,01835	0,00765
21	0,00095	0,00024	62	0,01983	0,00834
22	0,00095	0,00024	63	0,02137	0,00907
23	0,00094	0,00023	64	0,02297	0,00983
24	0,00096	0,00021	65	0,02463	0,01063
25	0,00100	0,00021	66	0,02636	0,01149
26	0,00103	0,00021	67	0,02816	0,01240
27	0,00106	0,00022	68	0,03006	0,01337
28	0,00108	0,00025	69	0,03207	0,01444
29	0,00111	0,00027	70	0,03424	0,01563
30	0,00117	0,00030	71	0,03662	0,01698
31	0,00124	0,00032	72	0,03925	0,01854
32	0,00132	0,00036	73	0,04219	0,02037
33	0,00141	0,00039	74	0,04550	0,02254
34	0,00152	0,00043	75	0,04923	0,02512
35	0,00163	0,00048	76	0,05343	0,02817
36	0,00177	0,00054	77	0,05814	0,03175
37	0,00192	0,00060	78	0,06336	0,03592
38	0,00209	0,00067	79	0,06911	0,04070
39	0,00228	0,00075	80	0,07538	0,04612
40	0,00250	0,00084	81	0,08215	0,05218
41	0,00276	0,00094	82	0,08940	0,05889
42	0,00305	0,00106	83	0,09713	0,06624
43	0,00337	0,00119	84	0,10533	0,07425
44	0,00374	0,00133	85	0,11401	0,08291
45	0,00415	0,00150	86	0,12322	0,09227
46	0,00459	0,00168	87	0,13297	0,10234
47	0,00509	0,00187	88	0,14335	0,11318
48	0,00563	0,00209	89	0,15442	0,12486
49	0,00622	0,00232	90	0,16612	0,13734
50	0,00686	0,00258	91	0,17882	0,15089
51	0,00757	0,00286	92	0,19224	0,16534
52	0,00833	0,00318	93	0,20640	0,18072
53	0,00915	0,00352	94	0,22128	0,19702
54	0,01005	0,00390	95	0,23690	0,21423



Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
55	0,01101	0,00432	96	0,25324	0,23236
56	0,01204	0,00477	97	0,27029	0,25137
57	0,01315	0,00527	98	0,28804	0,27126
58	0,01434	0,00581	99	0,30646	0,29197
59	0,01560	0,00639	100	0,32552	0,31348

### 3.6.2. Wpływ zabiegu na śmiertelność

#### Zgony związane z zabiegiem chirurgicznym

Ryzyko zgonu podczas zabiegu chirurgicznego przyjęto w oryginalnym modelu na podstawie danych z badania de Silva 2011 [35], w którym raportowano dane dot. wewnątrzszpitalnej śmiertelności pacjentów z populacji kanadyjskiej z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego poddanych zabiegowi kolektomii. U pacjentów, którzy mieli przeprowadzony zabieg (N=666), śmiertelność wyniosła 1,5%. Mimo, że badanie nie zostało przeprowadzone wśród pacjentów z ChLC, przyjęto, że ryzyko zgonu dla tego typu zabiegów nie powinno się znacząco różnić od śmiertelności zaobserwowanej u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

W wyniku przeszukania bazy Pubmed odnaleziono jedno badanie, w którym raportowano dane dotyczące wyników zabiegów przeprowadzonych u pacjentów z ChLC z populacji polskiej – Bednarz 2008 [36]. W Szpitalu Uniwersyteckim we Wrocławiu w latach 1996–2006 przeprowadzono 52 zabiegi u pacjentów ze zdiagnozowaną ChLC. Odnotowano 4 zgony, co oznacza 7,7% ryzyko zgonu podczas zabiegów.

Pomimo, że badanie Broniarz 2008 dotyczyło pacjentów w polskiej populacji, ze względu na małą liczbę zabiegów uwzględnionych w tym badaniu, w analizie przyjęto odsetek z badania de Silva 2011. Dane z badania Bednarz 2008 uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 23.  
Ryzyko zgonu związane z zabiegiem chirurgicznym

Wariant analizy	Ryzyko zgonu
Analiza podstawowa	1,5%
Analiza wrażliwości	7,7%

#### Zgony związane z ChLC

Dane dotyczące śmiertelności u pacjentów z ChLC w Quebec (Kanada) [37] wskazują na wyższe ryzyko śmiertelności niż w ogólnej populacji – standaryzowany współczynnik śmiertelności (*standard mortality ratio*, SMR) oszacowano na poziomie 1,3% w 2008 roku. Jednocześnie zaobserwowano

tendencję spadkową dla SMR w latach 1999-2008. Ekstrapolacja SMR dla pacjentów z ChLC do chwili obecnej skutkowałaby wartością porównywalną do wartości dla populacji ogólnej. W konsekwencji, w modelu nie uwzględniono zwiększonego ryzyka zgonu względem populacji ogólnej (z wyjątkiem zgonów z powodu zabiegu chirurgicznego).

### 3.7. Użyteczności stanów zdrowia

W celu oszacowania użyteczności stanów zdrowia związanych z ChLC przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed. Strategia przeszukania przedstawiona została w rozdz. A.1.2. Do analizy włączono 5 badań raportujących użyteczności w ChLC.

Celem badania Stark 2010 [38] było określenie użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z ChLC. Do badania włączono 225 pacjentów z Niemiec. Użyteczności określono przy pomocy kwestionariuszy EQ-5D (*UK index* i *German index*) oraz EQ VAS.

W analizie ekonomicznej Lindsay 2008 [39] korzystając z publikacji Casellas 2005 [40] podano dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ChLC leczonych infliksymabem. Badanie przeprowadzono w Wielkiej Brytanii. Do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusz EQ-5D.

Celem badania Casellas 2000 [41] była analiza wpływu zabiegu chirurgicznego na jakość życia osób z ChLC. Badaniem objęto 119 pacjentów w Hiszpanii. Użyteczności określono z wykorzystaniem kwestionariuszy EQ-5D oraz EQ VAS.

W badaniu Gregor 1997 [42] oceniano jakość życia pacjentów z ChLC. Oceny dokonano metodą loterii (*standard gamble*, SG). Badanie przeprowadzono w Kanadzie na grupie 180 pacjentów.

W publikacji Holko 2016 [43] określono użyteczności dla grupy 200 pacjentów z populacji polskiej. Pacjentów podzielono na dwie podgrupy, przy użyciu *patients' version of the Harvey-Bradshaw index*, P-HBI, na stan remisji i stan aktywny (P-HBI > 4). Do jakości oceny życia w tych grupach wykorzystano kwestionariusz EQ-5D-3L.

We wszystkich badaniach dot. jakości życia włączonych do niniejszej analizy raportowano wartości użyteczności określone na podstawie wykorzystanych kwestionariuszy. W poniższej tabeli (Tabela 24) przedstawiono charakterystykę i wyniki badań w zakresie użyteczności stanów zdrowia w ChLC.

**Tabela 24.**  
**Charakterystyka publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia włączonych do analizy**

Publikacja	Badana populacja	Skala pomiaru użyteczności	Liczba pacjentów	Stan zdrowia	Wyniki
<b>Stark 2010 [38]</b>	Pacjenci z ChLC	EQ-5D (UK)	128	Remisja	0,89
			97	Stan aktywny	0,61
		EQ-5D (Niemcy)	128	Remisja	0,95
			97	Stan aktywny	0,75
<b>Lindsay 2008 [39, 40]</b>	Pacjenci z czynną postacią ChLC, tj. 220 < CDAI < 400	EQ-5D	bd	Remisja (CDAI < 150)	0,83
				Stan aktywny (CDAI > 150)	0,55
				Brak odpowiedzi	0,40
				Zabieg	0,73
				Remisja po zabiegu	0,67
<b>Casellas 2000 [41]</b>	Pacjenci z ChLC (w stanie po zabiegu, remisji oraz aktywnym)	EQ-5D	29	Pacjenci po zabiegu	0,87
			48	Remisja	0,86
			42	Aktywny	0,67
<b>Gregor 1997 [42]</b>	Pacjenci z ChLC	SG	180	Łagodna choroba	0,82
				Umiarkowana choroba	0,73
				Zaawansowana choroba	0,54
				Remisja	0,88
				Aktywna choroba, odpowiedź na terapię	0,86
				Aktywna choroba, oporna na terapię	0,74
				Ostre zaostrzenie choroby	0,77
<b>Holko 2016 [43]</b>	Pacjenci z ChLC	EQ-5D-3L	200	Remisja	0,908
				Łagodna choroba	0,859
				Umiarkowana choroba	0,754
				Ciężka choroba	0,462

W ramach przeszukania nie zidentyfikowano danych dotyczących stanów zdrowia zgodnych z definicją stanów zdrowia w niniejszym modelu, tj.:

- remisja (CDAI < 150),
- odpowiedź (poprawa CDAI o ponad 100 punktów w stosunku do wyjściowej wartości),
- brak odpowiedzi.

Najbardziej szczegółowe rozróżnienie stanów zaawansowania choroby zaprezentowano w publikacjach Gregor 1997 oraz Holko 2016. W publikacji Gregor 1997 uwzględniono stan odpowiedzi na terapię, przy czym stan ten był zdefiniowany jako CDAI < 150, zatem był on zgodny ze stanem remisji w niniejszej analizie. Z drugiej strony stan remisji w badaniu Gregor 1997 określony został jako CDAI < 150 utrzymujący się przez okres co najmniej 6 miesięcy przy braku terapii

glikokortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi. Taki podział na stany nie odzwierciedla modelowania przyjętego w niniejszej analizie. W konsekwencji użyteczności zostały określone w oparciu o podział na stany:

- remisja,
- łagodna choroba,
- umiarkowana choroba,
- ciężka choroba.

W analizie podstawowej wykorzystano dane z publikacji Holko 2016. W publikacji tej raportowano dane dotyczące polskich pacjentów. Ponadto wykorzystano kwestionariusz EQ-5D, który stanowi preferowany instrument pomiaru jakości życia u dorosłych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [9]. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane z badania Gregor 1997, które stanowiły podstawowe źródło danych w oryginalnym modelu.

W celu dostosowania danych z badania Holko 2016 do stanów w modelu założono, że:

- remisja w badaniu Holko 2016 określona według skali P-HBI (szczegółowy opis tej skali zaprezentowano w analizie problemu decyzyjnego [1]) jako, że  $P-HBI < 5$  odpowiada remisji w modelu określonej jako  $CDAI < 150$ ,
- jakość życia pacjentów z odpowiedzią na leczenie, tj. z poprawą CDAI o ponad 100 punktów w stosunku do wyjściowej wartości jest na poziomie średniej jakości życia pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zawiązaniem choroby (tj.  $150 \leq CDAI < 450$  lub  $5 \leq P-HBI \leq 16$ ),
- jakość życia pacjentów bez odpowiedzi na leczenie jest na poziomie średniej jakości życia pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zawiązaniem choroby (tj.  $CDAI > 220$  lub  $P-HBI \geq 8$ ),
- powyższe założenia przyjęto zakładając dodatkowo, że poziomy zawiązania choroby określone w skali CDAI i P-HBI odpowiadają sobie wzajemnie, co znajduje potwierdzenie w literaturze, np. w publikacji Vermeire 2010 [44] określono współczynnik korelacji dla skali P-HBI i CDAI na poziomie 0,8.

W ramach analizy wrażliwości przyjęto zestaw użyteczności z badania Gregor 1997, zgodnie z podejściem zastosowanym w oryginalnym modelu.

Nie zidentyfikowano danych pozwalających na określenie jakości życia pacjentów w stanie zabiegu i po zabiegu. Założono, że użyteczność dla pacjentów w stanie zabiegu jest równa użyteczności dla stanu braku odpowiedzi. Dla stanu po zabiegu, przyjęto użyteczność na poziomie pacjentów z odpowiedzią.

Wartości użyteczności wykorzystane w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 25).

**Tabela 25.**  
**Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie**

Stan	Analiza podstawowa (SE)	Analiza wrażliwości
Remisja	0,908 (0,009)	0,82
Odpowiedź	0,807 (0,020)	0,73
Brak odpowiedzi / niepowodzenie terapii	0,608 (0,020)	0,54
Zabieg chirurgiczny	0,608 (0,020)	0,54
Po zabiegu	0,807 (0,020)	0,73

## 3.8. Koszty

### 3.8.1. Koszty leków

#### 3.8.1.1. Koszty leków biologicznych

W analizie założono, że pacjenci stosujący UST lub ADA stosują jednocześnie BSC.

#### **Dawkowanie**

Leczenie produktem Stelara® rozpoczyna się podaniem pojedynczej dożylniej dawki wyliczonej na podstawie masy ciała. Roztwór do infuzji należy przygotować wykorzystując odpowiednią liczbę fiolek produktu Stelara® 130 mg zgodnie z tabelą poniżej (Tabela 26). [6]

**Tabela 26.**  
**Początkowe dożylne dawkowanie produktu Stelara®**

Masa ciała pacjenta w czasie podania	Zalecana dawka <sup>a</sup>	Liczba fiolek produktu Stelara® 130 mg
≤55 kg	260 mg	2
>55 kg do ≤85 kg	390 mg	3
>85 kg	520 mg	4

a) około 6 mg/kg masy ciała

Średnią masę ciała pacjentów z ChLC wynosi 69,8 kg (por. rozdz. 3.1). Zgodnie z powyższą tabelą pojedyncza dawka dożylna UST wyniesie w przypadku przeciętnego pacjenta 390 mg, tj. 3 fiołki.

Pierwszą dawkę podskórną produktu Stelara® 90 mg należy podać w 8. tygodniu po dawce dożylniej. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tygodni. Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią po 8 tygodniach od pierwszej dawki podskórnej mogą otrzymać wtedy drugą dawkę podskórną. Pacjenci, którzy utracili odpowiedź przy dawkowaniu co 12 tygodni, mogą osiągnąć lepsze wyniki po zwiększeniu częstości dawkowania na dawkowanie co 8 tygodni. Na podstawie oceny klinicznej pacjenci mogą dalej otrzymywać dawki co 8 tygodni lub co 12 tygodni. [6]

Zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego Humira® zalecany schemat dawkowania leku w okresie indukcji u dorosłych pacjentów z czynną postacią ChLC o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego to dawka 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu. [7]

Po okresie indukcji, zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. U pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie odpowiedzi na leczenie może być korzystne zwiększenie częstości dawkowania do 40 mg produktu Humira® co tydzień. [7]

### **Koszty leków**

#### **Ustekinumab**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

#### **Adalimumab**

Koszt ADA obliczono na podstawie obowiązującego obwieszczenia MZ [45] (Tabela 28), na podstawie danych dotyczących wielkości sprzedaży w okresie od maja 2017 roku do kwietnia 2018 roku (najnowsze dane z ostatnich 12 miesięcy, Tabela 29) [46] oraz na podstawie danych z przetargów

(Tabela 30). Dane dotyczące sprzedaży ADA wskazują na niższą jej cenę rzeczywistą niż cena wynikająca z zapisów obwieszczenia MZ. Ceny hurtowe publikowane w obwieszczeniu mają charakter cen maksymalnych i nie uwzględniają rabatów udzielanych przez podmioty odpowiedzialne.

**Tabela 28.**  
**Koszt ADA na podstawie obwieszczenia MZ**

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania
Adalimumabum	Humira	40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	5909990005055	4 155,84 zł	4 363,63 zł	4 363,63 zł
Adalimumabum	Humira	40 mg	2 fiol.+ 2 strz.	5909990005031	4 155,84 zł	4 363,63 zł	4 363,63 zł

**Tabela 29.**  
**Koszt ADA na podstawie komunikatów DGL**

Substancja czynna	Kod EAN	Liczba sprzedanych opakowań <sup>a</sup>	Kwota refundacji <sup>a</sup>	Cena za opakowanie
Adalimumabum	5909990005055	35 211	117 067 791,52 zł	3 324,76 zł
Adalimumabum	5909990005031	154	554 815,93 zł	3 608,09 zł
<b>Średnia</b>				<b>3 325,99 zł</b>

a) sprzedaż w okresie maj 2017 – kwiecień 2018

**Tabela 30.**  
**Koszt ADA na podstawie danych z przetargów**

Województwo	Szpital	Data zamieszczenia	Liczba opakowań	Oferta	Cena brutto	Źródło
Dolnośląskie	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J.Gromkowskiego	2018-06-04	35	116 511,70	3 328,91	[47]
Kujawsko-Pomorskie	Szpital Uniwersytecki nr 1 im. Dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy	2017-02-09	600	1 997 343,36	3 328,91	[48]
Lubelskie	Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu	2018-05-28	50	166 445,28	3 328,91	[49]
Lubuskie	Wielospecjalistyczny Szpital w Nowej Soli	2017-02-08	40	133 156,22	3 328,91	[50]
Łódzkie	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi	2017-04-28	150	499 335,84	3 328,91	[51]
Małopolskie	5 Wojskowy Szpital Kliniczny z Pol kliniką - Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Krakowie	2017-10-30	50	166 445,28	3 328,91	[52]
Mazowieckie	"Instytut ""Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"" z Warszawie"	2017-06-09	182	605 860,82	3 328,91	[53]
Opolskie	Szpital Wojewódzki w Opolu Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością	2018-07-02	70	233 023,39	3 328,91	[54]

Województwo	Szpital	Data zamieszczenia	Liczba opakowań	Oferta	Cena brutto	Źródło
Podkarpackie	Wojewódzki Szpital Podkarpacki im. Jana Pawła II w Krośnie	2017-10-17	600	1 997 343,36	3 328,91	[55]
Podlaskie	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	2017-12-18	2000	6 657 820,00	3 328,91	[56]
Pomorskie	Szpital im. Mikołaja Kopernika	2017-04-13	250	832 227,50	3 328,91	[57]
Śląskie	Szpital Wojewódzki w Bielsku-Białej	2016-11-28	320	1 065 249,79	3 328,91	[58]
Świętokrzyskie	Zespół Opieki Zdrowotnej w Końskich	2017-12-15	413	1 374 838,01	3 328,91	[59]
Warmińsko-Mazurskie	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie	2017-03-30	62	206 392,15	3 328,91	[60]
Wielkopolskie	Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	2018-01-10	700	2 330 233,92	3 328,91	[61]
Zachodniopomorskie	Samodzielny Publiczny Specjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Zdroje"	2018-02-14	155	515 981,05	3 328,91	[62]
<b>Średnia</b>					<b>3 328,91</b>	

Średni koszt ADA wyznaczono uśredniając koszt jednostki w obu opakowaniach uwzględniając liczbę sprzedanych opakowań.

Tabela 31.  
Koszt za opakowanie ADA uwzględniony w obliczeniach

Substancja	Koszt z RSS	Koszt bez RSS
ADA	3 325,99 zł	4 363,63 zł

### 3.8.1.2. Koszty BSC

#### Zużycie zasobów

W ramach analizy zostały uwzględnione trzy grupy leków:

- aminosalicylany
  - mesalazyna,
  - sulfasalazyna,
- leki immunosupresyjne
  - azatiopryna,



- merkaptopuryna,
- metotreksat
- glikokortykosteroidy
  - budezonid,
  - prednizon,
  - prednizolon,
  - metylprednizolon.

Odsetki pacjentów stosujące poszczególne grupy leków określono na podstawie publikacji Holko 2016 [43] (Tabela 32). Celem publikacji Holko 2016 była ocena kosztów terapii i jakości życia pacjentów z ChLC, Uwzględniono dane 200 pacjentów, którzy uzupełnili otrzymaną ankietę.

**Tabela 32.**  
Leki stosowane w ramach terapii BSC

Substancja	Odsetek pacjentów
Aminosalicylany	83,0%
Leki immunosupresyjne	52,0%
Glikokortykosteroidy	25,5%

Dawkowanie poszczególnych leków określono na podstawie analizy ekonomicznej dla preparatu Inflectra® przedłożonej AOTMiT [63], Charakterystyk Produktów Leczniczych [64, 65] oraz publikacji Mowat 2011 [66] i Lichtenstein 2006 [67]. Dane zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 33).

**Tabela 33.**  
Dawkowanie leków stosowanych w BSC

Substancja	Dawkowanie	Źródło
<b>Aminosalicylany</b>		
Mesalazyna	2 g na dobę	ChPL dla produktu Asamax [64]
Sulfasalazyna	2 g na dobę w pierwszym cyklu (4 tygodnie), następnie 1 g	ChPL dla produktu Sulfasalazin KRKA [65]
<b>Leki immunosupresyjne</b>		
Azatiopryna	2,5 mg/kg na dobę przez pierwsze 4 tygodnie, następnie 2 mg/kg	Analiza ekonomiczna dla preparatu Inflectra® [63]
Merkaptopuryna	1,5 mg/kg na dobę w pierwszym cyklu (4 tygodnie), w kolejnym 1 mg/kg	
Metotreksat	25 mg tygodniowo przez pierwsze 4 tygodnie, następnie 15 mg tygodniowo	
<b>Glikokortykosteroidy</b>		
Budezonid	9 mg na dobę, przez 8 tygodni	Mowat 2011 [66]
Prednizon	0,5 mg/kg na dobę przez 4 tygodnie	Lichtenstein 2006 [67]
Prednizolon	20 mg na dobę, stopniowo zmniejszamy o 5 mg co tydzień, stosowany przez 4 tygodnie	Mowat 2011 [66]
Metylprednizolon	48 mg na dobę, zmniejszamy o 8 mg na tydzień, stosowany przez 6 tygodni	Lichtenstein 2006 [67]

Udziały poszczególnych substancji w ramach poszczególnych grup określono na podstawie komunikatów DGL [46] oraz analizy ekonomicznej dla preparatu Inflectra® przedłożonej AOTMiT [63]. Uwzględnione w ramach BSC leki stosowane są również w innych wskazaniach niż ChLC, zatem uwzględnienie udziałów na podstawie komunikatów DGL może być zaburzone. Przyjęte w analizie dane dot. udziałów poszczególnych leków zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 34).

**Tabela 34.**  
Udziały leków stosowanych w BSC

Substancja	Udział	Źródło
<b>Aminosalicylany</b>		
Mesalazyna	66%	Komunikaty DGL [46]
Sulfasalazyna	34%	
<b>Leki immunosupresyjne</b>		
Azatiopryna	60%	Analiza ekonomiczna dla preparatu Inflectra® [63]
Merkaptopuryna	30%	
Metotreksat	10%	
<b>Glikokortykosteroidy</b>		
Budezonid	1%	Komunikaty DGL [46]
Prednizon	25%	
Prednizolon	2%	
Metylprednizolon	73%	

## Koszty

Na podstawie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 na dzień 1 lipca 2018 roku wyznaczono ceny za miligram preparatów zawierających uwzględnione substancje [45] (wariant bez RSS). Ponadto na podstawie danych z komunikatów DGL [46] w okresie maj 2017 – kwiecień 2018 oszacowano średnią cenę za miligram danej substancji (wariant z RSS).

W przypadku, gdy koszt danej substancji czynnej wyznaczony na podstawie komunikatów DGL był wyższy niż koszt na podstawie obwieszczenia MZ, przyjęto że realny koszt substancji jest równy kosztowi wyznaczonemu na podstawie obwieszczenia MZ.

W poniższej tabeli (Tabela 35) zestawiono ceny za miligram leków stosowanych w ramach BSC.

**Tabela 35.**  
Ceny leków stosowanych w BSC

Lek	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
<b>Aminosalicylany</b>				
Mesalazyna	0,0015 zł	0,0015 zł	0,0018 zł	0,0018 zł

Lek	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
Sulfasalazyna	0,0011 zł	0,0010 zł	0,0012 zł	0,0011 zł
<b>Leki immunosupresyjne</b>				
Azatiopryna	0,0106 zł	0,0106 zł	0,0120 zł	0,0120 zł
Merkaptopuryna	0,0165 zł	0,0165 zł	0,0186 zł	0,0186 zł
Metotreksat	2,7848 zł	2,7848 zł	2,8326 zł	2,8326 zł
<b>Glikokortykosteroidy</b>				
Budezonid	0,9132 zł	0,9132 zł	0,9250 zł	0,9250 zł
Prednizon	0,0447 zł	0,047 zł	0,0820 zł	0,0820 zł
Prednizolon	0,1055 zł	0,1055 zł	0,1375 zł	0,1375 zł
Metylprednizolon	0,0446 zł	0,0446 zł	0,0727 zł	0,0727 zł

Uwzględniając przyjęte dawkowanie i ceny za 1 mg substancji stosowanych w ramach BSC obliczono koszty leczenia poszczególnymi preparatami. Ze względu na odmienny sposób dawkowania niektórych leków w pierwszych tygodniach terapii wyróżniono koszty w ramach pierwszego cyklu i w ramach kolejnych cykli. Oszacowane koszty zestawiono w poniższych tabelach (Tabela 36, Tabela 37).

Tabela 36.  
Koszty BSC – perspektywa NFZ

Lek	Udział	Pierwszy cykl		Kolejne cykle	
		bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
<b>Aminosalicylany</b>					
Mesalazyna	56,3%	84,81 zł	84,81 zł	84,81 zł	84,81 zł
Sulfasalazyna	26,7%	63,28 zł	55,60 zł	31,64 zł	27,80 zł
<b>Leki immunosupresyjne</b>					
Azatiopryna	31,2%	51,63 zł	51,63 zł	41,30 zł	41,30 zł
Merkaptopuryna	15,6%	48,33 zł	48,33 zł	32,22 zł	32,22 zł
Metotreksat	5,2%	279,08 zł	279,08 zł	167,45 zł	167,45 zł
<b>Glikokortykosteroidy</b>					
Budezonid	0,1%	230,12 zł	230,12 zł	230,12 zł	230,12 zł
Prednizon	10,6%	43,72 zł	43,72 zł	0,00 zł	0,00 zł
Prednizolon	0,3%	36,93 zł	36,93 zł	0,00 zł	0,00 zł
Metylprednizolon	14,5%	52,44 zł	52,44 zł	0,00 zł	0,00 zł
<b>Razem</b>		<b>115,40 zł</b>	<b>113,35 zł</b>	<b>83,07 zł</b>	<b>82,04 zł</b>

Tabela 37.  
Koszty BSC – perspektywa NFZ + pacjent

Lek	Udział	Pierwszy cykl		Kolejne cykle	
		bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
<b>Aminosalicylany</b>					
Mesalazyna	56,3%	101,69 zł	101,69 zł	101,69 zł	101,69 zł
Sulfasalazyna	26,7%	67,30 zł	59,61 zł	33,65 zł	29,80 zł
<b>Leki immunosupresyjne</b>					
Azatiopryna	31,2%	58,56 zł	58,56 zł	46,85 zł	46,85 zł
Merkaptopuryna	15,6%	54,59 zł	54,59 zł	36,39 zł	36,39 zł
Metotreksat	5,2%	283,88 zł	283,88 zł	170,33 zł	170,33 zł
<b>Glikokortykosteroidy</b>					
Budezonid	0,1%	233,11 zł	233,11 zł	233,11 zł	233,11 zł
Prednizon	10,6%	80,11 zł	80,11 zł	0,00 zł	0,00 zł
Prednizolon	0,3%	48,13 zł	48,13 zł	0,00 zł	0,00 zł
Metylprednizolon	14,5%	85,51 zł	85,51 zł	0,00 zł	0,00 zł
<b>Razem</b>		<b>138,04 zł</b>	<b>135,99 zł</b>	<b>95,64 zł</b>	<b>94,62 zł</b>

W celu uproszczenia obliczeń w ramach analizy założono, że koszty terapii w pierwszym cyklu są na poziomie kosztów w kolejnych cyklach. Takie założenie stanowi podejście konserwatywne.

### 3.8.2. Koszty podania leków

Koszt podania leków biologicznych oszacowano na podstawie kosztu podania ADA w programie lekowym. Na podstawie Zarządzenia Nr 68/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 lipca 2018 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [68] podanie leków może odbywać się w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu, hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu lub w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanej z wykonaniem programu. W zależności od drogi podania – wlew dożylny lub wstrzyknięcie podskórne – przypisano podaniom różne koszty (Tabela 38).

**Tabela 38.**  
**Koszt podania leków biologicznych**

Droga podania	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt NFZ	Lek
Wlew dożylny (i.v.)	5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1 zł	486,72 zł	pierwsza dawka UST
Wstrzyknięcie podskórne (s.c.)	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1 zł	108,16 zł	ADA, kolejne dawki UST

W przypadku terapii z zastosowaniem UST, za zgodą lekarza oraz po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki podskórnego wstrzykiwania leku, pacjenci lub ich opiekunowie mogą wstrzykiwać produkt Stelara® samodzielnie, przy czym lekarz powinien zapewnić odpowiednią kontrolę pacjenta [6]. Podobnie pacjenci stosujący ADA mają możliwość samodzielnego wstrzykiwania leku [7].

Nie zidentyfikowano jednak danych dot. odsetka pacjentów stosujących ADA samodzielnie. W analizie podstawowej przyjęto, że 60% pacjentów stosujących ADA lub UST do podania w formie wstrzyknięć podskórnych otrzymywać będzie lek w trybie ambulatoryjnym, a 40% przyjmować go będzie samodzielnie. Założenie to oparto na opinii ekspertów przedstawionej w Analizie Weryfikacyjnej AOTMiT dla produktu Humira we wskazaniu: reumatologiczne zapalenie stawów [69]. W ramach analizy wrażliwości rozważano skrajne warianty, w których 100% pacjentów przyjmuje leki w trybie ambulatoryjnym lub 100% przyjmuje leki samodzielnie.

### 3.8.3. Koszty monitorowania terapii

#### 3.8.3.1. Monitorowanie leczenia biologicznego

W analizie przyjęto, że monitorowanie stanu zdrowia pacjenta rozliczane jest w ramach diagnostyki w programie lekowym. Koszty rocznego ryczałtu za diagnostykę dla rozważanych terapii zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 68/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [68]. W analizie przyjęto, że koszt monitorowania UST będzie taki sam, jak koszt monitorowania ADA w programie B.32.

**Tabela 39.**  
**Koszt monitorowania w programie lekowym**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt NFZ
5.08.08.0000040	Diagnostyka w programie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem lub infl ksymbabem	2 920,32	1 zł	2 920,32 zł

Koszt diagnostyki rozliczany jest jednorazowo raz w roku proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie lub w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty ryczałtu rocznego (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje nie więcej niż 1) [68].

Koszty diagnostyki dla odpowiedniego okresu naliczono proporcjonalnie do pobytu pacjenta w programie. Model uwzględnia 4-tygodniowe koszty monitorowania.

Dodatkowo, uwzględniono możliwość wystąpienia konieczności hospitalizacji u pacjentów podczas leczenia biologicznego. 4-tygodniowy koszt hospitalizacji oszacowano przypadający na jednego pacjenta oszacowano na poziomie 366,54 zł (szczegółowe obliczenia przedstawiono w rozdz. 3.8.3.2).

Wartości zaimplementowane do modelu przedstawiono poniżej (Tabela 40).

**Tabela 40.**  
**Koszty monitorowania uwzględnione w analizie**

Parametr	Koszt monitorowania / 4 tygodnie
Koszt monitorowania leczenia biologicznego	224,64 zł
Koszt hospitalizacji	366,54 zł
<b>Razem</b>	<b>591,18 zł</b>

### 3.8.3.2. Monitorowanie poza programem lekowym

W celu określenia zużycia zasobów w ramach monitorowania terapii dla pacjentów poza programem lekowym (tj. stosujących BSC) wykorzystano dane z publikacji Holko 2016 [43]. Dostępne w ramach publikacji szczegółowe dane dotyczące odpowiedzi na poszczególne pytania przez poszczególnych pacjentów pozwoliły na określenie średniej miesięcznej liczby hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych w zależności od poziomu zaawansowania choroby. Do oceny zużycia zasobów uwzględniono dane dot. pacjentów stosujących BSC, a wykluczono pacjentów stosujących INF lub ADA.

W publikacji nie raportowano danych dot. wystąpienia odpowiedzi lub remisji podczas terapii. W konsekwencji pacjentów przypisano do poszczególnych stanów w oparciu o wyniki P-HBI (pacjencka wersja indeksu HBI). Przyjęto założenie, że wskaźnik P-HBI stanowi równorzędne do wskaźnika HBI narzędzie oceny aktywności choroby. W publikacji Bennebroek 2013 [70] oszacowano współczynnik korelacji dla obu wskaźników na poziomie 0,82. Jednocześnie stwierdzono, że pacjenci podczas samodzielnej oceny stanu zdrowia (ocena P-HBI) mieli tendencję do raportowania większej liczby objawów niż w przypadku wywiadu klinicznego (ocena HBI). Niemniej jednak jedynie 17% przypadków różnic w ocenie P-HBI i HBI uznano za istotne klinicznie (tj. różnice wyższe niż 3,2 punktu).

W celu określenia kosztów monitorowania terapii pacjenci zostali przypisani do poszczególnych stanów w następujący sposób:

- remisja / odpowiedź – P-HBI < 12,
- brak odpowiedzi – P-HBI ≥ 12.

Pacjenci z remisją i odpowiedzią zostali uwzględnieni łącznie ze względu na stosunkowo niską liczebność podgrupy pacjentów z P-HBI < 5, którzy odpowiadają stanowi remisji [1]. Przyjmując, że wartości HBI = 8 oraz HBI = 16 odpowiadają odpowiednio wartościom CDAI = 220 i CDAI = 450 (por. Tabela 41), oszacowano, że przyjęta graniczna wartość P-HBI = 12 odpowiada w przybliżeniu wartości CDAI = 335, co jest wartością nieznacznie wyższą niż średnia początkowa wartość CDAI w badaniach UNITI i CERTIFY (odpowiednio CDAI = 320 i CDAI = 324), przy czym do badań tych włączono pacjentów z CDAI od 220 do 450, natomiast populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z CDAI ≥ 300. W badaniu Kaniewska 2016 [71], w którym raportowano dane dot. pacjentów leczonych w programie lekowym B.23 z zastosowaniem INF lub ADA średnia wartość CDAI wyniosła od 326 do 340 (zależnie od stosowanej terapii). Ponadto zaznaczyć należy, że zgodnie z opisanymi wyżej uwagami dot. zgodności wskaźników HBI i P-HBI wartości P-HBI mogą zawyżać rzeczywistą aktywność choroby. W konsekwencji rzeczywista wartość graniczna HBI wyznaczająca podział na stany remisja/odpowiedź i brak odpowiedzi jest najprawdopodobniej niższa niż 12 punktów. W konsekwencji prawdopodobnie część pacjentów, którzy w ramach obliczeń zostali uwzględnieni w ramach stanu „brak odpowiedzi”, powinni zostać uwzględnieni w ramach stanu „remisja/odpowiedź”. Skutkiem powyższego ograniczenia może być nieznaczne zniżenie kosztów monitorowania w poszczególnych stanach, co stanowi jednak założenie konserwatywne.

**Tabela 41.**  
Skala oceny i interpretacji wskaźnika aktywności ChLC – HBI / CDAI

Aktywność choroby	Postać choroby	Punktacja HBI	Punktacja CDAI	
<b>Remisja</b>	x	<5 pkt.	<150 pkt.	
<b>Aktywna</b>	<b>Mała</b>	Łagodna	5–7 pkt.	150–220 pkt.
	<b>Umiarkowana</b>	Umiarkowana	8–16 pkt.	220–450 pkt.
	<b>Wysoka</b>	Ciężka	>16 pkt.	>450 pkt.

Źródło: [1]

W poniższej tabeli zestawiono zużycie zasobów dla pacjentów w ramach monitorowania terapii na podstawie danych z publikacji Holko 2016 (Tabela 42).

**Tabela 42.**  
Monitorowanie poza programem lekowym – zużycie zasobów

Stan	Średnia liczba wizyt na cykl		
	Hospitalizacja 1-dniowa	Hospitalizacja pow. 1 dnia	Wizyty ambulatoryjne
<b>Remisja/odpowiedź</b>	0,1382	0,0921	0,9553
<b>Brak odpowiedzi</b>	0,4444	0,3889	3,0000
<b>Średnia</b>	0,1686	0,1279	1,1806

Koszty jednostkowe hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych określono na podstawie Zarządzenia Nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r. [72] oraz Zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2012 r. [73].

Założono, zgodnie z publikacją Holko 2016, że hospitalizacja w ramach monitorowania terapii będzie rozliczana w ramach odpowiednika grupy JPG F58 (tj. grupy F58E – Choroby zapalne jelit > 65 r.ż lub grupy F58F – Choroby zapalne jelit < 66 r.ż.). W ramach analizy podstawowej przyjęto koszt na podstawie grupy F58F, ze względu na fakt, że średni wiek w modelu wynosi 36 lat (por. rozdz. 3.1). W ramach analizy wrażliwości przyjęto koszt grupy F58E.

Podobnie, zgodnie z publikacją Holko 2016, przyjęto, że wizyty ambulatoryjne rozliczane będą w ramach świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu.

Dane przyjęte w analizie zestawiono w poniższych tabelach (Tabela 43, Tabela 44).

**Tabela 43.**  
Monitorowanie poza programem lekowym – koszt hospitalizacji

Kod świadczenia	Grupa JGP	Wartość punktowa	Wartość punktowa hospitalizacji < 3 dni / < 2 dni <sup>a</sup>	Wycena punktu	Koszt NFZ	
					Hospitalizacja > 1 dzień	Hospitalizacja 1-dniowa
5.51.01.0006105	F58E - Choroby zapalne jelit > 65 r.ż	5408	2704	1 zł	5 408,00 zł <sup>b</sup>	2 704,00 zł
5.51.01.0006106	F58F - Choroby zapalne jelit < 66 r.ż.	4326	2163	1 zł	4 326,00 zł <sup>b</sup>	2 163,00 zł

a) w analizie podstawowej wycena dotyczy hospitalizacji < 3 dni, w analizie wrażliwości wycena dotyczy hospitalizacji < 2 dni; b) w publikacji Holko 2016 nie raportowano danych dot. hospitalizacji > 2 dni, założono zatem, że jedynie hospitalizacje 1-dniowe rozliczane będą jako hospitalizacje < 3 dni

**Tabela 44.**  
Monitorowanie poza programem lekowym – koszt wizyt ambulatoryjnych

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt NFZ
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33	1 zł	33,00 zł

W poniższej tabeli zestawiono miesięczne koszty monitorowania terapii przyjęte w analizie (Tabela 45).

**Tabela 45.**  
Monitorowanie poza programem lekowym – koszt 4-tygodniowy

Stopień zaawansowania	Hospitalizacja 1-dniowa	Hospitalizacja pow. 1 dnia	Wizyty ambulatoryjne	Razem
<b>Analiza podstawowa</b>				
Remisja	366,54 zł	274,90 zł	29,00 zł	<b>670,44 zł</b>
Odpowiedź	366,54 zł	274,90 zł	29,00 zł	<b>670,44 zł</b>



Stopień zaawansowania	Hospitalizacja 1-dniowa	Hospitalizacja pow. 1 dnia	Wizyty ambulatoryjne	Razem
Brak odpowiedzi	1547,61 zł	884,35 zł	91,07 zł	<b>2523,03 zł</b>
Średnia	509,01 zł	335,49 zł	35,84 zł	<b>880,34 zł</b>
<b>Analiza wrażliwości</b>				
Remisja	458,22 zł	343,66 zł	29,00 zł	<b>830,88 zł</b>
Odpowiedź	458,22 zł	343,66 zł	29,00 zł	<b>830,88 zł</b>
Brak odpowiedzi	1934,69 zł	1105,54 zł	91,07 zł	<b>3131,30 zł</b>
Średnia	636,33 zł	419,40 zł	35,84 zł	<b>1091,56 zł</b>

### 3.8.4. Koszt zabiegu chirurgicznego

Aktualnie zabiegi chirurgiczne u pacjentów z ChLC wykonywane są w ramach lecznictwa szpitalnego (JGP, Jednorodne Grupy Pacjentów). Istnieją dwie grupy JGP w ramach których rozliczane są koszty zabiegu: *F51 – Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit* oraz *F52 – Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit*. Koszt hospitalizacji w obu grupach zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 119/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne [72] oraz na podstawie średniej wyceny grupy [74].

Tabela 46.  
Koszt zabiegu chirurgicznego

Kod świadczenia	Grupa JGP	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt NFZ	Udział
<b>Na podstawie Zarządzenia Nr 73/2017/DGL</b>					
5.51.01.0006051	F51 - Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	8274	1 zł	8 274 zł	13%
5.51.01.0006052	F52 - Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	6490	1 zł	6 490 zł	87%
<b>Na podstawie średniej wartości grupy</b>					
5.51.01.0006051	F51 - Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	-	-	7 957,15 zł	13%
5.51.01.0006052	F52 - Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	-	-	6 571,21 zł	87%

Udział zabiegów wykonanych w ramach grupy F51 i F52 określono na podstawie danych ze statystyk JGP [74]. W analizie podstawowej koszt zabiegu chirurgicznego przyjęto w oparciu o zarządzenie, w analizie wrażliwości przyjęto koszt określony na podstawie średniej wartości grupy.

**Tabela 47.**  
**Koszt zabiegu chirurgicznego – wartość w analizie**

Scenariusz	Wartość	Źródło
Analiza podstawowa	6 728,17 zł	Na podstawie Zarządzenia Nr 57/2017/DGL (wycena od 1 października 2017)
Analiza wrażliwości	6 756,23 zł	Na podstawie średniej wartości grupy F51 i F52

### 3.8.5. Koszty leczenia działań niepożądanych

W analizie zostały uwzględnione następujące działania niepożądane

- zakażenia,
- zaostrzenie choroby Crohn'a,
- ból brzucha,
- ból stawów,
- ból głowy,
- nudności,
- zapalenie nosogardzieli,
- gorączka (por. rozdz. 3.5).

W niniejszej analizie przyjęto, że wszystkie uwzględnione działania niepożądane wiążą się z koniecznością hospitalizacji. Jedynie w przypadku nudności założono leczenie ambulatoryjne ze względu na łagodniejszy charakter zdarzenia.

Hospitalizacje wyceniono zgodnie z Zarządzeniem Nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów

w rodzaju leczenie szpitalne [72]. W analizie wrażliwości uwzględniono aktualne statystyki JGP 2016 [74]. Koszt wizyt ambulatoryjnych określono na podstawie Zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [73], natomiast koszty leków zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [45].

#### Zakażenia

W celu wyznaczenia kosztu leczenia zakażeń uwzględniono grupy JGP związane z zakażeniami układu oddechowego, zapaleniem nerek i dróg moczowych, infekcyjnym zapaleniem stawów i tkanki łącznej. [6, 7] Przyjęty w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości średni koszt leczenia ważony liczbą hospitalizacji w danej grupie w roku 2016 przedstawiono poniżej (Tabela 48, Tabela 49).

Tabela 48.  
Koszt leczenia zakażeń – analiza podstawowa

Grupa JGP	Wycena [pkt]	Cena punktu	Koszt NFZ	Liczba hospitalizacji
D20 - Gruźlica	1 785,00	1,00 zł	1 785,00 zł	1 248
D47 - Zapalenie płuc z pw	2 001,00	1,00 zł	2 001,00 zł	9 834
D48 - Zapalenie płuc bez pw	1 352,00	1,00 zł	1 352,00 zł	23 082
L07 - Zakażenia nerek lub dróg moczowych	1 298,00	1,00 zł	1 298,00 zł	18 684
H88 - Choroby infekcyjne kości i stawów	3 569,00	1,00 zł	3 569,00 zł	3 976
H87C - Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni	1 298,00	1,00 zł	1 298,00 zł	6 927
H87D - Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej > 3 dni	3 677,00	1,00 zł	3 677,00 zł	50 103
Średni koszt leczenia zakażeń			<b>2 501,23 zł</b>	

Tabela 49.  
Koszt leczenia zakażeń – analiza wrażliwości

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość grupy JGP
D20 - Gruźlica	1 248	1 648,08 zł
D47 - Zapalenie płuc z pw	9 834	1 968,30 zł
D48 - Zapalenie płuc bez pw	23 082	1 324,44 zł
L07 - Zakażenia nerek lub dróg moczowych	18 684	1 252,75 zł
H88 - Choroby infekcyjne kości i stawów	3 976	3 450,70 zł
H87C - Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni	6 927	1 246,18 zł
H87D - Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej > 3 dni	50 103	3 530,65 zł
Średni koszt leczenia zakażeń		<b>2 412,20 zł</b>

### Zaostrzenie choroby Crohn'a

Do wyznaczenia kosztu leczenia zaostrzenie choroby Crohn'a spowodowanego terapią rozważono dwie grupy JGP *F58E - Choroby zapalne jelit > 65 r.ż* oraz *F58F - Choroby zapalne jelit < 66 r.ż*. W ramach analizy przyjęto koszt na podstawie grupy *F58F* (Tabela 50, Tabela 51) ze względu na fakt, że średni wiek w modelu wynosi 36 lat (por. rozdz. 3.1).

Tabela 50.  
Koszt leczenia zaostrzenia choroby Crohn'a – analiza podstawowa

Grupa JGP	Wycena [pkt]	Cena punktu	Koszt NFZ
F58F - Choroby zapalne jelit < 66 r.ż.	4 326,00	1,00 zł	4 326,00 zł

Tabela 51.  
Koszt leczenia zaostrzenia choroby Crohn'a – analiza wrażliwości

Grupa JGP	Średnia wartość grupy JPG
F58F - Choroby zapalne jelit < 66 r.ż.	3 822,83 zł

## Ból brzucha

W analizie przyjęto, że ból brzucha leczony jest w ramach grupy JGP F46 - *Choroby jamy brzusznej* (Tabela 52, Tabela 53).

Tabela 52.  
Koszt leczenia bólu brzucha – analiza podstawowa

Grupa JGP	Wycena [pkt]	Cena punktu	Koszt NFZ
F46 - Choroby jamy brzusznej	1 676,00	1,00 zł	1 676,00 zł

Tabela 53.  
Koszt leczenia bólu brzucha – analiza wrażliwości

Grupa JGP	Średnia wartość grupy JPG
F46 - Choroby jamy brzusznej	1 486,03 zł

## Ból stawów

Uwzględnione do wyznaczenia kosztu leczenia bólu stawów grupy JGP oraz ich średni koszt ważony liczbą hospitalizacji przedstawiono poniżej (Tabela 54, Tabela 55).

Tabela 54.  
Koszt leczenia bólu stawów – analiza podstawowa

Grupa JGP	Wycena [pkt]	Cena punktu	Koszt NFZ	Liczba hospitalizacji
H87C - Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni	1 298,00	1,00 zł	1 298,00 zł	6 927
H87D - Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej > 3 dni	3 677,00	1,00 zł	3 677,00 zł	50 103
H89C - Choroby niezapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni	649,00	1,00 zł	649,00 zł	13 877
H89D - Choroby niezapalne stawów i tkanki łącznej > 3 dni	2 271,00	1,00 zł	2 271,00 zł	22 645
Średni koszt leczenia bólu stawów			2 711,36 zł	

Tabela 55.  
Koszt leczenia bólu stawów – analiza wrażliwości

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość grupy JPG
H87C - Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni	6 927	1 246,18 zł
H87D - Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej > 3 dni	50 103	3 530,65 zł
H89C - Choroby niezapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni	13 877	631,45 zł

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość grupy JPG
H89D - Choroby niezapalne stawów i tkanki łącznej > 3 dni	22 645	2 185,90 zł
Średni koszt leczenia bólu stawów		2 605,94 zł

## Ból głowy

Do wyznaczenia kosztu leczenia bólu głowy przyjęto grupę JGP A59 - *Bóle głowy*. Przyjęty w analizie podstawowej i analizie wrażliwości koszt tej grupy przedstawiono poniżej (Tabela 56, Tabela 57).

Tabela 56.  
Koszt leczenia bólu głowy – analiza podstawowa

Grupa JGP	Wycena [pkt]	Cena punktu	Koszt NFZ
A59 - Bóle głowy	1 568,00	1,00 zł	1 568,00 zł

Tabela 57.  
Koszt leczenia bólu głowy – analiza wrażliwości

Grupa JGP	Średnia wartość grupy JPG
A59 - Bóle głowy	1 412,75 zł

## Zapalenie nosogardzieli

W analizie przyjęto, że zapalenie nosogardzieli leczone jest w ramach grupy JGP C57 - *Inne choroby gardła, uszu i nosa* (Tabela 58, Tabela 59).

Tabela 58.  
Koszt leczenia zapalenia nosogardzieli – analiza podstawowa

Grupa JGP	Wycena [pkt]	Cena punktu	Koszt NFZ
C57 - Inne choroby gardła, uszu i nosa	1 190,00	1,00 zł	1 190,00 zł

Tabela 59.  
Koszt leczenia zapalenia nosogardzieli – analiza wrażliwości

Grupa JGP	Średnia wartość grupy JPG
C57 - Inne choroby gardła, uszu i nosa	943,43 zł

## Gorączka

Do wyznaczenia kosztu leczenia gorączki rozważono dwie grupy JGP S55E *Gorączka niejasnego pochodzenia > 65 r.ż.* oraz S55F *Gorączka niejasnego pochodzenia < 66 r.ż.* W ramach analizy przyjęto koszt na podstawie grupy S55F (Tabela 60, Tabela 61), ponieważ średni wiek w modelu wynosi 36 lat (por. rozdz. 3.1).

**Tabela 60.**  
Koszt leczenia gorączki – analiza podstawowa

Grupa JGP	Wycena [pkt]	Cena punktu	Koszt NFZ
S55F Gorączka niejasnego pochodzenia < 66 r.ż.	1 460,00	1,00 zł	1 460,00 zł

**Tabela 61.**  
Koszt leczenia gorączki – analiza wrażliwości

Grupa JGP	Średnia wartość grupy JPG
S55F Gorączka niejasnego pochodzenia < 66 r.ż.	1 315,97 zł

## Nudności

W niniejszej analizie przyjęto, że na koszt leczenia nudności składa się koszt wizyty specjalistycznej i koszt tetyloperazyny.

Koszt wizyty specjalistycznej określono na podstawie Zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [73] (Tabela 134).

**Tabela 62.**  
Koszt wizyty specjalistycznej

Kod zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia	Wycena [pkt]	Cena punktu [zł]	Koszt NFZ [zł]
5.30.00.0000011	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33	1,0	33,00

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku [45] w Polsce tetyloperazyna jest dostępna w postaci tabletek oraz w postaci czopków (Tabela 63). Charakterystyka produktu leczniczego [75, 76] nie podaje jednoznacznie czasu trwania leczenia oraz dawkowania, dlatego w analizie przyjęto średni koszt opakowania ważony danymi sprzedażowymi NFZ za maj 2017 – kwiecień 2018 [46].

**Tabela 63.**  
Koszt tetyloperazyny

Opakowanie	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność NFZ
Torecan, 6,5 mg, 50 tabl. powl.	5909990242511	18,54 zł	19,47 zł	24,86 zł	24,86 zł	17,40 zł
Torecan, 6,5 mg, 6 czopków	5909990242610	9,59 zł	10,07 zł	13,58 zł	13,58 zł	9,51 zł

Całkowity koszt leczenia nudności z perspektywy NFZ wynosi 47,63 zł, a z perspektywy wspólnej – 53,90 zł.

## Podsumowanie

Zestawienie częstości występowania działań niepożądanych (por. rozdz. 3.5) oraz kosztów ich leczenia zestawiono poniżej (Tabela 64).

**Tabela 64.**  
Częstość i koszty działań niepożądanych przyjęte w analizie

AE	Częstość występowania AE			Koszt leczenia AE – analiza podstawowa		Koszt leczenia AE – analiza wrażliwości	
	UST	ADA	BSC	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
<b>Zakażenia</b>	40%	45%	38%	2 501,23 zł	2 501,23 zł	2 412,20 zł	2 412,20 zł
<b>Zaostrzenie choroby Crohn'a</b>	12%	19%	25%	4 326,00 zł	4 326,00 zł	3 822,83 zł	3 822,83 zł
<b>Ból brzucha</b>	8%	8%	9%	1 676,00 zł	1 676,00 zł	1 486,03 zł	1 486,03 zł
<b>Ból stawów</b>	10%	11%	9%	2 711,36 zł	2 711,36 zł	2 605,94 zł	2 605,94 zł
<b>Ból głowy</b>	11%	11%	8%	1 568,00 zł	1 568,00 zł	1 412,75 zł	1 412,75 zł
<b>Nudności</b>	6%	7%	7%	47,63 zł	53,90 zł	47,63 zł	53,90 zł
<b>Zapalenie nosogardzieli</b>	9%	11%	6%	1 190,00 zł	1 190,00 zł	943,43 zł	943,43 zł
<b>Gorączka</b>	7%	6%	6%	1 460,00 zł	1 460,00 zł	1 315,97 zł	1 315,97 zł

Zgodnie z powyższymi danymi wyznaczono średni roczny koszt leczenia działań niepożądanych na pacjenta oraz przeliczony na jego podstawie średni koszt na cykl (4 tygodnie) (Tabela 65).

**Tabela 65.**  
Średni koszt leczenia AE na pacjenta

Terapia	Koszt leczenia AE – analiza podstawowa		Koszt leczenia AE – analiza wrażliwości	
	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
<b>Średnie koszty roczne</b>				
<b>UST</b>	2 310,00 zł	2 310,35 zł	2 140,78 zł	2 141,14 zł
<b>ADA</b>	2 741,25 zł	2 741,71 zł	2 529,31 zł	2 529,77 zł
<b>BSC</b>	2 678,22 zł	2 678,64 zł	2 458,96 zł	2 459,38 zł
<b>Średnie koszty / cykl</b>				
<b>UST</b>	177,69 zł	177,72 zł	164,68 zł	164,70 zł
<b>ADA</b>	210,87 zł	210,90 zł	194,56 zł	194,60 zł
<b>BSC</b>	206,02 zł	206,05 zł	189,15 zł	189,18 zł

## 4. WYNIKI

### 4.1. Analiza konsekwencji kosztów: UST vs ADA

#### 4.1.1. Wyniki zdrowotne

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie wyników analizy klinicznej [3]. W oparciu o przedstawione wyniki analizy klinicznej przyjęto, że zasadnym jest przeprowadzenie niniejszej analizy jako analizy konsekwencji kosztów. Dla głównych punktów końcowych nie zostały wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy interwencjami. Na podstawie zestawionych wyników można oczekiwać, że porównywane interwencje mają zbliżony profil skuteczności i bezpieczeństwa.

Tabela 66.

Odpowiedź na leczenie oraz remisja choroby w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC oraz UST vs ADA

Badanie	OL [tyg.]	UST vs BSC			Badanie	OL [tyg.]	ADA vs BSC			UST vs ADA
		n/N (%)		OR [95%CI]			n/N (%)		OR [95%CI]	
<b>CDAI100: ≥100 pkt. spadek wyniku w CDAI</b>										
<b>CERTIFI, UNITI-1</b>	6	136/380 (36%)	84/379 (22%)	<b>1,96 [1,42; 2,70]</b>	<b>GAIN 160/80</b>	4	61/159 (38%)	41/166 (25%)	<b>1,90 [1,18; 3,05]</b>	1,03 [0,58; 1,83]
<b>CERTIFI, UNITI-1</b>	8	151/380 (40%)	73/379 (19%)	<b>2,76 [1,99; 3,83]</b>						1,45 [0,82; 2,59]
<b>CDAI70: ≥70 pkt. spadek wyniku w CDAI</b>										
<b>CERTIFI, UNITI-1</b>	6	171/380 (45%)	113/379 (30%)	<b>1,93 [1,43; 2,60]</b>	<b>GAIN 160/80</b>	4	82/159 (52%)	56/166 (34%)	<b>2,09 [1,34; 3,27]</b>	0,92 [0,54; 1,58]
<b>CERTIFI, UNITI-1</b>	8	192/380 (51%)	108/379 (28%)	<b>2,73 [1,54; 4,84]<sup>R</sup></b>						1,31 [0,63; 2,70]
<b>Remisja choroby: CDAI &lt;150</b>										
<b>CERTIFI, UNITI-1</b>	6	62/380 (16%)	36/379 (9%)	<b>1,85 [1,20; 2,87]</b>	<b>GAIN 160/80</b>	4	34/159 (21%)	12/166 (7%)	<b>3,49 [1,73; 7,02]</b>	0,53 [0,23; 1,21]
<b>CERTIFI, UNITI-1</b>	8	76/380 (20%)	32/379 (8%)	<b>2,71 [1,74; 4,21]</b>						0,78 [0,34; 1,78]



Tabela 67.

Odpowiedź na leczenie oraz remisja choroby w fazie podtrzymania terapii ChLC dla porównania UST vs BSC oraz UST vs BSC

Lek	Badanie	OL [tyg.]	Odpowiedź na indukcję	UST/ADA vs BSC		
				n/N (%)	OR [95%CI]	
<b>CDAI100: ≥100 pkt. spadek wyniku w CDAI</b>						
<b>12–16 tyg.</b>						
UST	CERTIFI q8w	16	R	54/72 (75%)	44/73 (60%)	1,98 [0,97; 4,02]
ADA	Watanabe 2012 EOW	12	R	14/21 (66%)	5/22 (22%)	<b>6,80 [1,77; 26,18]</b>
	EXTEND EOW	12	R + NR	38/64 (59%)	35/65 (54%)	1,25 [0,62; 2,52]
<b>52–56 tyg.</b>						
UST	IM-UNITI q8w	52	R	76/128 (59%)	58/131 (44%)	<b>1,84 [1,12; 3,01]</b>
	IM-UNITI q12w			75/129 (58%)		<b>1,75 [1,07; 2,86]</b>
ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	R	71/172 (41%)	28/170 (16%)	<b>3,57 [2,15; 5,92]</b>
	CHARM/ADHERE EW			75/157 (48%)		<b>4,64 [2,78; 7,74]</b>
	Watanabe 2012 EOW	56	R	8/21 (38%)	2/22 (9%)	<b>6,15 [1,12; 33,67]</b>
	CHARM/ADHERE EOW	56	R + NR	155/260 (60%)	145/261 (56%)	1,18 [0,83; 1,67]
	CHARM/ADHERE EW			162/257 (63%)		1,36 [0,96; 1,94]
	EXTEND EOW	52	R + NR	23/64 (36%)	9/65 (14%)	<b>3,49 [1,46; 8,33]</b>
<b>92–116 tyg.</b>						
UST	IM-UNITI q8w	100 <sup>b</sup>	R	66/82 (80%)	bd	ND
	IM-UNITI q12w			70/84 (83%)		
ADA	CHARM/ADHERE EOW	92	R + NR	147/260 (57%)	146/261 (56%)	1,02 [0,72; 1,45]
	CHARM/ADHERE EW			165/257 (64%)		1,41 [0,99; 2,01]
	CHARM/ADHERE EOW	116	R + NR	151/260 (58%)	140/261 (54%)	1,20 [0,85; 1,69]
	CHARM/ADHERE EW			161/257 (63%)		<b>1,45 [1,02; 2,06]</b>
<b>Remisja choroby: CDAI &lt;150</b>						
<b>12–16 tyg.</b>						
UST	CERTIFI q8w	16	R	34/72 (47%)	24/73 (33%)	1,83 [0,93; 3,58]
ADA	CHARM/ADHERE EOW	12	R	89/172 (52%)	46/170 (27%)	<b>2,89 [1,84; 4,54]</b>
	CHARM/ADHERE EW			77/157 (49%)		<b>2,59 [1,64; 4,11]</b>
	Watanabe 2012 EOW	12	R	10/21 (48%)	4/22 (18%)	<b>4,09 [1,03; 16,28]</b>
	EXTEND EOW	12	R + NR	30/64 (47%)	18/65 (28%)	<b>2,30 [1,11; 4,79]</b>
<b>52–56 tyg.</b>						
UST	IM-UNITI q8w	52	R	68/128 (53%)	47/131 (36%)	<b>2,03 [1,23; 3,33]</b>
	IM-UNITI q12w			63/129 (49%)		<b>1,71 [1,04; 2,80]</b>
ADA	CHARM/ADHERE EOW	56	R	62/172 (36%)	20/170 (12%)	<b>4,23 [2,41; 7,41]</b>
	CHARM/ADHERE EW			65/157 (41%)		<b>5,30 [3,01; 9,32]</b>
	Watanabe 2012 EOW	56	R	8/21 (38%)	2/22 (9%)	<b>6,15 [1,12; 33,67]</b>

Lek	Badanie	OL [tyg.]	Odpowiedź na indukcję	UST/ADA vs BSC		
				n/N (%)		OR [95%CI]
	CHARM/ADHERE EOW	56	R + NR	120/260 (46%)	93/261 (36%)	1,55 [1,09; 2,20]
	CHARM/ADHERE EW			124/257 (48%)		1,68 [1,18; 2,40]
	EXTEND EOW	52	R + NR	21/64 (33%)	6/65 (9%)	4,80 [1,79; 12,91]
<b>92–116 tyg.</b>						
UST	IM-UNITI q8w	100 <sup>b</sup>	R	61/82 (74%)	bd	ND
	IM-UNITI q12w			61/84 (73%)		
ADA	CHARM/ADHERE EOW	92	R + NR	108/260 (42%)	94/261 (36%)	1,26 [0,89; 1,80]
	CHARM/ADHERE EW			134/257 (52%)		1,94 [1,36; 2,75]
	CHARM/ADHERE EOW	116	R + NR	109/260 (42%)	98/261 (38%)	1,20 [0,84; 1,71]
	CHARM/ADHERE EW			128/257 (50%)		1,65 [1,16; 2,34]

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

4.1.2. Wyniki ekonomiczne

4.1.2.1. Perspektywa NFZ

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

#### 4.1.2.2. Perspektywa NFZ + pacjent

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

## 4.2. Analiza kosztów-użyteczności: UST vs BSC

### 4.2.1. Wyniki zdrowotne

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

## 4.2.2. Wyniki ekonomiczne

### 4.2.2.1. Perspektywa NFZ

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]



[Redacted]

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

#### 4.2.2.2. Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted 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]	[Redacted]

### 4.2.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

#### 4.2.3.1. Perspektywa NFZ

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

#### 4.2.3.2. Perspektywa NFZ + pacjent

[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]

### 4.3. Analiza kosztów-użyteczności: UST → ADA → BSC vs ADA → BSC

#### 4.3.1. Wyniki zdrowotne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



#### 4.3.2. Wyniki ekonomiczne

##### 4.3.2.1. Perspektywa NFZ

[Redacted text block]

[Redacted text block]



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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

#### 4.3.2.2. Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

---

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

---

[REDACTED]

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

---

### 4.3.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

#### 4.3.3.1. Perspektywa NFZ

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

#### 4.3.3.2. Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

## 5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

### 5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 119.  
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej
2	Efektywność terapii w fazie indukcji (na podstawie CDAI100, Tabela 8, Tabela 9)	Na podstawie CDAI70 (Tabela 8, Tabela 9)	W badaniach klinicznych raportowano odpowiedź CDAI100 oraz CDAI70. W programie lekowym B.32 nie określono definicji odpowiedzi wymaganej do kontynuowania terapii. W celu zachowania spójności danych w modelu w ramach analizy podstawowej uwzględniono dane dla CDAI100 (jak w oryginalnym modelu). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane dla CDAI70.
3a	Odsetek pacjentów poddawanych zabiegowi chirurgicznemu (30%, Tabela 13)	0% (Tabela 13)	Określenie odsetka pacjentów poddawanych zabiegowi chirurgicznemu cechuje się wysoką niepewnością. W celu zbadania wpływu parametru na wyniki uwzględniono wariant minimalny i maksymalny.
3b		60% (Tabela 13)	
4	Śmiertelność związana z zabiegiem chirurgicznym (1,5%, Tabela 23)	7,7% (Tabela 23)	W analizie podstawowej uwzględniono dane z oryginalnego modelu dla populacji kanadyjskiej. W analizie wrażliwości uwzględniono dane dla populacji polskiej, jednak pochodzące z badania z znacznie mniejszej liczebności.
5	Użyteczności (na podstawie Holko 2016, Tabela 25)	Na podstawie Gregor 1997 (Tabela 25)	Ze względu na zidentyfikowanie ki ku publikacji raportujących użyteczności stanu zdrowia dla ChLC, w analizie wrażliwości przeanalizowano alternatywny wariant z zastosowaniem najbardziej wiarygodnych źródeł danych.
6a	Odsetek pacjentów przyjmujących UST/ADA w postaci wstrzyknięć podskórnych ambulatoryjnie (60%, rozdz. 3.8.2)	0% (rozdz. 3.8.2)	Ze względu na brak danych dot. odsetka pacjentów przyjmujących leki w warunkach ambulatoryjnych testowano skrajne wartości parametru.
6b		100% (rozdz. 3.8.2)	

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
7	Koszty monitorowania poza programem lekowym (Tabela 45)	Tabela 45	Założono, zgodnie z publikacją Ho ko 2016, że hospitalizacja w ramach monitorowania terapii będzie rozliczana w ramach grupy F58E – Choroby zapalne jelit > 65 r.ż lub grupy F58F – Choroby zapalne jelit < 66 r.ż. W ramach analizy podstawowej przyjęto koszt na podstawie grupy F58F, ze względu na fakt, że średni wiek w modelu wynosi 36 lat
8	Koszty zabiegu chirurgicznego (Tabela 47)	Tabela 47	W analizie podstawowej koszt zabiegu chirurgicznego przyjęto zgodnie z wyceną na podstawie aktualnie obowiązującego zarządzenia Prezesa NFZ, w analizie wrażliwości przyjęto koszt wyznaczony w oparciu o średnią wartość grupy na podstawie danych za 2016 rok.
9	Koszty AE (Tabela 65)	Tabela 65	W analizie podstawowej koszty AE przyjęto zgodnie z wyceną na podstawie aktualnie obowiązującego zarządzenia Prezesa NFZ, w analizie wrażliwości przyjęto koszt wyznaczony w oparciu o średnią wartość grupy na podstawie danych za 2016 rok.
10	Horyzont czasowy (dożywotni, rozdz. 2.6)	10 lat (rozdz. 2.6)	W celu spełnienia wytycznych AOTMiT w ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywny horyzont czasowy, analogiczny jak w ramach analizy dla UST przedłożonej NICE.











### 5.2.2. Analiza kosztów-użyteczności UST vs BSC

[Redacted]

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



[REDACTED]

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













### 5.3. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości

#### 5.3.1. UST vs ADA

[Redacted table content]

#### 5.3.2. UST vs BSC

Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w formie zestawienia scenariuszy optymistycznych i pesymistycznych. Scenariuszami optymistycznymi nazywano te scenariusze, w przypadku których zmiana współczynnika ICUR kształtowała się na korzyść ocenianej interwencji. Analogicznie, scenariuszami pesymistycznymi nazywano te scenariusze, dla których zmiana w ICUR kształtowała się na niekorzyść ocenianej interwencji. Wybrano po 2 scenariusze optymistyczne i 2 scenariusze pesymistyczne, dla których wartości zmian współczynników ICUR były największe. Zestawienie wybranych scenariuszy wraz z odpowiadającymi im współczynnikami ICUR przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 132).

[Redacted table content]

#### 5.3.3. UST → ADA → BSC vs ADA → BSC

Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w formie zestawienia scenariuszy optymistycznych i pesymistycznych. Scenariuszami optymistycznymi nazywano te scenariusze, w przypadku których zmiana współczynnika ICUR kształtowała się na korzyść ocenianej interwencji. Analogicznie, scenariuszami pesymistycznymi nazywano te scenariusze, dla których

zmiana w ICUR kształtowała się na niekorzyść ocenianej interwencji. Wybrano po 2 scenariusze optymistyczne i 2 scenariusze pesymistyczne, dla których wartości zmian współczynników ICUR były największe. Zestawienie wybranych scenariuszy wraz z odpowiadającymi im współczynnikami ICUR przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 133).

**Tabela 133.**  
**Podsumowanie analizy wrażliwości – UST → ADA → BSC vs ADA → BSC – wartości ICUR w wariantach optymistycznych i pesymistycznych [zł]**

		[zł]	

## 6. WALIDACJA

### 6.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

### 6.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny [9].

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w Aneksie (rozdz. A.1.1).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 5 analiz ekonomicznych dla UST stosowanego w ChLC.

W analizie CADTH 2017 [77] ocenianą populacją docelową są dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej ChLC. Wykorzystano w niej ten sam model ekonomiczny, który został dostosowany do warunków polskich w celu wygenerowania wyników niniejszej analizy. Model zaimplementowany jest w 25-letnim horyzoncie czasowym analizy, a dyskontowanie efektów zdrowotnych wynosi 5%. Jedną z rozważanych subpopulacji w analizie CADTH 2017 są pacjenci po niepowodzeniu terapii anty-TNF $\alpha$ , jest ona zatem zbliżona do definicji populacji docelowej niniejszej analizy.

W celu porównania wyników niniejszej analizy z wynikami analizy CADTH 2017, do modelu wykorzystanego w niniejszej analizie ekonomicznej zastosowano 25-letni horyzont czasowy oraz dyskontowanie na poziomie 5%. Wyniki obu analiz przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 134).

**Tabela 134.**  
Zestawienie wyników niniejszej analizy ekonomicznej i analizy CADTH 2017

Analiza	Populacja	Interwencja	Komparator	QALY		
				UST	Komparator	Różnica
<b>UST vs BSC</b>						
<b>Niniejsza analiza</b>	Dorośli pacjenci z ciężką postacią ChLC, u których wystąpiło niepowodzenie terapii $\geq 1$ lekiem anti-TNF $\alpha$	UST q12w	BSC	■	■	■
<b>CADTH 2017</b>	Dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej ChLC po niepowodzeniu terapii anti-TNF $\alpha$	UST q12w	BSC	8,477	8,06	0,417
<b>UST vs ADA</b>						
<b>Niniejsza analiza</b>	Dorośli pacjenci z ciężką postacią ChLC, u których wystąpiło niepowodzenie terapii $\geq 1$ lekiem anti-TNF $\alpha$	UST q12w $\rightarrow$ ADA q2w	ADA q2w	■	■	■
<b>CADTH 2017</b>	Dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej ChLC po niepowodzeniu terapii anti-TNF $\alpha$	UST q12w	ADA q2w	8,477	8,345	0,132

Wyniki modelowania przy dyskontowaniu efektów zdrowotnych 5% i horyzoncie czasowym 25 lat  
a) w analizie podstawowej przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów

W ramach modelu zastosowanego w niniejszej analizie otrzymane wartości QALY dla rozważanych interwencji są wyższe w porównaniu z wartościami z analizy CADTH 2017. Różnica w QALY dla porównania z ADA jest również nieco wyższa w porównaniu z wynikami kanadyjskiej analizy, natomiast w przypadku porównania z BSC różnica w QALY jest niższa w niniejszej analizie. Obserwowane różnice w wartościach QALY pomiędzy analizami są wynikiem modyfikacji oryginalnego modelu dokonanych w ramach niniejszej analizy w celu dostosowania go do warunków polskich, jak również różnic w przyjętych danych o efektywności i wartości użyteczności. W modelu zostało uwzględnione ograniczenie czasowe stosowania leczenia biologicznego wynoszące 12 miesięcy. Jednocześnie uwzględniono możliwość nawrotu u pacjentów, którzy zakończyli roczną terapię oraz możliwość ponownego rozpoczęcia wcześniej zastosowanej terapii po nawrocie. Ponadto, model zastosowany w analizie CADTH 2017 dopuszczał możliwość ponownego rozpoczęcia terapii lekiem anti-TNF $\alpha$  po utracie odpowiedzi na zabieg chirurgiczny wykonany po niepowodzeniu tegoż leku. W warunkach polskich utrata odpowiedzi na leczenie danym lekiem wyklucza możliwość ponownego jego zastosowania.

W przypadku porównania z ADA w przeciwieństwie do modelu kanadyjskiego, przyjęto również, że po niepowodzeniu UST pacjent może rozpocząć terapię w kolejnej linii leczenia biologicznego z zastosowaniem ADA (interwencja UST q12w  $\rightarrow$  ADA q2w), co wiąże się z dodatkowym zyskiem w zakresie QALY w ramieniu interwencji ocenianej.

Drugą analizą ekonomiczną oceniającą UST jest analiza ekonomiczna NICE 2017 [10]. W analizie tej zaprezentowane są wyniki dla populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej ChLC po niepowodzeniu wcześniejszej terapii – anty-TNF $\alpha$  lub terapii konwencjonalnej. Dyskontowanie efektów zdrowotnych wynosi 3,5%, a zastosowany horyzont czasowy jest dożywotni, co jest zbieżne założeniami niniejszej analizy. W przypadku subpopulacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia anty-TNF $\alpha$ , opłacalność terapii UST została określona w porównaniu z terapią wedolizumabem, który nie jest komparatorem w niniejszej analizie oraz z BSC. W analizie NICE 2017 ADA został przedstawiony jako komparator jedynie w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej.

W tabeli poniżej (Tabela 135) zestawiono wyniki niniejszej analizy z wynikami NICE 2017 – analizy podmiotu odpowiedzialnego oraz analizy ERG z uwzględnieniem odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako CDAI100. Ze względu na brak wyników w raporcie NICE 2017 dla ADA w populacji po niepowodzeniu terapii anty-TNF $\alpha$ , wyniki niniejszej analizy dla tego komparatora zestawiono z wynikami NICE 2017 w populacji po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej.

**Tabela 135**  
Zestawienie wyników niniejszej analizy ekonomicznej i analizy NICE 2017

Analiza	Populacja		Interwencja	Komparator	QALY		
					UST	Komparator	Różnica
<b>UST vs BSC</b>							
<b>Niniejsza analiza</b>	Dorośli pacjenci z ciężką postacią ChLC, u których wystąpiło niepowodzenie terapii $\geq 1$ lekiem anty-TNF $\alpha$		UST q12w	BSC	■	■	■
<b>NICE 2017</b>	Dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej ChLC po niepowodzeniu u terapii anty-TNF $\alpha$	Podmiot odpowiedzialny	UST q12w	BSC	12,99	12,76	0,23
		ERG (CDAI100)			12,52	12,46	0,06
<b>UST vs ADA</b>							
<b>Niniejsza analiza</b>	Dorośli pacjenci z ciężką postacią ChLC, u których wystąpiło niepowodzenie terapii $\geq 1$ lekiem anty-TNF $\alpha$		UST q12w $\rightarrow$ ADA q2w	ADA q2w	■	■	■
<b>NICE 2017</b>	Dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej ChLC po niepowodzeniu u terapii konwencjonalnej	Podmiot odpowiedzialny	UST q12w	ADA q2w	13,08	12,94	0,14
		ERG (CDAI100)			13,18	13,19	-0,01

Wyniki modelowania przy dyskontowaniu efektów zdrowotnych 3,5% i dożywotnim horyzoncie czasowym  
a) w analizie podstawowej przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów

W ramach modelu zastosowanego w niniejszej analizie otrzymane wartości QALY dla rozważanych interwencji są wyższe w porównaniu z wartościami analizy NICE 2017. Różnica w QALY dla porównania z ADA jest również wyższa w porównaniu z wynikami analizy NICE 2017, natomiast w

przypadku porównania z BSC różnica w QALY jest niższa w porównaniu z analizą podmiotu odpowiedzialnego oraz wyższa w porównaniu z analizą ERG. Różnice w QALY w niniejszej analizie są bardziej zbliżone do wartości zaprezentowanych przez podmiot odpowiedzialny NICE 2017 niż wyniki ERG. Różnice w wartościach QALY w ramach raportu NICE 2017 wynikają z zastosowania przez ERG innych danych o efektywności terapii oraz użyteczności w porównaniu z analizą podmiotu odpowiedzialnego. W modelu NICE 2017 założono maksymalny czas trwania terapii biologicznej wynoszący 1 rok, co jest zbieżne z warunkami polskimi. Jednakże w modelu NICE 2017 po zakończeniu terapii biologicznej pacjent otrzymuje terapię konwencjonalną do momentu zgonu. Nie jest uwzględnione zatem ponowne rozpoczęcie leczenia biologicznego po nawrocie oraz możliwość kolejnej linii anty-TNF $\alpha$  w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie, co różnicuje ten model od zastosowanego w niniejszej analizie. Różnice pomiędzy wynikami niniejszej analizy i raportu NICE 2017 są zatem konsekwencją niezgodności w sposobie modelowania przebiegu choroby i leczenia. Ponadto w modelu dostosowanym do warunków polskich zastosowano odmienne dane wejściowe.

Wyniki trzeciej odnalezionej analizy ekonomicznej, Azzabi Zouraq 2017 [78], przedstawiono jedynie w formie abstraktu i jedynie dla porównania z wedolizumabem, który nie jest komparatorem w niniejszej analizie. Brak szczegółowych danych dot. struktury modelu i przyjętych danych wejściowych uniemożliwia porównanie wyników niniejszej analizy z analizą Azzabi Zouraq 2017.

W analizie Hansson-Hedblom 2018 [79] pacjenci stosowali leczenie biologiczne przez 2 lata, natomiast w niniejszej analizie UST i ADA stosowane były maksymalnie przez 1 rok. Jest to istotna różnica, która determinuje wyniki modelowania. Konstrukcja modelu w ramach niniejszej analizy nie pozwala na przeprowadzenie modelowania z uwzględnieniem leczenia biologicznego przez okres dłuższy niż 1 rok. W konsekwencji brak jest możliwości wiarygodnego porównania wyników niniejszej analizy oraz analizy Hansson-Hedblom 2018.

Analiza Holko 2018 [80] przeprowadzona została w populacji pacjentów rozpoczynających leczenie biologiczne, a zatem niezgodnej z populacją docelową niniejszej analizy. W konsekwencji nie przeprowadzono porównania z ww. analizą.

### 6.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

Modelowanie w ramach niniejszej analizy przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce kryteriami programu lekowego B.32. W ramach programu określono kryteria przerywania terapii oraz częstość wizyt monitorujących odpowiedź na leczenie. W badaniach obserwacyjnych oraz badaniach klinicznych kryteria przerywania terapii określone były według innych kryteriów. W konsekwencji brak jest możliwości porównania wyników modelowania z dowodami empirycznymi.



## 7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[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]

## Wnioski

[REDACTED]

Aktualnie u pacjentów z populacji docelowej, u których w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej stosowana będzie terapia UST, stosuje się terapię z zastosowaniem ADA lub BSC. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej UST będzie stanowił dodatkową jedyną skuteczną opcję dla pacjentów po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem 2 leków anty-TNF $\alpha$  (INF oraz ADA) oraz dodatkową opcję terapeutyczną (alternatywną dla ADA) dla pacjentów po niepowodzeniu terapii INF, pozwalającą na wydłużenie sekwencji terapii lekami biologicznymi.

## 8. OGRANICZENIA

- W programie lekowym B.32 nie określono definicji odpowiedzi wymaganej do kontynuowania terapii. W oryginalnym modelu odpowiedź zdefiniowano jako CDAI100. W celu zachowania spójności danych zaimplementowanych do modelu w ramach analizy podstawowej uwzględniono dane dla CDAI100. W szczególności prawdopodobieństwa przejść w fazie podtrzymania określone zostały przy założeniu definicji odpowiedzi jako CDAI100. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane dla CDAI70.
- Skuteczność ADA w fazie indukcji oraz w fazie podtrzymującej modelowano w oparciu o badania w mniej obciążonej populacji, tj. populacji z wykluczeniem pacjentów z pierwotną opornością na INF.
- Ze względu na brak danych pozwalających na określenie efektywności ADA w trzeciej linii terapii biologicznej (po niepowodzeniu INF i UST) przyjęto, że efektywność jest tak sama jak w przypadku terapii w drugiej linii.
- Na podstawie zidentyfikowanych badań, założono, że odsetek utraty odpowiedzi w przypadku terapii biologicznej przez okres dłuższy niż rok (tj. w przypadku ponownej kwalifikacji do programu lekowego z powodu nawrotu) znacząco spada. Założono przy tym, że taki sam spadek odsetka utraty odpowiedzi będzie osiągany przy terapii dłuższej niż rok, niezależnie od zastosowanej terapii biologicznej. Ponadto, założono, że efektywność terapii biologicznej po wystąpieniu nawrotu jest jednakowa niezależnie od liczby wcześniejszych nawrotów.
- Nie zidentyfikowano danych pozwalających na precyzyjne określenie odsetka pacjentów, u których wykonywany jest zabieg chirurgiczny. Przyjęto dane zgodne z podejściem zastosowanym w oryginalnym modelu. W celu oceny wpływu tego parametru na wyniki analizy, przeprowadzono analizę wrażliwości.
- Nie zidentyfikowano danych dot. jakości życia pacjentów z podziałem na stany zgodne ze strukturą zastosowanego modelu. Z tego względu użyteczności wyznaczono na podstawie odnalezionych danych z podziałem na stopień zaawansowania choroby.
- Przy szacowaniu kosztów BSC uwzględniono dane z komunikatów DGL do określenia niektórych udziałów, co może prowadzić do zaburzonych oszacowań dla kosztów BSC jako, że uwzględnione w ramach BSC leki stosowane są również w innych wskazaniach niż ChLC. Niemniej jednak brak jest innych źródeł danych pozwalających na bardziej wiarygodne oszacowanie tych kosztów.
- Przyjęto upraszczające założenie, że zabieg chirurgiczny przeprowadzany jest po niepowodzeniu dostępnych terapii biologicznych. W rzeczywistości u części pacjentów zabieg może być przeprowadzony po zakończeniu lub przerwaniu terapii jednym lekiem biologicznym, a następnie po zabiegu pacjent może być zakwalifikowany na terapię kolejnym lekiem biologicznym.

## 9. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności UST w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów z ChLC, u których wystąpiło niepowodzenie terapii  $\geq 1$  lekiem anti-TNF $\alpha$ .

W celu oceny opłacalności wykorzystano model uzyskany od Zamawiającego wykorzystany wcześniej m.in. w ramach analizy ekonomicznej przedłożonej CADTH. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. W celu zapewnienia jak najwyższej wiarygodności parametry uwzględnione w modelu zostały określone na podstawie systematycznych przeszukań baz informacji medycznej.

W analizie jako komparatory dla UST uwzględniono ADA (stosowany po niepowodzeniu INF), a także BSC (stosowane po niepowodzeniu INF i ADA), jako opcje aktualnie refundowane i stosowane w Polsce, dla których istnieją dowody naukowe umożliwiające dokonanie wiarygodnego porównania z UST w analizowanej populacji docelowej. Zgodnie z analizą problemu decyzyjnego, nie rozważono porównania UST z INF. W analizie klinicznej nie zidentyfikowano żadnego badania randomizowanego dla INF, w którym choćby część populacji byłaby zgodna z populacją docelową (tj. po niepowodzeniu ADA lub ewentualnie innego anti-TNF $\alpha$ ). Brak jest zatem dowodów potwierdzających skuteczność INF po niepowodzeniu innego anti-TNF $\alpha$ . Ponadto zdaniem ekspertów klinicznych w ścieżce leczenia pacjentów po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej w I linii preferowany będzie INF (ze względu na wydłużenie refundowanego czasu trwania terapii podtrzymującej z 12 mies. do 24 mies.), natomiast ADA będzie lekiem częściej stosowanym w II linii, czyli w populacji docelowej niniejszej analizy.

Porównanie z BSC w ramach terapii pacjentów po niepowodzeniu terapii  $\geq 2$  lekiem anti-TNF $\alpha$  przeprowadzono w oparciu o dostępne badania bezpośrednio porównujące UST i BSC, natomiast porównanie z ADA w ramach terapii pacjentów po niepowodzeniu terapii 1 lekiem anti-TNF $\alpha$  przeprowadzono w oparciu o dostępne badania bezpośrednio porównujące ADA i BSC. Porównanie pośrednie dla UST vs ADA w fazie indukcji przeprowadzone w ramach analizy klinicznej wskazuje na brak różnic w efektywności tych leków. Brak jest możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dla fazy podtrzymującej, na co wskazywał też NICE w rekomendacjach dla INF i ADA w 2008 roku wskazując jako przyczynę:

- dużą zmienność w wielkości efektu placebo w badaniach randomizowanych (RCT) dla fazy indukcji,
- brak jednorodności w ramach wspólnego komparatora (tj. ramienia placebo w badaniach dla fazy podtrzymującej),
- raportowanie wyników jedynie dla podgrup pacjentów (tzn. pacjentów z odpowiedzią po fazie indukcji zdefiniowanych w różny sposób) w wielu badaniach RCT.

Ramię placebo w badaniach dla fazy podtrzymującej nie może być interpretowane jako właściwy wspólny komparator na potrzeby porównania pośredniego. Ponadto wyniki dla fazy podtrzymującej mogą być zaburzone przez efekt przeniesienia z fazy indukcji.

Model uzyskany od Zamawiającego dostosowano tak, aby w sposób maksymalny odzwierciedlał kryteria obowiązującego programu lekowego B.32 oraz proponowanego zmodyfikowanego programu.

W szczególności uwzględniono:

- czas sprawdzania odpowiedzi i kryteria wykluczenia z programu lekowego,
- kryteria ponownej kwalifikacji do programu lekowego w przypadku nawrotu,
- możliwość stosowania kolejnej linii terapii biologicznej,
- maksymalny czas terapii lekami biologicznymi.

Brak precyzyjnych zapisów w programie lekowym skutkowało koniecznością przyjęcia założeń dot.:

- definicji odpowiedzi – przyjęto CDAI100,
- kryteriów przerywania terapii w fazie podtrzymującej – przyjęto, że pacjenci, u których stwierdza się brak odpowiedzi w trakcie wizyty monitorującej terapię, kontynuują terapię ze zwiększoną częstotliwością dawkowania, a wykluczenie z programu następuje dopiero po stwierdzeniu braku odpowiedzi w ramach kolejnego stwierdzenia braku odpowiedzi.

Ze względu na fakt, że modele ekonomiczne dla ChLC są złożone, wymagają przyjęcia pewnych upraszczających założeń. W niniejszej analizie założono, że pacjenci po niepowodzeniu terapii biologicznej mają natychmiast przeprowadzany zabieg chirurgiczny lub są przenoszeni do pochłaniającego stanu niepowodzenia terapii, co oznacza terapię BSC dożywotnio. Pacjenci po przeprowadzeniu zabiegu chirurgicznego stosują terapię BSC, przy czym w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie mogą mieć ponownie przeprowadzony zabieg. W rzeczywistości zabieg może być przeprowadzony pomiędzy dwiema liniami leczenia biologicznego (w niniejszej analizie mógłby być przeprowadzony między terapią UST i ADA). Ponadto, zabieg nie musi być przeprowadzany natychmiast po niepowodzeniu leczenia biologicznego, a maksymalna liczba zabiegów może być wyższa niż 2.

Ze względu na heterogeniczność populacji w badaniach klinicznych wyniki porównania UST vs ADA w ramach CUA (terapia sekwencyjna UST → ADA → BSC porównana z ADA → BSC) należy traktować z ostrożnością. Przyjęto szereg konserwatywnych założeń dla ADA:

- efektywność ADA modelowano w oparciu o badania w mniej obciążonej populacji (z wykluczeniem pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi na terapię INF),
- efektywność terapii ADA po 4 tygodniach fazy indukcyjnej określono w oparciu o badanie GAIN, w którym pacjenci stosowali wyższe dawki ADA niż zalecane w ChPL i uwzględnione niniejszej analizie,
- efektywność terapii ADA po 12 tygodniach określono w oparciu o dane dla pacjentów z mniej obciążonej populacji, uwzględniającej dodatkowo pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej leków anty-TNF $\alpha$ .

Z drugiej strony, ze względu na brak danych dot. efektywności ADA po niepowodzeniu terapii dwoma lekami biologicznymi (tj. INF i UST) przyjęto, że efektywność terapii ADA po niepowodzeniu UST jest taka sama jak w przypadku pacjentów po niepowodzeniu jednego leku anty-TNF $\alpha$ . Należy jednak zaznaczyć, że powyższe założenia dotyczą wariantu analizy, w którym uwzględniono możliwość terapii ADA po niepowodzeniu terapii UST, tj. porównania UST  $\rightarrow$  ADA  $\rightarrow$  BSC vs ADA  $\rightarrow$  BSC w formie analizy kosztów-użyteczności. Natomiast w wariantcie analizy, w którym dokonano porównania UST i ADA poprzez analizę konsekwencji kosztów, uśredniono dane dla efektywności UST i ADA, zatem przyjęte założenia faworyzujące ADA zostały zaimplementowane w obydwu porównywanych ramionach.



## 10. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████ (2017) Analiza problemu decyzyjnego. Ustekinumab (Stelara®) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. HTA Consulting 2017.
2. European Commission Approves Stelara® (Ustekinumab) For Treatment Of Adults With Moderately To Severely Active Crohn's Disease | Johnson & Johnson. Dostęp: <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/european-commission-approves-stelara-ustekinumab-for-treatment-of-adults-with-moderately-to-severely-active-crohns-disease> (20.6.2017).
3. ██████████ Analiza kliniczna. Ustekinumab (Stelara®) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. HTA Consulting 2017.
4. 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. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625>.
5. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: [isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=3](http://isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=3) (28.6.2016).
6. Stelara - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000958/WC500058513.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf).
7. Humira - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf).
8. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, i in. (2017) 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* 11(1):3–25.
9. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA). Agencja Oceny Technologii Medycznych 2016 Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytoczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf).
10. NICE. Single Technology Appraisal. Ustekinumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy [ID843]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10098/documents/committee-papers>.
11. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013-2015 na poziomie województw (NTS2) i podregionów (NTS3). Dostęp: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2013-2015-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html> (2.11.2017).
12. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johans J, Gao L-L, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan S, i in. (2016) Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N. Engl. J. Med.* 375(20):1946–1960.
13. Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, Blank MA, Johans J, Guzzo C, Sands BE, Hanauer SB, Targan S, Rutgeerts P, Ghosh S, Villiers WJS de, Panaccione R, Greenberg G, Schreiber S, i in. (2012) Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 367(16):1519–1528.
14. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel J-F, Panaccione R, D'Haens G, Li J, Rosenfeld MR, Kent JD, Pollack PF. (2007) Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 146(12):829–838.
15. Watanabe M, Hibi T, Lomax KG, Paulson SK, Chao J, Alam MS, Camez A. (2012) Adalimumab for the induction and maintenance of clinical remission in Japanese patients with Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 6(2):160–173.
16. Panaccione R, Sandborn W, Colombel J, Pollack P, Chen N, Chao J, Mulani P. (2008) Impact of Adalimumab therapy after 12 Weeks In patients with... : Inflammatory Bowel Diseases. *Inflammatory Bowel Diseases* 14:S28.

17. Colombel J-F, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. (2007) Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 132(1):52–65.
18. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel J-F, Reinisch W, EXTEND Investigators, Kumar A, Lazar A, Camez A, Lomax KG, Pollack PF, D'Haens G. (2012) Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 142(5):1102-1111.e2.
19. Chaparro M, Panés J, García V, Merino O, Nos P, Domènech E, Peñalva M, García-Planella E, Esteve M, Hinojosa J, Andreu M, Muñoz F, Gutiérrez A, Mendoza JL, Barrio J, i in. (2012) Long-term durability of response to adalimumab in Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 18(4):685–690.
20. Surgery for Crohn's Disease. Dostęp: <http://www.webmd.com/ibd-crohns-disease/crohns-disease/surgery-for-crohns-disease#2>.
21. Surgery for Crohn's Disease. Dostęp: <http://www.healthline.com/health/crohns-disease/surgery#overview1>.
22. Surgery for Crohn's Disease & Ulcerative Colitis. Dostęp: <http://www.crohnscolitisfoundation.org/resources/surgery-for-crohns-uc.html>.
23. Strong SA. (2011) Surgical management of Crohn's disease. The Department of Colorectal Surgery, Desk A111, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, U.S.A. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6934/>.
24. Łodyga M, Eder P, Bartnik W, Gonciarz M, Kłopocka M, Linke K, Małecka-Panas E, Radwan P, Reguła J, Rydzewska G. (2012) Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna. *Prz Gastroenterol* 7:317–338.
25. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P. (2009) Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 58(4):492–500.
26. Seminerio JL, Loftus EV, Colombel J-F, Thapa P, Sandborn WJ. (2013) Infliximab for Crohn's disease: the first 500 patients followed up through 2009. *Dig. Dis. Sci.* 58(3):797–806.
27. R-Grau MDC, Chaparro M, Mesonero F, Barreiro-de Acosta M, Castro L, Castro M, Domènech E, Mancenido N, Pérez-Calle JL, Taxonera C, Barrio J, De Francisco R, Fernández-Salgado E, Luzón L, Merino O, i in. (2016) Effectiveness of anti-TNF $\alpha$  drugs in patients with Crohn's disease who do not achieve remission with their first anti-TNF $\alpha$  agent. *Dig Liver Dis* 48(6):613–619.
28. Nugent Z, Blanchard JF, Bernstein CN. (2010) A population-based study of health-care resource use among infliximab users. *Am. J. Gastroenterol.* 105(9):2009–2016.
29. Buisson A, Chevaux J-B, Allen PB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. (2012) Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 35(6):625–633.
30. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, Hommes DW, Lochs H, Angelucci E, Cocco A, Vucelic B, Hildebrand H, Kolacek S, Riis L, Lukas M, i in. (2006) European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 55 Suppl 1:i36-58.
31. Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC. (2009) Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD006873.
32. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *Br J Surg* 87(12):1697–1701.
33. Lewis RT, Maron DJ. (2010) Efficacy and Complications of Surgery for Crohn's Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 6(9):587–596.
34. Trwanie życia - Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx> (22.6.2017).
35. Silva S de, Ma C, Proulx M-C, Crespín M, Kaplan BS, Hubbard J, Prusinkiewicz M, Fong A, Panaccione R, Ghosh S, Beck PL, Maclean A, Buie D, Kaplan GG. (2011) Postoperative complications and mortality following colectomy for ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 9(11):972–980.
36. Bednarz W, Czopnik C, Wojtczak B, Olewiński R, Domosławski P, Spodzieja J. (2008) Analysis of results of surgical treatment in Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 55(84):998–1001.
37. Bitton A, Vutcovici M, Sewitch M, Suissa S, Brassard P. (2016) Mortality Trends in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Population-based Study in Québec, Canada. *Inflamm. Bowel Dis.* 22(2):416–423.
38. Stark RG, Reitmeir P, Leidl R, König H-H. (2010) Validity, reliability, and responsiveness of the EQ-5D in inflammatory bowel disease in Germany. *Inflamm. Bowel Dis.* 16(1):42–51.
39. Lindsay J, Punekar YS, Morris J, Chung-Faye G. (2008) Health-economic analysis: cost-effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for Crohn's disease--modelling outcomes in active luminal and fistulizing disease in adults. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 28(1):76–87.



40. Casellas F, Arenas JI, Baudet JS, Fábregas S, García N, Gelabert J, Medina C, Ochotorena I, Papo M, Rodrigo L, Malagelada J-R. (2005) Impairment of health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a Spanish multicenter study. *Inflamm. Bowel Dis.* 11(5):488–496.
41. Casellas F, López-Vivancos J, Badia X, Vilaseca J, Malagelada JR. (2000) Impact of surgery for Crohn's disease on health-related quality of life. *Am. J. Gastroenterol.* 95(1):177–182.
42. Gregor JC, McDonald JW, Klar N, Wall R, Atkinson K, Lamba B, Feagan BG. (1997) An evaluation of utility measurement in Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 3(4):265–276.
43. Holko P, Kawalec P, Mossakowska M, Pilc A. (2016) Health-Related Quality of Life Impairment and Indirect Cost of Crohn's Disease: A Self-Report Study in Poland. *PLoS One* 11(12):.
44. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. (2010) Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 8(4):357–363.
45. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2018/51/>.
46. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/> (24.3.2017).
47. PN 09/18 - dostawa toksyny botulinowej i innych leków refundowanych - Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu. Dostęp: <http://www.szpital.wroc.pl/zamowienia-publiczne/przetargi/1320-pn-09-18-dostawa-toksyny-botulinowej-i-innych-lekow-refundowanych>.
48. Zamówienia publiczne – Szpital Uniwersytecki im. A. Jurasza - (18-17) Dostawa leków, preparatów farmaceutycznych, immunoglobulin, leków onkologicznych, kontrastów, substratów do receptury aptecznej, utensyliów aptecznych, środków odkażających i innych. Dostęp: <http://jurasza.umk.pl/zamowienia-publiczne/> (29.6.2017).
49. Dostawa leków onkologicznych i innych do Apteki Szpitalnej (AG.ZP.3320.2.18) - Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu. Dostęp: <http://szpitaljp2.zam.pl/zamowienia-publiczne/zamowienia-aktualne/757-dostawa-lekow-onkologicznych-i-innych-do-apteki-szpitalnej> (6.7.2018).
50. Ogłoszenie o rozpoczęciu postępowania - Sygnatura: 1\_5\_2017 - Wielospecjalistyczny Szpital SPZOZ w Nowej Soli. Dostęp: <http://www.szpital-nowasol.pl/index.php/przetargi> (29.6.2017).
51. ZP/14/2017 Dostawa produktów leczniczych i wyrobów medycznych dla Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi przy ul. Pomorskiej 251. Dostęp: [http://www.csk.umed.pl/aktualne/?przetarg\\_id=590](http://www.csk.umed.pl/aktualne/?przetarg_id=590) (29.6.2017).
52. 16/5WSzKzP – SP ZOZ/2017 - 5 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką - SP ZOZ w Krakowie. Dostęp: [http://www.5wszk.com.pl/auktions/przetargi\\_nieograniczone/](http://www.5wszk.com.pl/auktions/przetargi_nieograniczone/) (29.6.2017).
53. ZP/CZD/39/17 Dostawa produktów leczniczych. Dostęp: [http://www.czd.pl/index.php?option=com\\_content&view=article&id=2318:2017-03-07-10-02-09&catid=154:postpowania-powyzej-30-tys-euro-od-01012016&Itemid=540](http://www.czd.pl/index.php?option=com_content&view=article&id=2318:2017-03-07-10-02-09&catid=154:postpowania-powyzej-30-tys-euro-od-01012016&Itemid=540) (29.6.2017).
54. PN.D.AS.20.18 Zakup wraz z dostawą produktów leczniczych - Biuletyn Informacji Publicznej Szpital Wojewódzki w Opolu sp. z o.o. Dostęp: <http://bip.szpital.opole.pl/art,328,pndas2018-zakup-wraz-z-dostawa-produktow-leczniczych>.
55. Zakup wraz z dostawą produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych Numer: EZ/215/81/2017 - Wojewódzki Szpital Podkarpacki im. Jana Pawła II w Krośnie. Dostęp: <http://www.krosno.med.pl/index.php?menu=zamowienie&id=1999> (6.7.2018).
56. Przetargi ogłoszone - Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku. Dostęp: [https://www.uskwb.pl/pl\\_PL/przetargi-ogloszone.html](https://www.uskwb.pl/pl_PL/przetargi-ogloszone.html) (6.7.2018).
57. D10.251.13.G.2017 dostawa produktów leczniczych, antybiotyków, produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych, substancji i opakowań do leku recepturowego - Szpital im. Mikołaja Kopernika. Dostęp: <https://bip.copernicus.gda.pl/index.php?id=125&p=1818> (29.6.2017).
58. Szpital Wojewódzki w Bielsku-Białej - Nr ref. 45/16 - przetarg nieograniczony - Dostawa produktów farmaceutycznych. Dostęp: <https://www.hospital.com.pl/index.php/zamowienia-publiczne/zamowienia-publiczne-od-28-04-2015/309-nr-ref-45-16-przetarg-nieograniczony-dostawa-produktow-farmaceutycznych> (29.6.2017).
59. Biuletyn Informacji Publicznej - Zespół Opieki Zdrowotnej w Końskich - Przetarg DSUiZP 252/MS/22/2017r. Dostęp: <http://zoz-konskie.bip.org.pl/?tree=przetarg&id=345> (6.7.2018).
60. Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie: Zamówienia Publiczne. Dostęp: [http://wss.olsztyn.pl/zamowienia-publiczne.html?tx\\_bip\\_pi1%5Boffer%5D=2112&tx\\_bip\\_pi1%5Baction%5D=details&tx\\_bip\\_pi1%5Bcontroller%5D=Offer&cHash=d12e086da229f7f5500f8deaa3c25b51](http://wss.olsztyn.pl/zamowienia-publiczne.html?tx_bip_pi1%5Boffer%5D=2112&tx_bip_pi1%5Baction%5D=details&tx_bip_pi1%5Bcontroller%5D=Offer&cHash=d12e086da229f7f5500f8deaa3c25b51) (29.6.2017).
61. Szpital Kliniczny im. H. Świąćckiego UM w Poznaniu - Przetarg DZP/73/2018. Dostęp: [http://www.spsk2.pl/zp/pokaz2.php?n=73\\_2018](http://www.spsk2.pl/zp/pokaz2.php?n=73_2018) (6.7.2018).
62. Dostawa leków do obsługi programów lekowych oraz zestawów do dializy otrzewnowej dla SPS ZOZ „Zdroje” - Nr sprawy: 56/2017. Dostęp: <http://zamowienia.szpital-zdroje.pl/ogloszenie/524> (6.7.2018).

63. (2015) Inflectra®(infliksymab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Analiza ekonomiczna. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/144/AW/144\\_AW\\_OT\\_4351\\_49\\_INFLECTRA\\_\[infliksymab\]\\_AE\\_2015.12.10.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/144/AW/144_AW_OT_4351_49_INFLECTRA_[infliksymab]_AE_2015.12.10.pdf) (22.6.2017).
64. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Asamax. Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Asamax\\_250\\_tabletki\\_dojelitowe.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Asamax_250_tabletki_dojelitowe.pdf) (26.4.2017).
65. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Sulfasalazyn EN Krka. Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Sulfasalazyn\\_EN\\_KRKA.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Sulfasalazyn_EN_KRKA.pdf) (26.4.2017).
66. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, Mitton S, Orchard T, Rutter M, Younge L, Lees C, Ho G-T, Satsangi J, Bloom S, IBD Section of the British Society of Gastroenterology. (2011) Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 60(5):571–607.
67. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W, American Gastroenterological Association. (2006) American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 130(3):940–987.
68. Zarządzenia Nr 68/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 lipca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-682018dgl,6792.html>.
69. Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 11/2018. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/011/AWA/11\\_AWA\\_OT.4331.1.2018\\_AWA\\_Humira\\_MIZS\\_RZS.09.03.2018.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/011/AWA/11_AWA_OT.4331.1.2018_AWA_Humira_MIZS_RZS.09.03.2018.pdf).
70. Bennebroek Evertsz' F, Hoeks CCMQ, Nieuwkerk PT, Stokkers PCF, Ponsioen CY, Bockting CLH, Sanderman R, Sprangers MAG. (2013) Development of the patient Harvey Bradshaw index and a comparison with a clinician-based Harvey Bradshaw index assessment of Crohn's disease activity. *J. Clin. Gastroenterol.* 47(10):850–856.
71. Kaniewska M, Rydzewska G. (2016) Efficacy and safety of biosimilar of infliximab (Inflectra) in adult patients with Crohn disease during one year of the treatment followed 6 months of observation - one center retrospective study.
72. Zarządzenia Nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1192017dsoz,6695.html>.
73. Zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-642018dsoz,6786.html>.
74. (2016) NFZ - Statystyka JGP (Katalog grup). Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx>.
75. Torecan, 6,5 mg, czopki - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Torecan\\_czopki.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Torecan_czopki.pdf).
76. Torecan, 6,5 mg, tabletki powlekane - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Torecan\\_tabletki.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Torecan_tabletki.pdf).
77. CDR Pharmacoeconomic Review Report - Ustekinumab (Stelara). Dostęp: [https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0501\\_Stelara\\_PE\\_Report.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0501_Stelara_PE_Report.pdf) (19.6.2017).
78. Azzabi Zouraq I, Wilson M, Hather G, Curtis R, Luo M, Khalid J, Minda K. Cost-Effectiveness of Vedolizumab Compared with Ustekinumab as Treatment for Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease in the United States. *ISPOR 22nd Annual International Meeting*; 2017; Boston, USA. .
79. Hansson-Hedblom A, Almond C, Borgström F, Sly I, Enksson D, Troelsgaard Buchholt A, Karlsson L. (2018) Cost-effectiveness of ustekinumab in moderate to severe Crohn's disease in Sweden. *Cost Eff Resour Alloc* 16:28.
80. Holko P, Kawalec P, Pilc A. (2018) Cost-Effectiveness Analysis of Crohn's Disease Treatment with Vedolizumab and Ustekinumab After Failure of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Antagonist. *Pharmacoeconomics* 36(7):853–865.
81. PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
82. CEA Registry Website. Dostęp: <http://healthconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/Home.aspx>.
83. Centre for Reviews and Dissemination, The University of York. Dostęp: <https://www.york.ac.uk/crd/>.
84. International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Dostęp: <https://www.ispor.org/>.
85. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dostęp: <https://www.cadth.ca/>.
86. The National Institute for Health and Care Excellence. CorporatePage. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/>.
87. Scottish Medicines Consortium. Dostęp: <http://www.scottishmedicines.org.uk/>.
88. Cochrane Library. Dostęp: <http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/>.

89. Hodgson R, Walton M, Biswas M, Mebrahtu T, Woolacott N. (2018) Ustekinumab for Treating Moderately to Severely Active Crohn's Disease after Prior Therapy: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* 36(4):387–398.
90. (2015) Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Remsima® (infliksymab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna do dwóch lat w ramach programu lekowego w warunkach polskich. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/139/AW/139\\_AW\\_OT\\_4351\\_45\\_Remsima\\_AE\\_10.12.2015.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/139/AW/139_AW_OT_4351_45_Remsima_AE_10.12.2015.pdf) (22.6.2017).
91. Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) przez okres 2 lat. Analiza ekonomiczna. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/103/AW/103\\_AW\\_OT\\_4351\\_11\\_Humira\\_AE\\_20.11.2015.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/103/AW/103_AW_OT_4351_11_Humira_AE_20.11.2015.pdf) (22.6.2017).
92. Saito S, Shimizu U, Nan Z, Mandai N, Yokoyama J, Terajima K, Akazawa K. (2013) Economic impact of combination therapy with infliximab plus azathioprine for drug-refractory Crohn's disease: a cost-effectiveness analysis. *J Crohns Colitis* 7(2):167–174.
93. Blackhouse G, Assasi N, Xie F, Marshall J, Irvine EJ, Gaebel K, Campbell K, Hopkins R, O'Reilly D, Tarride J-E, Goeree R. (2012) Canadian cost-utility analysis of initiation and maintenance treatment with anti-TNF- $\alpha$  drugs for refractory Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 6(1):77–85.
94. Ananthkrishnan AN, Hur C, Juillerat P, Korzenik JR. (2011) Strategies for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: results of a decision analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 106(11):2009–2017.
95. Dretzke J, Edlin R, Round J, Connock M, Hulme C, Czczot J, Fry-Smith A, McCabe C, Meads C. (2011) A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. *Health Technol Assess* 15(6):1–244.
96. Yu AP, Johnson S, Wang S-T, Atanasov P, Tang J, Wu E, Chao J, Mulani PM. (2009) Cost utility of adalimumab versus infliximab maintenance therapies in the United States for moderately active Crohn's disease. *Pharmacoeconomics* 27(7):609–621.
97. Loftus EV, Johnson SJ, Yu AP, Wu EQ, Chao J, Mulani PM. (2009) Cost-effectiveness of adalimumab for the maintenance of remission in patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 21(11):1302–1309.
98. Bodger K, Kikuchi T, Hughes D. (2009) Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 30(3):265–274.
99. Jaisson-Hot I, Flourié B, Descos L, Colin C. (2004) Management for severe Crohn's disease: a lifetime cost-utility analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 20(3):274–279.
100. Marshall JK, Blackhouse G, Goeree R, Brazier N, Irvine EJ, Faulker L, Dipchand C, O'Brien BJ. (2002) Infliximab for the treatment of Crohn's disease: A systematic review and cost-utility analysis. Dostęp: <https://www.cadth.ca/infliximab-treatment-crohns-disease-systematic-review-and-cost-utility-analysis-0> (22.3.2017).
101. Arseneau KO, Cohn SM, Cominelli F, Connors AF. (2001) Cost-utility of initial medical management for Crohn's disease perianal fistulae. *Gastroenterology* 120(7):1640–1656.

## 11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

### Spis tabel

Tabela 1.	Wskazania do stosowania dla produktu leczniczego Stelara® zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [1] .....	15
Tabela 2.	Początkowe dożylnie dawkowanie produktu Stelara® .....	15
Tabela 3.	Charakterystyka leków stosowanych w ramach BSC .....	19
Tabela 4.	Charakterystyka populacji .....	34
Tabela 5.	Odsetek pacjentów uzyskujących remisję choroby oraz odpowiedź na leczenie w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania UST vs BSC .....	35
Tabela 6.	Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w fazie indukcji terapii ChLC dla porównania ADA vs BSC .....	35
Tabela 7.	Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie BSC w po 4 tygodniach terapii .....	36
Tabela 8.	Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na terapię indukcyjną po 4/8 tygodniach – dane przyjęte w CUA .....	36
Tabela 9.	Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na terapię indukcyjną po 4/8 tygodniach – dane przyjęte w analizie konsekwencji kosztów .....	37
Tabela 10.	Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na terapię indukcyjną wśród pacjentów z brakiem odpowiedzi po 4 / 8 tygodniach .....	38
Tabela 11.	Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na terapię indukcyjną wśród pacjentów z brakiem odpowiedzi po 4 / 8 tygodniach – dane przyjęte w analizie konsekwencji kosztów .....	38
Tabela 12.	Zwiększenie częstotliwości dawkowania – liczba pacjentów z remisją lub odpowiedzią na koniec fazy podtrzymującej .....	40
Tabela 13.	Odsetek pacjentów poddawanych zabiegowi chirurgicznemu .....	42
Tabela 14.	Odsetek pacjentów stosujących ADA po terapii UST .....	43
Tabela 15.	Częstość działań niepożądanych w trakcie terapii UST w fazie indukcji i podtrzymującej .....	44
Tabela 16.	Częstość działań niepożądanych w trakcie terapii ADA w fazie indukcji i podtrzymującej .....	45
Tabela 17.	Częstość działań niepożądanych w trakcie terapii BSC w badaniach dla fazy indukcji i podtrzymującej terapii UST i ADA .....	45
Tabela 18.	Częstość działań niepożądanych w trakcie terapii UST .....	46
Tabela 19.	Częstość działań niepożądanych w trakcie terapii ADA .....	46
Tabela 20.	Częstość działań niepożądanych w trakcie terapii BSC .....	47
Tabela 21.	Częstość występowania działań niepożądanych przyjęte w analizie .....	47
Tabela 22.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej .....	48
Tabela 23.	Ryzyko zgonu związane z zabiegiem chirurgicznym .....	49
Tabela 24.	Charakterystyka publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia włączonych do analizy .....	51
Tabela 25.	Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie .....	53
Tabela 26.	Początkowe dożylnie dawkowanie produktu Stelara® .....	53
██████████ ██████████	.....	54
Tabela 28.	Koszt ADA na podstawie obwieszczenia MZ .....	55
Tabela 29.	Koszt ADA na podstawie komunikatów DGL .....	55
Tabela 30.	Koszt ADA na podstawie danych z przetargów .....	55
Tabela 31.	Koszt za opakowanie ADA uwzględniony w obliczeniach .....	56
Tabela 32.	Leki stosowane w ramach terapii BSC .....	57
Tabela 33.	Dawkowanie leków stosowanych w BSC .....	57
Tabela 34.	Udziały leków stosowanych w BSC .....	58
Tabela 35.	Ceny leków stosowanych w BSC .....	58
Tabela 36.	Koszty BSC – perspektywa NFZ .....	59
Tabela 37.	Koszty BSC – perspektywa NFZ + pacjent .....	60



[REDACTED]	[REDACTED]	78
[REDACTED]	[REDACTED]	78
[REDACTED]	[REDACTED]	79
[REDACTED]	[REDACTED]	79
[REDACTED]	[REDACTED]	80
[REDACTED]	[REDACTED]	80
[REDACTED]	[REDACTED]	80
[REDACTED]	[REDACTED]	81
[REDACTED]	[REDACTED]	81
[REDACTED]	[REDACTED]	81
[REDACTED]	[REDACTED]	82
[REDACTED]	[REDACTED]	82
[REDACTED]	[REDACTED]	82
[REDACTED]	[REDACTED]	83
[REDACTED]	[REDACTED]	85
[REDACTED]	[REDACTED]	87
[REDACTED]	[REDACTED]	88
[REDACTED]	[REDACTED]	89
[REDACTED]	[REDACTED]	89
[REDACTED]	[REDACTED]	89
[REDACTED]	[REDACTED]	90
[REDACTED]	[REDACTED]	90
[REDACTED]	[REDACTED]	90
[REDACTED]	[REDACTED]	91
[REDACTED]	[REDACTED]	91
[REDACTED]	[REDACTED]	91
[REDACTED]	[REDACTED]	91
[REDACTED]	[REDACTED]	91
[REDACTED]	[REDACTED]	92
[REDACTED]	[REDACTED]	92
[REDACTED]	[REDACTED]	92
[REDACTED]	[REDACTED]	93
[REDACTED]	[REDACTED]	93
[REDACTED]	[REDACTED]	93
[REDACTED]	[REDACTED]	93
[REDACTED]	[REDACTED]	94
[REDACTED]	[REDACTED]	94
[REDACTED]	[REDACTED]	94

[REDACTED]	95
[REDACTED]	97
[REDACTED]	100
Tabela 119. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	101
[REDACTED]	103
[REDACTED]	104
[REDACTED]	105
[REDACTED]	106
[REDACTED]	107
[REDACTED]	108
[REDACTED]	109
[REDACTED]	110
[REDACTED]	111
[REDACTED]	112
[REDACTED]	113
[REDACTED]	114
[REDACTED]	115
Tabela 133. Podsumowanie analizy wrażliwości – UST → ADA → BSC vs ADA → BSC – wartości ICUR w wariantach optymistycznych i pesymistycznych [zł]	116
Tabela 134. Zestawienie wyników niniejszej analizy ekonomicznej i analizy CADTH 2017	118
Tabela 135. Zestawienie wyników niniejszej analizy ekonomicznej i analizy NICE 2017	119
Tabela 136. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	138
Tabela 137. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed	141
Tabela 138. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej	142
Tabela 139. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ADA i INF w ChLC w bazie Pubmed	143
Tabela 140. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed	145
Tabela 141. Prawdopodobieństwa przejść dla UST q12w	150
Tabela 142. Prawdopodobieństwa przejść dla ADA q2w	150
Tabela 143. Prawdopodobieństwa przejść dla BSC	150
Tabela 144. Prawdopodobieństwa przejść dla UST q8w	150
Tabela 145. Prawdopodobieństwa przejść dla ADA q1w	151
Tabela 146. Prawdopodobieństwa przejść dla UST q12w / ADA q2w	151
Tabela 147. Prawdopodobieństwa przejść dla UST q8w / ADA q1w	151
Tabela 148. Prawdopodobieństwa przejść dla UST q12w – terapia po nawrocie	152
Tabela 149. Prawdopodobieństwa przejść dla ADA q2w – terapia po nawrocie	152
Tabela 150. Prawdopodobieństwa przejść dla UST q8w – terapia po nawrocie	152
Tabela 151. Prawdopodobieństwa przejść dla ADA q1w – terapia po nawrocie	152
Tabela 152. Prawdopodobieństwa przejść dla UST q12w / ADA q2w – terapia po nawrocie	153

Tabela 153. Prawdopodobieństwa przejść dla UST q8w / ADA q1w – terapia po nawrocie ..... 153

[Redacted] ..... 153

[Redacted] ..... 153

[Redacted] ..... 154

[Redacted] ..... 154

[Redacted] ..... 154

[Redacted] ..... 154

[Redacted] ..... 154

[Redacted] ..... 154

[Redacted] ..... 155

[Redacted] ..... 155

[Redacted] ..... 155

[Redacted] ..... 155

[Redacted] ..... 156

[Redacted] ..... 156

[Redacted] ..... 156

[Redacted] ..... 156

[Redacted] ..... 156

[Redacted] ..... 156

[Redacted] ..... 157

[Redacted] ..... 157

[Redacted] ..... 157

[Redacted] ..... 157

[Redacted] ..... 157

Tabela 175. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego ..... 158

**Spis wykresów**

[Redacted] ..... 83

[Redacted] ..... 84

[Redacted] ..... 84

[Redacted] ..... 85

[Redacted] ..... 86

[Redacted] ..... 86

[Redacted] ..... 87

[Redacted] ..... 87

[Redacted] ..... 87

[Redacted] ..... 95

[Redacted] ..... 96

[Redacted] ..... 96

[Redacted] ..... 96

[Redacted] ..... 97

[Redacted] ..... 98

[Redacted] ..... 98

[Redacted] ..... 99



.....	99
Wykres 17. Prawdopodobieństwa przejść dla UST q12w .....	148
Wykres 18. Prawdopodobieństwa przejść dla UST q8w .....	148

## Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu dla leczenia indukcyjnego .....	24
Rysunek 2. Struktura modelu dla leczenia podtrzymującego .....	25
Rysunek 3. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych – analizy dla UST .....	142
Rysunek 4. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych – analizy dla ADA i INF .....	144
Rysunek 5. Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach przeszukania systematycznej bazy informacji medycznej PubMed .....	146

## 12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 136.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 2.</b>	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku.
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz.0, 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1, A.4
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 4
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz.2, 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy.
<b>§ 5.3</b>	
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 (...)	Rozdz. 4.1
<b>§ 5.4</b>	
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 4.	Rozdz. 4.1

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 5.5</b>	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> <li>2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ol>
<b>§ 5.6</b>	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</li> <li>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.</li> </ol>
<b>§ 5.7</b>	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.10
<b>§ 5.8</b>	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 3.7, A.1.2
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 5
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
<b>§ 5.11</b>	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
<b>§ 5.12</b>	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.1.1, A.1.2

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 10

## ANEKS A.

### A.1. Strategie wyszukiwania

#### A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych, porównujących koszty oraz efekty zdrowotne stosowania UST u pacjentów z ChLC z kosztami i efektami leków opcjonalnych, przeszukano następujące bazy danych:

- PubMed, [81]
- CEAR (Cost-Effectiveness Analysis Registry – rejestr analiz ekonomicznych), [82]
- DARE (Database of Abstracts of Review of Effects), [83]
- ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research), [84]
- CADTH (The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), [85]
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence), [86]
- SMC (Scottish Medicine Consortium), [87]
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee). [87]
- CL (Cochrane Library). [88]

Przeszukania przeprowadzono w dniu 31 lipca 2018 roku. Szczegółowy opis zaimplementowanych strategii oraz wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 137, Tabela 138).

**Tabela 137.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed**

No.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#4	#1 AND #2 AND #3	16
#3	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 121 529
#2	Crohn's disease[Mesh] OR ((crohn OR crohn's) AND disease)	50 590
#1	ustekinumab OR stelara	1 357
<b>Data wyszukania: 31 lipca 2018</b>		

Tabela 138.

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

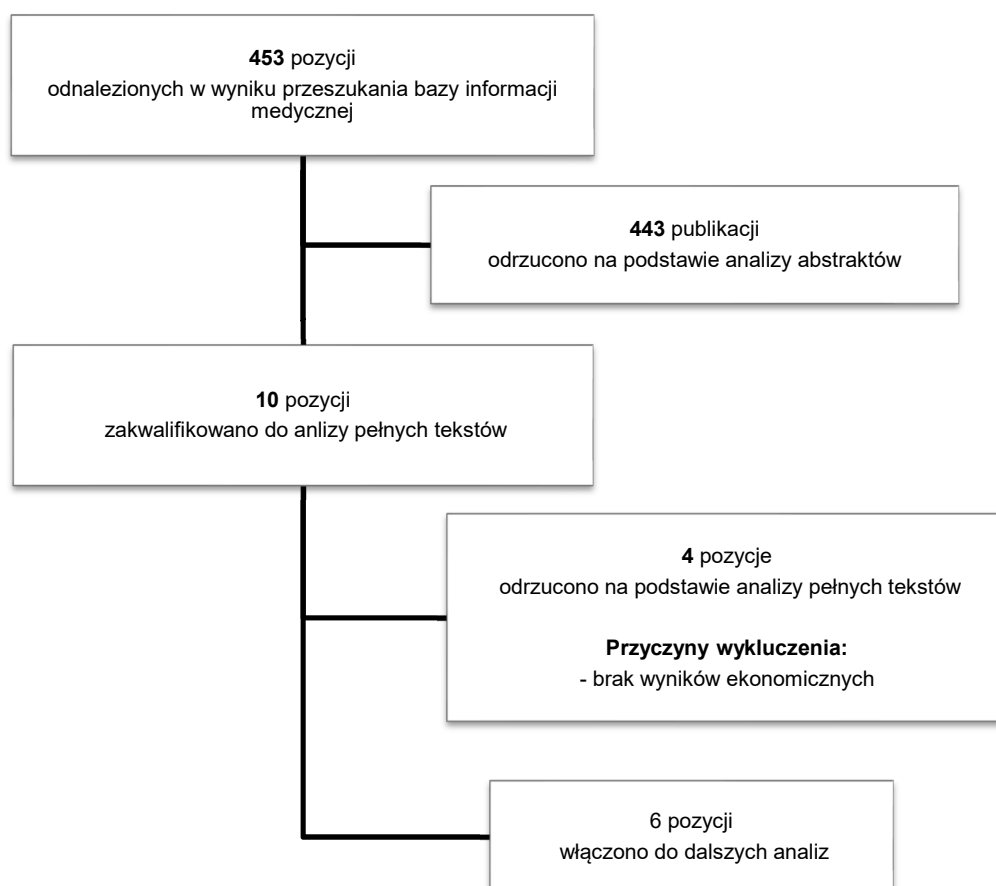
L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników							
		NICE	PBAC	SMC	DARE	CEAR	ISPOR	CADTH	CL
#1	Ustekinumab	28	183	5	43	2	165	24	3

Data wyszukania: 31 lipca 2018

W wyniku przeprowadzonego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono łącznie 453 publikacji (razem z powtarzającymi się tytułami). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów, do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 10 pozycji. Ostatecznie do analizy włączono 6 publikacji. Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 3).

Rysunek 3.

Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych – analizy dla UST



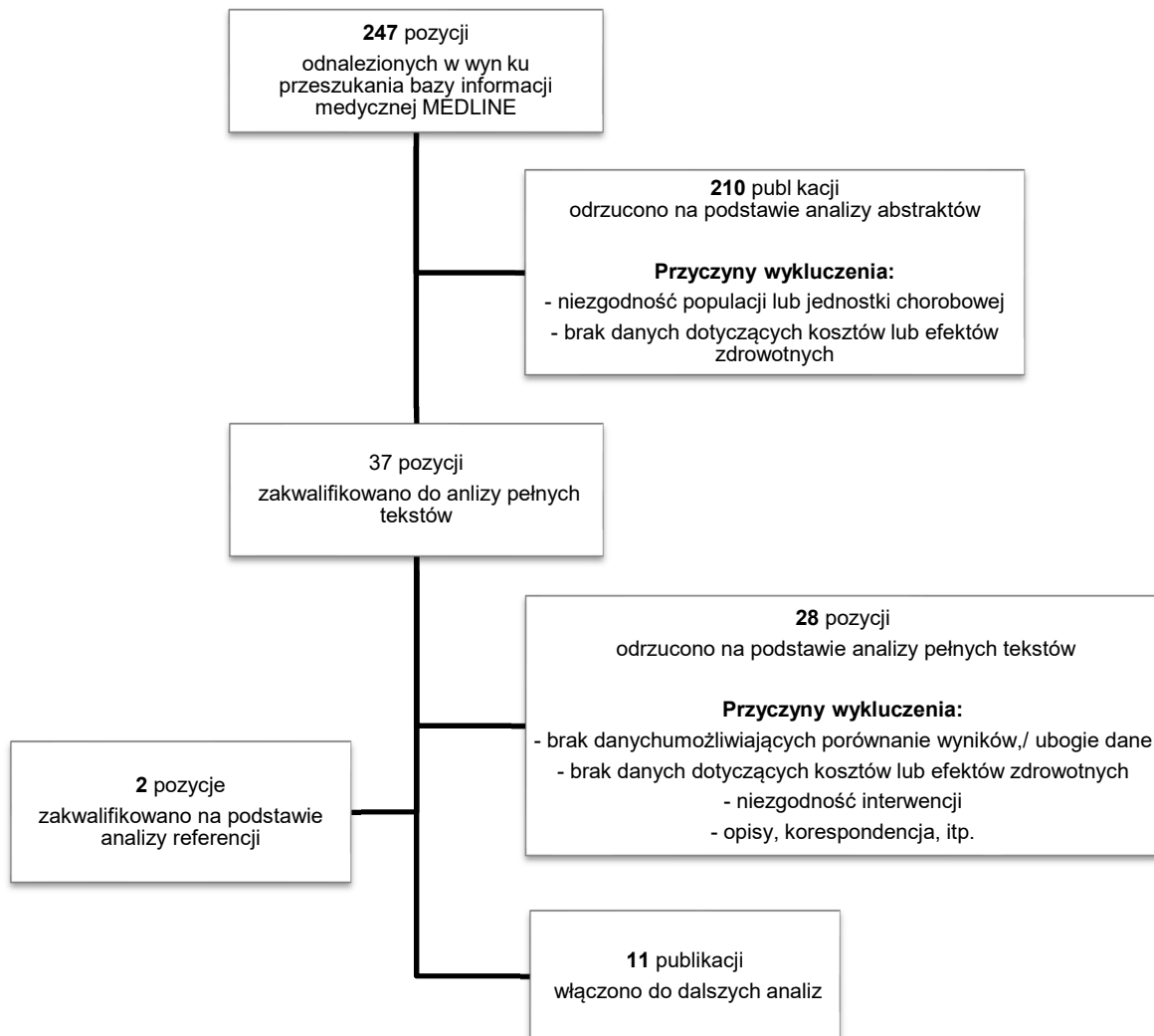
Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie systematyczne mające na celu odnalezienie analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową komparatorów innych terapii biologicznych

stosowanych w ChLC i finansowanych w ramach programu lekowego B.32. Strategię wyszukiwania zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 139).

**Tabela 139.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ADA i INF w ChLC w bazie Pubmed**

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	Crohn's disease[Mesh] OR ((crohn OR crohn's) AND disease)	48 508
#2	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 068 550
#3	ustekinumab OR Stelara OR infliximab OR Inflectra OR Remsima OR Remicade OR adalimumab OR Humira	15 738
#4	#1 AND #2 AND #3	247
<b>Data przeszukania: 24 października 2017</b>		

**Rysunek 4.**  
**Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych – analizy dla ADA i INF**



W ramach przeszukania systematycznego odnaleziono 247 pozycji spełniających założone kryteria włączenia i wyłączenia. W ramach analizy wyłącznie tytułów i abstraktów odrzucono 210 z nich. Do pozostałych 37 pozycji włączonych do analizy pełnych tekstów dołączono w późniejszym okresie 2 publikacje zakwalifikowane na podstawie analizy referencji. Ostatecznie w procesie weryfikacji odrzucono 28 pozycji, z kolei do analizy włączonych zostało 11 pozycji (Rysunek 4). Następnie przeprowadzono doszukanie wśród polskich analiz ekonomicznych opublikowanych na stronie internetowej AOTMiT, czego wynikiem było odnalezienie 3 dodatkowych analiz. Charakterystyki odnalezionych analiz ekonomicznych oraz raportowane w nich uzyskane wartości QALY i ICER /ICUR dla poszczególnych komparatorów przedstawiono w rozdziale A.4.



### A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia badań raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ChLC dokonano systematycznego przeszukania baz informacji medycznej. Przeszukanie przeprowadzono w dniu 23 października 2017. W tym celu przeszukano bazę PubMed (w tym Medline). W strategii przeszukiwania bazy PubMed uwzględniono terminy ograniczające populację do chorych na ChLC oraz terminy pozwalające zawęzić poszukiwanie do badań oceniających jakość życia chorych. Szczegółową strategię wyszukiwania badań zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 140).

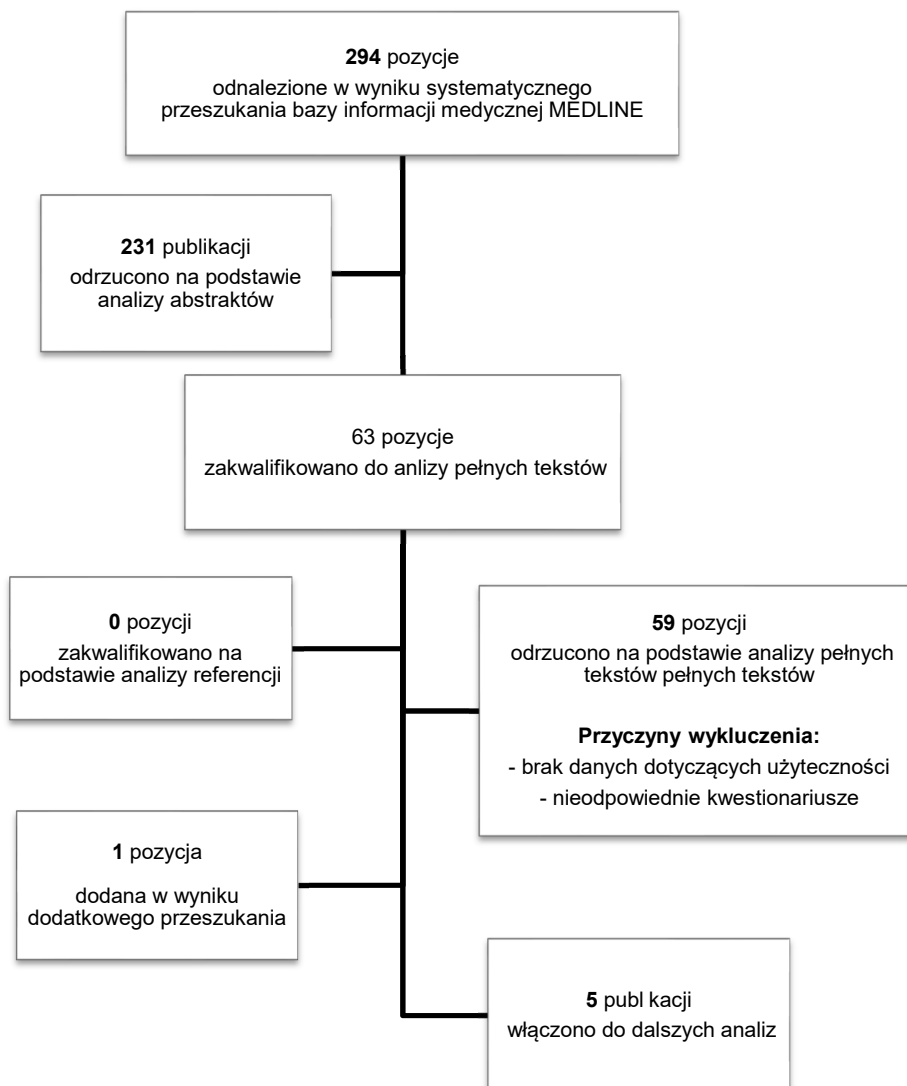
**Tabela 140.**  
**Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed**

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	Crohn's disease[Mesh] OR ((crohn OR crohn's) AND disease)	48 507
#2	"eq 5d" OR eq-5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI-3 OR QALY OR QLY OR QoL	62 799
#3	#1 AND #2	294
<b>Data przeszukania: 23 październik 2017</b>		

W wyniku zastosowania powyższej strategii w bazie PubMed odnaleziono 294 publikacje, z których po pierwszym etapie weryfikacji do dalszej analizy włączono 63 pełnych tekstów. Na podstawie analizy referencji nie włączono kolejnych publikacji. Spośród publikacji zakwalifikowanych do analizy pełnych tekstów odrzucono 59 pozycje. W wyniku dodatkowego przeszukania odnaleziono publikację, z danymi dla populacji polskiej, którą włączono dodatkowo do dalszej analizy.

Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań z wyszczególnieniem liczby opracowań wykluczonych na poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów (Rysunek 5).

**Rysunek 5.**  
**Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego bazy informacji medycznej PubMed**



## A.2. Estymacja prawdopodobieństw przejść między stanami w leczeniu podtrzymującym.

Dane dotyczące podtrzymania odpowiedzi uzyskanej w fazie indukcji są obarczone znaczną heterogenicznością (nieporównywalne populacje, różnice w zakresie metodyki badania, itp.)

Pośrednie porównania bazują na założeniu, że pacjenci są porównywalni między badaniami oraz dostępny jest wspólny komparator do pozwalający na porównanie interwencji, dla których nie ma badań bezpośrednio porównujących.

Heterogeniczność może wynikać z faktu, że metodyka badań dla fazy podtrzymującej polega na włączaniu pacjentów zależnie do uzyskania odpowiedzi na interwencję w fazie indukcji. Ponadto w badaniach przyjmuje się różne definicje odpowiedzi ( CDAI100 lub CDAI70) oraz różne momenty oceny odpowiedzi. W konsekwencji wnioskowanie o uzyskaniu odpowiedzi na placebo w leczeniu podtrzymującym może być zaburzone w związku przeniesieniem efektu z leczenia indukcyjnego, w ramach którego stosowano lek biologiczny. Stąd można wnioskować, że ramię „placebo” w fazie podtrzymującej nie jest prawdziwym ramieniem „placebo” i nie może być użyte jako wspólny komparator.

Ponadto, liczba wcześniejszych niepowodzeń terapii anty-TNF może również mieć wpływ na porównanie UST z innymi lekami biologicznymi. Przykładowo, wpływ na wyniki mogą mieć różnice między populacjami w badaniach, gdy do jednego z badań włączono większą liczbę pacjentów po niepowodzeniu terapii INF do innego większą liczbę pacjentów po wielokrotnym niepowodzeniu terapii INF lub po niepowodzeniu terapii innym lekiem niż INF. Takie różnice mogą wpłynąć na uzyskane odsetki odpowiedzi i remisji. Takie różnice mogą mieć wpływ na wyniki porównania pomiędzy UST i ADA, ponieważ pacjenci w badaniach dla ADA byli wcześniej leczeni INF, podczas gdy pacjenci włączeni do badania IM-UNITI mogli stosować trzy różne leki anty-TNF.

### **A.2.1. Ustekinumab**

Prawdopodobieństwa przejść związanych z leczeniem podtrzymującym UST oraz BSC określono w oparciu o dane uzyskane w ramach wizyt monitorujących w badaniu IM-UNITI.

Przy każdej wizycie pacjentów klasyfikowano według trzech wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia, tj.:

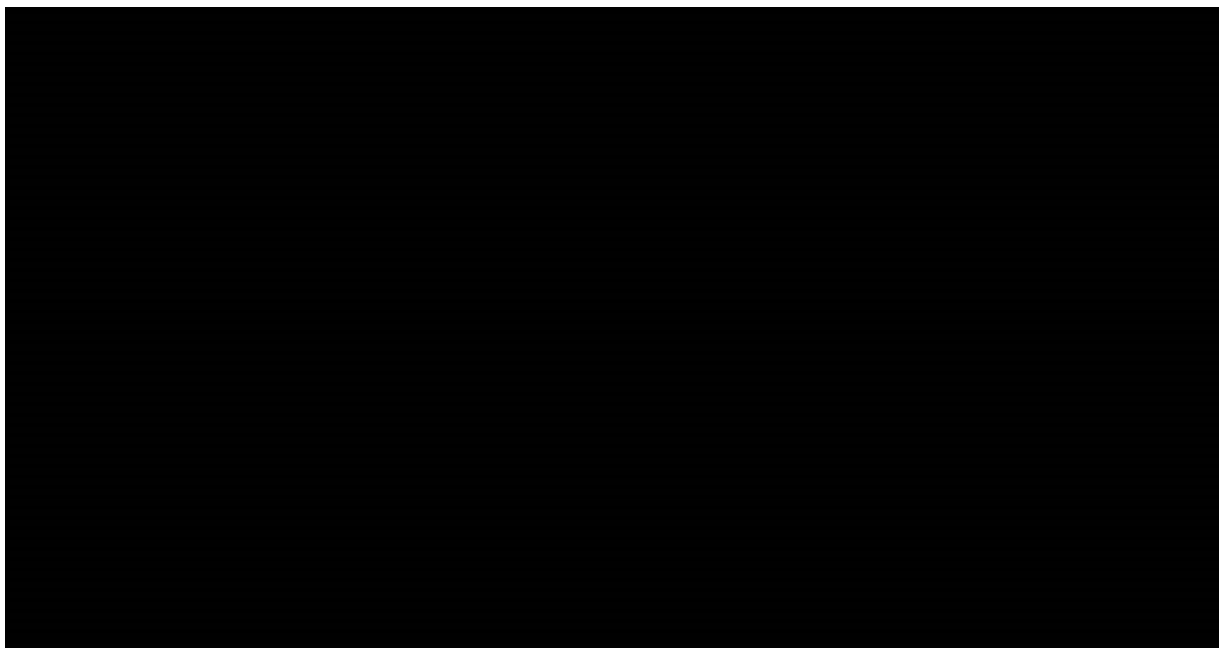
- remisja (CDAI<150),
- odpowiedź (poprawa CDAI o ponad 100 punktów w stosunku do wyjściowej wartości),
- brak odpowiedzi.

Na podstawie zebranych danych wygenerowano tabele częstości, a następnie oszacowano prawdopodobieństwa przejść między stanami, pomiędzy poszczególnymi wizytami (wizyty od 1 do 11 z badania IM-UNITI). Dane przeanalizowano z uwzględnieniem częstości stosowania UST (q12w i q8w).

**Wykres 17.**  
**Prawdopodobieństwa przejść dla UST q12w**



**Wykres 18.**  
**Prawdopodobieństwa przejść dla UST q8w**



Dla BSC uwzględniono dane z badania IM-UNITI dla ramienia placebo-placebo (pacjenci stosujący BSC w fazie indukcji oraz BSC w fazie podtrzymującej) w celu uzyskania wyników niezaburzonych stosowaniem UST w fazie indukcji.

### **A.2.2. Komparatory**

W kolejnym kroku oszacowano prawdopodobieństwa przejść dla terapii ADA.

Rozkłady stanów zdrowia określono jako wektory  $V_0$  i  $V_n$ , gdzie  $n$  oznacza liczbę tygodni w leczeniu podtrzymującym. Założono, że terapia ADA miała określony wpływ  $t_1$  na prawdopodobieństwo przejścia do stanu odpowiedź i określony wpływ  $t_2$  na prawdopodobieństwo przejścia do stanu remisji, w porównaniu do ramienia placebo-placebo z badania IM-UNITI. Przyjęte efekty uwzględniono spójnie do prawdopodobieństw przejść z dowolnego stanu, tzn. że przyjmując  $P$  jako macierz przejść dla ADA pomiędzy 0 i 44 tygodniem oraz  $U$  jako macierz przejść dla BSC pomiędzy 0 i 44 tygodniem, relację między macierzami przejść można wyrazić następująco:

$$\begin{pmatrix} P_{rem \rightarrow rem} & P_{rem \rightarrow odp} & P_{rem \rightarrow b.odp} \\ P_{odp \rightarrow rem} & P_{odp \rightarrow odp} & P_{odp \rightarrow b.odp} \\ P_{b.odp \rightarrow rem} & P_{b.odp \rightarrow odp} & P_{b.odp \rightarrow b.odp} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} t_1 U_{rem \rightarrow rem} & t_2 U_{rem \rightarrow odp} & 1 - t_1 U_{rem \rightarrow rem} - t_2 U_{rem \rightarrow odp} \\ t_1 U_{odp \rightarrow rem} & t_2 U_{odp \rightarrow odp} & 1 - t_1 U_{odp \rightarrow rem} - t_2 U_{odp \rightarrow odp} \\ t_1 U_{b.odp \rightarrow rem} & t_2 U_{b.odp \rightarrow odp} & 1 - t_1 U_{b.odp \rightarrow rem} - t_2 U_{b.odp \rightarrow odp} \end{pmatrix}$$

Współczynniki  $t_1$  i  $t_2$  określono na podstawie następujących wzorów:

$$t_1 = \frac{V_{odp,44}}{V_{odp,0}P_{odp \rightarrow odp} + V_{rem,0}P_{rem \rightarrow odp}}$$

$$t_2 = \frac{V_{rem,44}}{V_{odp,0}P_{odp \rightarrow rem} + V_{rem,0}P_{rem \rightarrow rem}}$$

Na podstawie współczynników  $t_1$  i  $t_2$  oszacowano macierz przejść pomiędzy 0 i 44 tygodniem dla ADA. Następnie macierz ta została przekształcona na macierz dla 4 tygodniowego okresu według wzoru:

$$M_T = M_4^{T/4}$$

Poniżej przedstawiono podsumowanie kolejnych kroków w ramach podejścia zastosowanego do określenia macierzy przejść w fazie podtrzymującej dla komparatorów:

- Przekonwertowano 4-tygodniowe prawdopodobieństwa przejść dla BSC na 52-tygodniowe prawdopodobieństwa.
- Na podstawie badania CHARM [17] określono prawdopodobieństwo przejścia w okresie 52 tygodni ze stanu braku odpowiedzi do stanu remisji i do stanu odpowiedzi dla ADA.
- Porównano 52-tygodniowe prawdopodobieństwa przejść dla ADA i BSC i określono efekt terapii ADA względem BSC dla prawdopodobieństw przejść do stanu odpowiedzi ( $t_1$ ) i stanu remisji ( $t_2$ ).
- Oszacowano 52-tygodniowe prawdopodobieństwa przejść do stanu odpowiedzi i remisji dla ADA stosując współczynniki  $t_1$  i  $t_2$  do odpowiednich prawdopodobieństw przejść dla BSC.
- Przekonwertowano otrzymane 52-tygodniowe prawdopodobieństwa przejść na 4-tygodniowe prawdopodobieństwa.

### A.2.3. Macierze przejść w fazie podtrzymującej

#### A.2.3.1 Analiza kosztów-użyteczności

W poniższych tabelach zestawiono macierze przejść dla poszczególnych terapii (Tabela 141, Tabela 142, Tabela 143, Tabela 144, Tabela 145).

Tabela 141.  
Prawdopodobieństwa przejść dla UST q12w

Z ↓ / Do →	Brak odpowiedzi	Odpowiedź	Remisja
Brak odpowiedzi	■	■	■
Odpowiedź	■	■	■
Remisja	■	■	■

Tabela 142.  
Prawdopodobieństwa przejść dla ADA q2w

Z ↓ / Do →	Brak odpowiedzi	Odpowiedź	Remisja
Brak odpowiedzi	■	■	■
Odpowiedź	■	■	■
Remisja	■	■	■

Tabela 143.  
Prawdopodobieństwa przejść dla BSC

Z ↓ / Do →	Brak odpowiedzi	Odpowiedź	Remisja
Brak odpowiedzi	■	■	■
Odpowiedź	■	■	■
Remisja	■	■	■

Tabela 144.  
Prawdopodobieństwa przejść dla UST q8w

Z ↓ / Do →	Brak odpowiedzi	Odpowiedź	Remisja
Brak odpowiedzi	■	■	■
Odpowiedź	■	■	■
Remisja	■	■	■

**Tabela 145.**  
**Prawdopodobieństwa przejść dla ADA q1w**

Z ↓ / Do →	Brak odpowiedzi	Odpowiedź	Remisja
Brak odpowiedzi	■	■	■
Odpowiedź	■	■	■
Remisja	■	■	■

### A.2.3.2 Analiza konsekwencji kosztów

W poniższych tabelach zestawiono macierze przejść dla poszczególnych terapii (Tabela 146, Tabela 147).

**Tabela 146.**  
**Prawdopodobieństwa przejść dla UST q12w / ADA q2w**

Z ↓ / Do →	Brak odpowiedzi	Odpowiedź	Remisja
Brak odpowiedzi	■	■	■
Odpowiedź	■	■	■
Remisja	■	■	■

**Tabela 147.**  
**Prawdopodobieństwa przejść dla UST q8w / ADA q1w**

Z ↓ / Do →	Brak odpowiedzi	Odpowiedź	Remisja
Brak odpowiedzi	■	■	■
Odpowiedź	■	■	■
Remisja	■	■	■

### A.2.4. Prawdopodobieństwa przejść oparte na RWE (terapia po nawrocie)

Prawdopodobieństwa przejść do stanu odpowiedzi lub remisji z uwzględnieniem redukcji prawdopodobieństw dla przejść do stanu braku odpowiedzi przeprowadzono poprzez oszacowanie współczynnika zmniejszającego prawdopodobieństwa przejść do stanu braku odpowiedzi.

Uzyskana redukcja dla prawdopodobieństw przejść do stanu braku odpowiedzi została następnie rozdzielona między prawdopodobieństwa przejść do stanu odpowiedzi lub remisji z zachowaniem proporcji wynikających z prawdopodobieństw przejść dla macierzy przejść dla pierwszego roku terapii.

Poniżej przedstawiono przykładowe obliczenia dla dostosowania prawdopodobieństwa przejścia ze stanu odpowiedzi do stanu odpowiedzi po upływie roku leczenia po redukcji prawdopodobieństwa przejścia do braku odpowiedzi.

$$P_{RWE, odp \rightarrow odp} = (1 - P_{RWE, odp \rightarrow b.odp}) \frac{P_{1 rok, odp \rightarrow odp}}{P_{1 rok, odp \rightarrow odp} + P_{1 rok, odp \rightarrow rem}}$$

#### A.2.4.1 Analiza kosztów-użyteczności

Oszacowane prawdopodobieństwa przejść zestawiono w poniższych tabelach (Tabela 148, Tabela 149, Tabela 150, Tabela 151).

Tabela 148.  
Prawdopodobieństwa przejść dla UST q12w – terapia po nawrocie

Z ↓ / Do →	Brak odpowiedzi	Odpowiedź	Remisja
Brak odpowiedzi	■	■	■
Odpowiedź	■	■	■
Remisja	■	■	■

Tabela 149.  
Prawdopodobieństwa przejść dla ADA q2w – terapia po nawrocie

Z ↓ / Do →	Brak odpowiedzi	Odpowiedź	Remisja
Brak odpowiedzi	■	■	■
Odpowiedź	■	■	■
Remisja	■	■	■

Tabela 150.  
Prawdopodobieństwa przejść dla UST q8w – terapia po nawrocie

Z ↓ / Do →	Brak odpowiedzi	Odpowiedź	Remisja
Brak odpowiedzi	■	■	■
Odpowiedź	■	■	■
Remisja	■	■	■

Tabela 151.  
Prawdopodobieństwa przejść dla ADA q1w – terapia po nawrocie

Z ↓ / Do →	Brak odpowiedzi	Odpowiedź	Remisja
Brak odpowiedzi	■	■	■
Odpowiedź	■	■	■
Remisja	■	■	■



### A.2.4.2 Analiza konsekwencji kosztów

Oszacowane prawdopodobieństwa przejść zestawiono w poniższych tabelach (Tabela 152, Tabela 153).

Tabela 152.  
Prawdopodobieństwa przejść dla UST q12w / ADA q2w – terapia po nawrocie

Z ↓ / Do →	Brak odpowiedzi	Odpowiedź	Remisja
Brak odpowiedzi	████	████	████
Odpowiedź	████	████	████
Remisja	████	████	████

Tabela 153.  
Prawdopodobieństwa przejść dla UST q8w / ADA q1w – terapia po nawrocie

Z ↓ / Do →	Brak odpowiedzi	Odpowiedź	Remisja
Brak odpowiedzi	████	████	████
Odpowiedź	████	████	████
Remisja	████	████	████

## A.3. Analiza kosztów-użyteczności: UST vs ADA

### A.3.1. Wyniki zdrowotne

████████████████████

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

### A.3.2. Wyniki ekonomiczne

#### A.3.2.1 Perspektywa NFZ

████████████████████

████████████████████

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

**A.3.2.2 Perspektywa NFZ + pacjent**

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

## A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 175.  
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Publikacja	Kraj	Rodzaj modelowania, typ analizy	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane / komparator	Wyniki (QALY, ICER), inne
<b>Analizy dla UST</b>							
1	CADTH 2017 [77]	Kanada	Drzewo decyzyjne w fazie indukcyjnej, model Markowa w fazie podtrzymującej	Płatnika publicznego / Koszty i efekty zdrowotne 5%	25 lat	Dorośli pacjenci z ChLC postaci od umiarkowanej do ciężkiej, którzy doświadczyli wcześniej niepowodzenia w leczeniu TNF.	Pacjenci po niepowodzeniu terapii anti-TNF QALY: UST q12w: 8,477 ADA: 8,345 INF: 8,345 SOC: 8,060 Wedolizumab: 8,169  ΔQALY: UST q12w vs SoC: 0,417 UST q12w vs INF: 0,132 UST q12w vs ADA: 0,132 UST q12w vs wedolizumab: 0,308  ICUR: UST q12w vs SoC: 38 764 \$/QALY UST q12w vs INF: dominacja UST q12w vs ADA: 45 360 \$/QALY UST q12w vs wedolizumab: 6 688 \$/QALY

Publikacja	Kraj	Rodzaj modelowania, typ analizy	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane / komparator	Wyniki (QALY, ICER), inne	
2	NICE 2017 [10], Hodgson 2018 [89]	UK	Drzewo decyzyjne w fazie indukcyjnej, model Markowa w fazie podtrzymującej	Płatnika publicznego / Koszty i efekty zdrowotne 3,5%	Dożywotni	Dorośli pacjenci z ChLC postaci od umiarkowanej do ciężkiej, po niepowodzeniu/nietolerancji terapii SOC lub anty-TNF	UST SOC, INF, ADA, wedolizumab	<p>Pacjenci po niepowodzeniu SOC</p> <p>QALY: UST: 13,08 SOC: 12,68 ADA: 12,94</p> <p>ΔQALY: UST vs SOC: 0,40 UST vs ADA: 0,14</p> <p>ICUR: UST vs SOC: dominacja UST vs ADA: dominacja</p> <p>Pacjenci po niepowodzeniu terapii anty-TNF</p> <p>QALY: UST: 12,99 SOC: 12,76 Wedolizumab: 12,85</p> <p>ΔQALY: UST vs SOC: 0,23 UST vs wedolizumab: 0,14</p> <p>ICUR: UST vs SOC: dominacja UST vs wedolizumab: dominacja</p>
3	Azzabi Zouraq 2017 [78]	USA	Drzewo decyzyjne w fazie indukcyjnej, model Markowa w fazie podtrzymującej	Płatnika publicznego	Dożywotni	Dorośli pacjenci z ChLC postaci od umiarkowanej do ciężkiej	Wedolizumab UST	<p>QALY: Wedolizumab: 10,461 UST: 10,326</p> <p>ICUR: Wedolizumab vs UST: dominacja</p>

Publikacja	Kraj	Rodzaj modelowania, typ analizy	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane / komparator	Wyniki (QALY, ICER), inne
4 <b>Hansson-Hedblom 2018 [79]</b>	Szwecja	Drzewo decyzyjne w fazie indukcyjnej, model Markowa w fazie podtrzymującej	Spółeczna	Dożywotni	Dorośli pacjenci z ChLC postaci od umiarkowanej do ciężkiej, po niepowodzeniu/nietolerancji terapii SOC lub anty-TNF	UST ADA Wedolizumab	Pacjenci po niepowodzeniu SOC QALY: UST: 14,275 ADA: 14,043  ICUR: UST dominuje  Pacjenci po niepowodzeniu terapii anty-TNF QALY: UST: 14,180 Wedolizumab: 14,047  ICUR: 30 282 EUR/QALY
5 <b>Holko 2018 [80]</b>	Polska	Model Markowa	Spółeczna	Dożywotni	Dorośli pacjenci z ChLC postaci od umiarkowanej do ciężkiej, po niepowodzeniu/nietolerancji terapii SOC	Obecna ścieżka leczenia Obecna ścieżka leczenia + wedolizumab Obecna ścieżka leczenia + UST	QALY: Obecna ścieżka leczenia: 13,258 Obecna ścieżka leczenia + wedolizumab: 13,623 Obecna ścieżka leczenia + UST: 13,608  ICUR: Obecna ścieżka leczenia + wedolizumab vs Obecna ścieżka leczenia: 15 369 Obecna ścieżka leczenia + UST vs Obecna ścieżka leczenia: 18 878
<b>Analizy dla ADA i INF stosowanych w ChLC</b>							
1 <b>Inflectra® [63]</b>	Polska	CUA	płatnika publicznego i wspólna/ koszty: 5%, efekty zdrowotne: 3,5%	100-letni (dożywotni)	Dorośli pacjenci z ChLC (terapia podtrzymująca wśród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie INF w ciągu 12-miesięcy wcześniejszego leczenia)	INF (2 lata) / INF (1 rok)	QALY: INF (2 lata): 13,12 INF (1 rok): 12,98  ICER: - płatnik publiczny: 302 313,56 zł/QALY (243 491,67 zł/QALY z RSS) - płatnik + pacjent: 301 504,76 zł/QALY (242 682,87 zł/QALY z RSS)



Publikacja	Kraj	Rodzaj modelowania, typ analizy	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane / komparator	Wyniki (QALY, ICER), inne	
2	Remsima® [90]	Polska	Model Markowa, CUA	płatnika publicznego i wspólna/ koszty: 5%, efekty zdrowotne: 3,5%	65,3-letni (dożywotni)	Pacjenci z ChLC nieodpowiadający, mający przeciwwskazania lub nietolerujący standardowych metod leczenia	INF (2 lata) / INF, ADA (1 rok)	<p>QALY: INF (2 lata): 14,0130 INF (1 rok): 13,9847 ADA (1 rok): 14 0081</p> <p>ICUR: - płatnik publiczny: INF (2 lata) vs INF (1 rok): 980 502 zł/QALY INF (2 lata) vs ADA (1 rok): dominacja - płatnik + pacjent: INF (2 lata) vs INF (1 rok): 980 107 zł/QALY INF (2 lata) vs ADA (1 rok): dominacja</p>
3	Humira® [91]	Polska	CUA	płatnika publicznego i wspólna/ koszty: 5%, efekty zdrowotne: 3,5%	116-tygodniowy	Dorośli z ciężką, czynną postacią ChLC, oporni na leczenie glikokortykosteroidami, lekami immunosupresyjnymi lub inhibitorami TNF-alfa	ADA (2 lata) / ADA (1 rok)	<p>QALY: ADA (2 lata) : 0,63 ADA (1 rok): 0,58</p> <p>ICUR: - płatnik publiczny: 370 606,29 zł/QALY - płatnik + pacjent: 370 663,00 zł/QALY</p>
4	Saito 2013 [92]	UK	Drzewo decyzyjne	Płatnika publicznego/ bd	1-roczy	Pacjenci wcześniej nieleczeni leczeniem biologicznym z ChLC oporną na konwencjonalne leczenie	INF + AZA/ INF	<p>QALY: INF: 0,064 INF + AZA: 0,668</p> <p>ICER: 24 917 £/QALY</p>
5	Blackhouse 2012 [93]	Kanada	Model Markowa	Płatnika publicznego/ koszty i efekty zdrowotne: 5%	5-letni	Pacjenci z ChLC z niepowodzeniem terapii standardowej	INF, ADA / SoC	<p>QALY: SoC: 2,555 ADA: 2,701 INF: 2,721</p> <p>ICUR: INF vs SoC: 222 955 CAD/QALY ADA vs SoC: 193 305 CAD/QALY</p>

Publikacja	Kraj	Rodzaj modelowania, typ analizy	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane / komparator	Wyniki (QALY, ICER), inne
6 Ananthakrishnan 2011 [94]	US	Drzewo decyzyjne	Płatnika publicznego/ bd	1- roczny	Pacjenci z ChLC z pooperacyjną remisją po pierwszym zabiegu resekcji krętniczo-kątniczej	Brak leczenia, AZA, INF / metronidazol	<p>QALY: metronidazol: 0,821 brak leczenia: 0,805 AZA: 0,814 INF: 0,828</p> <p>ICER: INF vs brak leczenia: 777 732 \$/QALY INF vs metronidazol: 2 757 857 \$/QALY Brak leczenia: dominacja AZA: dominacja</p>

Publikacja	Kraj	Rodzaj modelowania, typ analizy	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane / komparator	Wyniki (QALY, ICER), inne	
7	Dretzke 2011 [95]	UK	Model Markowa	Płatnika publicznego/ bd	1-roczyzny	Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC	INF	<p>Umiarkowana postać ChLC:            QALY:            - leczenie indukcyjne: 0,9240            - leczenie podtrzymujące: 0,9245            ICER:            - leczenie indukcyjne: 94,321 £/QALY            - leczenie podtrzymujące: 317 991 £/QALY</p> <p>Ciężka postać ChLC:            QALY:            - leczenie indukcyjne: 0,8943            - leczenie podtrzymujące: 0,8957            ICER:            - leczenie indukcyjne: dominacja            - leczenie podtrzymujące: 68 315 £/QALY</p>
							ADA	<p>Umiarkowana postać ChLC:            QALY:            - leczenie indukcyjne: 0,9231            - leczenie podtrzymujące: 0,9236            ICER:            - leczenie indukcyjne: dominuje nad komparatorem            - leczenie podtrzymujące: 160 079 £/QALY</p> <p>Ciężka postać ChLC:            QALY:            - leczenie indukcyjne: 0,8942            - leczenie podtrzymujące: 0,8956            ICER:            - leczenie indukcyjne: dominuje nad komparatorem            - leczenie podtrzymujące: 7 749 £/QALY</p>
8	Yu 2009 [96]	US	CUA	Płatnika publicznego/ bd	56-tygodniowy	Pacjenci z umiarkowaną od ciężkiej postaci ChLC	<p>ADA / INF</p> <p>QALY:            ADA: 0,865            INF: 0,851</p> <p>ICER: ADA dominuje nad komparatorem</p>	

Publikacja	Kraj	Rodzaj modelowania, typ analizy	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane / komparator	Wyniki (QALY, ICER), inne	
9	Loftus 2009 [97]	UK	CUA	Płatnika publicznego/ koszty i efekty zdrowotne: 3,5%	1-roczy	Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej oraz z ciężką aktywną ChLC	ADA / SoC	Umiarkowana do ciężkiej postać ChLC: QALY: SoC: 0,7743 ADA: 0,8647  ICER: 33 731 £/QALY  Ciężka postać ChLC: QALY: SoC: 0,7339 ADA: 0,8516  ICER: 16 064 £/QALY
10	Bodger 2009 [98]	UK	Model Markowa	Płatnika publicznego/ koszty i efekty zdrowotne: 3,5%	60-letni (dożywotni)	Pacjenci z luminalną postacią ChLC	INF, ADA / SoC	SoC QALY: 14,209  INF 1 rok: QALY: 14,568, ICER: 19 050 £/QALY, 2 lata: QALY: 14,901, ICER: 21 300 £/QALY  ADA 1 rok: QALY: 14,682, ICER: 7 190 £/QALY, 2 lata: QALY: 15,156, ICER: 10 310 £/QALY
11	Lindsay 2008 [39]	Anglia i Walia	Model Markowa	Płatnika publicznego/ koszty i efekty zdrowotne: 3,5%	5-letni	Pacjenci z aktywną luminalną lub powikłaną przetokami ChLC	INF / SoC	Aktywna luminalna ChLC: ICER: 26 128 £/QALY,  Aktywna powikłana przetokami ChLC: ICER: 29 752 £/QALY
12	Jaisson-Hot 2004 [99]	Francja	Model Markowa, CUA	Płatnika publicznego/ koszty i efekty zdrowotne: 5%	dożywotni	Pacjenci z ChLC oporni na konwencjonalne leczenie	INF / SoC	ICER: - leczenie epizodyczne: 63,701 €/QALY - leczenie podtrzymujące: 784,057 €/QALY

Publikacja	Kraj	Rodzaj modelowania, typ analizy	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane / komparator	Wyniki (QALY, ICER), inne	
13	Marshall 2002 [100]	Kanada	Model Markowa	Płatnika publicznego/ bd	52-tygodniowy	Pacjenci z ChLC po niepowodzeniu terapii standardowej	INF / SoC	<p>QALY: SoC: 0,6281 INF (pojedyncza dawka): 0,6433 INF (leczenie epizodyczne): 0,6455 INF (leczenie podtrzymujące): 0,6568</p> <p>ICUR: INF (pojedyncza dawka): 181 201 CAD/QALY INF (leczenie epizodyczne): 480 111 CAD/QALY INF (leczenie podtrzymujące): 696 078 CAD/QALY</p>
14	Arseneau 2001 [101]	US	Model Markowa	Płatnika publicznego/ koszty i efekty zdrowotne: 3%	1-roczy	Dorośli pacjenci z ChLC z przetoką okołodbytniczą	Komparator: 6-merkaptopuryna + metronidazol,	QALY: 0,76
							Infliksymb → 6-merkaptopuryna + metronidazol	QALY: 0,78, ICER: 355 450 \$/QALY
							Infl ksymb → leczenie epizodyczne	QALY: 0,78, ICER: 360 900 \$/QALY
						6-merkaptopuryna + metronidazol → infliksymb → leczenie epizodyczne	QALY: 0,77, ICER: 377 000 \$/QALY	