



Infliksymbab (Inflectra[®]) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci

Analiza wpływu na budżet

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[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
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Pfizer Polska Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	7
2 Metodyka	8
2.1 Populacja	9
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	9
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	11
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ...	12
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	13
2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności i populacji	14
2.2 Opis modelu	15
2.3 Perspektywa analizy	15
2.4 Horyzont czasowy analizy	15
2.5 Struktura zużycia zasobów i koszty	16
2.5.1 Koszt substancji czynnych	16
2.5.2 Koszty podania leczenia	22
2.5.3 Koszty monitorowania leczenia	22
2.5.4 Koszty hospitalizacji i zabiegów chirurgicznych	23
2.6 Scenariusze analizy	25
2.6.1 Scenariusz istniejący	25
2.6.2 Scenariusze nowe	25
3 Wyniki	27
3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	27
3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny	27
3.3 Wariant minimalny	29
3.4 Wariant maksymalny	31
4 Analiza racjonalizacyjna	33
4.1 Założenia analizy	33
4.2 Przedmiot analizy	36
4.3 Metodyka	36
4.4 Wyniki analizy	38
5 Ograniczenia i dyskusja	40
6 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływna organizację udzielania świadczeń	42
7 Wnioski	43

Spis rysunków	44
Spis tabel	45
Bibliografia	46

Wykaz skrótów i akronimów

ABC	analiza efektywności klinicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWA	analiza weryfikacyjna
BSC	leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
PCDAI	<i>Pediatric Crohn's Disease Activity Index</i>
CDAI	<i>Crohn's Disease Activity Index</i>
chLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
GKS	glikokortykosteroidy
IFX	infliksymab
m.c.	masa ciała
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PLN	Polski Złoty
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych infliksymabu (Inflectra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci.

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. Analizę kosztów terapii lekiem Inflectra® przeprowadzono na tle kosztów terapii standardowej.

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w horyzoncie 4 kolejnych lat. Liczebność docelowej populacji szacowano w oparciu o liczebność populacji w programie lekowym B.32 oraz udział pacjentów z [REDACTED] w całej populacji badania CIMIT. W analizie uwzględniono koszty wnioskowanego leku, technologii opcjonalnych (BSC w niskich i wysokich dawkach), podania oraz monitorowania leczenia (w programie lekowym i poza programem lekowym). Nie analizowano kosztów leczenia działań niepożądanych, ponieważ analiza kliniczna wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa wnioskowanego leku oraz refundowanych opcji terapeutycznych. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym przedstawiono koszty leczenia docelowej populacji w przypadku braku pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii, oraz scenariusz nowy pokazujący koszty leczenia docelowej populacji w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii. Zarówno scenariusz nowy, jak i scenariusz obecny przedstawiono w 3 wariantach (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których różnicowano liczebność populacji objętej leczeniem oraz kluczowy parametr wpływający na koszty, tj. [REDACTED]. Koszty szacowano w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 (DZ URZ. Min. Zdr. 2017.129) oraz dane DGL NFZ z dn. 23.08.2018. W analizie przedstawiono wariant, w którym produkt Inflectra® jest refundowany w grupie 1050.3, blokiery TNF - infliksimab, w kategorii dostępności refundacyjnej lek stosowany w ramach programu lekowego.

[REDACTED]


Wyniki

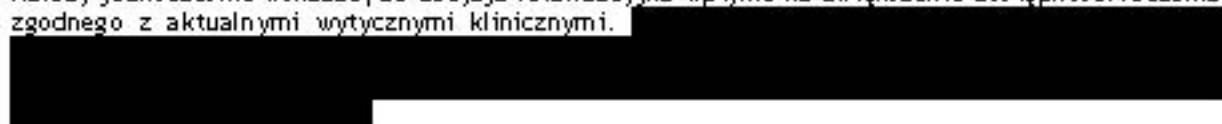
[REDACTED]

[REDACTED]



Wnioski

Analiza wykazała, że pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Inflectra® w leczeniu pacjentów pediatrycznych z  chorobą Leśniowskiego-Crohna wiązać się będzie najprawdopodobniej ze wzrostem wydatków refundacyjnych po stronie NFZ. Należy jednocześnie wskazać, że decyzja refundacyjna wpłynie na zwiększenie dostępności leczenia zgodnego z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.



1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych infliksymabu (Infectra[®]) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci. [REDACTED]

[REDACTED], 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. Analizę kosztów terapii lekiem Infectra[®] przeprowadzono na tle kosztów terapii standardowej.

2 Metodyka

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

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną), lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy refundacyjnej;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozą, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej.

W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny (patrz rozdział 2.6.2).

2.1 Populacja

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt Inflectra® jest wskazany w leczeniu:

- umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dorosłych pacjentów, 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;
- czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne);
- ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. [ChPL Inflectra].

Choroba Leśniowskiego-Crohna coraz częściej rozpoznawana jest u dzieci. Do niedawna przyjmowało się, że chLC występuje tylko u młodych dorosłych ze szczytem zachorowań pomiędzy 20. a 30. rokiem życia. Uważa się, że co czwarte zachorowanie ma swój początek w okresie dzieciństwa. Szacuje się, że chorzy pacjenci pediatryczni stanowią 25%-40% wszystkich pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit [Ignys 2006]. Częstość występowania chLC u dzieci w populacji światowej wzrosła z 2,5 do 11,4 na 100 000 przypadków [Benchimol 2011]. W Stanach Zjednoczonych częstość występowania choroby w populacji dziecięcej ocenia się na 3,5/100 000 [Hymas 1996]. W Szkocji przeprowadzono badanie, które wykazało wzrost zapadalności na chLC z 0,46/100 000/rok w 1971 roku do 2,26 w 1983 i 2,97 w 1988 roku [Ferguson 1997]. Nie znaleziono różnic w zapadalności ze względu na płeć. Obserwuje się, że rozpowszechnienie choroby jest wyższe w krajach rozwiniętych oraz krajach położonych na północ Europy [Shivananda 1996]. W przypadku populacji pediatrycznej, badanie przeprowadzone wśród pacjentów w Szkocji wykazało, że rozpowszechnienie chLC wynosi 29/100 000, natomiast badanie przeprowadzone w Wielkiej Brytanii: 43/100 000 [Kappelman 2007, Ludvigsson 2017].

Badania przeprowadzone przez Iwańczaka i wsp. [Ignys 2006, Iwańczak 2002] w latach 1998-2000 na terenie województwa dolnośląskiego i opolskiego wykazały zachorowalność na chLC na poziomie 0,38/100 000 mieszkańców w wieku 0-19 lat. Zaś najnowsze, 2-letnie, prospektywne badanie epidemiologiczne dotyczące częstości występowania tej choroby wśród populacji dziecięcej na terenie całej Polski ujawniło, że chLC występuje u 0,6/100 000 dzieci w wieku 0-18 lat [Karolewska-Bochenek 2009].

W Polsce wciąż brakuje dokładnych danych statystycznych odnośnie rozpowszechnienia chLC u dzieci. Od sierpnia 2005 roku prowadzony jest Krajowy Rejestr Choroby Leśniowskiego-

Crohna zbierający najważniejsze dane demograficzne i kliniczne. Zgodnie z informacjami z tego rejestru, szacuje się, że obecnie w Polsce dotkniętych tą chorobą jest ponad 6 tys. osób (6 297), z tego w ośrodkach pediatrycznych, aktualnie jest zarejestrowanych 741 pacjentów.

Według danych Głównego Urzędu Statystycznego, populacja dzieci w Polsce (w wieku 6-17 lat) w grudniu 2017 wynosiła 6 920 652 osób [GUS 2017]. Przy przyjęciu rozpowszechnienia choroby wynoszącego od 29 do 43 (średnio 36) przypadków na 100 000 osób, liczba dzieci z chLC wynosiłaby około 1 668. Natomiast przy uwzględnieniu zapadalności na poziomie 0,6/100 000, liczba nowych przypadków chLC w populacji pediatrycznej wynosiłaby 27 przypadków rocznie

Tab. 1. Epidemiologia chLC w Polsce.

Parametr	Liczba ludności w Polsce w wieku 6-17 lat	Dane literaturowe	Liczba pacjentów z chLC	Źródło
Zapadalność	6 920 652	0,6/100 000	27	Karolewska-Boharska 2009
Chorobowość		brak danych specyficznych dla populacji polskiej, przyjęto chorobowość na poziomie 29 do 43 (dane dla Wielkiej Brytanii i Szkocji)	1 668	Kapciałma 2007, Ludvigsson 2017

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczących statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów, w roku liczba hospitalizacji i zabiegów związanych z chorobą Leśniowskiego-Crohna wyniosła patrz poniższa tabela.

Tab. 2. Liczba hospitalizacji z powodu chLC w 2017 roku wg statystyk JGP.

Grupa	KD-10	Opis	Liczba hospitalizacji
F51 kompleksowe zalegi w chorobach zapalnych jelit	K50.1, K50.0, K50.9, K50.8	Choroba Crohna jelita grubego Choroba Crohna jelita cienkiego Choroba Crohna, nie określona Inne postacie choroby Crohna	5
F52 duże i małe zalegi w chorobach zapalnych jelit	K50.1, K50.0, K50.9, K50.8	Choroba Crohna jelita grubego Choroba Crohna jelita cienkiego Choroba Crohna, nie określona Inne postacie choroby Crohna	51
F11 Powężenie choroby zębątkowo-jelitowej metabolicznej	K50.9	Choroba Crohna, nie określona	7733
F53F choroby zapalne jelit <66r.ż.	K50.1, K50.0, K50.9, K50.8	Choroba Crohna jelita grubego Choroba Crohna jelita cienkiego Choroba Crohna, nie określona Inne postacie choroby Crohna	693
Suma			14 747

Zgodnie z ChPL, wnioskowana technologia poza leczeniem chLC może być również stosowana w leczeniu:

- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG);
- reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS);
- zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK);
- łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS);
- łuszczycy.

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

Tab. 3. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Wskaźnik	Liczebność populacji	Źródło
chLC	1297	0 kresowe sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 roku
WZJG	341	
RZS	4828	
ZZSK	2196	
ŁZS	1168	
Łuszczycy	583	
RAZEM	9910	

2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Inflectra® brzmi:

Leczenie dzieci i młodzieży z [redacted] 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.

Wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie wskazania refundacyjnego obecnie obowiązującego w programie lekowym B.32 (poszerzenie populacji o pacjentów z wynikiem PCDAI: 31-50), szacowanie liczebności populacji objętej obecnym programem leczenia.

[redacted]

[redacted] W oszacowaniach uwzględniono zaraportowaną liczebność populacji w programie lekowym B.32 w latach 2008-2017, na niej oparto prognozy liczebności populacji docelowej na lata obejmujące horyzont analizy tj. 2019-2022.

Tab. 4. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Liczebność populacji				Źródło
I rok	II rok	III rok	IV rok	
■	■	■	■	■

Rys. 1. Prognoza liczebności pacjentów pediatrycznych w programie B.32.



* w analizowanych danych, nie uwzględniono roku 2012 (dane przedstawione na rycinie stanowią uśrednioną wartość z 2011 i 2013) - zgodnie z ustawą refundacyjną, od 1 lipca 2012 roku nastąpiła zmiana nazewnictwa, nazwa programy terapeutyczne, została zastąpiona nazwą programy lekowej. W sprawozdaniach NFZ z dnia 15 marca 2013 roku za IV kwartał 2012 r. istniały obie kategorie (zarówno programy terapeutyczne, jak i programy lekowe), co utrudniało podjęcie decyzji, którą kategorię wziąć pod uwagę, przy określaniu liczby osób leczonych w ramach omawianego programu lekowego.

2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oszacowano na podstawie danych NFZ (sprawozdanie NFZ za IV kw. 2017 r.) przy założeniu, że odsetek pacjentów stosujących wnioskowany lek odpowiada obecnej strukturze sprzedaży infliksymabu (preparat Inflectra obecnie stanowi około 41% rynku infliksymabu). Te obliczenia są jedynie przybliżonymi oszacowaniami i nie ukazują liczby pacjentów w podziale na wskazania, nie mniej w opinii autorów niniejszej analizy nie ma to wpływu na wiarygodność i rzetelność niniejszej analizy oraz informatywności całego raportu.

Raport dotyczy wskazania, w którym należy spodziewać się wejścia refundacji innych leków biopodobnych w przypadku zaistnienia dla wnioskowanego leku pozytywnej decyzji

refundacyjnej, z tego powodu bardziej precyzyjne szacunki liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowaną nie wpłyną wiarygodność analizy.

Tab. 5. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Wskaźnik	Liczebność populacji	Źródło
Programy lekowe B.35, B.33, B.36, B.32, B.55, B.47	742	Szacunki własne oparte na danych HFZ (sprawozdanie HFZ za IV kw. 2017 r., DGI)

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

Szacunki liczebności rocznej populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przeprowadzono w oparciu o trzy warianty analizy - najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text] Przyjęcie tej wartości jest arbitralne i wynika z dużej niepewności dotyczącej liczebności pacjentów włączanych do leczenia. Oba wyżej wymienione warianty (minimalny i maksymalny) posiadają mocne podstawy w danych empirycznych (przebieg programu B.32). Duża rozbieżność między szacunkami minimalnym i maksymalnymi wynika m.in. z faktu, że dostępność do leczenia biologicznego w Polsce uległa w ciągu ostatniej dekady znacznej poprawie. Z drugiej strony, w horyzoncie analizy najprawdopodobniej nie należy oczekiwać osiągnięcia dostępności leczenia na obecnym poziomie programu B.32, szczególnie mając na uwadze, że wniosek dotyczy jednej z dwóch substancji czynnych wykorzystywanych obecnie w programie lekowym B.32.

Należy mieć na uwadze, że w dłuższym horyzoncie obserwacji, liczebność populacji docelowej będzie bliższa tej szacowanej w wariantcie maksymalnym. Nie mniej należy podkreślić, że osiągnięcie tej liczebności populacji będzie procesem prawdopodobnie wieloletnim, podobnie jak w obecnie realizowanym programie lekowym B.32. Dla wszystkich wariantów przyjęto założenie, że docelowa liczba leczonych będzie osiągana w sposób liniowy.

Tab. 6. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

Wariant analizy	Liczebność populacji				Źródło
	I rok	II rok	III rok	IV rok	
Najbardziej prawdopodobny	■	■	■	■	[REDACTED]
Minimalny	■	■	■	■	
Maksymalny	■	■	■	■	

W modelu istotną wartością jest liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku (wartości przedstawione w Tab. 6 dotyczą liczby pacjentów, u których dana technologia będzie stosowana, a więc również pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie we wcześniejszych latach). Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie oszacowano w oparciu o funkcję Excel „Szukaj wyniku”, która dopasowuje liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie do liczby pacjentów stosujących leczenie w danym roku - patrz Tab. 7.

Tab. 7. Liczebność nowej populacji.



Wariant analizy	Liczebność populacji				Źródło
	I rok	II rok	III rok	IV rok	
Najbardziej prawdopodobny	■	■	■	■	[REDACTED]
Minimalny	■	■	■	■	
Maksymalny	■	■	■	■	

2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.1.1-2.1.4 zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 8. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

Populacja	Liczebność populacji				Odniesienie do rozdziału i tabeli
	I rok	II rok	III rok	IV rok	
Pacjenci ze wskazaniami określonymi we wniosku	■	■	■	■	[REDACTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■				[REDACTED]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w szpitalu w tym samym wariant najbardziej prawdopodobny	■	■	■	■	[REDACTED]

Proje nr stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu rowym wariant minimalny	■	■	■	■	
Proje nr stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu rowym wariant maksymalny	■	■	■	■	

2.2 Opis modelu

Model analizy wpływu na budżet opiera się na modelu analizy efektywności kosztowej i został zaimplementowany w tym samym skoroszycie Excel. Dokładny opis modelu ekonomicznego przedstawiono w dokumencie dedykowanym analizie ekonomicznej. Arkusze wykorzystywane w analizie wpływu na budżet to:

Wyniki B/A - arkusz z wynikami analizy oraz możliwością zdefiniowania wariantu analizy (najbardziej prawdopodobny, minimalny, maksymalny) i wariantu ceny wnioskowanej technologii (z i bez RSS);

Obliczenia B/A - arkusz obliczeniowy;

Populacja B/A - arkusz z szacunkami populacji docelowej;

Prognoza - arkusz z szacunkiem prognozy liczebności populacji w obecnym programie lekowym B.32.

Jedynym arkuszem, który użytkownik powinien wykorzystywać, jest arkusz *Wyniki B/A*. Przed przystąpieniem do analizy wpływu na budżet należy zresetować ustawienia modelu ekonomicznego (przycisk - „zresetuj ustawienie i dyskontowanie” w arkuszu *Wyniki B/A*).

2.3 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). W związku z nieistotnym współpłaceniem pacjenta (w analizie efektywności kosztowej różnica w kosztach całkowitych w wariantach obliczeń dla perspektywy wspólnej i płatnika publicznego wynosi około 1%) oraz fakt, że wniosek dotyczy finansowania w ramach programu lekowego, nie przeprowadzono dodatkowej analizy kosztów ponoszonych przez pacjenta lub analiz z perspektywy wspólnej - płatnika publicznego i pacjenta.

2.4 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 4-letni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy wynika uwag analityków AOTMiT, którzy podkreślili, że 2-letni horyzont obserwacji jest za krótki do osiągnięcia równowagi na rynku. Mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, horyzont czasowy obejmuje lata 2019-2022.

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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 limitu 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;
- pochodne kwasu 5-aminosalicylowego:
 - mesalazyna;
 - sulfasalazyna;
- leki immunosupresyjne:
 - pochodne tiopuryny:
 - azatiopryna;
 - merkaptopuryna;
 - metotreksat (stosowany doustnie)¹.

Udziały pacjentów przyjmujących poszczególne formy leczenia wyznaczono w oparciu o dane przedstawione w badaniu REACH – patrz Tab. 11.

Tab. 11. Udziały pacjentów przyjmujących poszczególne formy leczenia BSC.

Terapia	ACCENT 1			
	n	N	%	SE ¹
Leiki przeciwnzapalne				
GIS	39	112	34,82%	4,5%
Pochodne kwasu 5-aminosalicylowego	59	112	52,68%	4,7%
Leiki immunosupresyjne				
Analogi puryn	100	112	89,29%	2,9%
Metotreksat	11	112	9,82%	2,8%

¹ W przypadku metotreksatu, w Ch PL preparatów podawanych podskórnie/domięśniowo/dożylnie: Metex, Methofill, Namaxir, pojawia się informacja o braku wystarczającego doświadczenia u dzieci i młodzieży, aby móc zalecić stosowanie MTX w leczeniu chLC. Również w zidentyfikowanym opisie przypadku leczenia pediatrycznych LC w Polsce zastosowano MTX doustny [Wegner 2014]. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej w analizie uwzględniono jedynie doustną formę metotreksatu.

Terapia	ACCENT 1			
	n	k	%	SE ^a

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

^a SE wyliczono korzystając z następującego wzoru: $SE = \sqrt{\frac{k(1-k)}{n}}$, gdzie: k – liczba pacjentów ze zdarzeniami (z Tab. 11), n – liczba pacjentów uwzględnionych w badaniu (N z Tab. 11).

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 leczenie) – szczegółowe informacje przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Dawkowanie preparatów stosowanych w ramach BSC.

Terapia	Dawka przyjęta w analizie		Liczba źródeł i źródło
	BSC w niskich dawkach (odpowiedź na leczenie)	BSC w wysokich dawkach (brak odpowiedzi na leczenie)	
Glikokortykosteroidy – stosowane jedynie w przypadku braku odpowiedzi na leczenie ^a			
prednizolon	█	█	█
metyprednizolon	█	█	█
prednizon	█	█	█
triametazon	█	█	█
dexametazon	█	█	█
budezonid	█	█	█

Terapia	Dawka przyjęta w analizie		Izasadnienie i źródło
	BSC w niskich dawkach (odpowiedź na leczenie)	BSC w wysokich dawkach (brak odpowiedzi na leczenie)	
Folateiny kwasu 5-aminosalicylowego			
mesalazyna			
sulfasalazyna			
Imidazopyryny			
merkaptopuryna			
azatiopryna			
Metotreksat			
metotreksat stosowany doustnie			
<p>ma. – masa ciała.</p>			

W Tab. 13. 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. 13. Podsumowanie kosztów leczenia BSC.

Terapia	Cena za mg z perspektywy HFZ* [PLN]	Cena za mg z perspektywy wspólnej* [PLN]	Dawka [Tab. 12]		Izdatki % poszczególnych substancji, na podstawie sprzedaży z DGL	Izdatki pacjentów przyjmujących poszczególne formy leczenia BSC [Tab. 11]
			BSC w niskich dawkach (odpowiedź na leczenie)	BSC w wysokich dawkach (brak odpowiedzi na leczenie)		
Glukokortykosteroidy						

Terapia	Cena za miążę z perspektywy HFZ* [PLN]	Cena za miążę z perspektywy wspólnej* [PLN]	Dawka [Tab. 12]		Izdatet % poszczególnych substancji, na podstawie sp rzedażczy z DGL	Izdatety pacjentów przyjmujących poszczególne formy leczenia ESC [Tab. 11]
			ESC w niskich dawkach (odpowiedź na leczenie)	ESC w wysokich dawkach (brak odpowiedzi na leczenie)		
prednizolon	████	████		████████████████████	████	████
metyprednizolon	████	████		████████████████████	████	████
prednizon	████	████		████████████████████	████	████
triamayolon	████	████		████████████████████	████	████
deksametazon	████	████		████████████████████	████	████
budezonid	████	████		████████████████████	████	████
Łoatodne kwasu 5-amirosybiowego						
mesalazyne	████	████	████████████████████	████████████████████	████	████
sulfasalazyne	████	████	████████████████████	████████████████████	████	████
Łoatodne tiopuryny						
merkaptopuryne	████	████	████████████████████	████████████████████	████	████
azatiopryne	████	████	████████████████████	████████████████████	████	████
Metotrekat						
metotrekat stosowany doustnie	████	████	████████████████████	████████████████████	████	████
ESC w niskich dawkach (odpowiedź na leczenie)	Łoszt ESC (na ayH), perspektywa HFZ [PHL]					████
	Łoszt ESC (na ayH), perspektywa wspólne [PHL]					████
ESC w wysokich dawkach (brak odpowiedzi na leczenie)	Łoszt ESC (na ayH), perspektywa HFZ [PHL]					████
	Łoszt ESC (na ayH), perspektywa wspólne [PHL]					████

Terapia	Cena za mą z perspektywy NFZ ^a [PLN]	Cena za mą z perspektywy wspólnej ^a [PLN]	Dawka [Tab. 12]		Ilość % poszczególnych substancji, na podstawie sprzedawcy z DGL	Ilości pacjentów przyjmujących poszczególne formy leczenia BSC [Tab. 11]
			BSC w niskich dawkach (odpowiedź na leczenie)	BSC w wysokich dawkach (brak odpowiedzi na leczenie)		

BSC – leczenie wspomagające (a ng. best supportive care); m.a. – masa ciała; SE – błąd standardowy (a ng. standard error).

^a Ceny sta nowią średnią ważoną wg 0 kwietnia NFZ 29.08.2018r.

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 wszystkie leki podawane są doustnie.

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 u dzieci). Procedurze hospitalizacji związanej z wykonaniem programu u dzieci przypisane jest świadczenia 5.08.07.0000002, które wycenione jest na 540,80 PLN – patrz załącznik nr 1k do zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 roku, patrz Tab. 14.

Tab. 14. Koszty podania leczenia.

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Koszt świadczenia [PLN]
hospitalizacja związana z wyłonieniem programu u dzieci	5.08.07.0000002	540,80

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. 15. 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).

2.6 Scenariusze analizy

2.6.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy. W scenariuszu istniejącym założono zatem, że we wnioskowanej populacji nie jest refundowane leczenie biologiczne, a jedynie standardowe postępowanie (zdefiniowane w analizie ekonomicznej jako BSC w niskich lub wysokich dawkach oraz monitorowanie leczenia poza programem lekowym). Ponieważ decyzja o objęciu refundacją nie wpływa na liczebność populacji docelowej, w scenariuszu istniejącym, podobnie jak w scenariuszu nowym przyjęto liczebność tej populacji na poziomie opisanym w rozdziale 2.1.4 (trzy warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny). Dodatkowo, mając na uwadze, że w analizie ekonomicznej parametrem najbardziej różnicującym koszty terapii była masa ciała pacjentów (patrz analiza scenariuszowa AEK Inflectra), co uwzględniono w wariantach scenariusza nowego, oraz mając na uwadze, że masa pacjentów wpływa na koszty standardowego postępowania, w scenariuszu obecnym uwzględniono trzy warianty masy ciała pacjentów (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny).

Tab. 19. Zestawienie założeń scenariusza obecnego analizy.

Zmienna	Wartości	Źródło
Koszty refundowanej technologii o pojedynczej	patrz załączona analiza efektywności kosztowej	[redacted]
Liczebność populacji docelowej (wiążącej do leczenia)	[redacted] [redacted] [redacted]	[redacted]
Masa ciała pacjentów	[redacted] [redacted] [redacted]	[redacted]

2.6.2 Scenariusze nowe

Warianty scenariusza nowego odpowiadają ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy. Podobnie jak w scenariuszu obecnym, założono trzy warianty liczebności populacji docelowej (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), zgodnie z opisem w rozdziale 2.1.4. Dodatkowo, mając na uwadze, że w analizie

ekonomicznej parametrem najbardziej różnicującym koszty terapii [redacted] [redacted] (patrz analiza scenariuszowa AEK Inflectra), [redacted] [redacted] (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny).

Tab. 20. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.

Zmienna testowa	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Wspieranie zmienności
Liczba populacji docelowej	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty refundowanej technologii oporności	[redacted]			[redacted]
Koszty refundowanej technologii oporności	[redacted]			[redacted]
Masa ciała pacjentów	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3 Wyniki

3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku są tożsame z kosztami obliczonymi dla wariantu maksymalnego scenariusza istniejącego (patrz rozdział 3.4).

Koszt refundacji terapii lekiem Inflectra® we wnioskowanym wskazaniu wynosi 0 zł.

3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny

The table content is completely redacted with black bars. It appears to be a table with multiple rows and columns, but no data is visible.

Tab. 21. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego.

Kategoria	Wariant 1				Wariant 2			
	W1.1	W1.2	W1.3	W1.4	W2.1	W2.2	W2.3	W2.4
Wariant 1								
Wariant 2								
Wariant 3								
Wariant 4								
Wariant 5								
Wariant 6								
Wariant 7								
Wariant 8								
Wariant 9								
Wariant 10								
Wariant 11								
Wariant 12								
Wariant 13								
Wariant 14								
Wariant 15								
Wariant 16								
Wariant 17								
Wariant 18								
Wariant 19								
Wariant 20								
Wariant 21								
Wariant 22								
Wariant 23								
Wariant 24								
Wariant 25								
Wariant 26								
Wariant 27								
Wariant 28								
Wariant 29								
Wariant 30								
Wariant 31								
Wariant 32								
Wariant 33								
Wariant 34								
Wariant 35								
Wariant 36								
Wariant 37								
Wariant 38								
Wariant 39								
Wariant 40								
Wariant 41								
Wariant 42								
Wariant 43								
Wariant 44								
Wariant 45								
Wariant 46								
Wariant 47								
Wariant 48								
Wariant 49								
Wariant 50								
Wariant 51								
Wariant 52								
Wariant 53								
Wariant 54								
Wariant 55								
Wariant 56								
Wariant 57								
Wariant 58								
Wariant 59								
Wariant 60								
Wariant 61								
Wariant 62								
Wariant 63								
Wariant 64								
Wariant 65								
Wariant 66								
Wariant 67								
Wariant 68								
Wariant 69								
Wariant 70								
Wariant 71								
Wariant 72								
Wariant 73								
Wariant 74								
Wariant 75								
Wariant 76								
Wariant 77								
Wariant 78								
Wariant 79								
Wariant 80								
Wariant 81								
Wariant 82								
Wariant 83								
Wariant 84								
Wariant 85								
Wariant 86								
Wariant 87								
Wariant 88								
Wariant 89								
Wariant 90								
Wariant 91								
Wariant 92								
Wariant 93								
Wariant 94								
Wariant 95								
Wariant 96								
Wariant 97								
Wariant 98								
Wariant 99								
Wariant 100								

Tab. 23. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego.

Kategoria	Wariant 1				Wariant 2			
	W1.1	W1.2	W1.3	W1.4	W2.1	W2.2	W2.3	W2.4
Wariant 1								
Wariant 2								
Wariant 3								
Wariant 4								
Wariant 5								
Wariant 6								
Wariant 7								
Wariant 8								
Wariant 9								
Wariant 10								
Wariant 11								
Wariant 12								
Wariant 13								
Wariant 14								
Wariant 15								
Wariant 16								
Wariant 17								
Wariant 18								
Wariant 19								
Wariant 20								
Wariant 21								
Wariant 22								
Wariant 23								
Wariant 24								
Wariant 25								
Wariant 26								
Wariant 27								
Wariant 28								
Wariant 29								
Wariant 30								
Wariant 31								
Wariant 32								
Wariant 33								
Wariant 34								
Wariant 35								
Wariant 36								
Wariant 37								
Wariant 38								
Wariant 39								
Wariant 40								
Wariant 41								
Wariant 42								
Wariant 43								
Wariant 44								
Wariant 45								
Wariant 46								
Wariant 47								
Wariant 48								
Wariant 49								
Wariant 50								
Wariant 51								
Wariant 52								
Wariant 53								
Wariant 54								
Wariant 55								
Wariant 56								
Wariant 57								
Wariant 58								
Wariant 59								
Wariant 60								
Wariant 61								
Wariant 62								
Wariant 63								
Wariant 64								
Wariant 65								
Wariant 66								
Wariant 67								
Wariant 68								
Wariant 69								
Wariant 70								
Wariant 71								
Wariant 72								
Wariant 73								
Wariant 74								
Wariant 75								
Wariant 76								
Wariant 77								
Wariant 78								
Wariant 79								
Wariant 80								
Wariant 81								
Wariant 82								
Wariant 83								
Wariant 84								
Wariant 85								
Wariant 86								
Wariant 87								
Wariant 88								
Wariant 89								
Wariant 90								
Wariant 91								
Wariant 92								
Wariant 93								
Wariant 94								
Wariant 95								
Wariant 96								
Wariant 97								
Wariant 98								
Wariant 99								
Wariant 100								

4 Analiza racjonalizacyjna

4.1 Założenia analizy

Analiza racjonalizacyjna przedkładana jest w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji. Analiza ta powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

W zakresie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych, można zidentyfikować następujące rozwiązania.

1. Likwidacja jednej lub więcej grup limitowych:
 - a. wycofanie z listy leków refundowanych ze środków publicznych leków stanowiących grupę limitową;
 - b. wycofanie z listy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego refundowanych ze środków publicznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego stanowiących grupę limitową;
 - c. wycofanie z listy wyrobów medycznych refundowanych ze środków publicznych wyrobów medycznych stanowiących grupę limitową.
 2. Zmiana definicji jednej lub więcej grup limitowych w zakresie:
 - a. redukcji liczby preparatów objętych grupą limitową (wycofanie co najmniej jednego preparatu) skutkującej zmianą leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który stanowi podstawę limitu w danej grupie limitowej na lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny o niższej cenie (w konsekwencji - redukcja limitu detalicznego);
 - b. redukcji liczby preparatów objętych grupą limitową (wycofanie co najmniej jednego preparatu) nieskutkującej zmianą leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej (brak redukcji limitu detalicznego);
 - c. utworzenia nowej grupy limitowej, w skład której weszłyby leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne przyporządkowane w chwili obecnej do co najmniej dwóch odrębnych grup limitowych, skutkujące obniżeniem limitu detalicznego dla co najmniej jednej dotychczasowej grupy limitowej.
 3. Redukcja ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego).
 4. Redukcja ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych niestanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych w sposób, który spowodowałby, że leki, środki spożywcze
-

specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne, których dotyczyłaby redukcja ceny detalicznej, stałyby się podstawą limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego).

5. Zmiana poziomu odpłatności dla pacjenta dla grupy limitowej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych na wyższy w stosunku do obecnie obowiązującego.

Analizując wymienione wyżej warianty można wyszczególnić rozwiązania, w których uwolnienie środków publicznych wiąże się ze wzrostem kosztów po stronie:

- pacjentów,
- podmiotów odpowiedzialnych,
- obu wymienionych wyżej grup.

Do rozwiązań wiążących się ze wzrostem kosztów po stronie pacjentów należą rozwiązania opisane w punktach 1 i 5. Również rozwiązanie opisane w punkcie 2c niesie ze sobą znaczne ryzyko zwiększenia kosztów po stronie pacjenta. Należy podkreślić, że Art. 11, Ust. 11 pkt. 1a, 1b Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych stanowi, że:

Minister właściwy do spraw zdrowia odmawia wydania decyzji, o której mowa w ust. 10 (tj. skrócenie okresu obowiązywania decyzji dot. refundacji - przyp. autorów), jeżeli:

1) jej wydanie spowodowałoby:

- a) istotne ograniczenie dostępności świadczeniobiorców do leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych,*
- b) znaczny wzrost odpłatności lub dopłat świadczeniobiorców (...)*

W związku z powyższym, należy przyjąć, że rozwiązania opisane w punktach 1, 5 oraz 2c, przenoszące bezpośrednio obciążenia na pacjentów są mało prawdopodobne.

Do rozwiązań wiążących się ze wzrostem kosztów po stronie podmiotów odpowiedzialnych należy jedynie rozwiązanie opisane w punkcie 2b, przy czym należy podkreślić, że w tym przypadku również istnieje ryzyko zwiększenia kosztów po stronie pacjenta (np. w przypadku, w którym pacjenci są przywiązani do leku, który został skreślony z listy refundacyjnej).

Pozostałe zaproponowane rozwiązania (pkt. 2a, 3 i 4) prowadzą w konsekwencji do obniżenia limitu w grupie limitowej, przy czym konsekwencje (wzrost kosztów, tj. w tym wypadku redukcja zysków) w założeniu powinny dotyczyć głównie firm farmaceutycznych zakładając, że pacjenci z definicji będą wybierać leki o niższych cenach. W przypadku istnienia innego niż cena mechanizmu wpływającego na preferencje pacjentów, przywiązanie do poszczególnych preparatów, których ceny są wyższe od cen preparatów stanowiących limit w grupie, przy obniżonym limicie będzie skutkowało zwiększeniem kosztów również po stronie pacjenta (dotyczy to szczególnie rozwiązań opisanych w pkt. 2a i 3).

Konkludując, należy stwierdzić, że opracowanie mechanizmu, który spowoduje uwolnienie środków publicznych bez negatywnych konsekwencji dla pacjentów jest stosunkowo trudne. Jedynym mechanizmem, który nie powinien wpływać na wzrost kosztów po stronie pacjentów, jest obniżenie cen wszystkich preparatów refundowanych w obrębie danej grupy

limitowej. Należy przy tym podkreślić, że obniżenie cen wszystkich preparatów może nieproporcjonalnie w stosunku do cen detalicznych niektórych preparatów zmniejszyć limit w stopniu skutkującym wzrostem kosztów po stronie pacjenta.

Mając na uwadze opisane wyżej mechanizmy dot. uwolnienia środków publicznych, należy podkreślić, że z praktycznego punktu widzenia obniżenie ceny preparatu znajdującego się obecnie na liście refundacyjnej bądź usunięcie go z tej listy jest utrudnione ze względu na obowiązujące przepisy ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. W myśl ustawy (art. 33):

1. Minister właściwy do spraw zdrowia uchyla decyzję administracyjną o objęciu refundacją leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, w przypadku:

1) stwierdzenia braku deklarowanej skuteczności terapeutycznej;

2) stwierdzenia ryzyka stosowania niewspółmiernego do efektu terapeutycznego;

3) podważenia wiarygodności i precyzji oszacowań kryteriów, o których mowa w art. 12 pkt 3-10;

4) gdy zobowiązanie, o którym mowa w art. 25 pkt 4, nie zostanie dotrzymane w zakresie dotyczącym zapewnienia ciągłości dostaw lub rocznej wielkości dostaw, i nastąpi niezaspokojenie potrzeb świadczeniobiorców.

Minister Zdrowia podejmuje również decyzję o skróceniu czasu obowiązywania decyzji o refundacji lub zmianie ceny urzędowej w oparciu o wniosek, do którego złożenia uprawniony jest Wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny, przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego, podmiot uprawniony do importu równoległego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne, wytwórca wyrobów medycznych, jego autoryzowany przedstawiciel, dystrybutor albo importer, w rozumieniu ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. Nr 107, poz. 679), a także podmiot działający na rynku spożywczym) - Art. 24 Ustawy:

1. Wnioskodawca może złożyć do ministra właściwego do spraw zdrowia wnioski o:

1) objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;

2) podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją;

3) obniżenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją;

4) ustalenie albo zmianę urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, o którym mowa w art. 6 ust. 1 pkt 4.;

5) skrócenie okresu obowiązywania decyzji, o której mowa w art. 11 ust. 1 albo ust. 6.

W związku z powyższym, wykonanie analizy racjonalizacyjnej pokazującej rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków

publicznych ograniczają przepisy, które warunkują uwolnienie tych środków decyzją wielu podmiotów, na które Wnioskodawca nie ma wpływu.

Kolejnym problemem związanym z wykonaniem analizy racjonalizacyjnej jest ograniczona wielkość rynku, z którego można uwalniać środki publiczne, zarówno w aspekcie całkowitego rynku leków, jak i w aspekcie rynku poszczególnych grup terapeutycznych. W przypadku braku identyfikacji możliwości uwolnienia środków w obrębie rynku dla wskazania, w którym składany jest wniosek refundacyjny, należy zidentyfikować oszczędności w obrębie rynku innych grup terapeutycznych. [Ustawa refundacyjna 2011]

4.2 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów płatnika publicznego związanego z refundacją preparatu infliksymabu (Inflixtra®) w leczeniu dorosłych z umiarkowaną (wynik w skali CDAI 220-300 punktów), 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.

4.3 Metodyka

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

4.4 Wyniki analizy



[Redacted]

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

5 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych infliksymabu (Inflectra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych. [REDACTED]

[REDACTED] 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. Analizę kosztów terapii lekiem Inflectra® przeprowadzono na tle kosztów terapii standardowej.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w horyzoncie 4 kolejnych lat. Liczebność docelowej populacji szacowano w oparciu o liczebność populacji w programie lekowym B.32 oraz udział pacjentów z wynikiem w skali CDAI 31-50 pkt. w całej populacji badania CIMIT. W analizie uwzględniono koszty wnioskowanego leku, technologii opcjonalnych (BSC w niskich i wysokich dawkach), podania leczenia oraz monitorowania leczenia (w programie lekowym i poza programem lekowym). Nie analizowano kosztów leczenia działań niepożądanych, ponieważ analiza kliniczna wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa wnioskowanego leku oraz refundowanych opcji terapeutycznych. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym przedstawiono koszty leczenia docelowej populacji w przypadku braku pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii, oraz scenariusz nowy, pokazujący koszty leczenia docelowej populacji w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii. Zarówno scenariusz nowe, jak i scenariusz obecny przedstawiono w 3 wariantach (najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym), w których różnicowano liczebność populacji objętej leczeniem oraz kluczowe parametry wpływające na koszty, tj. [REDACTED]. Koszty szacowano w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 oraz dane DGL NFZ. W analizie przedstawiono wariant, w którym produkt Inflectra® jest refundowany w grupie 1050.3, blokery TNF - infliksimab w kategorii dostępności refundacyjnej *lek stosowany w ramach programu lekowego*. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Najważniejszym ograniczeniem analizy jest znaczna niepewność co do liczby pacjentów, którzy zostaną objęci leczeniem w horyzoncie analizy. Przy czym większą niewiadomą wydaje się nie tyle liczebność docelowej populacji (szacunki oparte na danych z obecnego programu lekowego B.32 wydają się dość dobrym i wiarygodnym źródłem informacji), a tempo, w jakim docelowa populacja zostanie objęta leczeniem. Wydaje się, że bardziej prawdopodobne jest tempo obserwowane w obecnym programie B.32, przy czym należy zdawać sobie sprawę, że program B.32 był realizowany od 2007/2008 roku i zarówno warunki finansowania służby zdrowia, jak i przede wszystkim ceny leków biologicznych uległy w ciągu tej dekady istotnej zmianie. W wariantcie najbardziej prawdopodobnym przyjęto pośredni wariant tempa wzrostu liczby pacjentów w programie lekowym, nie mniej nie można wykluczyć, że w przypadku istotnego wzrostu nakładów finansowych na refundację leków, możliwym jest również wariant przedstawiony w scenariuszu maksymalnym. Innym ograniczeniem jest oparcie analizy na modelowanych danych klinicznych, które mogą odbiegać od rzeczywistych warunków leczenia. Nie mniej, w analizie uwzględniono również skrajne warianty, które w największym stopniu wpływały na koszty leczenia (wariant minimalny i maksymalny), co w pewnym stopniu adresuje niepewność tych szacunków. Wreszcie ostatnim ograniczeniem wydaje się dość teoretyczne założenie, że jedynym lekiem refundowanym w danym wskazaniu będzie Inflectra®. Oczywistym jest, że dostępność leków biopodobnych oraz innych leków biologicznych możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu wpłynie w przyszłości (być może w horyzoncie niniejszej analizy) na podział rynku między różne produkty. Warto jednak podkreślić, że dostępność innych produktów refundowanych we wnioskowanym wskazaniu wpłynie z całą pewnością na redukcję kosztów refundacji, stąd przyjęte w analizie założenie, mimo że mało prawdopodobne, jest założeniem konserwatywnym, tj. pokazującym górne wartości szacowanych wydatków refundacyjnych we wnioskowanym wskazaniu.

6 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń

Nie zidentyfikowano żadnego istotnego wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla omawianej technologii na aspekty etyczne, społeczne, prawne a także organizację udzielania świadczeń.

7 Wnioski

Analiza wykazała, że pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Inflectra® w leczeniu pacjentów pediatrycznych z [REDAKTOWANO] chorobą Leśniowskiego-Crohna wiązać się będzie najprawdopodobniej ze wzrostem wydatków refundacyjnych po stronie NFZ. Należy jednocześnie wskazać, że decyzja refundacyjna wpłynie na zwiększenie dostępności leczenia zgodnego z aktualnymi wytycznymi klinicznymi. [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]. Dodatkowo, należy przewidywać, że koszty związane z pozytywną decyzją refundacyjną w przyszłości ulegną redukcji, co jest związane z wprowadzaniem nowych produktów biopodobnych oraz obserwowaną w związku z tym redukcją realnych kosztów refundacji leków biologicznych.

Spis rysunków

Rys. 1. Prognoza liczebności pacjentów pediatrycznych w programie B.32. 12

Spis tabel

Tab. 1. Epidemiologia chLC w Polsce.	10
Tab. 2. Liczba hospitalizacji z powodu chLC w 2017 roku wg statystyk JGP.	10
Tab. 3. Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.	11
Tab. 4. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.	12
Tab. 5. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.	13
Tab. 6. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.	14
Tab. 7. Liczebność nowej populacji.	14
Tab. 8. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.	14
.....	16
.....	17
Tab. 11. Udziały pacjentów przyjmujących poszczególne formy leczenia BSC.	18
Tab. 12. Dawkowanie preparatów stosowanych w ramach BSC.	19
Tab. 13. Podsumowanie kosztów leczenia BSC.	20
Tab. 14. Koszty podania leczenia.	22
Tab. 15. Koszty monitorowania leczenia w programie lekowym.	23
Tab. 16. Koszty monitorowania leczenia poza programem lekowym.	23
Tab. 17. Koszty hospitalizacji chirurgicznych oraz zachowawczych.	24
Tab. 18. Ostateczne koszty hospitalizacji.	24
Tab. 19. Zestawienie założeń scenariusza obecnego analizy.	25
Tab. 20. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.	26
Tab. 21. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego.	28
Tab. 22. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego.	30
Tab. 23. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego.	32
.....	37
.....	37
.....	39

Bibliografia

- ACCENT I** Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002 May 4;359(9317):1541-9.
- ABK Inflectra** Infliksymab (Inflectra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dośrodków. Analiza ekonomiczna. HealthQuest 2017.
- Ahuja 2010** Ahuja V, Tandon RK. Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences. *J Dig Dis*. 2010;11:134-147.
- AOTM 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- APD Inflectra** Infliksymab (Inflectra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dośrodków. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest 2018.
- Benchimol 2011** Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):423-39.
- Biosimilar Development** <https://www.biosimilardevelopment.com/doc/the-european-biosimilars-landscape-what-to-expect-in-the-year-ahead-0001>
- Burisch 2013** Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL, ECCO -EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013;7(4):322-37.
- ChPL Inflectra** http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf [25.09.2015].
- CIMIT** Kierkuś J, Iwańczak B, Wegner A, Dadałski M, Grzybowska-Chlebowczyk U, Łazowska I, Maślana J, Toporowska-Kowalska E, Czaja-Bulska G, Mierzwka G, Korczowski B, Czekwianianc E, Żabka A, Szymańska E, Krzesiek E, Więcek S, Ślędek M. Monotherapy with infliximab versus combination therapy in the maintenance of clinical remission in children with moderate to severe Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 May;60(5):580-5.
- Clark 2003** Clark W, Raftery J, Song F, Barton P, Cummins C, Fry-Smith A, et al. Systematic review and economic evaluation of the effectiveness of infliximab for the treatment of Crohn's disease. *Health Technol Assess* 2003;7(3).
- DGL** http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl_7104.html
- Fonager 1997** 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.
- GUS 2018** Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym (stan w dniu 31.12.2016 r.) http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stand-w-dniu-31-12-2016-r-6_21.html, dostęp online: 2017.09.13.
- Hovde 2012** Hovde Ø, Moum BA. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: Results from observational studies. *World J Gastroenterol*. 2012;18(15):1723-1731.
- Hyams 1996** Hyams JS. Crohn's disease in children. *Pediatr. Clin. North Am.*, 1996, 43, 255-277.

Ignys 2006	Ignys I, Klincewicz B. Manifestacje kliniczne choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci. Opis przypadków. <i>Nowiny Lekarskie</i> 2006, 75, 3, 302-306.
Iwańczak 2002	Iwańczak F, Krzesiek E, Iwańczak B. Epidemiologia wrzodzącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci z województwa dolnośląskiego i opolskiego. <i>Ped. Prakt.</i> , 2002, 10, 198 (abstr.)
Kappelman 2007	Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, Finkelstein JA. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2007 Dec;5(12):1424-9.
Karolewska-Bochenek 2009	Karolewska-Bochenek K, Lazońska-Przeorek I, Albrecht P, Grzybowska K, Ryeko J, Szamotulska K, Radzikowski A, Landowski P, Krzesiek E, Ignys I, Fyderek K, Czerwionka-Szaflarska M, Jarocka-Cyrta E. Epidemiology of inflammatory bowel disease among children in Poland. A prospective, population-based, 2-year study, 2002-2004. <i>Digestion.</i> 2009;79(2):121-9.
Lakatos 2006	Lakatos L, Lakatos PL. Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe? <i>Postgrad Med J.</i> 2006 May;82(967):332-7.
Lapidus 2006	Lapidus A. Crohn's disease in Stockholm County during 1990-2001: an epidemiological update. <i>World J Gastroenterol.</i> 2006;12:75-81.
Loftus 2004	Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. <i>Gastroenterology.</i> 2004;126(6):1504-17.
Loftus 1998	Loftus EV, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. <i>Gastroenterology.</i> 1998;114:1161-1168.
Mullard 2012	Mullard A. Can next-generation antibodies offset biosimilar competition? <i>Nature Reviews Drug Discovery</i> 11, 426-428 (June 2012).
Munkholm 1987	Munkholm P, Langholtz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. <i>Scand J Gastroenterol</i> 1995;30:699-706.
Rejestr chLC	http://www.chorobacrohna.pl , dostęp online: 2017.09.19.
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
Shivananda 1996	Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). <i>Gut.</i> 1996;39:690-7.
Szczeklik 2016	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2016. <i>Medycyna Praktyczna</i> , 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. <i>N Engl J Med.</i> 1997 Oct 9;337(15):1029-35.
Thia 2008	Thia KT, Loftus EV, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2008;103:3167-3182.

**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)

**Wiercinska-
Drapalo 2005**

Wiercinska-Drapalo A, Jaroszewicz J, Flisiak R, Prokopowicz D. Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in North-Eastern Poland. *World J Gastroenterol.* 2005 May 7;11(17):2630-3.