



# Infliksymab (Inflectra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych

Analiza ekonomiczna

Warszawa, wrzesień 2018

**Autorzy**

[Redacted]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)

<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

Alvogen Poland sp. z o.o.

ul. Książnica 4a

01-607 Warszawa

Tel. +48 22 460 92 00

Fax +48 22 869 07 15

**Informacje dodatkowe**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Alvogen Poland sp. z o.o.

# Spis treści

<b>Wykaz skrótów i akronimów</b> .....	<b>4</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Wprowadzenie</b> .....	<b>8</b>
1.1 Cel analizy .....	8
1.2 Komparatory .....	8
1.3 Populacja .....	9
1.4 Typ analizy ekonomicznej .....	10
1.5 Perspektywa .....	11
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie .....	11
1.7 Cena przedmiotowej technologii .....	11
■ [Redacted] .....	12
1.9 Ustalanie ceny progowej .....	12
<b>2 Metodyka analizy</b> .....	<b>14</b>
2.1 Ogólna charakterystyka .....	14
2.2 Opis modelu .....	14
2.3 Parametry kliniczne .....	18
2.3.1 Skuteczność leczenia .....	18
2.3.2 Bezpieczeństwo leczenia .....	22
2.3.3 Zgon .....	24
2.4 Użyteczności .....	24
2.5 Struktura zużycia zasobów i koszty .....	28
2.5.1 Koszt substancji czynnych .....	28
2.5.2 Koszty podania leczenia .....	35
2.5.3 Koszty monitorowania leczenia .....	36
2.5.4 Koszty hospitalizacji i zabiegów chirurgicznych .....	37
2.6 Zestawienie parametrów .....	38
2.7 Zakres analizy wrażliwości .....	39
2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości .....	39
2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	43
2.8 Walidacja modelu .....	44
<b>3 Wyniki</b> .....	<b>46</b>
■ [Redacted] .....	46
■ [Redacted] .....	46
■ [Redacted] .....	47
■ [Redacted] .....	55
■ [Redacted] .....	56

■ [REDACTED] .....	56
■ [REDACTED] .....	58
■ [REDACTED] .....	65
<b>4 Ograniczenia .....</b>	<b>67</b>
<b>5 Dyskusja .....</b>	<b>70</b>
<b>6 Wnioski końcowe .....</b>	<b>72</b>
<b>Aneks 1. Przegląd wartości użyteczności .....</b>	<b>74</b>
Metodyka przeglądu .....	74
Wyniki przeglądu .....	75
Omówienie włączonych badań .....	81
Wnioski .....	82
<b>Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych .....</b>	<b>83</b>
Metodyka przeglądu .....	83
Wyniki przeglądu .....	85
Omówienie włączonych badań i wnioski .....	89
<b>Aneks 3. Zestawienie parametrów .....</b>	<b>90</b>
<b>Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel .....</b>	<b>93</b>
<b>Spis rysunków .....</b>	<b>96</b>
<b>Spis tabel .....</b>	<b>97</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>99</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>AE</b>	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>AK</b>	analiza kliniczna
<b>AOTMT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna
<b>BSC</b>	leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i> )
<b>CDAI</b>	<i>Crohn's Disease Activity Index</i>
<b>CEAC</b>	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> )
<b>chLC</b>	choroba Leśniowskiego-Crohna
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>DDD</b>	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i> )
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>EQ-5D</b>	kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i> )
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>Incremental Cost Utility Ratio</i> )
<b>IFX</b>	infliksymbab
<b>JGP</b>	Jednolodne Grupy Pacjentów
<b>m.c.</b>	masa ciała
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n.d.</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PLN</b>	Polski Złoty
<b>PSA</b>	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i> )
<b>QALY</b>	liczba lat życia skorygowana o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i> )
<b>RCT</b>	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RSS</b>	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )
<b>SA</b>	scenariuszowa analiza wrażliwości (ang. <i>scenario analysis</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i> )

# Streszczenie

## Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC), którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ (obwieszczenie z dnia 23.07.2018), Inflectra<sup>®</sup>, jest obecnie refundowana m.in. w grupie dorosłych pacjentów z chLC i wynikiem w skali CDAI >300 punktów (refundacja w ramach programu B.32.).

## Metody

[REDAKTOWANE]

Porównano koszty i konsekwencje leczenia preparatem Inflectra<sup>®</sup> (ramię infliksymab + leczenie wspomagające [BSC]) oraz leczenia samym BSC. Dobór komparatorów wynikał z rozważań przedstawionych w dokumencie analizy problemu decyzyjnego. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ, w chwili obecnej brak jest refundowanych technologii we wnioskowanym wskazaniu, tj. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] co prowadzi do ograniczenia leczenia wyłącznie do leczenia wspomagającego.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, co uzasadnione jest wykazaniem w ramach analizy klinicznej różnic na korzyść infliksymabu względem BSC, jak również wynika ze wskazania, w jakim lek jest refundowany. Choroba Leśniowskiego-Crohna, z racji przewlekłego przebiegu, może doprowadzić do niepełnosprawności chorego, rozwoju negatywnych zachowań i emocji, upośledzenia funkcji biopsychospołecznych pacjenta, w konsekwencji powodując niższą jakość życia.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o nowy, opracowany w tym celu model (w formie drzewa decyzyjnego). Model zaimplementowano w programie Microsoft Excel. Długość cyklu w modelu ustalono na 1 tydzień oraz zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego przyjęto 2 letni horyzont obserwacji. Jako główne źródło danych dla parametrów klinicznych uwzględnionych w modelu wykorzystano wyniki badania ACCENT 1 oraz Targan 1997. W przypadku obu wymienionych badań, kryterium włączenia pacjentów w stanowił m. in. wynik w skali CDAI od 220 do 400 [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] dlatego też dane raportowane w badaniach ACCENT 1 oraz Targan 1997 uznano za reprezentatywne dla wnioskowanej populacji pacjentów (ponadto w toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań przeprowadzonych w [REDAKTOWANE]).

W analizie uwzględniono koszty związane z rozpatrywanymi lekami, podaniem infliksymabu, monitorowaniem leczenia oraz hospitalizacjami. Dane kosztowe oparto na wycenie procedur NFZ, wykazie leków refundowanych (obwieszczenie MZ) oraz statystykach JGP. Schematy postępowania klinicznego (zużycie zasobów) opracowano na podstawie danych literaturowych, charakterystyk produktów leczniczych uwzględnionych preparatów oraz informacji udzielonych przez eksperta klinicznego. Dane przekazane przez eksperta wykorzystano we wcześniejszej analizie z 2015 roku, w której porównywano efektywność kosztową infliksymabu stosowanego zarówno w populacji dorosłych, jak i pediatrycznych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Przeprowadzono jednoczynnikową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

## Wyniki

[Redacted text block]


[Redacted text block]

[Redacted text block]


[Redacted text block]

## Podsumowanie

[Redacted text block]



Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ (obwieszczenie z dnia 29.08.2018), w przypadku dorosłych osób, infliksymab jest obecnie refundowany w ciężkiej, czynnej postaci chLC (wynik w skali CDAI powyżej 300 punktów). Wskazanie rejestracyjne Inflectry® dotyczy chLC w stadium umiarkowanym do ciężkiego. Zgodnie z aktualnie obowiązującą punktacją w skali CDAI, ciężka postać choroby definiowana jest jako wynik >450 punktów, natomiast wartość >300 punktów mieści się w przedziale umiarkowanej aktywności choroby (od 220 do 450 punktów).





# 1 Wprowadzenie

## 1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest określenie ekonomicznej zasadności [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ (obwieszczenie z dnia 29.08.2018), Inflectra® jest obecnie refundowana m.in. w grupie dorosłych pacjentów z chLC i wynikiem w skali CDAI >300 punktów (refundacja w ramach programu B.32.).

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Inflectra®:

- proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 100 mg, 1 fiolka, (kod EAN: 5909991078881).

## 1.2 Komparatory

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ, w chwili obecnej brak jest refundowanych technologii we wnioskowanym wskazaniu, [REDAKTOWANE] co prowadzi do ograniczenia leczenia wyłącznie do leczenia wspomagającego (BSC, ang. *best supportive care*), dlatego też w ramach niniejszej analizy jako technologię opcjonalną dla infliksymabu w połączeniu z BSC stosowanego w populacji dorosłych pacjentów z chLC i [REDAKTOWANE] przyjęto BSC. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych klinicznych (patrz szczegółowe informacje w APD [APD Inflectra]) w ramach BSC pacjenci stosują:

- leki przeciwzapalne:
  - o glikokortykosteroidy;
  - o pochodne kwasu 5-aminosalicyłowego;
- leki immunosupresyjne:
  - o pochodne tiopuryny;
  - o metotreksat.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ, wszystkie wyżej wymienione grupy substancji są refundowane w Polsce m.in. do stosowania w populacji pacjentów z chLC. Szczegółowe informacje odnośnie poszczególnych preparatów refundowanych w wymienionych grupach oraz udziału poszczególnych terapii w leczeniu chLC przedstawiono w rozdziale 2.5.1.2.

Wybór takiego komparatora jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet).

### 1.3 Populacja

Analizę przeprowadzono dla populacji dorosłych pacjentów z chLC [redacted] [redacted] którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

Wybór populacji docelowej jest zgodny z zarejestrowanym wskazaniem [ChPL Inflectra] oraz wnioskiem refundacyjnym.

W analizie podstawowej przyjęto założenie, że pacjent wchodzi do modelu w wieku [redacted] (co odpowiada w przybliżeniu wiekowi populacji z badań RCT uwzględnionych w celu wyznaczenia parametrów klinicznych modelu, tj. badania ACCENT 1 [Feagan 2003] i Targan 1997 [Targan 1997]). W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny zestaw wartości, który wyznaczono na podstawie zakresu zmienności przedstawionego w zidentyfikowanych RCT – patrz Tab. 1. W przypadku obu wymienionych badań, kryterium włączenia pacjentów stanowił m. in. wynik w skali CDAI od 220 do 400 [redacted]

[redacted]

[redacted] W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, dane raportowane w badaniach ACCENT 1 oraz Targan 1997 należy uznać za reprezentatywne dla wnioskowanej populacji pacjentów.

Masa ciała przeciętnego pacjenta, jaką przyjęto w analizie wyniosła [redacted] (co odpowiada w przybliżeniu masie ciała populacji z badań RCT uwzględnionych w celu wyznaczenia parametrów klinicznych modelu, tj. badanie ACCENT 1 [Reinisch 2012] i Targan 1997 [Targan 1997]). W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny zestaw wartości, który wyznaczono na podstawie zakresu zmienności przedstawionego w zidentyfikowanych RCT – patrz Tab. 1. Dane dotyczące masy ciała pacjentów wykorzystano w celu obliczenia dawek (i kosztów) leków.

**Tab. 1. Dane demograficzne pacjentów.**

Badanie	N	Średnia	SD
Wiek pacjentów			
ACCENT 1	573	37	12
Targan 1997 IFX	27	37	11,8
Targan 1997 BSC	25	38,5	11
Mediana SD			11,8
Analiza podstawowa			[redacted]

Badanie	N	Średnia	SD
Analiza wrażliwości	Minimalna		■
	Maksymalna		■
Masa ciała			
ACCENT 1	573	71,2	18,4
Targan 1997 IFX	27	68,1	17,7
Targan 1997 BSC	25	71,4	14,4
Mediana SD			17,7
Analiza podstawowa			
Analiza wrażliwości	Minimalna		■
	Maksymalna		■

BSC – leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

W toku opracowywania epidemiologii na potrzeby analizy problemu decyzyjnego [APD Inflectra], w niektórych zidentyfikowanych publikacjach raportowano wyższe wskaźniki zapadalności na chLC w populacji kobiet [Fonager 1997], natomiast w publikacji Ngo 2014, autorzy podkreślili, że chLC występuje z taką samą częstością u kobiet, jak i u mężczyzn [Ngo 2014]. Ze względu na brak jednoznacznych danych, w modelu stosunek płci wyznaczono w oparciu o dane demograficzne pacjentów uwzględnionych w badaniach ACCENT 1 oraz Targan 1997 – patrz Tab. 2. Dane dotyczące rozkładu płci wykorzystano w celu wyznaczenia ryzyka zgonu.

**Tab. 2. Stosunek płci.**

Badanie	N	Mężczyźni [%]	Kobiety [%]
ACCENT 1	573	42%	58%
Targan 1997 IFX	27	52%	48%
Targan 1997 BSC	25	60%	40%
		■	■

BSC – leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); IFX – infliksymab.

Wybór takiej populacji jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet).

## 1.4 Typ analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, której wyniki mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR). Wybór typu analizy ekonomicznej podyktowany jest nie tylko zapisami Rozporządzenia MZ z 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 [Rozporządzenie MZ 2012], ale wynika również ze wskazania, w jakim wnioskowana jest

refundacja leku, tj. choroba Leśniowskiego-Crohna, która z racji przewlekłego przebiegu, może doprowadzić do niepełnosprawności chorego, rozwoju negatywnych zachowań i emocji, upośledzenia funkcji biopsychospołecznych pacjenta, w konsekwencji powodując niższą jakość życia [Bak 2015].

Przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności uzasadnione jest również ze względu na wykazanie w ramach analizy klinicznej istotnych statystycznie różnic na korzyść infliksymabu względem leczenia standardowego [AK Inflectra].

## 1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2012] wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta).

## 1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, który jest zgodny z zapisami wnioskowanego programu lekowego, [REDACTED]

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy [AOTMiT 2016]:

- 0,0% dla kosztów i 0,0% dla efektów zdrowotnych.

Jako bieżącą (przypadającą na początek analizowanego okresu, oznaczany  $t=0$ ) wartość (PV, ang. *present value*) kosztu  $c_T$  poniesionego w momencie T przy stopie dyskontowania  $r$  (np.  $r=5\%$ ) przyjęto:

$$PV=c_T \times (1+r)^{-T} \tag{1}$$

Analogiczny wzór zastosowano do efektów i do innych stóp dyskontowych. Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych obowiązuje od 1-go roku analizy (2-go cyklu).

## 1.7 Cena przedmiotowej technologii

[REDACTED]



o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto), tj. : 134 514 PLN/QA LY.

Ceny progowe szacowano w oparciu o wartości ICUR. Szczegółowy mechanizm wyznaczania cen progowych przedstawiono w arkuszu „Wyniki” w załączonym modelu ekonomicznym (Excel).



## 2 Metodyka analizy

### 2.1 Ogólna charakterystyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o nowy, opracowany w tym celu model (w formie drzewa decyzyjnego). Model zaimplementowano w programie Microsoft Excel. Jako główne źródło danych klinicznych wykorzystano badania: ACCENT 1 (dane dla fazy podtrzymania) oraz Targan 1997 (dane dla fazy indukcji). W zakresie użyteczności wykorzystano własne wartości (wyznaczone w oparciu o dane z badania ACCENT 1 oraz algorytm przedstawiony w publikacji Buxton 2007) oraz wartości opublikowane w Beusterien 2009. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ (Zarządzenia Prezesa, dane DGL) i dane z obwieszczenia MZ. Jako podstawę konstrukcji, zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL oraz publikacjach dotyczących leczenia chLC) oraz dane przekazane przez eksperta klinicznego. Dane przekazane przez eksperta klinicznego wykorzystano we wcześniejszej analizie z 2015 roku, w której porównywano efektywność kosztową infliksymabu stosowanego zarówno w populacji dorosłych, jak i pediatrycznych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, powyższe dane zostały zweryfikowane w AWA [AWA infliksymab 2015].

### 2.2 Opis modelu

Do modelu włączani są pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna i brakiem odpowiedzi na leczenie standardowe [leczenie wspomagające, BSC (ang. *best supportive care*)]. Ze względu na brak odpowiedzi na dotychczas stosowane BSC, pacjenci otrzymują dodatkowo leczenie infliksymabem (infliksymab + BSC w niskich dawkach), bądź pozostają przy dotychczasowym leczeniu BSC (otrzymują jedynie BSC w wysokich dawkach).

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, leczenie podtrzymujące infliksymabem powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie jednakże nie dłużej niż 24 miesiące od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej, dlatego też w modelu przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Ze względu na brak danych dotyczących odsetka pacjentów, u których występuje zaostrzenie po leczeniu infliksymabem i którzy mogliby zostać ponownie włączeni do programu (wnioskowany program lekowy, umożliwia ponowne włączenie do leczenia pacjenta, u którego nastąpiło zaostrzenie choroby po zakończeniu leczenia infliksymabem), w modelu uwzględniono jedynie pacjentów, którzy po raz pierwszy otrzymują leczenie infliksymabem.

Ze względu na sposób dawkowania infliksymabu (faza indukcji w tygodniach 0, 2, 6 oraz faza podtrzymania co 8 tygodni od tygodnia 6.), w modelu przyjęto tygodniową długość cyklu. W modelu nie zastosowano korekty połowy cyklu, ponieważ miałyby to nieznaczny wpływ na wyniki końcowe analizy, co wynika z krótkiego, 7-dniowego cyklu.

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, w przypadku fazy indukcji, co najmniej po 2 tygodniach od podania trzeciej dawki leku (w modelu przyjęto 6. tydzień) oraz co 16 tygodni w przypadku leczenia podtrzymującego (tj. co 16 tygodni od tygodnia 14., w którym następuje podanie pierwszej dawki infliksymabu w fazie podtrzymania), pacjenci oceniani są pod kątem odpowiedzi na leczenie. Pacjenci z odpowiedzią na leczenie



infliksymabem, kontynuują swoją terapię i są oceniani w kolejnych analizowanych punktach czasowych, natomiast pacjenci z brakiem odpowiedzi na infliksymab, przerywają leczenie w programie lekowym i otrzymują jedynie terapię BSC w wysokich dawkach. Adekwatnie oceniani są pacjenci z ramienia BSC. Zgodnie z charakterystyką pacjentów włączanych do modelu, tj. pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie standardowe, przez 6 pierwszych cykli i pacjenci z ramienia BSC otrzymują BSC w wysokich dawkach, następnie w 6. tygodniu oceniani są pod kątem odpowiedzi na leczenie (tak jak w przypadku leczenia infliksymabem). Pacjenci z odpowiedzią na BSC w wysokich dawkach przechodzą na leczenie BSC w niskich dawkach, natomiast pacjenci z brakiem odpowiedzi na BSC w wysokich dawkach, nadal kontynuują terapię BSC w wysokich dawkach. Pacjenci stosujący zarówno infliksymab z BSC, jak i samo BSC po przejściu do stanu braku odpowiedzi na leczenie, nie mają możliwości powrotu do stanu odpowiedzi na leczenie i pozostają w tym stanie do końca analizy.

Ponadto, zarówno pacjenci z odpowiedzią, jak i brakiem odpowiedzi na leczenie doświadczają zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Pacjenci stosujący infliksymab, po wystąpieniu AE prowadzących do przerwania leczenia, kończą leczenie w programie lekowym i przechodzą na leczenie BSC – powyższym pacjentom w modelu przypisana została skuteczność BSC (tj. pacjenci u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia infliksymabem, otrzymują jedynie BSC i oceniani są pod kątem odpowiedzi oraz braku odpowiedzi na leczenie BSC, pacjenci z odpowiedzią na leczenie otrzymują BSC w niskich dawkach, z kolei pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie stosują BSC w wysokich dawkach). Pacjenci stosujący jedynie BSC w wysokich dawkach, po wystąpieniu zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia przechodzą na BSC w niskich dawkach, natomiast pacjenci, którzy stosują niskie dawki BSC pozostają przy dotychczasowej terapii. W modelu uwzględniono tygodniowe prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu wystąpienia AE. Dodatkowo pacjenci stosujący infliksymab + BSC, jak i samo BSC doświadczają zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją leków (w przypadku pacjentów, u których wystąpiły AE związane z infuzją leków, uwzględniono spadek wartości użyteczności. Pacjentom nie naliczono dodatkowych kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją leków, ponieważ jak przedstawiono w badaniu ACCENT 1 analizowane zdarzenia mają niespecyficzny charakter, najczęściej niewymagający stosowania jakichkolwiek interwencji, a jedynie obserwacji np. podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, uderzenia gorąca). Pacjenci, którzy doświadczają zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją, pozostają w tym stanie przez 1 cykl.

Ponadto, w modelu uwzględniono tygodniowe prawdopodobieństwo zgonu, wyznaczone na podstawie tablic prawdopodobieństwa zgonu dla populacji ogólnej oraz tygodniowe prawdopodobieństwo hospitalizacji (w ramach hospitalizacji uwzględniono zarówno hospitalizację zachowawczą jak i hospitalizacje chirurgiczne).

Podsumowanie założeń przyjętych w modelu:

- pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie pozostają w tym stanie do końca analizy, nie mają możliwości powrotu do stanu: odpowiedź na leczenie;
- w przypadku BSC pacjenci, którzy mają odpowiedź na leczenie otrzymują BSC w niskich dawkach, natomiast pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie stosują BSC w wysokich dawkach;



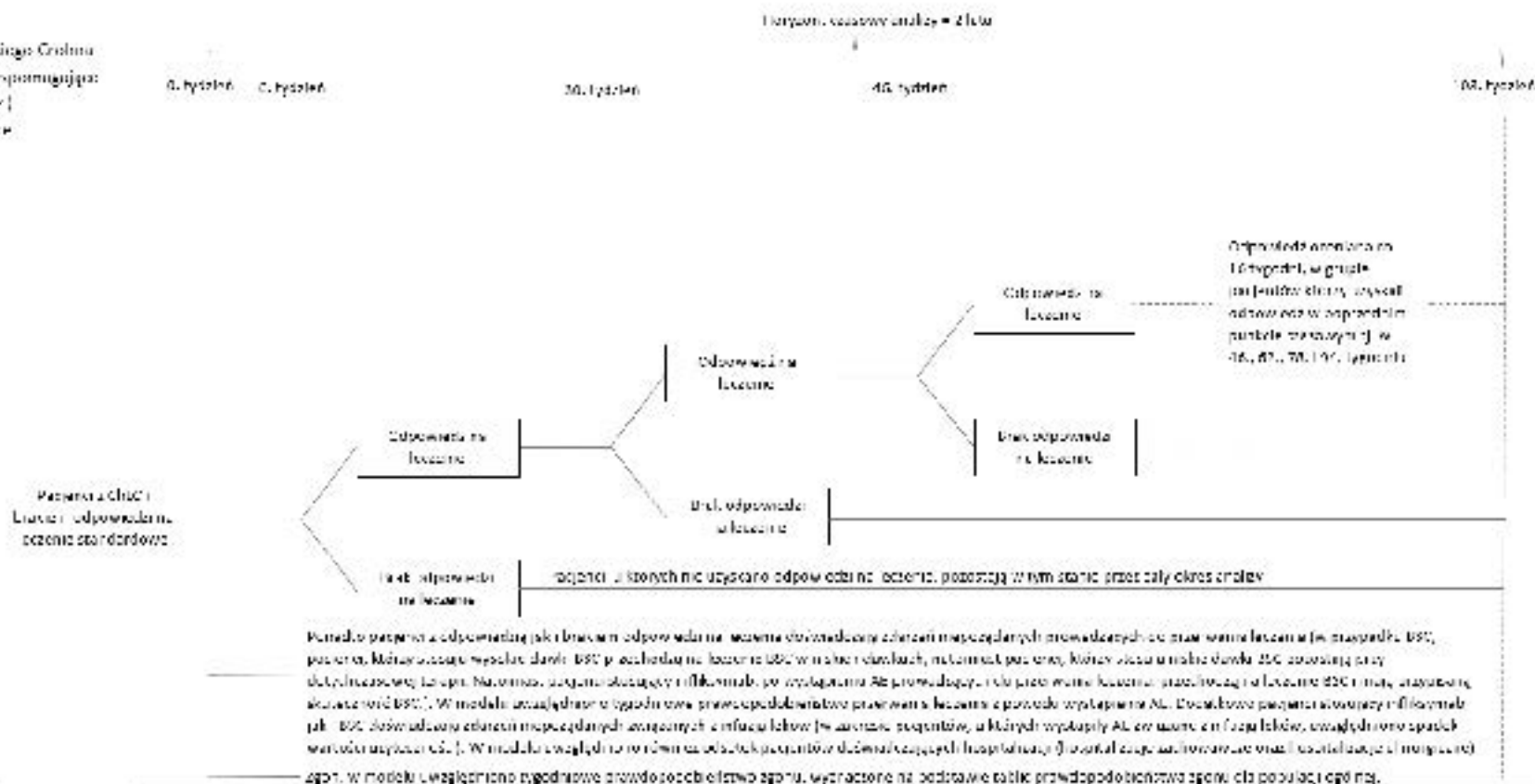
- zarówno pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie, jak i pacjenci z odpowiedzią na leczenie doświadczają zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia;
- pacjenci z ramienia infliksymabu + BSC, po wystąpieniu zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, otrzymują jedynie BSC i mają przypisaną skuteczność BSC;
- pacjenci, którzy stosują BSC w niskich dawkach, po wystąpieniu zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia pozostają przy swojej dotychczasowej terapii, tj. nadal otrzymują BSC w niskich dawkach (w rzeczywistości pacjenci stosujący niskie dawki BSC, po wystąpieniu AE prowadzących do przerwania leczenia, otrzymują inną kombinację leków niż dotychczas stosowana. W modelu uwzględniono uśrednioną terapię tj. koszty terapii BSC oszacowano uwzględniając wszystkie możliwe substancje jakie mogą zastosować pacjenci z chLc przemnożone przez odsetek pacjentów stosujących dany typ terapii. W modelu nie uwzględniano potencjalnych kombinacji leków tj. jak wspomniano powyżej przyjęto uśrednioną cenę za wszystkie możliwe kombinacje, dlatego też pacjenci stosujący BSC w niskich dawkach, po wystąpieniu AE prowadzących do przerwania leczenia cały czas mają naliczane koszty BSC w niskich dawkach). Z kolei pacjenci, którzy stosują BSC w wysokich dawkach, po wystąpieniu AE prowadzących do przerwania leczenia otrzymują BSC w niskich dawkach. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w modelu jedynie odsetki pacjentów stosujących BSC w wysokich dawkach przemnożono przez prawdopodobieństwo wystąpienia AE prowadzących do przerwania leczenia. Jak wspomniano powyżej w przypadku pacjentów stosujących BSC w niskich dawkach, po wystąpieniu AE prowadzących do przerwania leczenia i tak otrzymywaliby oni dotychczasową terapię, dlatego też przemnożenie odsetka pacjentów stosujących BSC w niskich dawkach przez prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu wystąpienia AE nie prowadziłoby do zmiany wyników końcowych analizy;
- zarówno pacjenci stosujący samo BSC, jak i pacjenci stosujący infliksymab + BSC, doświadczają zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją (pacjenci, którzy doświadczają zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją, pozostają w tym stanie przez 1 cykl);
- w przypadku BSC, zarówno pacjentom, którzy stosują BSC w niskich dawkach, jak i pacjentom, którzy stosują BSC w wysokich dawkach przypisano takie samo prawdopodobieństwo wystąpienia AE związanych z infuzją (nie dysponowano danymi umożliwiającymi oszacowanie oddzielnych wartości prawdopodobieństw dla obu schematów dawkowania BSC).

Schemat modelu przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1. Schemat modelu.

**Skróty**

ChC - charakterystyka wielkości Cronha  
 PSC - najniższe wartości wspierające  
 (ang. best supporting case)  
 AE - zdarzenia niepożądane  
 (ang. adverse events)



## 2.3 Parametry kliniczne

### 2.3.1 Skuteczność leczenia

#### 2.3.1.1 Odpowiedź na leczenie

W zakresie skuteczności leczenia, w modelu uwzględniono ocenę odpowiedzi na leczenie. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, odpowiedź na leczenie jest jednym z głównych kryteriów kontynuacji leczenia we wnioskowanym programie lekowym (tj. w przypadku braku efektów leczenia pacjenci przerywają terapię w programie lekowym). Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi oszacowano na podstawie danych z badań ACCENT 1 oraz Targan 1997.

Badanie Targan 1997 jest badaniem z krótkim horyzontem czasowym (12 tygodni), w którym pacjenci otrzymali jedynie pojedyncze podanie infliksymabu (ze względu na pojedyncze podanie infliksymabu, niniejszego badania nie uwzględniono w ramach analizy klinicznej [AK Inflectra]). W przypadku badania Targan 1997 analizowano dwie grupy pacjentów, tj. pacjentów otrzymujących infliksymab + BSC oraz pacjentów stosujących samo BSC. Dane z badania Targan 1997 wykorzystano w celu oszacowania prawdopodobieństwa braku odpowiedzi dla fazy indukcji.

Badanie ACCENT 1 jest badaniem z dłuższym horyzontem czasowym (54 tygodnie), w którym pacjenci otrzymywali infliksymab zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w ChPL Inflectra®. Pierwszą ocenę odpowiedzi na leczenie w grupie pacjentów stosujących infliksymab + BSC oraz w grupie pacjentów stosujących samo BSC w niniejszym badaniu przeprowadzono w 30. tygodniu (w badaniu ACCENT 1 przeprowadzono również ocenę odpowiedzi na leczenie w 2. tygodniu, ale powyższa ocena dotyczyła wszystkich pacjentów włączonych do badania, którzy na początku otrzymali infliksymab, tj. w przypadku 2. tygodnia w badaniu ACCENT 1 nie dysponowano wartościami odpowiedzi na leczenie dla grupy pacjentów przyjmujących samo BSC, ponieważ powyższa grupa pacjentów została wyodrębniona dopiero od 2. tygodnia badania). Dane z badania ACCENT 1 wykorzystano w celu oszacowania prawdopodobieństwa braku odpowiedzi dla fazy podtrzymania. Jak wspomniano powyżej, w tygodniu 0. badania ACCENT 1 wszyscy pacjenci otrzymali infliksymab, w tym również pacjenci z ramienia BSC. Ponieważ pierwszą ocenę odpowiedzi na leczenie w badaniu ACCENT 1 przeprowadzono w 30. tygodniu, w modelu przyjęto, że do tego czasu efekt pojedynczej infuzji infliksymabu został „wypłukany”, a u pacjentów z ramienia BSC wykazano odpowiedni efekt BSC.

Najbardziej pożądanym podejściem w przypadku modelowania jest wykorzystywanie danych pochodzących z jednego źródła, jednak w przypadku populacji dorosłych pacjentów z chLC [redacted] było to niemożliwe, dlatego też w modelu wykorzystano dane pochodzące z obu badań. Powyższe podejście zastosowano również w kilku opublikowanych modelach, w których również oceniano efektywność kosztową infliksymabu [Lindsay 2008, Blackhouse 2012].

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego przyjęto, że w przypadku fazy indukcji pierwsza ocena odpowiedzi na leczenie wykonywana jest w 6. tygodniu, natomiast

w przypadku fazy podtrzymania, ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzana jest co 16 tygodni od 14. tygodnia (tydzień, w którym pacjenci otrzymują pierwszą, podtrzymującą dawkę infliksymabu), tj. w tygodniu 30., 46., 62., 78. i 94.

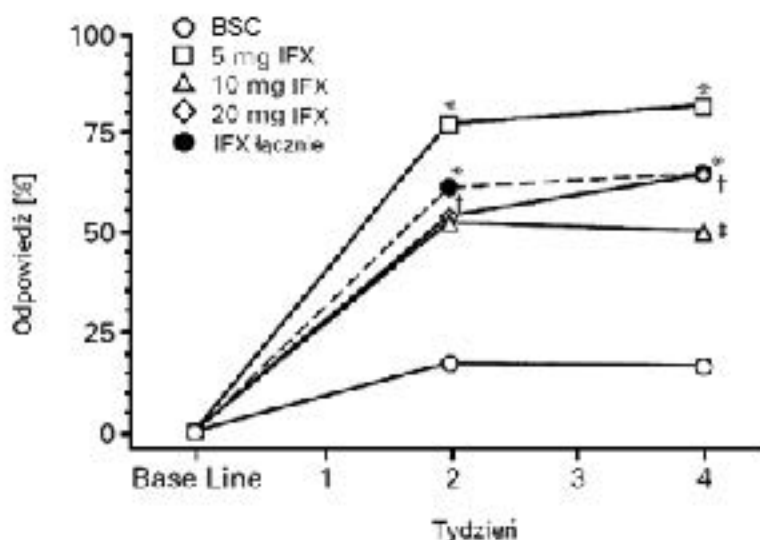
W przypadku badania Targan 1997, wyniki pomiaru odpowiedzi na leczenie raportowano dla 2., 4. oraz 12. tygodnia (ze względu na fakt, że wyniki badania Targan 1997 wykorzystano do oceny odpowiedzi dla fazy indukcji, w ramach niniejszej analizy nie brano pod uwagę wyników z 12. tygodnia, które również były dostępne w publikacji Targan 1997). Zgodnie z informacjami przedstawionymi na Rys. 2 (wykres z badania Targan 1997) oraz w Tab. 4, zarówno w 2., jak i 4. tygodniu badania odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie utrzymuje się na podobnym poziomie. W modelu przyjęto, że w przypadku 6. tygodnia u pacjentów zostanie utrzymana odpowiedź na poziomie 2. tygodnia (jest to założenie konserwatywne, ponieważ w 2. tygodniu mniej pacjentów z grupy infliksymabu uzyskało odpowiedź względem 4. tygodnia).

**Tab. 4. Odpowiedź na leczenie w badaniu Targan 1997.**

Tydzień	Infliksymab			BSC		
	n	N	%	n	N	%
2.	21	27	78%	4	25	16%
4.	22	27	81%	4	25	16%

BSC – leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*).

**Rys. 2. Wykres z danymi z badania Targan 1997 – odpowiedź na leczenie.**



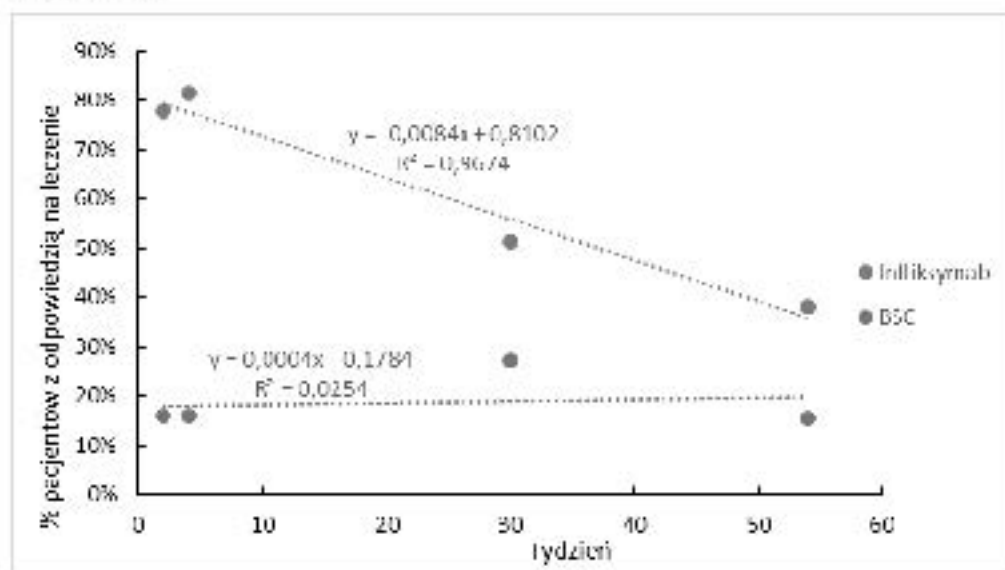
W przypadku badania ACCENT 1, wyniki pomiaru odpowiedzi na leczenie raportowano dla 30. oraz 54. tygodnia – patrz Tab. 5. W celu oszacowania odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 46., 62., 78. i 94. tygodniu, zastosowano ekstrapolację danych. Zgodnie z informacjami przedstawionymi na Rys. 3, w celu ekstrapolacji danych wykorzystano regresję liniową. Wartości wykorzystane do przeprowadzenia ekstrapolacji oraz wartości uzyskane w wyniku ekstrapolacji przedstawiono w Tab. 6.

**Tab. 5. Odpowiedź na leczenie w badaniu ACCENT 1.**

Tydzień	Inflixymab			BSC		
	n	N	%	n	N	%
30.	58	113	51%	30	110	27%
54.	43	113	38%	17	110	15%

BSC – leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*).

**Rys. 3. Wykres z danymi z badania Targan 1997 oraz ACCENT 1 – odpowiedź na leczenie.**



**Tab. 6. Ekstrapolacja danych – odpowiedź na leczenie.**

Tydzień	Odpowiedź na leczenie – inflixymab	Odpowiedź na leczenie – BSC
Wartości wykorzystane do przeprowadzenia ekstrapolacji (dane z badania Targan 1997 [patrz Tab. 4], oraz dane z badania ACCENT 1 [patrz Tab. 5])		
2.	78%	16%
4.	81%	16%
30.	51%	27%
54.	38%	15%
Wartości uzyskane w wyniku ekstrapolacji		
46.	■	■
62.	■	■
78.	■	■
94.	■	■

BSC – leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*).

W przypadku leczenia BSC, zgodnie z informacjami przedstawionymi w badaniach: Targan 1997 i ACCENT 1 oraz danymi uzyskanymi w wyniku ekstrapolacji (patrz Tab. 6 i Rys.

3) pacjenci, którzy uzyskują odpowiedź na początku leczenia, utrzymują ją przez cały czas trwania terapii, dlatego też w modelu przyjęto, [REDACTED]

[REDACTED] a w kolejnych analizowanych punktach czasowych pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź po 6 tygodniach utrzymują ją przez cały okres leczenia. Natomiast w przypadku ramienia infliksymabu, prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi wyliczono proporcjonalnie względem grupy pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź w poprzednim ocenianym punkcie czasowym, tj. [REDACTED]

Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi testowano w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości. Ze względu na brak parametrów zmienności dla oszacowanych wartości odsetka pacjentów z brakiem odpowiedzi oraz brak innych badań, na podstawie których można byłoby wyznaczyć alternatywny zestaw wartości prawdopodobieństwa braku odpowiedzi, w ramach niniejszej analizy, wartości dla scenariuszowej analizy wrażliwości oszacowano z wykorzystaniem wyników z probabilistycznej analizy wrażliwości. W celu wygenerowania alternatywnych wartości dla prawdopodobieństwa braku odpowiedzi, wykorzystano rozkład beta, opisany następującym wzorem :

$$\beta(k + 1, n - k + 1) \tag{2}$$

gdzie: k – liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; n – całkowita liczba pacjentów; k + 1 = parametr  $\alpha$ ; n - k = parametr  $\beta$ .

W ramach analizy PSA wygenerowano 1000 alternatywnych wartości prawdopodobieństwa braku odpowiedzi. W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości testowano zakres wyznaczony przez percentyle 25 oraz 97,5. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu „Zmienność pra. klin.”, w załączonym modelu ekonomicznym (Excel). W Tab. 14. podsumowano wartości prawdopodobieństwa braku odpowiedzi wykorzystane w ramach niniejszej analizy.

**Tab. 7. Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi.**

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




### 2.3.1.2 Hospitalizacje i zabiegi chirurgiczne

W zakresie skuteczności leczenia, w modelu uwzględniono również prawdopodobieństwo hospitalizacji pacjentów. Prawdopodobieństwo hospitalizacji pacjentów oszacowano na podstawie badania ACCENT 1 (w badaniu Targan 1997 nie raportowano punktów końcowych związanych z częstością hospitalizacji pacjentów, a jedynie w zakresie bezpieczeństwa podano liczbę pacjentów, którzy wymagali hospitalizacji z powodu wystąpienia powikłań).

W badaniu ACCENT 1, odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji, raportowano dla horyzontu 54 tygodni. Przyjęto, że w ramach powyższego odsetka, autorzy uwzględnili zarówno hospitalizacje zachowawcze jak i hospitalizacje chirurgiczne [Rutgeers 2004]. Pacjenci z grupy BSC wymagali istotnie statystycznie częściej hospitalizacji względem pacjentów z grupy infliksymabu + BSC [AK Inflectra]. W modelu uwzględniono 7-dniowe cykle, dlatego też na potrzeby niniejszej analizy oszacowano tygodniowe prawdopodobieństwo hospitalizacji.

Prawdopodobieństwo hospitalizacji testowano również w ramach analizy wrażliwości. Zakres zmienności wyznaczono adekwatnie jak w przypadku prawdopodobieństwa braku odpowiedzi (patrz opis w rozdziale 2.3.1.1 oraz szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu „Zmienność pra. klin.”, w załączonym modelu ekonomicznym). W Tab. 9 podsumowano wartości podobieństwa hospitalizacji, w tym hospitalizacji chirurgicznej.

**Tab. 8. Prawdopodobieństwo wystąpienia hospitalizacji, w tym hospitalizacji chirurgicznej.**

Terapia	Dane z badania ACCENT 1					
	n (liczba hospitalizacji)	N*	%			
Infliksymab	23	100	23%			
BSC	38	100	38%			

BSC – leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*).

\* w badaniu ACCENT 1 raportowano liczbę hospitalizacji przypadającą na 100 pacjentów.

### 2.3.2 Bezpieczeństwo leczenia

#### 2.3.2.1 Przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, wystąpienie zdarzeń niepożądanych przyczynia się do przerywania leczenia w programie lekowym. Prawdopodobieństwo przerywania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie wyników badania ACCENT 1. W zakresie analizy bezpieczeństwa nie brano pod uwagę

wyników badania Targan 1997, ze względu na zbyt krótki horyzont czasowy powyższego badania oraz pojedyncze podanie infliksymabu.

W badaniu ACCENT 1, odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, raportowano dla horyzontu 54 tygodni. AE prowadzące do przerwania leczenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów stosujących infliksymab + BSC, względem grupy pacjentów stosujących samo BSC [AK Inflectra]. W modelu uwzględniono 7-dniowe cykle, dlatego też na potrzeby niniejszej analizy oszacowano tygodniowe prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu wystąpienia AE.

Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu wystąpienia AE testowano również w ramach analizy wrażliwości. Zakres zmienności wyznaczono adekwatnie jak w przypadku prawdopodobieństwa braku odpowiedzi (patrz opis w rozdziale 2.3.1.1 oraz szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu „Zmienność pra. klin.”, w załączonym modelu ekonomicznym). W Tab. 9 podsumowano wartości podobieństwa przerwania leczenia z powodu wystąpienia AE.

**Tab. 9. Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu wystąpienia AE.**

Terapia	Dane z badania ACCENT 1			[Redacted]		
	n	N	%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Infliksymab	29	193	15%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
BSC	5	188	3%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

BSC – leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*).

### 2.3.2.2 Zdarzenia niepożądane związane z infuzją leków

W zakresie zdarzeń niepożądanych, w modelu uwzględniono również prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją leków. Podobnie jak w przypadku prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, prawdopodobieństwo wystąpienia AE związanych z infuzją leków oszacowano na podstawie badania ACCENT 1. W badaniu ACCENT 1 w zakresie AE związanych z infuzją leków wymieniono: bóle głowy, zawroty głowy, nudności, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, uderzenia gorąca, bóle w okolicy klatki piersiowej, duszności i świąd.

W modelu uwzględniono jedynie zdarzenia niepożądane związane z infuzją leków, ponieważ podobnie jak AE prowadzące do przerwania leczenia, występowały one istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów stosujących infliksymab + BSC, względem grupy pacjentów stosujących samo BSC. W zakresie pozostałych zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu ACCENT 1 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy dwiema analizowanymi grupami [AK Inflectra].

W modelu oszacowano prawdopodobieństwo wystąpienia AE związanych z infuzją, przypadające na jedną infuzję. W przypadku BSC, zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL [ChPL Metex] preparaty zawierające metotreksat podawane są



podskóinie/dożylnie/domięśniowo, dlatego prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych na jedną infuzję w przypadku BSC przemnożono przez odsetek pacjentów stosujących metotreksat w zastrzykach (metotreksat podawany jest raz w tygodniu).

Prawdopodobieństwo wystąpienia AE związanych z infuzją testowano również w ramach analizy wrażliwości. Zakres zmienności wyznaczono adekwatnie do prawdopodobieństwa braku odpowiedzi (patrz opis w rozdziale 2.3.1.1 oraz szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu „Zmienność pra. klin.” w załączonym modelu ekonomicznym). W Tab. 10 podsumowano wartości podobieństwa wystąpienia AE związanych z infuzją.

**Tab. 10. Prawdopodobieństwo wystąpienia AE związanych z infuzją.**

Terapia	Dane z badania ACCENT 1			[REDACTED]		
	n (liczba infuzji w trakcie których wystąpiły AE)	N (liczba infuzji ogółem)	%	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inflksymab	61	993	6%	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BSC	23	837	3%	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

BSC – leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*).

### 2.3.3 Zgon

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w APD [APD Inflectra], choroba Leśniowskiego-Crohna rzadko stanowi bezpośrednią przyczynę zgonu, choć w przypadku ciężkiej choroby może dojść do perforacji przewodu pokarmowego zakończonej zgonem. Całkowita umieralność w przypadku chLC nie różni się od stwierdzanej w populacji ogólnej, jest natomiast większa (3-6-krotnie) u chorych z rozległym zajęciem jelita cienkiego (>100 cm), gdy choroba zlokalizowana jest w żołądku, dwunastnicy lub jelicie czczym oraz przy rozpoznaniu pomiędzy 20. a 29. rokiem życia [Ziarkowska 2007]. [REDACTED]

Powyższe ryzyko oszacowano na podstawie tablic zamieszczonych na stronie Głównego Urzędu Statystycznego [GUS 2016] oraz danych odnośnie stosunku obu płci w badaniach ACCENT 1 oraz Targan 1997 (patrz rozdz. 1.3).

## 2.4 Użyteczności

W toku przeszukiwania bazy PubMed nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym raportowano by wartości użyteczności dla populacji pacjentów [REDACTED]

[REDACTED] Wszystkie zidentyfikowane wartości użyteczności dotyczyły szerszej populacji, niż populacja wnioskowana, tj. populacji pacjentów z chLC w stadium umiarkowanym do ciężkiego. Dlatego też w ramach niniejszej analizy, w zakresie wartości użyteczności dla stanu: „odpowiedź na leczenie” oraz „brak odpowiedzi na leczenie”, dokonano

samodzielnego oszacowania tych wartości, z wykorzystaniem algorytmu przedstawionego w publikacji Buxton 2007 (patrz wzór nr 3):

$$EQ-5D = \alpha + \beta * CDAI \tag{3}$$

gdzie:  $\alpha = 0,9168$ ;  $\beta = -0,0012$ .

Powyższy algorytm opracowano na podstawie danych pochodzących od 905 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna, włączonych do badań ENCAT-1 oraz ENCAT-2, w których oceniano natalizumab [Sandborn 2005]. Autorzy algorytmu Buxton 2007 połączyli dane wszystkich pacjentów uwzględnionych w obu badaniach (dane pochodzące z różnych punktów czasowych). Zaobserwowano umiarkowany, ale istotny statystycznie związek pomiędzy CDAI i EQ-5D (współczynnik korelacji = 0,62) [Buxton 2007]. Algorytm z publikacji Buxton 2007 wykorzystali autorzy modelu Bodger 2009, w którym oceniano efektywność kosztową infliksymabu oraz adalimumabu, stosowanych w populacji pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej, czynną postacią chLC [Bodger 2009]. Zatem powyższy algorytm jest często wykorzystywany w celu szacowania wartości użyteczności dla populacji pacjentów z chLC.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

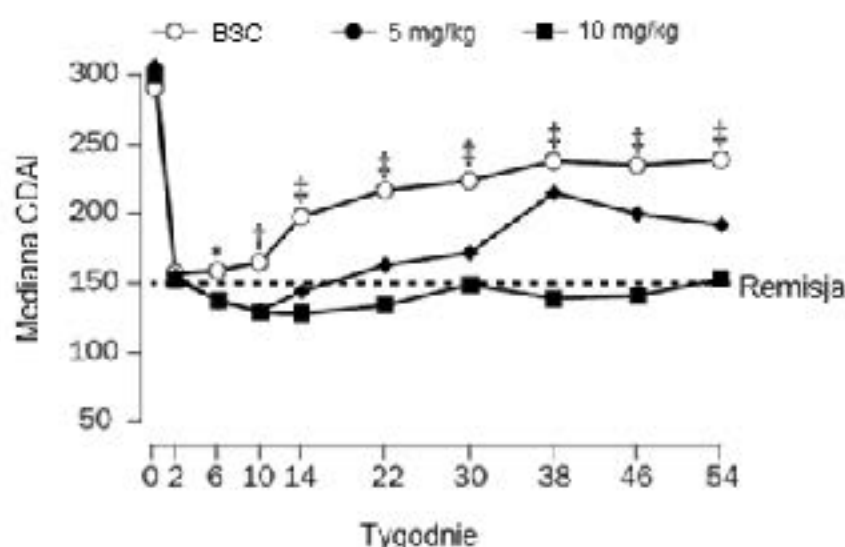
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rys. 4. Zmiana wartości wskaźnika CDAI w badaniu ACCENT 1.



W zakresie wartości użyteczności, w modelu wykorzystano również dekrement użyteczności dla pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją. W przypadku dekrementu użyteczności dla zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją, w modelu zastosowano jedyną zidentyfikowaną wartość, raportowaną w publikacji Beusterien 2009, tj. wartość -0,030 (powyższą wartość wykorzystano również w pracy Rafia 2014, w której autorzy oceniali vedolizumab stosowany w populacji pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej chLC). Dekrement użyteczności z publikacji Beusterien 2009 dotyczył wystąpienia reakcji skórnych. Jak przedstawiono w rozdziale 2.3.2.2, w badaniu ACCENT 1 jako zdarzenia niepożądane związane z infuzją leków podano między innymi: podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia oraz świąd, które można zaliczyć do reakcji skórnych, zatem dekrement użyteczności na poziomie -0,030 można uznać za reprezentatywny dla grupy pacjentów doświadczających AE związanych z infuzją.

Dekrement użyteczności z publikacji Beusterien 2009 oszacowano przy wykorzystaniu bezpośrednich metod pomiaru użyteczności, tj. metody loterii (ang. *standard gamble*). Wytyczne AOTMIT 2016, w pierwszej kolejności zalecają wykorzystanie wartości użyteczności oszacowanych przy wykorzystaniu pośrednich metod pomiaru użyteczności, jednak w przypadku braku publikacji raportujących wartości użyteczności otrzymane przy użyciu pośrednich metod pomiaru, dopuszczają możliwość zastosowania wartości użyteczności oszacowanych za pomocą metod bezpośrednich. Jak wspomniano powyżej, w zakresie dekrementu użyteczności dla AE związanych z infuzją, zidentyfikowano tylko jedną wartość, dlatego też, mimo że powyższą wartość uzyskano za pomocą bezpośredniej metody pomiaru użyteczności, wykorzystano ją w ramach niniejszej analizy.

Przyjęty dekrement użyteczności testowano w ramach analizy wrażliwości. [REDAKTOWANE]

W Tab. 11 podsumowano wartości użyteczności wykorzystane w analizie.

**Tab. 11. Wartości użyteczności.**

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 2.5 Struktura zużycia zasobów i koszty

Poniżej przedstawiono rodzaje uwzględnionych kosztów oraz sposób ich szacowania. W modelu konieczne było określenie zużytych zasobów oraz kosztów związanych z:

- zakupem leków;
- podaniem leków;
- monitorowaniem stanu pacjenta;
- hospitalizacjami.

Zużycie zasobów przyjęto na podstawie danych literaturowych, charakterystyk produktów leczniczych uwzględnionych preparatów oraz informacji udzielonych przez eksperta klinicznego. Dane przekazane przez eksperta klinicznego wykorzystano we wcześniejszej analizie z 2015 roku, w której porównywano efektywność kosztową infliksymabu stosowanego zarówno w populacji dorosłych, jak i pediatrycznych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, powyższe dane zostały zweryfikowane w AWA [AWA infliksymab 2015].

### 2.5.1 Koszt substancji czynnych

#### 2.5.1.1 Infliksymab

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

### 2.5.1.2 Koszty leków stosowanych w ramach BSC

W przypadku leków stosowanych w ramach BSC, ich koszt wyznaczono w oparciu o aktualne obwieszczenie MZ (obwieszczenie z dnia 29.08.2018). Ze względu na zróżnicowane odpłatności w zakresie poszczególnych preparatów (np. sulfasalazyna stosowana w chLC refundowana jest z odpłatnością ryczałtową, natomiast w przypadku innych wskazań sulfasalazyna refundowana jest z odpłatnością 30%, z kolei preparaty zawierające azatioprynę oprócz refundacji z odpłatnością ryczałtową stosowane są również w nowotworach złośliwych z odpłatnością; bezpłatne do lim itu finansowania), odstąpiono od analizy kosztów poszczególnych substancji na podstawie DGL (w DGL przedstawione są

sumaryczne wydatki ponoszone przez płatnika publicznego zarówno przy odpłatności ryczałtowej, jak i przy odpłatności 30%/bezpłatne do limitu finansowania, zatem analiza danych z DGL mogłaby przyczynić się do nieprawidłowego oszacowania kosztów leków stosowanych w ramach BSC).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych klinicznych (patrz szczegółowe informacje w APD [APD Inflectra]), w ramach BSC uwzględniono leki przeciwzapalne (glikokortykosteroidy, pochodne kwasu 5-aminosalicylowego) oraz leki immunosupresyjne (pochodne tiopuryny, metotreksat). Szczegółowe informacje z zakresu poszczególnych preparatów refundowanych w wymienionych grupach opracowano na podstawie obwieszczenia MZ oraz informacji przedstawionych w ChPL (w analizie uwzględniono preparaty, które w swoich ChPL bądź w rubrykach z obwieszczenia MZ dotyczących zakresu wskazań objętych refundacją, bądź zakresu wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją zawierały informacje dotyczące refundacji w populacji pacjentów z chLC, bądź ogólne informacje dotyczące refundacji w chorobach autoimmunizacyjnych, bądź chorobach reagujących na leczenie glikokortykosteroidami). W analizie uwzględniono następujące grupy substancji czynnych:

- leki przeciwzapalne:
  - o glikokortykosteroidy – zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji Irving 2007, w przypadku chLC o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, jako terapię pierwszego rzutu w celu indukcji remisji stosuje się kortykosteroidy doustne; glikokortykosteroidy podawane pozajelitowo stosuje się w przypadku braku odpowiedzi na kortykosteroidy doustne (po 7-14 dniach terapii) oraz w przypadku ostrego przebiegu choroby; w związku z powyższym, ze względu na fakt, że wnioskowaną populację stanowią pacjenci z umiarkowaną postacią chLC, w ramach niniejszej analizy uwzględniono jedynie kortykosteroidy podawane doustnie (jest to założenie konserwatywne, glikokortykosteroidy podawane pozajelitowo są droższe):
    - budezonid;
    - metyloprednizolon;
    - prednizolon;
    - triamcynolon;
    - deksametazon;
  - o pochodne kwasu 5-aminosalicylowego:
    - mesalazyna;
    - sulfasalazyna;
- leki immunosupresyjne:
  - o pochodne tiopuryny:
    - azatiopryna;
    - merkaptopuryna;

- o metotreksat (stosowany doustnie /podskórnym /domięśniowo /dożylnie).

Udziały pacjentów przyjmujących poszczególne formy leczenia wyznaczono w oparciu o dane przedstawione w badaniach ACCENT 1 i Targan 1997 – patrz Tab. 14.

**Tab. 14. Udziały pacjentów przyjmujących poszczególne formy leczenia BSC.**

Terapia	ACCENT 1				Targan 1997*				Wartości przyjęte w analizie***	
	n	N	%	SE**	n	N	%	SE**	Wartość podstawowa	SE
Leki przeciwzapalne										
GKS	293	573	51,13%	2,1%	31	52	60%	6,8%		
Pochodne kwasu 5-aminosalicylowego	288	573	50,26%	2,1%	33	52	63%	6,7%		
Leki immunosupresyjne										
Analogi puryn	144	573	25,13%	1,8%	20	52	38%	6,7%		
Metotreksat	23	573	4,01%	0,8%	-	-	-			

GKS – glikokortykosteroidy; SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

\* z badania Targan 1997 wykluczano pacjentów, którzy stosowali metotreksat;

\*\* SE wyznaczono korzystając z następującego wzoru:  $SE = \sqrt{\frac{k(1-k)}{n}}$ , gdzie: k – liczba pacjentów ze zdarzeniami (n z Tab. 14), n – liczba pacjentów uwzględnionych w badaniu (N z Tab. 14);

Dawkowanie leków stosowanych w ramach BSC wyznaczono w oparciu o dane literaturowe, charakterystyki produktów leczniczych oraz informacje udzielone przez eksperta w dziedzinie leczenia nieswoistych chorób zapalnych. W analizie uwzględniono dwa schematy dawkowania preparatów stosowanych w ramach BSC, tj. BSC w niskich dawkach (dawkowanie BSC w przypadku odpowiedzi na leczenie oraz w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas stosowania BSC w wysokich dawkach) oraz BSC w wysokich dawkach (dawkowanie BSC w przypadku braku odpowiedzi na leczenia) – szczegółowe informacje przedstawiono w Tab. 15.

**Tab. 15. Dawkowanie preparatów stosowanych w ramach BSC.**

Preparat	Dawkowanie w niskich dawkach		Dawkowanie w wysokich dawkach	
	n	N	n	N
GKS				
Pochodne kwasu 5-aminosalicylowego				
Analogi puryn				
Metotreksat				



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

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

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

[REDACTED]

W Tab. 16. podsumowano koszty leczenia BSC. W celu wyznaczenia kosztów leczenia BSC wykorzystano również udziały % poszczególnych substancji wykorzystywanych w analizowanych schematach leczenia. Powyższe udziały opracowano na podstawie danych sprzedażowych raportowanych w aktualnym DGL, tj. w DGL styczeń - kwiecień 2018.

**Tab. 16. Podsumowanie kosztów leczenia 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 text]

## 2.5.2 Koszty podania leczenia

Koszty podania leczenia uwzględniono jedynie w przypadku leczenia infliksymabem, który zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL, powinien być podawany w infuzji dożylniej trwającej 2 godziny (bądź w czasie nie krótszym niż jedna godzina w przypadku pacjentów, którzy tolerowali 3 pierwsze wlewy i otrzymują leczenie podtrzymujące) [ChPL Inflectra]. W przypadku leków stosowanych w ramach BSC, większość preparatów podawana jest doustnie, wyjątek stanowi metotreksat, który oprócz formy doustnej, może być również podawany podskórnie, domięśniowo lub dożylnie [ChPL Ebetrexat]. Ze względu na fakt, że metotreksat stosowany w formie zastrzyków stanowi około [Redacted] wszystkich analizowanych schematów leczenia uwzględnionych w ramach BSC oraz możliwość samodzielnego podskórnego podania metotreksatu przez pacjentów, nie analizowano jego kosztów podania [ChPL Metex, ChPL Methofill, ChPL Namaxir].

Koszt podania leczenia w analizie podstawowej szacowano w oparciu o założenie, że wszystkie podania infliksymabu realizowane są w trybie hospitalizacji (hospitalizacja związana z wykonaniem programu i hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu mają jednakowy koszt). Procedury hospitalizacji związanej z wykonaniem programu oraz procedury hospitalizacji jednodniowej związanej z wykonaniem programu przypisane są odpowiednio świadczenia 5.08.07.0000001 oraz 5.08.07.0000003, które wycenione są na 486,72 PLN – patrz załącznik nr 1k do zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 roku, patrz Tab. 17.

**Tab. 17. Koszty podania leczenia.**

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Koszt świadczenia [PLN]
hospitalizacja związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000001	486,72
hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	

## 2.5.3 Koszty monitorowania leczenia

### 2.5.3.1 Monitorowanie leczenia w programie lekowym

Koszt monitorowania leczenia infliksymabem oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna – procedura nr 5.08.08.0000040 (Diagnostyka w programie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem lub infliksymabem). Zgodnie z załącznikiem nr 1l (Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 roku, procedurę diagnostyczną nr 5.08.08.0000040 wyceniono na 2920,32 PLN – patrz Tab. 18. Koszty monitorowania leczenia są rozliczane proporcjonalnie do czasu udziału pacjenta w programie. Częstość monitorowania leczenia w programie lekowym wyznaczono w oparciu o zapisy wnioskowanego programu, tj. monitorowanie leczenia indukcyjnego u osób dorosłych należy przeprowadzić co najmniej po 2 tygodniach od podania trzeciej dawki leku (w modelu przyjęto 6. tydzień), natomiast monitorowanie leczenia podtrzymującego należy wykonywać co 16 tygodni (w modelu uwzględniono monitorowanie leczenia podtrzymującego co 16 tygodni od tygodnia 14. – tydzień, w którym podawana jest pierwsza podtrzymująca dawka infliksymabu).

**Tab. 18. Koszty monitorowania leczenia w programie lekowym.**

Opis procedury	Numer procedury	Koszt procedury [PLN]
Diagnostyka w programie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem lub infliksymabem	5.08.08.0000040	2 920,32

### 2.5.3.2 Monitorowanie leczenia poza programem lekowym

Założenia dotyczące monitorowania stanu pacjentów poza programem oparto na informacjach uzyskanych od eksperta w dziedzinie leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit. [REDACTED]

Koszt jednostkowy monitorowania stanu pacjenta poza programem oszacowano na podstawie załącznika nr 1 do zarządzenia nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 roku, w którym procedura: W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu o numerze 5.30.00.0000012 wyceniona jest na 65,00 PLN.

**Tab. 19. Koszty monitorowania leczenia poza programem lekowym.**

Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Kod świadczenia	Koszt świadczenia [PLN]	Częstość świadczenia (na tydzień)	Koszt w 1 cyklu [PLN] (na tydzień)
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	5.30.00.0000012	65,00		

## 2.5.4 Koszty hospitalizacji i zabiegów chirurgicznych

Koszty hospitalizacji, w tym hospitalizacji chirurgicznych opracowano w oparciu o dane raportowane w systemie JGP za 2017 rok. Operacyjne leczenie chLC rozliczane jest w ramach grup: F51 – kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit oraz F52 – duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit. Natomiast hospitalizacje zachowawcze rozliczane są w ramach grupy: F58F – choroby zapalne jelit <66r.ż. (ze względu na wejściowy wiek pacjentów na poziomie 37 lat w wariancie podstawowym [48 lat w wariancie maksymalnym], w obliczeniach nie uwzględniono grupy pacjentów F58F – choroby zapalne jelit >65r.ż.). Wartość hospitalizacji w grupie opracowano na podstawie danych przedstawionych w załączniku nr 1a do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ z dnia 29 czerwca 2018 r.

– patrz Tab. 20.

**Tab. 20. Koszty hospitalizacji chirurgicznych oraz zachowawczych.**

Nazwa i kod grupy JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji [PLN]	Wartość hospitalizacji przyjęta w modelu [PLN]
<b>Hospitalizacje chirurgiczne</b>			
F51 – kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	166	8 274,00	
F52 – duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	1071	6 490,00	

Nazwa i kod grupy JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji [PLN]	Wartość hospitalizacji przyjęta w modelu [PLN]
<b>Hospitalizacje zachowawcze</b>			
F58 F – choroby zapalne jelit <66r.ż.	23870	4 326,00	■

Oszacowane powyżej wartości hospitalizacji przemnożono przez odsetki pacjentów doświadczających danego typu hospitalizacji. Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale 2.3.1.2 przyjęto, że 23% hospitalizacji występuje w grupie pacjentów z ramienia infliksymabu oraz 38% hospitalizacji w grupie pacjentów z ramienia BSC. Na podstawie informacji przedstawionych w publikacji Rutgeers 2004 oszacowano, że 2,6% hospitalizacji z ramienia infliksymabu oraz 7,4% hospitalizacji z ramienia BSC są to hospitalizacje chirurgiczne (w powyższej publikacji raportowano punkt końcowy dotyczący liczby pacjentów, u których wykonano zabiegi w obrębie jamy brzusznej. W grupie infliksymabu obserwowano istotnie statystycznie mniejszy niż w grupie BSC odsetek pacjentów, u których wykonano zabieg chirurgiczny związany z chLC do 54. tygodnia obserwacji [AK Inflectra ■

– patrz Tab. 21.

**Tab. 21. Ostateczne koszty hospitalizacji.**

■	■	■	■
■			
■	■	■	■
■	■	■	■
■			
■	■	■	■
■	■	■	■
■			
■	■	■	■
■	■	■	■
■			
■			■
■			■

## 2.6 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów zamieszczono w aneksie 3.

## 2.7 Zakres analizy wrażliwości

Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano, aby zbadać odporność uzyskiwanych wyników na przyjęte założenia i wartości parametrów.

### 2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Dla niepewnych parametrów określono zakresy, w ramach których oczekuje się prawdziwej wartości - zakresy te wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 22. Zidentyfikowano następujące elementy obciążone największą niepewnością:

- dyskontowanie;
- wiek pacjentów;
- masa ciała pacjentów;
- parametry dotyczące skuteczności leczenia, tj. odsetki pacjentów z brakiem odpowiedzi w kolejnych analizowanych przedziałach czasowych, odsetki pacjentów wymagających hospitalizacji;
- parametry dotyczące bezpieczeństwa leczenia, tj. odsetki pacjentów przerywających leczenie z powodu wystąpienia AE oraz odsetki pacjentów, u których występują AE związane z infuzją leków;
- wartości użyteczności.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w tabeli poniżej (Tab. 22), pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego.

**Tab. 22. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.**



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

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

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

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

## 2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wiele parametrów wykorzystanych w obliczeniach szacowano na podstawie prób losowych, zatem ich wartość obarczona jest błędem statystycznym. Wpływ tych błędów (występujących jednocześnie dla wszystkich szacowanych parametrów modelu) zbadano przy wykorzystaniu probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*). W analizie tej wykorzystano podejście symulacji Monte Carlo (1000 powtórzeń, ilość powtórzeń można modyfikować w komórce C9 na arkuszu „Wyniki PSA”): wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla tak wygenerowanych zestawów parametrów szacowano parametry wynikowe (koszty, efekty zdrowotne, itd.). W ten sposób otrzymano rozkład prawdopodobieństwa parametrów wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją, a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego, że

analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICUR, obecnie 134 514 PLN).

W Tab. 23. zestawiono informacje o rozkładach wykorzystanych w probabilistycznej analizie wrażliwości. W przypadkach, gdy brakowało danych dotyczących zmienności parametrów,

[REDACTED]

**Tab. 23. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów.**

Rozkład	Parametr
Normalny	Dane demograficzne pacjentów (wiek i masa ciała). Dane dotyczące dawkowania poszczególnych substancji stosowanych w ramach BSC.
Beta	Parametry kliniczne modelu, tj. skuteczność leczenia (odsetek pacjentów z brakiem odpowiedzi w poszczególnych ocenianych punktach czasowych, odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji) oraz bezpieczeństwo leczenia (odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu wystąpienia AE oraz odsetek pacjentów z AE związanymi z infuzją leków). Udział poszczególnych schematów leczenia w BSC. Wartości użyteczności.

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); BSC – leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*).

## 2.8 Walidacja modelu

### 2.8.1.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii);
2. zrównywano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych;

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu. W przypadku uwzględnienia zerowych wartości dla poszczególnych parametrów kosztowych uzyskano brak kosztów w danej kategorii. Natomiast w przypadku przypisania BSC skuteczności infliksymabu, tj. przyjęcia po stronie BSC wartości odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu braku odpowiedzi na poziomie infliksymabu oraz przypisaniu BSC bezpieczeństwa infliksymabu, tj. przyjęcia wartości odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu wystąpienia AE oraz odsetka pacjentów z AE związanym z infuzją na poziomie infliksymabu, uzyskano brak różnic w zakresie QALY (zarówno po stronie infliksymabu (infliksymab + BSC), jak i po stronie samego BSC, uzyskano QALY w wysokości 1,24).

### 2.8.1.2 Walidacja zewnętrzna

Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych (tj. badań, w których oceniano by populację pacjentów [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej

wykorzystanego w niniejszej analizie modelu. Podsumowując, w badaniu Beppu 2015 nie raportowano odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie, badanie Yu 2015 trwało jedynie 10 tygodni, badanie Jung 2015 trwało 54 tygodni (tyle samo co badanie ACCENT 1, które stanowiło główne źródło danych wykorzystanych w modelu), natomiast w badaniu Choi 2016 w przypadku braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie podtrzymujące dawka infliksymabu była zwiększana do 10 mg/kg. W związku z powyższym, żadne z badań obserwacyjnych zidentyfikowanych w analizie klinicznej [AK Inflectra], nie mogło zostać wykorzystane w celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej.

### **2.8.1.3 Walidacja konwergencji**

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, zidentyfikowano jeden model, w którym oceniano infliksymab stosowany w populacji pacjentów z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna [redacted] – Dretzke 2011. Pozostałe modele zidentyfikowane w trakcie przeglądu dotyczyły szerszej populacji pacjentów (patrz aneks 2). W modelu Dretzke 2011 analizowano dwie populacje: pacjentów z chLC i wynikiem w skali CDAI > 300 punktów oraz populację z wynikiem w skali CDAI 220-300 punktów. Podobnie jak w przypadku niniejszej analizy, w modelu Dretzke 2011 prawdopodobieństwa przejść oszacowano na podstawie wyników badania ACCENT 1. W modelu Dretzke 2011 również zastosowano dość krótki horyzont czasowy, tj. 1 rok (2 lata w niniejszej analizie). Przyjęcie tak krótkiego horyzontu czasowego uzasadniono brakiem istotnego wpływu chLC na śmiertelność pacjentów. Podobnie jak w niniejszej analizie, w modelu Dretzke 2011, w przypadku populacji [redacted], leczenie infliksymabem było droższe od leczenia BSC, ale wiązało się z przyrostem QALY (o 0,03, zarówno w przypadku porównania BSC względem infliksymabu stosowanego w indukcji, jak i infliksymabu stosowanego w fazie podtrzymania).

### 3 Wyniki

[Redacted text block]

#### [Redacted section header]

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





[REDACTED]













[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[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 Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Brak randomizowanych, kontrolowanych badań, w których oceniano by zastosowanie infliksymabu we wnioskowanej populacji pacjentów, [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] co jest wymuszone przez kryteria kwalifikacji do obecnie obowiązującego programu lekowego. Infliksymab jest obecnie refundowany u pacjentów z chLC z wynikiem w skali CDAI >300 pkt. Zgodnie z aktualnie obowiązującą punktacją w skali CDAI, umiarkowana postać choroby definiowana jest jako wynik w skali CDAI od 220 do 450 punktów. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] Dane wejściowe do modelu opracowano w głównej mierze na podstawie wyników badania ACCENT 1 oraz Targan 1997. W przypadku obu wymienionych badań, kryterium włączenia pacjentów stanowił m. in. wynik w skali CDAI od 220 do 400 ([REDACTED]), [REDACTED]  
[REDACTED] w przypadku badania ACCENT 1 mediana CDAI dla wszystkich pacjentów uwzględnionych w badaniu wynosiła 297 (260-342), natomiast w przypadku badania Targan 1997 średni wynik w skali CDAI wynosił 312 (SD=56) punktów w przypadku pacjentów z grupy infliksymabu (grupa stosująca infliksymab w dawce 5 mg/kg mc.) oraz 288 (SD=54) punktów w przypadku pacjentów z grupy BSC. W związku z powyższym, dane raportowane w badaniach ACCENT 1 oraz Targan 1997 można uznać za reprezentatywne dla wnioskowanej populacji pacjentów. Ograniczenie odnośnie wnioskowanej populacji jest wymuszone przez kryteria kwalifikacji do obecnie obowiązującego programu lekowego. Infliksymab jest refundowany u pacjentów z chLC z wynikiem w skali CDAI >300 pkt.
- Parametry dotyczące skuteczności leczenia opracowano na podstawie wyników pochodzących z dwóch różnych badań, tj. badania Targan 1997 (skuteczność fazy indukcji) oraz badania ACCENT 1 (skuteczność fazy podtrzymania). Najbardziej pożądanym podejściem w przypadku modelowania jest wykorzystywanie danych pochodzących z jednego źródła, jednak w przypadku dorosłych pacjentów z chLC i wynikiem w skali CDAI 220-300 było to niemożliwe, dlatego też w modelu wykorzystano dane pochodzące z obu badań. Powyższe podejście zastosowano również w kilku opublikowanych modelach, w których również oceniano efektywność kosztową infliksymabu [Lindsay 2008, Blackhouse 2012].
- Ze względu na brak innych danych, w zakresie odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu braku odpowiedzi po 6. tygodniach leczenia (ocena skuteczności fazy indukcji), w modelu wykorzystano dane z badania Targan 1997, w którym pacjenci otrzymali jedynie pojedynczą dawkę infliksymabu, natomiast zgodnie

z ChPL oraz zapisami wnioskowanego programu lekowego, w fazie indukcji pacjenci otrzymują 3 dawki infliksymabu, tj. podanie w tygodniu 0., 2. i 6. Podobnie postąpili również autorzy modeli: Lindsay 2008 i Blackhouse 2012, którzy także w zakresie oceny fazy indukcji wykorzystali dane z badania Targan 1997.

- Brak możliwości uwzględnienia wszystkich zapisów wnioskowanego programu lekowego, tj. ze względu na brak adekwatnych danych, w modelu nie uwzględniono opcji powrotu pacjentów do programu lekowego, tj. ponownej kwalifikacji pacjentów, u których po zakończeniu leczenia infliksymabem występuje zaostrzenie leczenia. W modelu uwzględniono jedynie pacjentów, którzy po raz pierwszy otrzymują leczenie infliksymabem, dlatego też horyzont czasowy analizy przyjęto na poziomie 2 lat, tj. maksymalnego czasu leczenia pacjenta w programie lekowym.
- Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badań klinicznych, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja danych dotyczących skuteczności leczenia, tj. odsetka pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie w poszczególnych punktach czasowych. Horyzont badania ACCENT 1 wynosi 54 tygodnie, natomiast w modelu uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, tj. 104 tygodnie. Niepewność oszacowania parametrów uzyskanych w wyniku ekstrapolacji testowano w ramach analizy wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości nie testowano długości horyzontu czasowego (tj. nie sprawdzano wpływu na wyniki analizy ani krótszego ani dłuższego horyzontu niż przyjęty w analizie), ponieważ jakkolwiek horyzont czasowy inny niż 2 lata byłby niezgodny z zapisami wnioskowanego programu lekowego (patrz informacje przedstawione powyżej).
- Brak zidentyfikowanych wartości użyteczności dla populacji pacjentów z czynną postacią chLC ██████████, dlatego też wartości użyteczności oszacowano samodzielnie, wykorzystując algorytm przedstawiony w publikacji Buxton 2007. Algorytm z publikacji Buxton 2007 wykorzystali również autorzy modelu Bodger 2009, w którym oceniano efektywność kosztową infliksymabu oraz adalimumabu stosowanych w populacji pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej, czynną postacią chLC [Bodger 2009]. Zatem powyższy algorytm jest często wykorzystywany w celu szacowania wartości użyteczności dla populacji pacjentów z chLC. Oszacowane wartości użyteczności testowano w ramach analizy wrażliwości.
- W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano dekrementu użyteczności dla zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją leków. W przypadku dekrementu użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją, w modelu zastosowano jedyną zidentyfikowaną wartość, raportowaną w publikacji Beusterien 2009. Dekrement użyteczności z publikacji Beusterien 2009 dotyczył wystąpienia reakcji skórnych. W badaniu ACCENT 1 jako zdarzenia niepożądane związane z infuzją leków podano między innymi podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia oraz świąd, które można zaliczyć do reakcji skórnych, zatem dekrement użyteczności z publikacji Beusterien 2009 uznano za reprezentatywny dla grupy pacjentów doświadczających AE związanych z infuzją. Wartość dekrementu użyteczności testowano w ramach analizy wrażliwości.

- Ze względu na brak wiarygodnych publikacji oceniających zużycie zasobów w chorobie Leśniowskiego-Crohna, w niniejszej analizie wykorzystano dane przedstawione przez eksperta klinicznego. Dane przekazane przez eksperta klinicznego wykorzystano we wcześniejszej analizie z 2015 roku, w której porównywano efektywność kosztową infliksymabu stosowanego w populacji pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna [AWA infliksymab 2015], zatem zostały one zweryfikowane.
- Brak parametrów zmienności. W przypadku braku parametrów zmienności, na potrzeby probabilistycznej analizy wrażliwości założono, że SE [REDACTED] wartości podstawowej. Przyjęte szerokie zakresy zmienności parametrów pozwalają jednocześnie na możliwie pełne oszacowanie wpływu poszczególnych czynników na wyniki analizy.

## 5 Dyskusja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]



## 6 Wnioski końcowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

# Aneks 1. Przegląd wartości użyteczności

## Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) i poszukiwano w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja dorosłych pacjentów z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna ( [REDACTED] );
- badania, w których raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, tj. odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie, dekrement użyteczności dla zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją leków;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 34. W celu zidentyfikowania dekrementu użyteczności dla zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją leków wykonano oddzielny przegląd – patrz Tab. 35.

**Tab. 34. Strategia wyszukiwania badań użyteczności dla stanów „odpowiedź na leczenie” oraz „brak odpowiedzi na leczenie” (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 26.09.2018.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Crohn Disease [MeSH Terms]	36 252
#2	Crohn Disease [Text Word]	37 460
#3	Crohn's Enteritis [Text Word]	14
#4	Regional Enteritis [Text Word]	873
#5	Crohn's Disease [Text Word]	37 957
#6	Crohns Disease [Text Word]	182
#7	Inflammatory Bowel Disease [Text Word]	36 868
#8	Enteritis, Granulomatous [Text Word]	325
#9	Granulomatous Enteritis [Text Word]	165
#10	Enteritis, Regional [Text Word]	2
#11	Ileocolitis [Text Word]	411
#12	Colitis, Granulomatous [Text Word]	2
#13	Granulomatous Colitis [Text Word]	350

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#14	Ileitis, Terminal [Text Word]	681
#15	Terminal Ileitis [Text Word]	405
#16	Ileitis, Regional [Text Word]	985
#17	Regional Ileitides [Text Word]	0
#18	Regional Ileitis [Text Word]	278
#19	Crohn* [Text Word]	51 218
#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	72 806
#21	Euroqol [Text Word]	4 374
#22	EQ-5D [Text Word]	6 296
#23	#21 OR #22	8 297
#24	#20 AND #23	62

**Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań dla dekrementu użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 26.09.2018.**

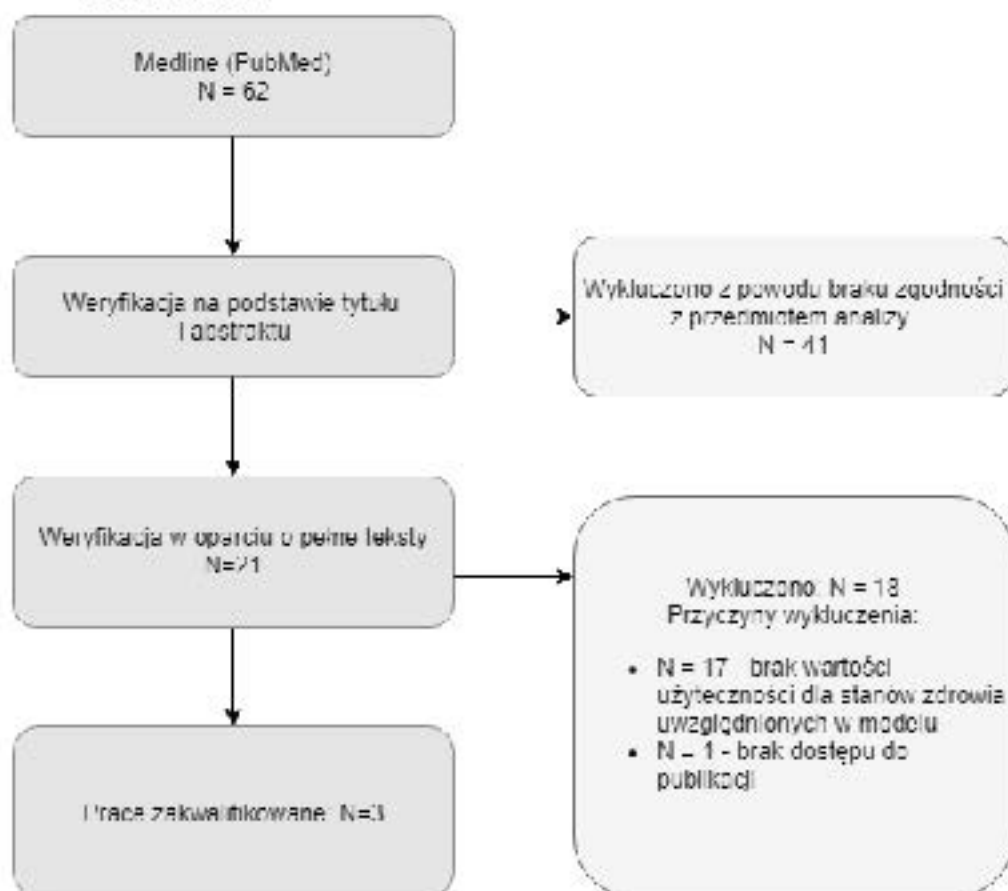
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Injection Site Reaction [MeSH Terms]	40
#2	Injection Site Reaction* [Text Word]	1 702
#3	Injection Site Event* [Text Word]	12
#4	Injection Site Adverse Event* [Text Word]	29
#5	Infusion Site Reaction* [Text Word]	77
#6	Infusion Site Adverse Reaction* [Text Word]	71
#7	Infusion Site Adverse Event* [Text Word]	8
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1 875
#9	utilit* [Text Word]	179 409
#10	disutilit* [Text Word]	381
#11	#9 OR #10	179 583
#12	#8 AND #11	21

## Wyniki przeglądu

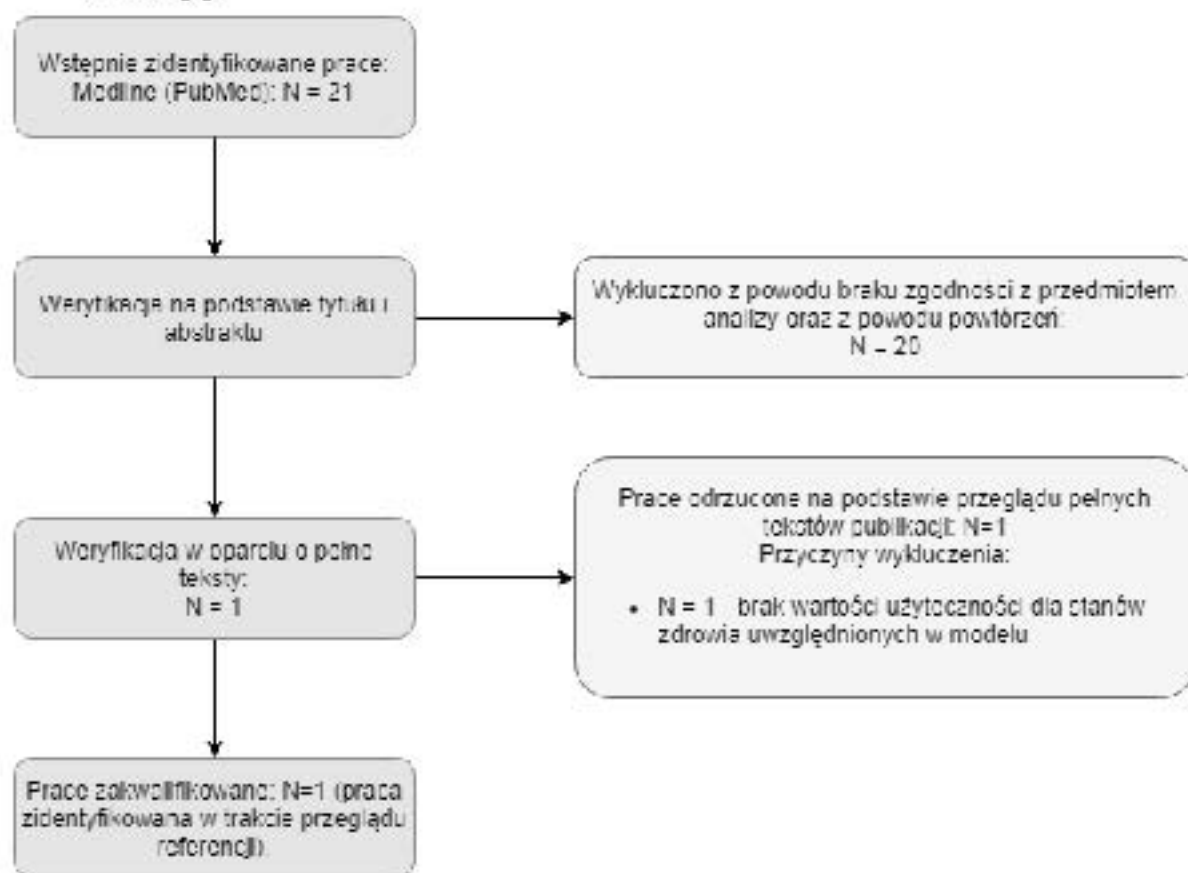
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████. W toku przeszukiwań baz danych 83 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Podsumowując, do analizy włączono 4 badania (3 badania dotyczące wartości użyteczności dla stanów zdrowia: „odpowiedź na leczenie” oraz „brak odpowiedzi na leczenie” oraz 1 badanie dotyczące dekrementu użyteczności dla AE związanych z infuzją). Badanie, w którym raportowano dekrement użyteczności dla AE związanych z infuzją zidentyfikowano w trakcie przeglądu referencji.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 13. (przebieg wartości użyteczności dla stanu „odpowiedź na leczenie” i „brak odpowiedzi na leczenie”) oraz Rys. 14 (przebieg wartości dekrementu użyteczności dla zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją).

**Rys. 13. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności dla stanu „odpowiedź na leczenie” i „brak odpowiedzi na leczenie”.**



**Rys. 14. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości dekrementu użyteczności dla zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją.**



W Tab. 36. oraz Tab. 37. zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych wartości użyteczności.

**Tab. 36. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.**

Kod badania	Publikacja
Przegląd wartości użyteczności dla stanu „odpowiedź na leczenie” i „brak odpowiedzi na leczenie”	
Bodge r 2009	Bodge r K, Kikuchi T, Hughes D. Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2009 Aug;30(3):265-74.
Buxton 2007	Buxton MJ, Lacey LA, Feagan BG, Niecko T, Miller DW, Townsend RJ. Mapping from disease-specific measures to utility: an analysis of the relationships between the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire and Crohn's Disease Activity Index in Crohn's disease and measures of utility. <i>Value Health.</i> 2007 May-Jun;10(3):214-20.
Lindsay 2008	Lindsay J, Punekar YS, Morris J, Chung-Faye G. 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. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2008 Jul;28(1):76-87.

Kod badania	Publikacja
Przegląd wartości dekrementu użyteczności dla zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją – praca zidentyfikowana w trakcie przeglądu referencji	
Rafia 2014	Rafia R, Scope A, Haman S, Stevens JW, Stevenson M, Lobo A. Vedolizumab for Treating Moderately to Severely Active Crohn's Disease After Prior Therapy: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2016 Dec;34(12):1241-1253.

**Tab. 37. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.**

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Przegląd wartości użyteczności dla stanu „odpowiedź na leczenie” i „brak odpowiedzi na leczenie”		
Alrubay 2015	Alrubay L, Cheung WY, Dodds P, Hutchings HA, Russell IT, Watkins A, Williams JG. Development of a short questionnaire to assess the quality of life in Crohn's disease and ulcerative colitis. <i>J Crohns Colitis</i> . 2015 Jan;9(1):66-76.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu. W badaniu podano ogólną wartość użyteczności dla wszystkich pacjentów włączonych do badania.
Benedini 2012	Benedini V, Caporaso N, Corazza GR, Rossi Z, Fomaciarri G, Cottone M, Frosini G, Caruggi M, Ottolini C, Colombo GL. Burden of Crohn's disease: economics and quality of life aspects in Italy. <i>Clinicoecon Outcomes Res</i> . 2012;4:209-18.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu. W badaniu raportowano ogólne wartości użyteczności dla wszystkich pacjentów włączonych do badania.
Bodger 2014	Bodger K, Ormerod C(1), Shackcloth D(2), Harrison M(2); IBD Control Collaborative. Development and validation of a rapid, generic measure of disease control from the patient's perspective: the BD-control questionnaire. <i>Gut</i> . 2014 Jul;63(7):1092-102.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu. W badaniu podano ogólną wartość użyteczności dla wszystkich pacjentów włączonych do badania.
Casellas 2000	Casellas F, López-Vivancos J, Badia X, Viaseca J, Malagelada JR. Impact of surgery for Crohn's disease on health-related quality of life. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2000 Jan;95(1):177-82.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu. W badaniu raportowano wartości użyteczności dla remisji oraz aktywnej postaci choroby.
Casellas 2003	Casellas F, López-Vivancos J, Malagelada JR. Previous experience and quality of life in patients with inflammatory bowel disease during relapse. <i>Rev Esp Enferm Dig</i> . 2003 Jul;95(7):476-9, 471-5.	Brak dostępu do pełnej publikacji.
Casellas 2005	Casellas F, Vivancos JL, Sampedro M, Malagelada JR. Relevance of the phenotypic characteristics of Crohn's disease in patient perception of health-related quality of life. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2005 Dec;100(12):2737-42.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Casellas 2005a	Casellas F, Arenas JI, Baudet JS, Fábregas S, García N, Gelabert J, Medina C, Ochotorena I, Papo M, Rodrigo L, Malagelada JR. Impairment of health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a Spanish multicenter study. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2005 May;11(5):488-96.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu. W badaniu raportowano wartości użyteczności dla remisji, łagodnej oraz umiarkowanej do ciężkiej postaci chLC.
Casellas 2007	Casellas F, Rodrigo L, Niño P, Pantiga C, Riestra S, Malagelada JR. Sustained improvement of health-related quality of life in Crohn's disease patients treated with infliximab and azathioprine for 4 years. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2007 Nov;13(11):1395-400.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.
Coteur 2009	Coteur G, Feagan B, Keininger DL, Kosinski M. Evaluation of the meaningfulness of health-related quality of life improvements as assessed by the SF-36 and the EQ-5D VAS in patients with active Crohn's disease. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2009 May 1;29(9):1032-41.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.
Feagan 2007	Feagan BG, Sandborn WJ, Hass S, Niecko T, White J. Health-related quality of life during natalizumab maintenance therapy for Crohn's disease. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2007 Dec;102(12):2737-46.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.
Feagan 2009	Feagan BG, Coteur G, Tan S, Keininger DL, Schreiber S. Clinically meaningful improvement in health-related quality of life in a randomized controlled trial of certolizumab pegol maintenance therapy for Crohn's disease. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2009 Aug;104(8):1976-83.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.
König 2002	König HH, Ulshöfer A, Gregor M, von Tirpitz C, Reinshagen M, Adler G, Leidl R. Validation of the EuroQol questionnaire in patients with inflammatory bowel disease. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol.</i> 2002 Nov;14(11):1205-15.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.
Leidl 2012	Leidl R, Reitmeir P, König HH, Stark R. The performance of a value set for the EQ-5D based on experienced health states in patients with inflammatory bowel disease. <i>Value Health.</i> 2012 Jan;15(1):151-7.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.



Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Mozzi 2016	Mozzi A, Melegaglia M, Lazzaro C, Tomatore V, Belfiglio M, Fattore G. A comparison of EuroQol 5-Dimension health-related utilities using Italian, UK, and US preference weights in a patient sample. <i>Clinicoecon Outcomes Res.</i> 2016 Jun 13 8:267-74.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu. W badaniu raportowano ogólne wartości użyteczności dla pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej chLC, bez wyszczególnienia wartości użyteczności dla pacjentów znajdujących się w stanie „odpowiedzi na leczenie” lub „braku odpowiedzi na leczenie”.
Richards 1997	Richards DM(1), Irving MH. Assessing the quality of life of patients with intestinal failure on home parenteral nutrition. <i>Gut.</i> 1997 Feb;40(2):218-22.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.
Sa ro 2017	Sa ro C, Ceballos D, Muñoz F, de la Caba C, Aguilar MD, Lázaro P, García-Sánchez V, Hernández M, Barrio J, de Francisco R, Fernández LI, Barreiro-de Acosta M. Clinical status, quality of life, and work productivity in Crohn's disease patients after one year of treatment with adalimumab. <i>Rev Esp Enferm Dig.</i> 2017 Feb;109(2):122-129.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu. W badaniu raportowano ogólne wartości użyteczności dla wszystkich pacjentów uwzględnionych w badaniu.
Stark 2010	Stark RG, Reitmeir P, Leidl R, König HH. Validity, reliability, and responsiveness of the EQ-5D in inflammatory bowel disease in Germany. <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2010 Jan;16(1):42-51.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu. W badaniu raportowano wartości użyteczności dla remisji oraz aktywnej postaci choroby.
Tóthová 2014	Tóthová V, Bártlová S, Dolák F, Kaas J, Kimmer D, Maňhalová J, Martinek L, Čiřarová V. Quality of life in patients with chronic diseases. <i>Neuro Endocrinol Lett.</i> 2014;35 Suppl 1:11-8.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu. Brak jakichkolwiek wartości użyteczności dla chLC, analizowano łącznie grupę pacjentów z chorobami zapalnymi jelit.
Przegląd wartości dekrementu użyteczności dla zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją		
Boye 2011	Boye KS, Matza LS, Walter KN, Van Brunt K, Palsgrove AC, Tynan A. Utilities and disutilities for attributes of injectable treatments for type 2 diabetes. <i>Eur J Health Econ.</i> 2011 Jun;12(3):219-30.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, tj. brak wartości dekrementu użyteczności. W badaniu raportowano wartości użyteczności dla pacjentów z cukrzycą m.in. wartości użyteczności dla pacjentów doświadczających reakcji w miejscu wstrzyknięcia w zależności od stosowanego dawkowania oraz częstości występowania reakcji.

chLC – choroba Leśniowskiego-Crohna.

## Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania bazy PubMed zidentyfikowano dwa badania [Bodger 2009, Lindsay 2008], w których raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia zidentyfikowanych w modelu,

W przypadku publikacji Bodger 2009, autorzy modelu wyznaczyli wartości użyteczności dla stanu „odpowiedź na leczenie” oraz stanu „brak odpowiedzi na leczenie” przy wykorzystaniu algorytmu mapowania wyników CDAI na wartość użyteczności EQ-5D. Powyższy algorytm został szczegółowo omówiony w publikacji Buxton 2007, którą również zidentyfikowano w trakcie przeglądu bazy PubMed.

W zakresie wartości dekrementu użyteczności dla zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją leków, w toku przeszukiwania bazy PubMed nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym raportowano by wartości możliwe do wykorzystania w niniejszej analizie. W trakcie przeglądu referencji zidentyfikowanych prac odnaleziono publikację Rafia 2014, w której autorzy oceniali vedolizumab stosowany w populacji pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej chorobą Leśniowskiego-Crohna. W modelu omawianym w powyższej publikacji, autorzy wykorzystali dekrement użyteczności związany z wystąpieniem reakcji skórnych, który zaczerpnięto z publikacji Beusterien 2009.

W Tab. 38. podsumowano wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.

**Tab. 38. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.**

<b>Źródło</b>	<b>Metodyka</b>	<b>Wartości użyteczności</b>
Przegląd wartości użyteczności dla stanu „odpowiedź na leczenie” i „brak odpowiedzi na leczenie”		
Bodger 2009*	Analiza ekonomiczna, w której oceniano efektywność kosztową infliksymabu oraz adalimumabu stosowanych w populacji pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej, czynną postacią chLC. W modelu Bodger 2009 autorzy wykorzystali wartości użyteczności wyznaczone przy pomocy algorytmu przedstawionego w publikacji Buxton 2007, tj. algorytmu umożliwiającego oszacowanie wartości użyteczności EQ-5D na podstawie wartości CDAI ( $EQ-5D = 0,9168 - 0,0012 * CDAI$ ).	Całkowita odpowiedź na leczenie: 0,832 (SD=0,008). Częściowa odpowiedź na leczenie: 0,689 (SD=0,008). Brak odpowiedzi na leczenie: 0,423 (SD=0,008).
Lindsay 2008	Analiza ekonomiczna, w której oceniano efektywność kosztową infliksymabu stosowanego w populacji pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej, czynną postacią chLC (wynik w skali CDAI 220-400 punktów) bądź w populacji pacjentów z chLC i obecnymi przetokami.	Aktywna postać choroby, brak odpowiedzi na stosowane leczenie: 0,4 – wartość podana przez gastroenterologów z Wielkiej Brytanii.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Przegląd wartości dekrementu użyteczności dla zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją		
Rafia 2014	Publikacja, w której autorzy oceniali vedolizumab stosowany w populacji pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej chLC. W modelu omawianym w powyższej publikacji, autorzy wykozystali dekrement użyteczności związany z wystąpieniem reakcji skórnych, który zaczerpnięto z publikacji Beusterien 2009. Beusterien 2009 jest to badanie przekrojowe przeprowadzone w Wielkiej Brytanii oraz Australii, którego celem było wyznaczenie wartości użyteczności dla wybranych stanów zdrowia zaawansowanego czerwiaka. W badaniu wzięto udział 140 osób: 77 z Australii oraz 63 z Wielkiej Brytanii. W Beusterien 2009 wartości użyteczności oszacowano przy wykorzystaniu metody loterii (ang. <i>standard gamble</i> ).	-0,06 (SE=0,01) – łącznie pacjenci z Australii i Wielkiej Brytanii. -0,08 (SE=0,01) – wartość dla pacjentów z Australii. -0,030 (SE=0,01) – wartość dla pacjentów z Wielkiej Brytanii.

chLC – choroba Leśniowskiego-Crohna; CDAI – *Crohn's Disease Activity Index*; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

\* w publikacji Bodger 2009 raportowano wartości użyteczności dla 8-tygodniowego cyklu. W tabeli przedstawiono wartości użyteczności dla roku (przy założeniu, że rok ma 52 tygodnie).

## Wnioski

W toku przeszukiwania bazy PubMed nie zidentyfikowano żadnego badania, [REDACTED]

[REDACTED] Wszystkie zidentyfikowane wartości użyteczności dotyczyły szerszej populacji, niż populacja wnioskowana, tj. populacji pacjentów z chLC w stadium umiarkowanym do ciężkiego. Dlatego też w ramach niniejszej analizy, w zakresie wartości użyteczności dla stanu: „odpowiedź na leczenie” oraz „brak odpowiedzi na leczenie”, dokonano samodzielnego oszacowania tych wartości, z wykorzystaniem algorytmu przedstawionego w publikacji Buxton 2007. W przypadku dekrementu użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją, w modelu zastosowano jedyną zidentyfikowaną wartość, raportowaną w publikacji Beusterien 2009 (powyższą wartość wykorzystano również w pracy Rafia 2014, w której autorzy oceniali vedolizumab stosowany w populacji pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej chLC). W modelu wykorzystano dekrement użyteczności raportowany dla pacjentów z Wielkiej Brytanii (populacja pacjentów z Europy).

## Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

### Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania infliksymabu w populacji dorosłych pacjentów z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których oszacowano wartość współczynnika ICUR/ICER;
- populacja wskazana we wniosku oraz w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku [REDACTED]
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- poszukiwano jedynie publikacji pełno tekstowych, odrzucano abstrakty.

Ekstrahowano dane dotyczące:

- wskazania;
- uwzględnionych stanów zdrowia;
- źródeł danych klinicznych;
- interwencji i komparatora;
- horyzontu czasowego;
- długości cyklu;
- źródeł wartości użyteczności;
- uzyskanych wyników.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 39. i Tab. 40.

**Tab. 39. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 26.09.2018.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Crohn Disease [MeSH Terms]	36 252
#2	Crohn Disease [Text Word]	37 460
#3	Crohn's Enteritis [Text Word]	14
#4	Regional Enteritis [Text Word]	873
#5	Crohn's Disease [Text Word]	37 957
#6	Crohns Disease [Text Word]	182
#7	Inflammatory Bowel Disease [Text Word]	36 868

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#8	Enteritis, Granulomatous [Text Word]	325
#9	Granulomatous Enteritis [Text Word]	165
#10	Enteritis, Regional [Text Word]	2
#11	Ileocolitis [Text Word]	411
#12	Colitis, Granulomatous [Text Word]	2
#13	Granulomatous Colitis [Text Word]	350
#14	Ileitis, Terminal [Text Word]	681
#15	Terminal Ileitis [Text Word]	405
#16	Ileitis, Regional [Text Word]	985
#17	Regional Ileitides [Text Word]	0
#18	Regional Ileitis [Text Word]	278
#19	Crohn* [Text Word]	51 218
#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	72 806
#21	Infliximab [MeSH Terms]	9 165
#22	Infliximab [Text Word]	13 125
#23	MAb cA2 [Text Word]	2
#24	Monoclonal Antibody cA2 [Text Word]	19
#25	cA2, Monoclonal Antibody [Text Word]	1 055
#26	Remicade [Text Word]	334
#27	Remsima [Text Word]	50
#28	Inflixtra [Text Word]	47
#29	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	14 198
#30	Economics [MeSH Terms]	566 249
#31	Economic* [Text Word]	616 496
#32	cost [Text Word]	456 053
#33	#30 OR #31 OR #32	1 076 420
#34	#20 AND #29 AND #33	307

Tab. 40. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 26.09.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees	1 343
#2	Crohn Disease	3 711
#3	Crohn's Enteritis	149
#4	Regional Enteritis	32
#5	Crohn's Disease	3 711
#6	Crohns Disease	217

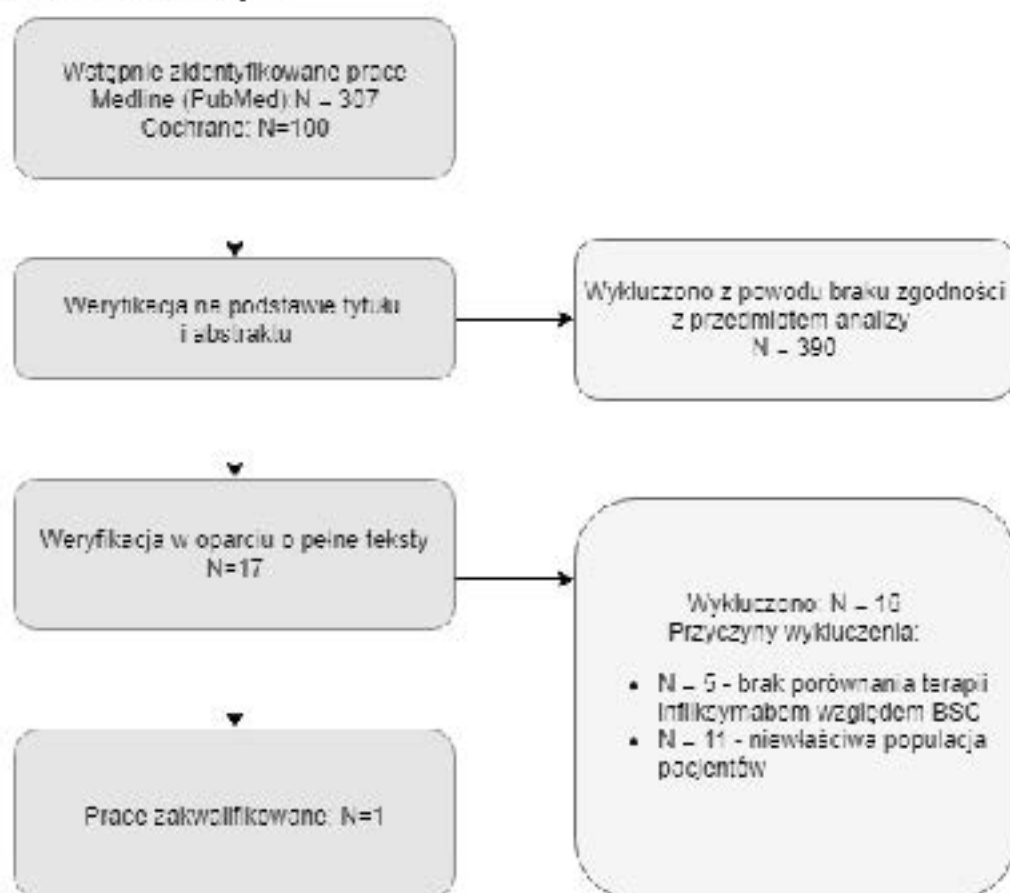
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#7	Inflammatory Bowel Disease	2869
#8	Enteritis, Granulomatous	9
#9	Granulomatous Enteritis	9
#10	Enteritis, Regional	32
#11	Ileocolitis	38
#12	Colitis, Granulomatous	14
#13	Granulomatous Colitis	14
#14	Ileitis, Terminal	25
#15	Terminal Ileitis	25
#16	Ileitis, Regional	23
#17	Regional Ileitides	2
#18	Regional Ileitis	23
#19	Crohn*	3891
#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	5331
#21	MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees	629
#22	Infliximab	1905
#23	MAb cA2	8
#24	Monoclonal Antibody cA2	35
#25	cA2, Monoclonal Antibody	35
#26	Remicade	138
#27	Remsima	30
#28	Inflectra	16
#29	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	1917
#30	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	11336
#31	Economic*	24642
#32	cost	44357
#33	#30 OR #31 OR #32	54793
#34	#20 AND #29 AND #33	100

## Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ██████████. W toku przeszukiwania baz danych 407 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Zidentyfikowano jedną pracę spełniającą kryteria włączenia do przeglądu. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac.

Diagram selekcji prac przedstawiono na rysunku poniżej.

**Rys. 15. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.**



W Tab. 41. oraz Tab. 42. zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.


**Tab. 41. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.**

Kod badania	Publikacja
Dretzke 2011	Dretzke J, Edlin R, Round J, Connock M, Hulme C, Czechtol J, Fry-Smith A, McCabe C, Meads C. 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. 2011 Feb;15(6):1-244.

**Tab. 42. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.**

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Ananthakrishnan 2011	Ananthakrishnan AN, Hu r C, Juille rat P, Korzenik JR. Strategies for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: results of a decision analysis. Am J Gastroenterol. 2011 Nov;106(11):2009-17.	Niewłaściwa populacja pacjentów: pacjenci po chirurgii.



Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Assai 2009	Assasi N, Blackhouse G, Xie F, Gaebel K, Marshall J, Irvine EJ, Giacomini M, Robertson D, Campbell K, Hopkins R, Goeree R. Anti-TNF- $\alpha$ drugs for refractory inflammatory bowel disease: clinical- and cost-effectiveness analyses (Structured abstract). CADTH Technology Report, Issue 120, July 2009.	Niewłaściwa populacja pacjentów: pacjenci z wynikiem w skali CDAI $\geq 200$ punktów.
Blackhouse 2011	Blackhouse G, Assasi N, Xie F, Marshall J, Irvine EJ, Gaebel K, Campbell K, Hopkins R, O'Reilly D, Tarride JE, Goeree R. Canadian cost-utility analysis of initiation and maintenance treatment with anti-TNF- $\alpha$ drugs for refractory Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2012 Feb 6(1):77-85.	Niewłaściwa populacja pacjentów: pacjenci z wynikiem w skali CDAI $\geq 200$ punktów.
Bodger 2009	Bodger K, Kikuchi T, Hughes D. Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Aug;30(3):265-74.	Niewłaściwa populacja pacjentów: wynik w skali CDAI $> 220$ punktów.
Clark 2003	Clark W, Raftery J, Song F, Barton P, Cummins C, Fry-Smith A, Buils A. Systematic review and economic evaluation of the effectiveness of infliximab for the treatment of Crohn's disease. Health Technol Assess. 2003;7(3):1-67.	Niewłaściwa populacja pacjentów: pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią chLC. 
Doherty 2012	Doherty GA, Miksad RA, Cheifetz AS, Moss AC. Comparative cost-effectiveness of strategies to prevent postoperative clinical recurrence of Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2012 Sep;18(9):1608-16.	Niewłaściwa populacja pacjentów: pacjenci po resekcji jelita.
Jaisson-Hot 2004	Jaisson-Hot I, Flourié B, Descos L, Colin C. Management for severe Crohn's disease: a lifetime cost-utility analysis. Int J Technol Assess Health Care. 2004 Summer;20(3):274-9.	Nieodpowiednia populacja: pacjenci z wynikiem w skali CDAI 220-400.
Kaplan 2007	Kaplan GG, Hur C, Korzenik J, Sands BE. Infliximab dose escalation vs. initiation of adalimumab for loss of response in Crohn's disease: a cost-effectiveness analysis. Aliment Pharmacol Ther. 2007 Dec;26(11-12):1509-20.	Brak porównania terapii infliksymabem względem terapii BSC. W modelu porównano jedynie terapię infliksymabem względem terapii adalimumabem.
Lindsay 2008	Lindsay J, Punekar YS, Morris J, Chung-Faye G. 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. 2008 Jul;28(1):76-87.	Niewłaściwa populacja pacjentów: pacjenci z wynikiem w skali CDAI od 220 do 400.



Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Marchetti 2012	Marchetti M, Liberato NL, Di Sabatino A, Corazza GR. Cost-effectiveness analysis of top-down versus step-up strategies in patients with newly diagnosed active luminal Crohn's disease. <i>Eur J Health Econ.</i> 2013 Dec;14(6):853-61.	Brak porównania terapii infliksymabem względem terapii BSC. W obu porównywanych ramionach pacjenci mogli stosować infliksymab.
Marshall 2002	Marshall JK, Blackhouse G, Goeree R, Brazier N, Irvine EJ, O'Brien BJ. Clinical and economic assessment: infliximab for the treatment of Crohn's disease. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 2002. Technology overview no 8.	Niewłaściwa populacja pacjentów: pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią chLC. [redacted]
Marshall 2002a	Marshall J, Blackhouse G, Goeree R, Brazier N, Irvine E, Faulkner L, Dipchand C, O'Brien B. Infliximab for the Treatment of Crohn's Disease: A Systematic Review and Cost-Utility Analysis. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 2002. Technology report no 24.	Publikacja do analizy Marshall 2002. Niewłaściwa populacja pacjentów: pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią chLC. [redacted]
Rencz 2017	Rencz F, Gulácsi L, Péntek M, Gecse KB, Dignass A, Halfvarson J, Gomollón F, Bajó P, Peyrin-Biroulet L, Lakatos PL, Brodsky V. Cost-utility of biological treatment sequences for luminal Crohn's disease in Europe. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.</i> 2017 Dec;17(6):597-606.	Brak porównania terapii infliksymabem względem terapii BSC. Nie jest to analiza ekonomiczna.
Saito 2012	Saito S, Shimizu U, Nan Z, Mandai N, Yokoyama J, Terajima K, Akazawa K. Economic impact of combination therapy with infliximab plus azathioprine for drug-refractory Crohn's disease: a cost-effectiveness analysis. <i>J Crohns Colitis.</i> 2013 Mar;7(2):167-74.	Brak porównania terapii infliksymabem względem terapii BSC. W modelu porównano terapię infliksymab + azatiopryna względem monoterapii infliksymabem.
Tang 2011	Tang DH, Armstrong EP, Lee JK. Cost-utility analysis of biologic treatments for moderate-to-severe Crohn's disease. <i>Pharmacotherapy.</i> 2012 Jun;32(6):515-26.	Niewłaściwa populacja pacjentów: wynik w skali CDAI od 220 do 450.
Yu 2009	Yu AP, Johnson S, Wang ST, Atanasov P, Tang J, Wu E, Chao J, Mulani PM. Cost utility of adalimumab versus infliximab maintenance therapies in the United States for moderately to severely active Crohn's disease. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2009;27(7):609-21.	Brak porównania terapii infliksymabem względem terapii BSC. W modelu porównano jedynie terapię infliksymabem względem terapii adalimumabem.

## Omówienie włączonych badań i wnioski

W toku przeszukiwania baz danych, zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną, [REDACTED] – patrz Tab. 43. W ramach niniejszej analizy wykazano, że leczenie IFX jest droższe od leczenia BSC, ale wiąże się z przyrostem QALY.

**Tab. 43. Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.**

Parametr	Dreżke 2011*
Wskazanie	aktywna ch LC, postać umiarkowana do ciężkiej: ciężka: CDAI >300 umiarkowana: 220-300
Kraj	Wielka Brytania
Porównanie	IFX vs BSC, ADA vs BSC
Perspektywa	Pacienta
Źródło danych klinicznych (dla IFX)	ACCENT 1
Stany wyróżnione w modelu	remisja, łagodna choroba, odpowiedź na leczenie, choroba oporna na leczenie, chirurgia, remisja po zabiegu chirurgicznym
Źródło wartości użyteczności	b.d.**
Horyzont obserwacji	1 rok
Długość cyklu	4 tygodnie
Wyniki (ICUR/ICER)	<b>IFX indukcja vs BSC:</b> BSC: koszt – 6 615 £; QALY – 0,8926 IFX indukcja: koszt – 9 573 £; QALY – 0,9240 ICER = 94 321 £/QALY inkrement QALY: 0,03 <b>IFX podtrzymanie vs BSC:</b> BSC: koszt – 6 615 £; QALY – 0,8926 IFX indukcja: koszt – 16 751 £; QALY – 0,9245 ICER = 317 991 £/QALY inkrement QALY: 0,03

b.d. – brak danych; ADA – adalimumab; BSC – leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); CDAI – *Crohn's Disease Activity Index*; ch LC – choroba Leśniowskiego-Crohna; ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *Incremental Cost Effectiveness Ratio*); ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *Incremental Cost Utility Ratio*); IFX – infliksymab.

\* w tabeli omówiono wyniki własnej analizy; \*\* jako źródło wartości użyteczności podano przypis do publikacji, w której nie raportowano wartości użyteczności (najprawdopodobniej podano nieprawidłową referencję).

## Aneks 3. Zestawienie parametrów

Tab. 44. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowały wartość	Źródło danych
<b>Konfiguracja modelu</b>			
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna	Nie	Rozporządzenie MZ 2012, rozdział 1.6
Dyskontowanie kosztów i efektów	Dyskontowanie kosztów: 5% Dyskontowanie efektów/zdrowotnych: 3,5%	Tak	Wytyczne AOTMT 2016, rozdział 1.5
Horizont czasowy analizy	2 lata	Nie	Horizont podtytułowy czasem trwania terapii we wrocławskim programie lekowym, rozdział 1.6
<b>Dane demograficzne pacjentów</b>			
<b>Parametry dotyczące skuteczności leczenia</b>			
<b>Parametry dotyczące bezpieczeństwa leczenia</b>			

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikujemy wartość	Źródło danych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wartość użyte czności			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
De krement użyte czności dla AE związane ych z infuzją leków	0,03 (5 E=1,0%)	Tak	Wartość raportowa w badaniu Beusterien 2009 (tabele 1, str. 2), rozdział 2.4
Zusyd e zasobów w koszty			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dawkowa niei koszty leków dla ESC w riskach dawkaah (koszt na cykl)	[REDACTED]	[REDACTED]	0 b w i e s z a c z e n i e MZ z 29.08.2018 roku, DGI styczeń-kwiecień 2018, dawkowa nie o pracowa nie na podstawie danych literatu rowyah, CHL poszczegól n ych a ra lizowa n ych pre pa ra tów oraz informacji przekazanyh przez eksperta klinicznego, rozdział 2.5.1.2

Parametr	Wartość w realizacji podstawowej	Czy modyfikowany w realizacji wartości	Źródło danych
Dawkowanie i koszty leków dla ESC w wysokich dawkach (koszt na cykl)	[REDACTED]		
Kodowanie leczenia (koszt na jedno podanie IFX)	486,72 PLN	Nie	Załącznik nr 1k do załącznika nr 75/2018/DGL z dnia 31.07.2018, rozdział 2.5.2
Monitorowanie leczenia w programie lekowym (roczny ryzałt)	2 520,32 PLN	Nie	Załącznik nr 1l do załącznika nr 75/2018/DGL z dnia 31.07.2018, rozdział 2.5.3.1
Monitorowanie leczenia poza programem lekowym (na cykl)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt hospitalizacji za biegów onkologicznych	[REDACTED]	Nie	Statystyki JGF NFZ, załącznik nr 1a do załącznika nr 66/2018/D50 Z z dnia 29.06.2017, dane raportowane w badaniu ACCENT 1, rozdział 2.5.4

ESC – leczenie wspomagające (ang. best supportive care); DGL – Departament Gospodarki Lekami; IFX – inflixymab; ma. – masa ciała; MZ – Ministerstwo Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; R55 – mechanizm dzielenia ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme); SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation); SE – błąd standardowy (ang. standard error).

## Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel, wykonanego na potrzeby niniejszej analizy. Model pozwala na przeprowadzenie analizy ekonomicznej, analizy wpływu na budżet oraz analizy racjonalizacyjnej. W powyższym rozdziale omówiono jedynie elementy dotyczące analizy ekonomicznej.

Analizowany model umożliwia przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów – porównanie infliksymabu stosowanego razem z BSC względem terapii samym BSC.

Model zawiera arkusze podzielone na 4 główne grupy:

- arkusze wynikowe oznaczone kolorem niebieskim:
  - „Wyniki” – wyniki analizy deterministycznej;
  - „Wyniki SA” – wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości;
  - „Wyniki PSA” – wyniki analizy probabilistycznej;
- arkusze, w których zdefiniowano parametry wejściowe, oznaczone kolorem granatowym:
  - „Parametry w modelu” – arkusz, z którego bezpośrednio zaciągane są wartości wykorzystywane w modelu, w niniejszym arkuszu podsumowane są wszystkie parametry uwzględnione w modelu;
  - „Parametry kliniczne” – arkusz z oszacowaniami wartości parametrów klinicznych, tj. parametrów dotyczących skuteczności leczenia, bezpieczeństwa leczenia oraz danych demograficznych pacjentów;
  - „Zmienność par. klin.” – arkusz z oszacowaniami zmienności parametrów klinicznych uwzględnionych w modelu;
  - „Dane kosztowe” – arkusz z oszacowaniami poszczególnych parametrów kosztowych uwzględnionych w modelu oraz ze zużyciem analizowanych zasobów;
  - „Użyteczności” – arkusz z oszacowanymi wartościami użyteczności;
  - „Obliczenia do użyteczności” – pomocniczy arkusz, wykorzystany w celu oszacowania wartości użyteczności;
  - „Tablica śmiertelności” – dane GUS za 2016 r. wraz z obliczonym na ich podstawie tygodniowym ryzykiem zgonu;
- arkusze obliczeniowe modelu oznaczone kolorem szarym:
  - „Infliksymab” – główne obliczenia dla ramienia pacjentów stosujących infliksymab + BSC;
  - „BSC” – główne obliczenia dla ramienia pacjentów stosujących samo BSC;

- o „PSA” – kolejne iteracje analizy probabilistycznej;
- o „PSA – dane do wykresu” – elementy niezbędne do wygenerowania krzywej akceptowalności.

Ponadto model zawiera makra pozwalające na wygodne przechodzenie między arkuszami wynikowymi, a startem modelu. Przyciski pozwalające na uruchamianie makr służących do wygodnego przechodzenia między arkuszami umieszczono w pasku na górze poszczególnych arkuszy.

Oprócz makr umożliwiających przechodzenie między poszczególnymi arkuszami, w modelu uwzględniono również dwa makra do generowania wyników analizy wrażliwości:

- makro do generowania wyników scenariuszowej analizy wrażliwości;
- makro do generowania wyników probabilistycznej analizy wrażliwości.

#### Scenariuszowa analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający scenariuszową analizę wrażliwości (oznaczony literami „SA”) umieszczono w arkuszu „Wyniki SA”. Kluczowymi arkuszami, na których działa to makro są arkusze: „Parametry w modelu” oraz „Mechanika” – dostawianie lub usuwanie wierszy albo kolumn w tym arkuszu uniemożliwi działanie makra. Czas takiej analizy to kilka minut. Po uruchomieniu makra scenariuszowej analizy wrażliwości, w arkuszu „Parametry w modelu”, wszystkie pola ustawiane są na wartości podstawowe, a w polu „analiza” zaznaczana jest opcja: „deterministyczna”.

Analizę wrażliwości można także przeprowadzić dla dowolnego scenariusza indywidualnie, zmieniając parametry w arkuszu „Parametry w modelu”.

#### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający probabilistyczną analizę wrażliwości (oznaczony literami „PSA”) umieszczono w arkuszu „Wyniki PSA”. Przed przystąpieniem do generowania wyników PSA, w komórce C9 w arkuszu „Wyniki PSA”, należy podać liczbę iteracji (domyślnie w tej komórce wprowadzana jest wartość 1000). Kluczowymi arkuszami, na których działa to makro są arkusze: „PSA”, „PSA – dane do wykresu”, „Wyniki PSA” oraz arkusz „Mechanika” – dostawianie lub usuwanie wierszy albo kolumn w tym arkuszu uniemożliwi działanie makra. Czas takiej analizy to kilka minut (czas trwania analizy generowany jest w komórce C10 w arkuszu „Wyniki PSA”).

W trakcie trwania analizy na pasku stanu wyświetlany jest aktualny numer iteracji PSA.

#### Zmienność parametrów dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia









Zmienność parametrów dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia oszacowano przy wykorzystaniu analizy probabilistycznej uruchamianej w postaci tabeli danych. W celu przeprowadzenia analizy (generowanie zmienności parametrów dla barku odpowiedzi na leczenie infliksymabem, w przypadku pozostałych parametrów należy postępować adekwatnie):

1. W arkuszu „Zmienność par. Klin.” należy usunąć dotychczasowe wartości z zakresu C27:H1026.
2. W arkuszu „Zmienność par. Klin.” należy zaznaczyć obszar B26:H1026.
3. W pasku narzędziowym Excela należy wybrać kartę „Formuły”, a następnie „Opcje obliczania” i zaznaczyć „Automatyczne”.
4. W pasku narzędziowym Excela należy wybrać kartę „Dane”, a następnie „Analiza warunkowa” -> „Tabela danych”. Pole „Wierszowa komórka wejściowa” należy pozostawić puste, jako pole „Kolumnowa komórka wejściowa” należy wybrać dowolną pustą komórkę (spoza obszaru B26:H1026) i zatwierdzić wybór.
5. Po zakończonej analizie ponownie należy wybrać w pasku narzędziowym Excela kartę „Formuły”, a następnie „Opcje obliczania” – tym razem należy zaznaczyć „Automatyczne z wyjątkiem tabel danych”. Jest to bardzo ważny krok, gdyż przy pozostawieniu zaznaczonej opcji „Automatyczne” praca z arkuszem staje się bardzo trudna ze względu na ciągłe przeliczenia analizy probabilistycznej.
6. Wartości wygenerowane w analizie należy przekleić do zakresu: K26:P1026.

Przeprowadzenie analizy probabilistycznej trwa ok. 10 minut. W tym czasie nie należy w żaden sposób modyfikować ustawień analizy, także ruszenie myszą w celu sprawdzenia na jakim etapie jest analiza probabilistyczna może spowodować jej nieprawidłowe działanie lub zatrzymanie.



## Spis rysunków

Rys. 1. Schemat modelu. ....	17
Rys. 2. Wykres z danymi z badania Targan 1997 – odpowiedź na leczenie. ....	19
Rys. 3. Wykres z danymi z badania Targan 1997 oraz ACCENT 1 – odpowiedź na leczenie. .....	20
Rys. 4. Zmiana wartości wskaźnika CDAl w badaniu ACCENT 1. ....	27
	55
	55
	56
	56
	65
	65
	66
	66
Rys. 13. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności dla stanu „odpowiedź na leczenie” i „brak odpowiedzi na leczenie”. .....	76
Rys. 14. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości dekrementu użyteczności dla zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją. ....	77
Rys. 15. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych. ....	86

## Spis tabel

Tab. 1. Dane demograficzne pacjentów. ....	9
Tab. 2. Stosunek płci. ....	10
Tab. 3. Ceny Inflectry®. ....	12
Tab. 4. Odpowiedź na leczenie w badaniu Targan 1997. ....	19
Tab. 5. Odpowiedź na leczenie w badaniu ACCENT 1. ....	20
Tab. 6. Ekstrapolacja danych – odpowiedź na leczenie. ....	20
Tab. 7. Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi. ....	21
Tab. 8. Prawdopodobieństwo wystąpienia hospitalizacji, w tym hospitalizacji chirurgicznej. ....	22
Tab. 9. Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu wystąpienia AE. ....	23
Tab. 10. Prawdopodobieństwo wystąpienia AE związanych z infuzją. ....	24
Tab. 11. Wartości użyteczności. ....	28
.....	29
.....	29
Tab. 14. Udziały pacjentów przyjmujących poszczególne formy leczenia BSC. ....	31
Tab. 15. Dawkowanie preparatów stosowanych w ramach BSC. ....	31
Tab. 16. Podsumowanie kosztów leczenia BSC. ....	34
Tab. 17. Koszty podania leczenia. ....	36
Tab. 18. Koszty monitorowania leczenia w programie lekowym. ....	36
Tab. 19. Koszty monitorowania leczenia poza programem lekowym. ....	37
Tab. 20. Koszty hospitalizacji chirurgicznych oraz zachowawczych. ....	37
Tab. 21. Ostateczne koszty hospitalizacji. ....	38
Tab. 22. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości. ....	39
Tab. 23. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów. ....	44
.....	46
.....	49
.....	50
.....	52
.....	53
.....	57
.....	59

[REDACTED]	60
[REDACTED]	62
[REDACTED]	63
Tab. 34. Strategia wyszukiwania badań użyteczności dla stanów „odpowiedź na leczenie” oraz „brak odpowiedzi na leczenie” (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 26.09.2018.	74
Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań dla dekrementu użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 26.09.2018.	75
Tab. 36. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.	77
Tab. 37. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.	78
Tab. 38. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.	81
Tab. 39. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 26.09.2018.	83
Tab. 40. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 26.09.2018.	84
Tab. 41. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.	86
Tab. 42. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.	86
Tab. 43. Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.	89
Tab. 44. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.	90

## Bibliografia

- AK Inflectra** Infliksymab (Inflectra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u do rosnących. Analiza kliniczna, Warszawa 2018.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), 2016.
- APD Inflectra** Infliksymab (Inflectra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u do rosnących. Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa 2018.
- AWA infliksymab 2015** <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4204-144-2015-zlc>, dostęp online: 2018.01.03.
- Bąk 2015** Bąk E, Soszka A, Stelmazuk T, Dyrła P, Gil J. Ocena jakości życia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. *Nowa Medycyna* 2/2015, s. 45-53.
- Beppu 2015** Beppu T, Ono Y, Matsui T, Hirai F, Yano Y, Takatsu N, Niinomiya K, Tsurumi K, Sato Y, Takahashi H, Okado Y, Koga A, Kinjo K, Nagahama T, Hisabe T, Takaki Y, Yao K. Mucosal healing of ileal lesions is associated with long-term clinical remission after infliximab maintenance treatment in patients with Crohn's disease. *Dig Endosc.* 2015 Jan;27(1):73-81.
- Beusterien 2009** Beusterien K.M., Szabo S.M., Kotapati S., Mukherjee J., Hoos A., Hersey P. et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *Br J Cancer* 2009; 101(3):387-389.
- Beusterien 2009** Beusterien K.M., Szabo S.M., Kotapati S., Mukherjee J., Hoos A., Hersey P. et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *Br J Cancer* 2009; 101(3):387-389.
- Blackhouse 2012** Blackhouse G, Assasi N, Xie F, Marshall J, Irvine EJ, Gaebel K, Campbell K, Hopkins R, O'Reilly D, Tarride JE, Goeree R. Canadian cost-utility analysis of initiation and maintenance treatment with anti-TNF- $\alpha$  drugs for refractory Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2012 Feb;6(1):77-85.
- Bodger 2009** Bodger K(1), Kikuchi T, Hughes D. Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Aug;30(3):265-74.
- Buxton 2007** Buxton MJ, Lacey LA, Feagan BG, Niecko T, Miller DW, Townsend RJ. Mapping from disease-specific measures to utility: an analysis of the relationships between the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire and Crohn's Disease Activity Index in Crohn's disease and measures of utility. *Value Health.* 2007 May-Jun;10(3):214-20.
- Buxton 2007** Buxton MJ, Lacey LA, Feagan BG, Niecko T, Miller DW, Townsend RJ. Mapping from disease-specific measures to utility: an analysis of the relationships between the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire and Crohn's Disease Activity Index in Crohn's disease and measures of utility. *Value Health.* 2007 May-Jun;10(3):214-20.
- Choi 2016** Choi CH, Song ID, Kim YH, Koo JS, Kim YS, Kim JS, Kim N, Kim ES, Kim JH, Kim JW, Kim TO, Kim HS, Kim HJ, Park YS, Park DI, Park SJ, Song HJ, Shin SJ, Yang SK, Ye BD, Lee KM, Lee BI, Lee SY, Lee CK, Im JP, Jang BI, Jeon TJ, Cho YK, Chang SK, Jeon SR, Jung SA, Jeon YT, Cha JM, Han DS, Kim WH; BD Study Group of the Korean Association for the Study of the Intestinal Diseases. Efficacy and Safety of Infliximab Therapy and Predictors of Response in Korean Patients with Crohn's Disease: A Nationwide, Multicenter Study. *Yonsei Med J.* 2016 Nov;57(6):1376-85.
- ChPL Azathioprine VIS** Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine VIS®, file:///C:/Users/B5400/Downloads/Charakterystyka-24734-2016081200000-1901\_A-20160813000346%20(1).pdf, dostęp online: 2018.01.03.

<b>ChPL Ebetrexat</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebetrexat®, file:///C:/Users/B5400/Downloads/Charakterystyka-21728-20150612000000-848_B-20160606195340%20(2).pdf, dostęp online: 2017.12.18.
<b>ChPL Entocort</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Entocort®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/25n_Entocort_3mg_kaps_przedl_uwaln.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/25n_Entocort_3mg_kaps_przedl_uwaln.pdf</a> , dostęp online: 2018.01.03.
<b>ChPL Inflectra</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Inflectra®, <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/inflectra-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/inflectra-epar-product-information_pl.pdf</a> , dostęp online: 2018.09.27
<b>ChPL Mercaptopurinum MS</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mercaptopurinum MS®, file:///C:/Users/B5400/Downloads/Charakterystyka-4276-20160812000000-1902_A-20160813000350.pdf, dostęp online: 2018.01.03.
<b>ChPL Metex</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metex®, file:///C:/Users/B5400/Downloads/Charakterystyka_2013-12-06_06112013_spc-pl-metex-50mg/ml-se-h-0643-001-ii-008-011%20(1).pdf, dostęp online: 2017.12.18.
<b>ChPL Metex</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metex®, file:///C:/Users/B5400/Downloads/Charakterystyka_2013-12-06_06112013_spc-pl-metex-50mg/ml-se-h-0643-001-ii-008-011%20(2).pdf, dostęp online: 2018.01.03.
<b>ChPL Methofil</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Methofil®, file:///C:/Users/B5400/Downloads/Charakterystyka-36906-20170914000000-694_D-20171011000047.pdf, dostęp online: 2017.12.18.
<b>ChPL Namaxir</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Namaxir®, file:///C:/Users/B5400/Downloads/Charakterystyka-33891-20151215000000-258_D-20170223000251.pdf, dostęp online: 2017.12.18.
<b>ChPL Salazopyrin EN</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Salazopyrin EN®, <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Salazopyrin_EN_500.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Salazopyrin_EN_500.pdf</a> , dostęp online: 2018.01.03.
<b>DGL</b>	<a href="http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl_7201.html">http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl_7201.html</a>
<b>Dziurkowska-Marek 2011</b>	Dziurkowska-Marek A, Marek T. Metotreksat w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit. Przegląd Gastroenterologiczny 2011; 6 (4): 225-233.
<b>Feagan 2003</b>	Feagan BG, Yan S, Bala M, Bao W, Lichtenstein GR. The effects of infliximab maintenance therapy on health-related quality of life. Am J Gastroenterol. 2003 Oct;98(10):2232-8.
<b>Fonager 1997</b>	Fonager K, Sørensen HT, Olsen J. Change in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Denmark. A study based on the National Registry of Patients, 1981-1992. Int J Epidemiol. 1997;26:1003-1008.
<b>GUS 2016</b>	Tablice trwania życia w 2016 roku, <a href="http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2016-r-2_11.html">http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2016-r-2_11.html</a>
<b>Gregor 1997</b>	Gregor JC, McDonald JWD, Klar N, Wall R, Atkinson K, Lamba B, et al. An evaluation of utility measurement in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 1997;3(4):265-76.
<b>Irving 2007</b>	Irving P, Geary R, Sparrow M, & Gibson P. (2007). Review article: Appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 26, 313 - 329
<b>Jung 2015</b>	Jung YS, Park DI, Kim YH, Lee JH, Seo PJ, Cheon JH, Kang HW, Kim JW. Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study. J Gastroenterol Hepatol. 2015 Dec;30(12):1705-12.
<b>Lindsay 2008</b>	Lindsay J, Punekar YS, Morris J, Chung-Faye G. 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.* 2008 Jul 28(1):76-87.
- Lindsay 2008** Lindsay J, Punekar YS, Morris J, Chung-Faye G. 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.* 2008 Jul 28(1):76-87.
- Ngo 2014** Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol.* 2014 Aug;35(3):347-69.
- Obwieszczenie MZ** <https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-29-siepnia-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r>
- Rafia 2014** Rafia R, Scope A, Haman S, Stevens JW, Stevenson M, Lobo A. Vedolizumab for Treating Moderately to Severely Active Crohn's Disease After Prior Therapy: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics.* 2016 Dec;34(12):1241-1253.
- Reinisch 2012** Reinisch W, Wang Y, Oddens BJ, Link R. C-reactive protein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn's disease: a post-hoc analysis from ACCENT I. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Mar;35(5):568-76.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie 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
- Rutgeerts 2004** Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Hanauer SB. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004 Feb;126(2):402-13.
- Sandborn 2005** Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1912-25.
- Szczeklika 2016** Intema Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2016. *Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.*
- Targan 1997** Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med.* 1997 Oct 9;337(15):1029-35.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Yu 2015** Yu L, Yang X, Xia L, Zhong J, Ge W, Wu J, Liu H, Liu F, Liu Z. Infliximab preferentially induces clinical remission and mucosal healing in short course Crohn's disease with luminal lesions through balancing abnormal immune response in gut mucosa. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:793764. doi: 10.1155/2015/793764. Epub 2015 Mar 19.
- Ziarkowska 2007** Ziarkowska K. Psychospołeczne aspekty choroby Leśniowskiego-Crohna u człowieka dorosłego. 2007 (niepublikowana praca). <http://equilibrio.blogi.com.pl/psychospoleczne-aspekty-choroby-lesniowskiego-crohna/>, dostęp online: 2018.01.04.