



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

Analiza ekonomiczna

Warszawa, wrzesień 2018

Autorzy

[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

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

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Wprowadzenie	8
1.1 Cel analizy	8
1.2 Komparatory	8
1.3 Populacja	9
1.4 Typ analizy ekonomicznej	11
1.5 Perspektywa	11
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	11
1.7 Cena przedmiotowej technologii	12
1.8 [redacted]	13
1.9 Ustalanie ceny progowej	13
2 Metodyka analizy	14
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	23
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	35
2.5.4 Koszty hospitalizacji i zabiegów chirurgicznych	36
2.6 Zestawienie parametrów	38
2.7 Zakres analizy wrażliwości	38
2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości	38
2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	42
2.8 Walidacja modelu	43
3 Wyniki	45
3.1 [redacted]	45
3.2 [redacted]	45
3.3 [redacted]	46
3.4 [redacted]	53
3.5 [redacted]	54

■ [REDACTED]	54
■ [REDACTED]	56
■ [REDACTED]	63
4 Ograniczenia	65
5 Dyskusja	68
6 Wnioski końcowe	70
Aneks 1. Przegląd wartości użyteczności	71
Metodyka przeglądu	71
Wyniki przeglądu	73
Omówienie włączonych badań	80
Wnioski	82
Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych	83
Metodyka przeglądu	83
Wyniki przeglądu	86
Omówienie włączonych badań i wnioski	87
Wnioski	89
Aneks 3. Zestawienie parametrów	90
Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel	93
Spis rysunków	96
Spis tabel	97
Bibliografia	99

Wykaz skrótów i akronimów

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

Streszczenie

Cel

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 dzieci z chLC i wynikiem w skali CDAI ≥ 51 punktów (refundacja w ramach programu B.32.).

Metody

[REDAKTOWANE]

Porównano koszty i konsekwencje leczenia preparatem Inflectra® (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, [REDAKTOWANE], co prowadzi do ograniczenia leczenia wyłącznie do leczenia wspomagającego.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, co wynika ze wskazania, w jakim lek jest refundowany tj. wpływu chLC na jakość życia pacjentów. 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. W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań, które umożliwiłyby bezpośrednie bądź pośrednie porównania infliksymabu względem BSC. Jednak biorąc pod uwagę wyniki uzyskane w populacji dojrzałych pacjentów z chLC (badanie ACCENT 1), w przypadku którego wykazano wyższość stosowania schematu IFX+BSC względem terapii z zastosowaniem samego BSC, w przypadku populacji pediatrycznej również należy spodziewać się podobnych efektów, co również uzasadnia przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów.

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. W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań, które umożliwiłyby bezpośrednie bądź pośrednie porównanie infliksymabu względem BSC, stosowanych w populacji dzieci. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia BSC, przyjęto dane raportowane w badaniach dla dorosłych pacjentów z chLC tj. badanie ACCENT 1 oraz badanie Targan 1997. W modelu zidentyfikowanym w trakcie przeglądu analiz ekonomicznych, w którym oceniano populację pediatrycznych pacjentów z chLC, w zakresie skuteczności leczenia BSC również przyjęto dane z badań Targan 1997 oraz ACCENT 1. Natomiast prawdopodobieństwa braku odpowiedzi na leczenie w przypadku pacjentów stosujących infliksymab opracowano na podstawie danych raportowanych w zidentyfikowanych badaniach dla populacji pediatrycznej tj. CIMIT, REACH, Kierkuś 2012. W przypadku badań wymienionych powyżej (REACH, CIMIT, Kierkuś 2012), kryterium włączenia pacjentów stanowił m. in. wynik w skali PCDAI od 30 [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE], dlatego też dane raportowane w powyższych badaniach uznano za reprezentatywne dla wnioskowanej populacji pacjentów (ponadto w toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z [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.

[Redacted text block]

Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podsumowanie

[Redacted text block]



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 dzieci z chLC i wynikiem w skali CDAI ≥ 51 punktów (refundacja w ramach programu B.32.).

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceńodawcę 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]

[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 stosowanego w populacji pediatrycznych pacjentów z chLC [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-aminosalicylowego;
- 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 pediatrycznych 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 [redacted] (co odpowiada w przybliżeniu wiekowi populacji z badań RCT uwzględnionych w celu wyznaczenia parametrów klinicznych modelu, tj. badania CIMIT [Kierkuś 2015], REACH [Hyams 2007], Kierkuś 2012 [Kierkuś 2012] i Ruemmele 2009¹ [Ruemmele 2009]). W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny zestaw wartości, który wyznaczono na podstawie zakresu zmienności przedstawionego w zidentyfikowanych RCT – patrz Tab. 1. W przypadku wszystkich powyżej wymienionych badań, kryterium włączenia pacjentów stanowiła choroba w stadium umiarkowanym do ciężkiego tj. wynik w skali PCDAI od 30 punktów [redacted]

- w przypadku badania CIMIT średni wynik w skali PCDAI w przypadku grupy pacjentów stosujących IFX + BSC wynosił 49,22 (SD=13,28) punktów;
- w przypadku badania REACH średni wynik w skali PCDAI dla wszystkich pacjentów uwzględnionych w badaniu wynosił 41,2 (SD=8,3) punktów;
- w przypadku badania Kierkuś 2012 średni wynik w skali PCDAI dla wszystkich pacjentów uwzględnionych w badaniu wynosił 51,8 (SD=10,9) punktów.

W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, dane raportowane w zidentyfikowanych badaniach 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 REACH [Hyams 2007] i Ruemmele 2009 [Ruemmele 2009], w przypadku pozostałych badań w danych demograficznych nie

¹ Do badania Ruemmele 2009 włączano pacjentów z chLC w stadium umiarkowanym do ciężkiego, przy czym jako kryterium kwalifikacji stosowano skalę HBI (*Harvey-Bradshaw Index*), a nie skalę PCDAI, tak w jak w pozostałych badaniach. Wejściowy wynik w skali HBI wyniósł 7,6 (SD=3,5) punktów. Zgodnie z interpretacją wyników w skali HBI, wynik w skali ≥ 7 oznacza umiarkowaną do ciężkiej chLC [Reigada 2015], zatem charakterystyka pacjentów uwzględnionych w badaniu Ruemmele 2009 była zbliżona do wnioskowanej populacji.

raportowano masy ciała pacjentów). 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 [ata]			
CIMIT	99	14,54	2,61
REACH	112	13,3	2,50
Kierkuś 2012*	66	14,06	3,59
Ruemmele 2009	40	13,9	2,20
Mediana SD			2,56
Analiza podstawowa			
Analiza wrażliwości	Minimalna		■
	Maksymalna		■
Masa ciała [kg]			
REACH	112	43,8	14,60
Ruemmele 2009	40	42,3	10,30
Mediana SD			12,45
Analiza podstawowa			
Analiza wrażliwości	Minimalna		■
	Maksymalna		■

* W przypadku badania Kierkuś 2012 zidentyfikowano dwie publikacje, tj. publikację opisującą wyniki z fazy indukcji oraz publikację opisującą wyniki z fazy podtrzymania. W zakresie danych demograficznych w tabeli powyżej przedstawiono dane raportowane dla pacjentów rozpoczynających badanie Kierkuś 2012 tj. dane z publikacji opisującej fazę indukcji. BSC – leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

W toku opracowywania danych epidemiologicznych [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 częstotliwością 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 zidentyfikowanych badaniach klinicznych – patrz Tab. 2. Dane dotyczące rozkładu płci wykorzystano w celu wyznaczenia ryzyka zgonu.

Tab. 2. Stosunek płci.

Badanie	N	Mężczyźni [%]	Kobiety [%]
CIMIT	99	63%	37%
REACH	112	59%	41%
Kierkuś 2012	66	44%	56%

Badanie	N	Mężczyźni [%]	Kobiety [%]
Ruemmele 2009	40	55%	45%

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].

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań, które umożliwiłyby bezpośrednie bądź pośrednie porównania infliksymabu względem BSC [AK Inflectra]. Jednak biorąc pod uwagę wyniki uzyskane w populacji dorosłych pacjentów z chLC (badanie ACCENT 1 [Hanauer 2002]), w przypadku którego wykazano wyższość stosowania schematu IFX + BSC względem terapii z zastosowaniem samego BSC, w przypadku populacji pediatrycznej również należy spodziewać się podobnych efektów, co również uzasadnia przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów.

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

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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.9 Ustalanie ceny progowej

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (Inflectra®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto), tj. : 134 514 PLN/QALY.

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

[REDACTED]

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: CIMIT, REACH, Kierkuś 2012 (dane dla fazy indukcji i podtrzymania w przypadku terapii infliksymabem) oraz badania ACCENT 1 i Targan 1997 (dane dla terapii BSC). W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano wartości użyteczności opracowanych dla pediatrycznych pacjentów z chLC. W dwóch zidentyfikowanych modelach dla populacji pediatrycznej tj. Dretzke 2011 i Puneekar 2010, autorzy wykorzystali wartości użyteczności opracowane dla populacji dorosłych pacjentów. W analizowanym modelu przyjęto podobne podejście tj. w zakresie użyteczności wykorzystano własne wartości (wyznaczone w oparciu o dane z badania ACCENT 1 – badanie przeprowadzono w populacji dorosłych pacjentów 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, [REDAKOWANE]

[REDAKOWANE] Program lekowy B.32. umożliwia ponowne włączenie chorych do programu bez konieczności powtórnej kwalifikacji, co potencjalnie uzasadnia wydłużenie horyzontu analizy. Ze względu na brak danych dotyczących odsetka pacjentów, u których występuje zaostrzenie po leczeniu infliksymabem i którzy mogliby zostać ponownie włączeni do programu, 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 przerywania leczenia. Pacjenci stosujący infliksymab, po wystąpieniu AE prowadzących do przerywania 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 przerywania 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 przerywania leczenia przechodzą na BSC w niskich dawkach, natomiast pacjenci, którzy stosują niskie dawki BSC pozostają przy dotychczasowej terapii. W modelu uwzględniono tygodniowe prawdopodobieństwo przerywania leczenia z powodu wystąpienia AE. Dodatkowo pacjenci stosujący infliksymab + 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 naliczano dodatkowych kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją leków, ponieważ jak przedstawiono w badaniu REACH analizowane zdarzenia mają niespecyficzny charakter, najczęściej niewymagający stosowania jakichkolwiek interwencji, a jedynie obserwacji np. zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, pocenie się). 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:

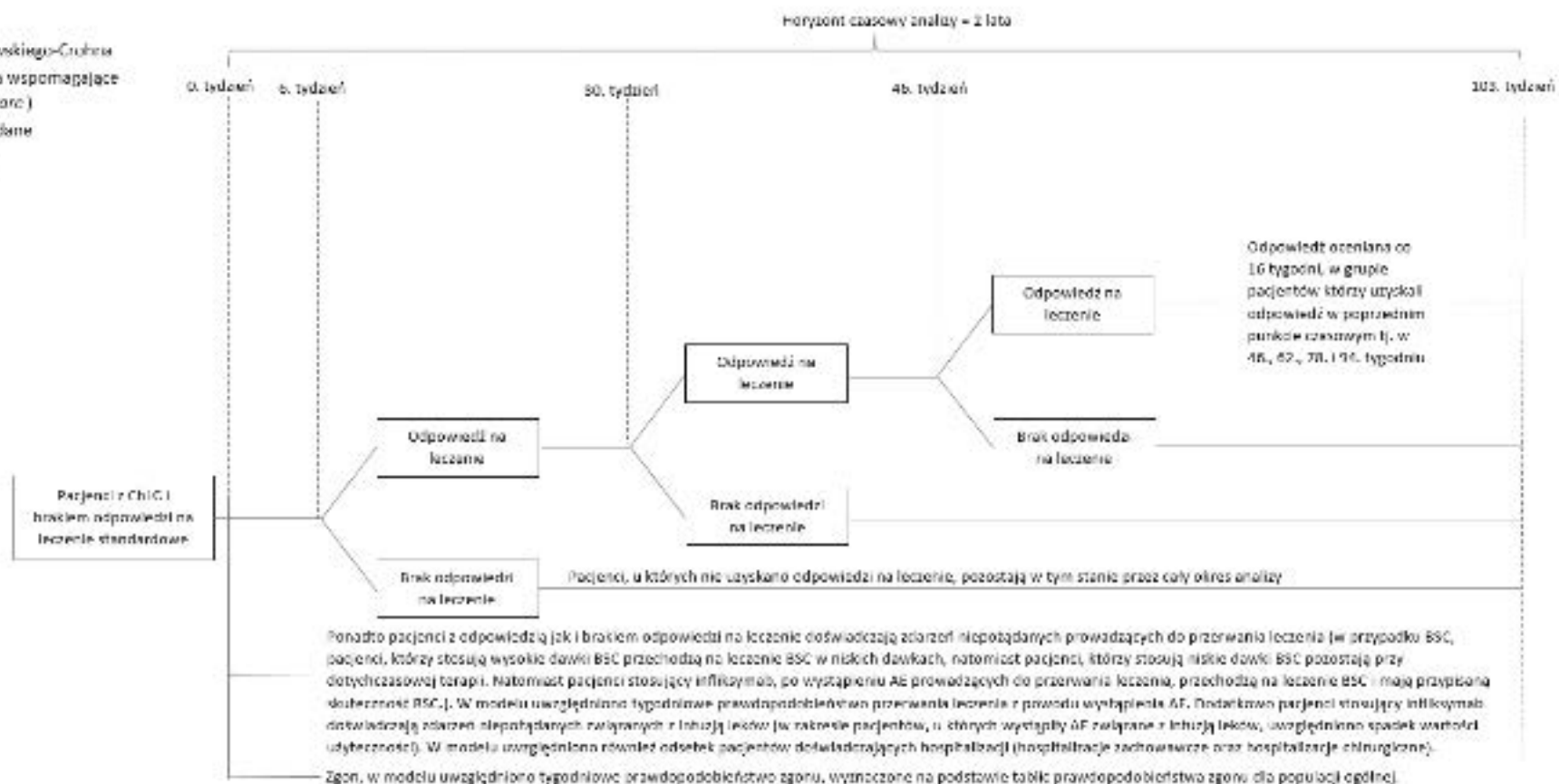
- pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie pozostają w tym stanie do końca analizy, nie mają możliwości powrotu do stanu: odpowiedź na leczenie;
- w przypadku BSC pacjenci, którzy mają odpowiedź na leczenie otrzymują BSC w niskich dawkach, natomiast pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie stosują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

Schemat modelu przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1. Schemat modelu.

Skróty

CHC - choroba Leśniowskiego-Grohena
 BSC - najlepsze leczenie wspomagające
 (ang. best supportive care)
 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).

Jak wspomniano w rozdziale 1.4, w toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań, które umożliwiłyby bezpośrednie bądź pośrednie porównania infliksymabu względem BSC [AK Inflectra], stosowanych w populacji dzieci. W modelu zidentyfikowanym w trakcie przeglądu analiz ekonomicznych [Punekar 2010], w którym oceniano populację pediatrycznych pacjentów z chLC, w zakresie skuteczności leczenia BSC przyjęto dane z badań Targan 1997 oraz ACCENT 1, które zostały przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów (w przypadku modelu Dretzke 2011 również wykorzystano dane zidentyfikowane dla populacji dorosłych pacjentów – badanie ACCENT 1). W ramach niniejszej analizy zastosowano adekwatne podejście tj. prawdopodobieństwa braku odpowiedzi na leczenie w przypadku pacjentów stosujących infliksymab opracowano na podstawie danych raportowanych w zidentyfikowanych badaniach dla populacji pediatrycznej tj. CIMIT, REACH, Kierkuś 2012² (analizowano punkt końcowy zdefiniowany jako zmniejszenie PCDAI o co najmniej 15 punktów oraz PCDAI niższe niż 30 punktów), natomiast w przypadku BSC wykorzystano dane raportowane w badaniach ACCENT 1 oraz Targan 1997 (analizowano punkt końcowy zdefiniowany jako zmniejszenie CDAI o co najmniej 70 punktów – zgodnie z definicją odpowiedzi w programie lekowym B.32).

W przypadku fazy indukcji, w zakresie prawdopodobieństwa braku odpowiedzi dla terapii infliksymabem + BSC wykorzystano dane z badań: CIMIT, REACH, Kierkuś 2012. Natomiast w przypadku oceny fazy podtrzymania dane z badania REACH, ponieważ w pozostałych badaniach dla fazy podtrzymania nie raportowano odpowiedzi na leczenie

patrz Tab. 4.

Tab. 4. Odpowiedź na leczenie w badaniach dla infliksymabu – badania przeprowadzone w populacji pediatrycznych pacjentów

Badanie	Tydzień	Infliksymab		
		n	N	%
Faza indukcji				

² W zakresie parametrów klinicznych nie uwzględniono badanie Ruummele 2009, ponieważ w tym badaniu jako jedynym autorzy do oceny aktywności chLC wykorzystali skalę HBI, a nie skalę PCDAI.

Badanie	Tydzień	Inflixymab		
		n	N	%
CIMIT	10.	84	99	85%
REACH	10.	99	112	88%
Kie rkuś 2012	10.	48	66	73%
Faza podtrzymania				
REACH	30.	38	52*	73%
	54.	33	52*	63%

* Pacjenci uwzględnieni w ramieniu, w którym infliksymab dawko wany był co 8 tygodni.

Jak wspomniano powyżej, w przypadku BSC prawdopodobieństwo braku odpowiedzi oszacowano na podstawie danych z badań Targan 1997 oraz ACCENT 1. Badanie Targan 1997 jest badaniem z krótkim horyzontem czasowym (12 tygodni), natomiast badanie ACCENT 1 jest badaniem z dłuższym horyzontem czasowym (54 tygodnie), w których analizowano m.in. grupę pacjentów stosujących samo BSC. W badaniu ACCENT 1 na początku wszyscy pacjenci otrzymali pojedynczą dawkę infliksymabu, dopiero w 2. tygodniu nastąpiła randomizacja pacjentów do poszczególnych grup tj. infliksymab + BSC vs samo 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. W Tab. 5 podsumowano wyniki raportowane w badaniu ACCENT 1 oraz Targan 1997.

Tab. 5. Odpowiedź na leczenie w badaniach dla BSC – badania przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów.

Badanie	Tydzień	Inflixymab		
		n	N	%
Targan 1997	2.	4	25	16%
	4.	4	25	16%
	12.	3	25	12%
ACCENT 1	30.	30	110	27%
	54.	17	110	15%

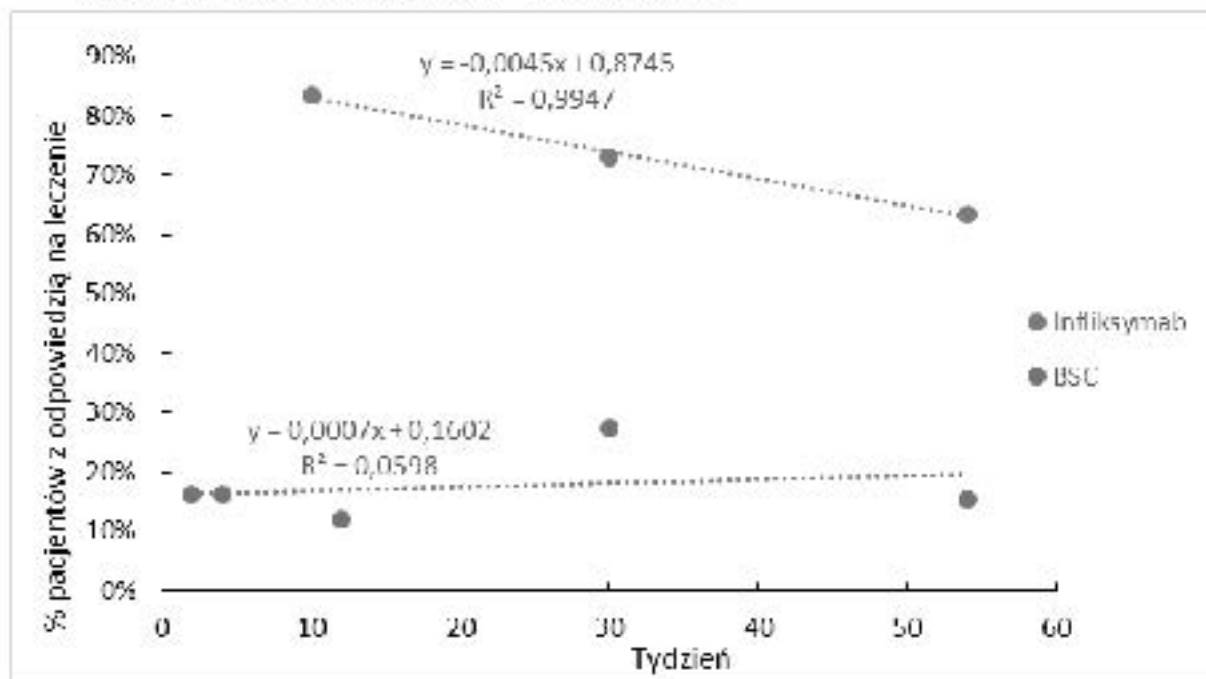
BSC – leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*).

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 badaniach klinicznych zidentyfikowanych dla populacji pediatrycznej ocena fazy indukcji w populacji dzieci przeprowadzana była w 10. tygodniu. We wnioskowanym programie lekowym, pojawia się zapis odnośnie oceny fazy indukcji co najmniej dwa tygodnie po podaniu trzeciej dawki IFX. We wnioskowanym programie lekowym również pojawił się zapis odnośnie braku zasadności dalszego leczenia infliksymabem dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 10 tygodni leczenia. Zgodnie z informacjami zamieszczonymi powyżej, w modelu uwzględniono ocenę fazy indukcji w 6. tygodniu.

Przyjęto, że ocena fazy indukcji w 6. tygodniu odpowiada wynikom uzyskanym w 10. tygodniu leczenia. W przypadku fazy podtrzymania, zarówno w badaniu REACH jak i badaniu ACCENT 1, wyniki pomiaru odpowiedzi na leczenie raportowano dla 30. oraz 54. 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. 2, w celu ekstrapolacji danych wykorzystano regresję liniową. Wartości wykorzystane do przeprowadzenia ekstrapolacji oraz wartości uzyskane w wyniku ekstrapolacji przedstawiono w Tab. 6.

Rys. 2. Odpowiedź na leczenie – dane z badań.



Tab. 6. Ekstrapolacja danych – odpowiedź na leczenie.

Tydzień	Odpowiedź na leczenie – infliksymab	Odpowiedź na leczenie – BSC
Wartości wykorzystane do przeprowadzenia (dane z badań klinicznych)		
2.	-	16%
4.	-	16%
10.	83%*	-
12.	-	12%
30.	73%	27%
54.	63%	15%

Tydzień	Odpowiedź na leczenie – infliksymab	Odpowiedź na leczenie – BSC

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. 2) pacjenci, którzy uzyskują odpowiedź na początku leczenia, utrzymują ją przez cały czas trwania terapii, dlatego też w modelu przyjęto,

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:

$$\beta(k + 1, n - k + 1) \quad (2)$$

gdzie: k – liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie; n – całkowita liczba pacjentów; k + 1 = parametr α ; n - k = parametr β .

W ramach analizy PSA wygenerowano 1000 alternatywnych wartości prawdopodobieństwa braku odpowiedzi. W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości testowano zakres wyznaczony [0,000000; 0,000000]. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu „Zmienność pra. klin.”, w załączonym modelu ekonomicznym (Excel). W Tab. 7 podsumowano wartości prawdopodobieństwa braku odpowiedzi wykorzystane w ramach niniejszej analizy.

Tab. 7. Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi.

2.3.1.2 Hospitalizacje i zabiegi chirurgiczne

W zakresie skuteczności leczenia, w modelu uwzględniono również prawdopodobieństwo hospitalizacji pacjentów. W przypadku badań zidentyfikowanych dla populacji pediatrycznej nie dysponowano danymi odnośnie częstości hospitalizacji pacjentów leczonych infliksymabem jak i pacjentów leczonych BSC. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, prawdopodobieństwo hospitalizacji oszacowano na podstawie danych raportowanych w badaniach zidentyfikowanych dla populacji dorosłych 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. 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. 8 podsumowano wartości prawdopodobieństwa hospitalizacji, w tym hospitalizacji chirurgicznej.

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

Terapia	Dane z badania ACCENT 1			Prawdopodobieństwo hospitalizacji, w tym hospitalizacji chirurgicznej (tygodniowo)		
	n (liczba hospitalizacji)	N*	%	Podstawowa	Min	Max
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 wnioskowego 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 REACH w przypadku infliksymabu oraz ACCENT 1 w przypadku BSC.

Zarówno w badaniu REACH jak i ACCENT 1, odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, raportowano dla horyzontu 54 tygodni. W modelu uwzględniono 7-dniowe cykle, dlatego też na potrzeby niniejszej analizy oszacowano tygodniowe prawdopodobieństwo przerywania leczenia z powodu wystąpienia AE.

Prawdopodobieństwo przerywania 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 prawdopodobieństwa przerywania leczenia z powodu wystąpienia AE.

Tab. 9. Prawdopodobieństwo przerywania leczenia z powodu wystąpienia AE.

Terapia	Dane z badania REACH/ACCENT 1			Prawdopodobieństwo przerywania leczenia z powodu wystąpienia AE (tygodniowo)		
	n	N	%	Podstawowa	Min	Max
Infliksymab*	8	62	13%	■	■	■
BSC	5	188	3%	■	■	■

* W przypadku badania REACH w zakresie analizy bezpieczeństwa uwzględniono grupę pacjentów, którzy po fazie indukcji zostali losowo przydzieleni do grupy IFX stosowanego co 8 tygodni tj. 53 pacjentów oraz grupę pacjentów, którzy po fazie indukcji nie zostali losowo przydzieleni do żadnej z grup terapeutycznych z powodu braku odpowiedzi na leczenie IFX tj. 9 pacjentów. 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. Prawdopodobieństwo wystąpienia AE związanych z infuzją leków oszacowano na podstawie badania REACH. W badaniu REACH za AE związane z infuzją leku przyjęto jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, które wystąpiło podczas lub w ciągu 1 godziny po wlewie. AE związane z infuzją leku obejmowały: zaczerwienienie, infiltracja miejsca iniekcji, duszności, pocenie się, pokrzywka, ból w okolicy klatki piersiowej, wymioty, niedociśnienie i parestezje.

Prawdopodobieństwo wystąpienia AE związanych z infuzją leków uwzględniono jedynie w przypadku grupy pacjentów stosującej infliksymab. Leki uwzględnione w ramach BSC podawane są doustnie. W badaniu REACH, odsetek pacjentów doświadczających AE związanych z infuzją leku, raportowano dla horyzontu 54 tygodni. W modelu uwzględniono 7-dniowe cykle, dlatego też na potrzeby niniejszej analizy oszacowano tygodniowe prawdopodobieństwo wystąpienia AE związanych z infuzją infliksymabu.

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 REACH			Prawdopodobieństwo wystąpienia AE związanych z infuzją (tygodniowo)		
	n	N	%	Podstawowa	Mín	Max
infliksymab*	10	62	13%			

* W przypadku badania REACH w zakresie analizy bezpieczeństwa uwzględniono grupę pacjentów, którzy po fazie indukcji zostali losowo przydzieleni do grupy IFX stosowanego co 8 tygodni tj. 53 pacjentów oraz grupę pacjentów, którzy po fazie indukcji nie zostali losowo przydzieleni do żadnej z grup terapeutycznych z powodu braku odpowiedzi na leczenie IFX tj. 9 pacjentów. 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]. Wnioskowaną populację stanowią pacjenci z chLC

dlatego też w modelu uwzględniono ryzyko zgonu występujące w populacji ogólnej. Powyższe ryzyko oszacowano na podstawie tablic zamieszczonych na stronie Głównego Urzędu Statystycznego [GUS 2016] oraz danych odnośnie stosunku obu płci w badaniach CLIMIT, REACH, Kierkuś 2012 i Ruemmele 2009 (patrz rozdz. 1.3).

2.4 Użyteczności

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano wartości użyteczności opracowanych dla pediatrycznych pacjentów z chLC. W obu zidentyfikowanych modelach dla populacji pediatrycznej tj. Dretzke 2011 i Puneekar 2010, autorzy wykorzystali wartości użyteczności opracowane dla populacji dorosłych pacjentów. W analizowanym modelu przyjęto podobne podejście tj. w zakresie użyteczności wykorzystano dane opracowane dla populacji

dorostych pacjentów. W toku przeszukiwania bazy PubMed (patrz aneks 1), w przypadku populacji dorosłych pacjentów, wszystkie zidentyfikowane wartości użyteczności dotyczyły populacji pacjentów z chLC w stadium umiarkowanym do ciężkiego ([REDACTED]). W celu oszacowania wartości użyteczności dla populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną chLC ([REDACTED]), 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.

W ramach niniejszej analizy, wartości CDAI dla braku odpowiedzi na leczenie, w powyższym algorytmie przyjęto na podstawie danych z badania ACCENT 1 (badanie, na podstawie którego oszacowano parametry kliniczne modelu dla BSC). Do badania ACCENT 1 włączano pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej, czynną postacią chLC (wynik w skali CDAI 220-450).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

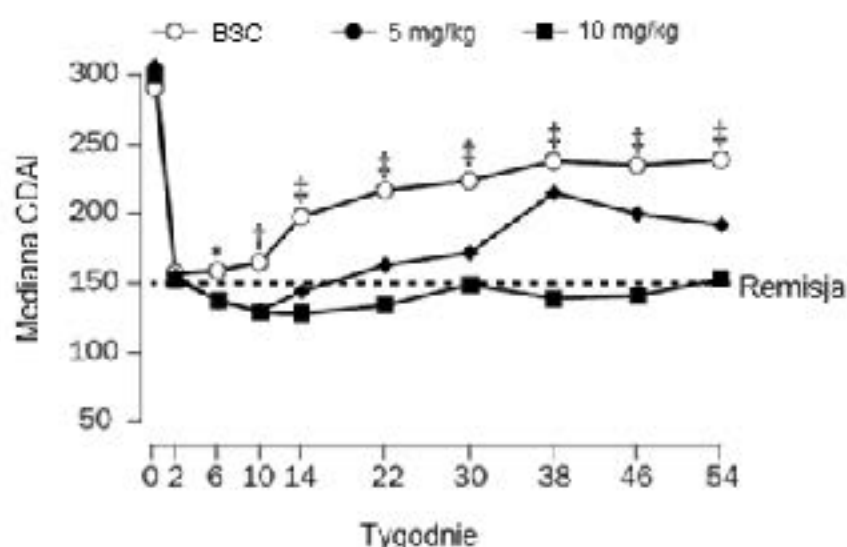
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rys. 3. 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. [REDACTED]

[REDACTED] Dekrement użyteczności z publikacji Beusterien 2009 dotyczył wystąpienia reakcji skórnych. Jak przedstawiono w rozdziale 2.3.2.2, w badaniu REACH jako zdarzenia niepożądane związane z infuzją leków podano między innymi: zaczerwienieni i pokrzywkę, które można zał iczyć do reakcji skórnych [REDACTED]

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. [REDACTED]

W Tab. 11 podsumowano wartości użyteczności wykorzystane w analizie.

Tab. 11. Wartości użyteczności.

Stan zdrowia	Wartości użyteczności			Zmienność (SD/SE)
	Podstawowa	Mín	Max	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*).

W modelu przyjęto, że pacjenci do czasu pierwszej kontroli w 6. tygodniu (zarówno pacjenci z ramienia infliksymabu jak i pacjenci z ramienia BSC) pozostają w stanie braku odpowiedzi na leczenie.

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]	[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;
 - o pochodne kwasu 5-aminosalicylowego:
 - mesalazyna;
 - sulfasalazyna;
- leki immunosupresyjne:
 - o pochodne tiopuryny:
 - azatiopryna;
 - merkaptopuryny;

- o metotreksat (stosowany doustnie)³.

Udziały pacjentów przyjmujących poszczególne formy leczenia wyznaczono w oparciu o dane przedstawione w badaniu REACH – patrz Tab. 14.

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

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

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

* 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 leczenie) – szczegółowe informacje przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Dawkowanie preparatów stosowanych w ramach BSC.

Terapia	Dawka przyjęta w analizie		Uzasadnienie 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*			

³ 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	Dawka przyjęta w analizie		Uzasadnienie i źródło
	BSC w niskich dawkach (odpowiedź na leczenie)	BSC w wysokich dawkach (brak odpowiedzi na leczenie)	
prednizolon	█	█	█
metyprednizolon	█	█	█
prednizon	█	█	█
triamcynolon	█	█	█
deksametazon	█	█	█
budezonid	█	█	█
Pochodne kwasu 5-aminosalicylowego			
mesalazyna	█	█	█

Terapia	Dawka przyjęta w analizie		Uzasadnienie i źródło
	BSC w niskich dawkach (odpowiedź na leczenie)	BSC w wysokich dawkach (brak odpowiedzi na leczenie)	
sulfasalazyna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pochodne tiopuryny			
merkaptopuryna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
azatiopryna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Meto treksat			
meto treksat stosowany doustnie	[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.

Terapia	Cena za mg z perspektywy HFZ* [PLN]	Cena za mg z perspektywy wspólnej* [PLN]	Dawka [Tab. 15]		Ilość % poszczególnych substancji, na podstawie sprzedaży z DGL	Ilość % pacjentów przyjmujących poszczególne formy leczenia BSC [Tab. 14]
			BSC w niskich dawkach (odpowiedź na leczenie)	BSC w wysokich dawkach (brak odpowiedzi na leczenie)		
Glukokortykosteroidy						
prednizolon	0,1055	0,1375				
metyprednizolon	0,0447	0,0726				
prednizon	0,0446	0,0624				
triamayolon	0,1856	0,2633				
deksametazon	0,5902	1,1059				
budezonid	1,3049	1,3168				
Łożodre kwasu 5-aminosalicylowego						
mesalazyna	0,0014	0,0017				
sulfasalazyna	0,0011	0,0012				
Łożodre tiopuryny						
merkaptopuryna	0,0165	0,0186				
azatiopryna	0,0106	0,0120				
Metotreksat						
metotreksat stosowany doustnie	0,0846	0,0857				
BSC w niskich dawkach (odpowiedź na leczenie)	Ilość BSC (na cykl), perspektywa HFZ [PHL]					
	Ilość BSC (na cykl), perspektywa wspólna [PHL]					

Terapia	Cena za mą z perspektywy NFZ* [PLN]	Cena za mą z perspektywy wspólnej* [PLN]	Dawka [Tab. 15]		I datet % poszczególnych substancji, na podstawie sprzedawcy z DGL	I datety pacjentów przyjmujących poszczególne formy leczenia BSC [Tab. 14]
			BSC w niskich dawkach (odpowiedź na leczenie)	BSC w wysokich dawkach (brak odpowiedzi na leczenie)		
BSC w wysokich dawkach (brak odpowiedzi na leczenie)	koszt BSC (na cykl), perspektywa NFZ [PHL]					■
	koszt BSC (na cykl), perspektywa wspólna [PHL]					■

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

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. 17.

Tab. 17. Koszty podania leczenia.

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Koszt świadczenia [PLN]
hospitalizacja związana z wykonaniem 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. 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 a dalimumabem 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. Zgodnie z uzyskanymi informacjami, a także kierując się założeniem, iż u pacjentów leczonych poza programem konieczne jest wykonywanie tych samych badań, jakie są objęte monitorowaniem w ramach programu lekowego, przyjęto, że na każde trzymiesięczne leczenie poza programem pacjentom należy przypisać jedno świadczenie specjalistyczne 2-go typu (W12).

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. Przy uwzględnieniu częstotliwości monitorowania leczenia poza programem lekowym [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] – patrz Tab. 19.

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	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

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. oraz P11 – Poważne choroby żołądkowo-jelitowe i metaboliczne. W przypadku wszystkich powyżej wymienionych grup przyjęto liczbę hospitalizacji raportowaną dla osób <18 roku życia. 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. W przypadku hospitalizacji chirurgicznych średnia wartość hospitalizacji w 2017 roku wyniosła 6 649,29 PLN, natomiast w przypadku hospitalizacji zachowawczych: 3 556,06 PLN – patrz Tab. 20.

Tab. 20. Koszty hospitalizacji chirurgicznych oraz zachowawczych.

Nazwa i kod grupy JGP	Liczba hospitalizacji u osób <18 roku życia*	Wartość hospitalizacji [PLN]	Wartość hospitalizacji przyjęta w modelu [PLN]
Hospitalizacje chirurgiczne			
F51 – kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	5	8 274,00 PLN	6 649,29 PLN
F52 – duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	51	6 490,00 PLN	
Hospitalizacje zachowawcze			
P11 – Poważne choroby żołądkowo-jelitowe i metaboliczne	7758	2 868,00 PLN	3 556,06 PLN
F58 F – choroby zapalne jelit <66r.ż.	6933	4 326,00 PLN	

* Bez hospitalizacji w grupie <1 roku życia, do programu włączani są pacjenci w wieku od 6 lat.

Oszacowane powyżej wartości hospitalizacji przemnożono przez odsetki pacjentów doświadczających danego typu hospitalizacji.

– informacje raportowane w badaniu ACCENT 1, w którym oceniano dorosłych pacjentów z chLC. Na podstawie informacji przedstawionych w publikacji Rutgers 2004 oszacowano,

są to hospitalizacje chirurgiczne (w powyższej publikacji raportowano punkt końcowy dotyczący liczby pacjentów, u których wykonano zabiegi w obrębie jamy brzusznej. Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto, że 1 pacjent z zabiegiem odpowiada jednej hospitalizacji).

– patrz Tab. 21.

Tab. 21. Ostateczne koszty hospitalizacji.

Interwencja	n	N	%
Hospitalizacje ogółem			
IFX			
BSC			
IFX			
BSC			
IFX			
BSC			

Interwencja	n	N	%
-------------	---	---	---

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

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 obarczone 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.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	Dyskontowanie	5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	koszty: 0% efekty zdrowotne: 0%	Zakres zmienności zgodny z Wytycznymi AOTMiT 2016, rozdział 1.6.
B1	Wiek	[redacted]	[redacted]	[redacted]
B2			[redacted]	
C1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C2			[redacted]	
D1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
D2				
E1				
E2			<p>Wartości maksymalne IFX: 0,48% BSC: 0,12%</p>	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
F1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
F2			Wartości maksymalne IFX: 0,60%	
G1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
G2			[REDACTED]	
G3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
G3			[REDACTED]	
H1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
H2	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); BSC – leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); ch LC – choroba Leśniowskiego-Crohna; IFX – infliksymab.

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.

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 na poziomie infliksymabu oraz nieuwzględnienia w przypadku infliksymabu odsetka pacjentów z AE związanymi z infuzją, uzyskano brak różnic w zakresie QALY (zarówno po stronie infliksymabu (infliksymab + BSC), jak i po stronie samego BSC, uzyskano QALY w wysokości 1,30).

2.8.1.2 Walidacja ze wewnątrz

Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych (tj. badań, w których oceniano by populację pediatrycznych pacjentów

– wszystkie badania obserwacyjne zidentyfikowane w analizie klinicznej

[AK Inflectra] dotyczyły szerszej populacji) umożliwiającą przeprowadzenie walidacji zewnętrznej wykorzystanego w niniejszej analizie modelu. Podsumowując, w przypadku badania stanowiącego kontynuację badania REACH [Hyams 2011] (3-letnia obserwacja), nie raportowano odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie. W przypadku badania Szymańska 2016, analizowano wyniki dla krótkiego horyzontu tj. 10 tygodni, w przypadku badania Szymańska 2015 oceniano jedynie bezpieczeństwo, natomiast w przypadku badania Kim 2011, podobnie jak w kontynuacji badania REACH nie raportowano odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie. Jedynie w badaniu De Bie 2011 raportowano skumulowane prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na infliksymab w długim horyzoncie czasu tj. 5 lat. Analiza Kaplana-Meiera wykazała, że skumulowane prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na infliksymab u pacjentów, którzy początkowo wymagali powtórnych wlewności, wynosiło odpowiednio 13%, 40% i 50% po 1, 3 i 5 latach. W analizowanym modelu po roku (54 tygodniach) 10% pacjentów traci odpowiedź na leczenie, natomiast po 2 latach (94 tygodniach) 38% pacjentów traci odpowiedź, zatem są to wartości zbliżone do danych raportowanych w badaniu De Bie 2011.

2.8.1.3 Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, nie zidentyfikowano żadnego modelu, w którym oceniano infliksymab stosowany w populacji pediatrycznych pacjentów z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna [REDACTED]. Oba zidentyfikowane modele [Dretzke 2011, Punekar 2010], dotyczyły szerszej populacji pacjentów tj. pacjentów z chLC w stadium od umiarkowanym do ciężkiego. W przypadku obu modeli, ze względu na brak adekwatnych danych dla populacji pediatrycznej, wykorzystano dane raportowane dla dorosłych pacjentów z chLC. W przypadku modelu Punekar 2010, podobnie jak w przypadku niniejszej analizy, dane odnośnie skuteczności leczenia infliksymabem oraz BSC opracowano na podstawie badania REACH (badanie zidentyfikowane dla pediatrycznej populacji) oraz badań Targan 1997 i ACCENT 1 (badanie zidentyfikowane dla dorosłych pacjentów). W przypadku obu zidentyfikowanych modeli, w zakresie wartości użyteczności wykorzystano dane raportowane w badaniach przeprowadzonych w populacji dorosłych pacjentów z chLC – adekwatne podejście zastosowano w analizowanym modelu. W modelu Dretzke 2011, podobnie jak w niniejszej analizie 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. W przypadku modelu Punekar 2010 przyjęto 5-letni horyzont czasowy.

[REDACTED]

[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, tj. populacji pediatrycznych pacjentów [REDACTED], czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna [REDACTED]

[REDACTED] Infliksymab jest obecnie refundowany u pacjentów z chLC z wynikiem w skali CDAI >50 pkt. Subpopulacja pacjentów [REDACTED] nie została uwzględniona w żadnym badaniu klinicznym, a także nie została wyodrębniona w żadnych wytycznych klinicznych. Dane wejściowe do modelu opracowano w głównej mierze na podstawie wyników badań CIMIT, REACH, Kierkuś 2012 i Ruemmele 2009. W przypadku wszystkich powyżej wymienionych badań, kryterium włączenia pacjentów stanowiła choroba w stadium umiarkowanym do ciężkiego tj. wynik w skali PCDAI od 30 punktów ([REDACTED])

- o w przypadku badania CIMIT średni wynik w skali PCDAI w przypadku grupy pacjentów stosujących IFX + BSC wynosił 49,22 (SD=13,28) punktów;
- o w przypadku badania REACH średni wynik w skali PCDAI dla wszystkich pacjentów uwzględnionych w badaniu wynosił 41,2 (SD=8,3) punktów;
- o w przypadku badania Kierkuś 2012 średni wynik w skali PCDAI dla wszystkich pacjentów uwzględnionych w badaniu wynosił 51,8 (SD=10,9) punktów.

W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, dane raportowane w zidentyfikowanych badaniach należy uznać za reprezentatywne dla wnioskowanej populacji pacjentów.

- W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnych badań RCT, w których porównywano by infliksymab względem BSC, stosowanych w populacji pediatrycznych pacjentów z chLC. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia BSC, przyjęto dane raportowane w badaniach dla dorosłych pacjentów z chLC tj. badanie ACCENT 1 oraz badanie Targan 1997. W modelu zidentyfikowanym w trakcie przeglądu analiz ekonomicznych [Punekar 2010], w którym oceniano populację pediatrycznych pacjentów z chLC, w zakresie skuteczności leczenia BSC również przyjęto dane z badań Targan 1997 oraz ACCENT 1, które zostały przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów (w przypadku modelu Dretzke 2011 także wykorzystano dane zidentyfikowane dla populacji dorosłych pacjentów – badanie ACCENT 1).

- W badaniach klinicznych zidentyfikowanych dla populacji pediatrycznej ocena fazy indukcji w populacji dzieci przeprowadzana była w 10. tygodniu. We wnioskowanym programie lekowym, pojawia się zapis odnośnie oceny fazy indukcji co najmniej dwa tygodnie po podaniu trzeciej dawki IFX. We wnioskowanym programie lekowym również pojawił się zapis odnośnie braku zasadności dalszego leczenia infliksymabem dzieci i młodzieży, które nie zareagowały w ciągu pierwszych 10 tygodni leczenia. W modelu uwzględniono ocenę fazy indukcji po 6. tygodniach leczenia. Ze względu na dostępność danych przyjęto, że ocena fazy indukcji w 6. tygodniu odpowiada wynikom uzyskanym w 10. tygodniu leczenia.
- 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, [REDACTED].

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. Zarówno horyzont czasowy badania REACH jak i badania ACCENT 1 wynosi 54 tygodnie, natomiast [REDACTED]. 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), [REDACTED].

- W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano wartości użyteczności opracowanych dla pediatrycznych pacjentów z chLC. W obu zidentyfikowanych modelach dla populacji pediatrycznej tj. Dretzke 2011 i Punekar 2010, autorzy wykorzystali wartości użyteczności opracowane dla populacji dorosłych pacjentów. W analizowanym modelu przyjęto podobne podejście tj. w zakresie użyteczności wykorzystano dane opracowane dla populacji dorosłych pacjentów. W toku przeszukiwania bazy, w przypadku populacji dorosłych pacjentów, wszystkie zidentyfikowane wartości użyteczności dotyczyły populacji pacjentów z chLC w stadium umiarkowanym do ciężkiego ([REDACTED]). W celu oszacowania wartości użyteczności dla populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną chLC ([REDACTED]), dokonano samodzielnego oszacowania tych wartości, z wykorzystaniem algorytmu przedstawionego 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 (badanie przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów). W badaniu REACH jako zdarzenia niepożądane związane z infuzją leków podano między innymi: zaczerwienieni i pokrzywkę, 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

W niniejszej analizie poddano ocenie ekonomiczną zasadność [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 29.08.2019), Inflectra® jest obecnie refundowana m.in. w grupie pediatrycznych pacjentów z chLC i wynikiem w skali PCDAI >50 punktów (refundacja w ramach programu B.32.). [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Infliksymab jest obecnie refundowany u pacjentów z chLC z wynikiem w skali PCDAI >50 pkt. [REDAKTOWANE]

W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego modelu, w którym oceniano infliksymab stosowany w populacji pediatrycznych [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Oba zidentyfikowane modele [Dretzke 2011, Punekar 2010], dotyczyły szerszej populacji pacjentów tj. pacjentów z chLC w stadium od umiarkowanego do ciężkiego. W przypadku obu modeli, ze względu na brak adekwatnych danych dla populacji pediatrycznej, wykorzystano dane raportowane dla dorosłych pacjentów z chLC, podobne podejście przyjęto również w ramach niniejszej analizy. W przypadku obu zidentyfikowanych modeli, leczenie infliksymabem pediatrycznych pacjentów z chLC było droższe od leczenia BSC, ale wiązało się z przyrostem QALY (wyjątek stanowi porównanie terapii indukcyjnej infliksymabem względem BSC w modelu Dretzke 2011, w przypadku którego terapia indukcyjna infliksymabem okazała się tańsza i bardziej skuteczna względem BSC). [REDAKTOWANE]

[REDACTED]

[REDACTED]

6 Wnioski końcowe



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 dzieci z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (poszukiwano zwłaszcza badań, w których raportowano wartości użyteczności dla populacji pacjentów ██████████);
- 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.

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) – populacja pediatryczna, 09.08.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Crohn Disease [MeSH Terms]	36 068
#2	Crohn Disease [Text Word]	37 248
#3	Crohn's Enteritis [Text Word]	14
#4	Regional Enteritis [Text Word]	873
#5	Crohn's Disease [Text Word]	37 683
#6	Crohns Disease [Text Word]	183
#7	Inflammatory Bowel Disease 1 [Text Word]	36
#8	Enteritis, Granulomatous [Text Word]	323
#9	Granulomatous Enteritis [Text Word]	164
#10	Enteritis, Regional [Text Word]	2
#11	Ileocolitis [Text Word]	409
#12	Colitis, Granulomatous [Text Word]	2
#13	Granulomatous Colitis [Text Word]	349

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#14	Ileitis, Terminal [Text Word]	676
#15	Terminal Ileitis [Text Word]	401
#16	Ileitis, Regional [Text Word]	985
#17	Regional Ileitides [Text Word]	0
#18	Regional Ileitis [Text Word]	278
#19	Crohn* [Text Word]	50 892
#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	51 569
#21	Child [MeSH Terms]	1 781 573
#22	Adolescent [MeSH Terms]	1 877 647
#23	Children [Text Word]	937 564
#24	Pediatric [Text Word]	254 752
#25	#21 OR #22 OR #23 OR #24	3 086 301
#26	Euroqol [Text Word]	4 289
#27	EQ-5D [Text Word]	6 169
#28	#26 OR #27	8 134
#29	#20 AND #25 AND #28	16

Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań dla dekrementu użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 09.08.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Injection Site Reaction [MeSH Terms]	32
#2	Injection Site Reaction* [Text Word]	1 665
#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	1 838
#9	utilit* [Text Word]	177 265
#10	disutilit* [Text Word]	376
#11	#9 OR #10	177 437
#12	#8 AND #11	21

W toku przeszukiwania bazy danych PubMed nie zidentyfikowano żadnych badań, w których oceniano by wartości użyteczności w pediatrycznej populacji z chLC (patrz informacje zamieszczone poniżej). Zidentyfikowano tylko jedną analizę ekonomiczną, w której autorzy w zakresie wartości użyteczności dla populacji dzieci wykorzystali wartości oszacowane dla dorosłych pacjentów. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach

niniejszej analizie przeprowadzono również przegląd wartości użyteczności dla ogólnej populacji pacjentów z chLC – bez ograniczeń w zakresie wieku analizowanych pacjentów. Pozostałe kryteria wyszukiwania przyjęto adekwatnie jak dla populacji dzieci. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 36

Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań użyteczności dla stanów „odpowiedź na leczenie” oraz „brak odpowiedzi na leczenie” (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed) – ogólna populacja pacjentów z chLC, 09.08.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Crohn Disease [MeSH Terms]	36 068
#2	Crohn Disease [Text Word]	37 248
#3	Crohn's Enteritis [Text Word]	14
#4	Regional Enteritis [Text Word]	873
#5	Crohn's Disease [Text Word]	37 683
#6	Crohns Disease [Text Word]	183
#7	Inflammatory Bowel Disease 1 [Text Word]	36
#8	Enteritis, Granulomatous [Text Word]	323
#9	Granulomatous Enteritis [Text Word]	164
#10	Enteritis, Regional [Text Word]	2
#11	Ileocolitis [Text Word]	409
#12	Colitis, Granulomatous [Text Word]	2
#13	Granulomatous Colitis [Text Word]	349
#14	Ileitis, Terminal [Text Word]	676
#15	Terminal Ileitis [Text Word]	401
#16	Ileitis, Regional [Text Word]	985
#17	Regional Ileitides [Text Word]	0
#18	Regional Ileitis [Text Word]	278
#19	Crohn* [Text Word]	50 892
#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	51 569
#21	Euroqol [Text Word]	4 289
#22	EQ-5D [Text Word]	6 169
#23	#21 OR #22	8 134
#24	#20 AND #23	45

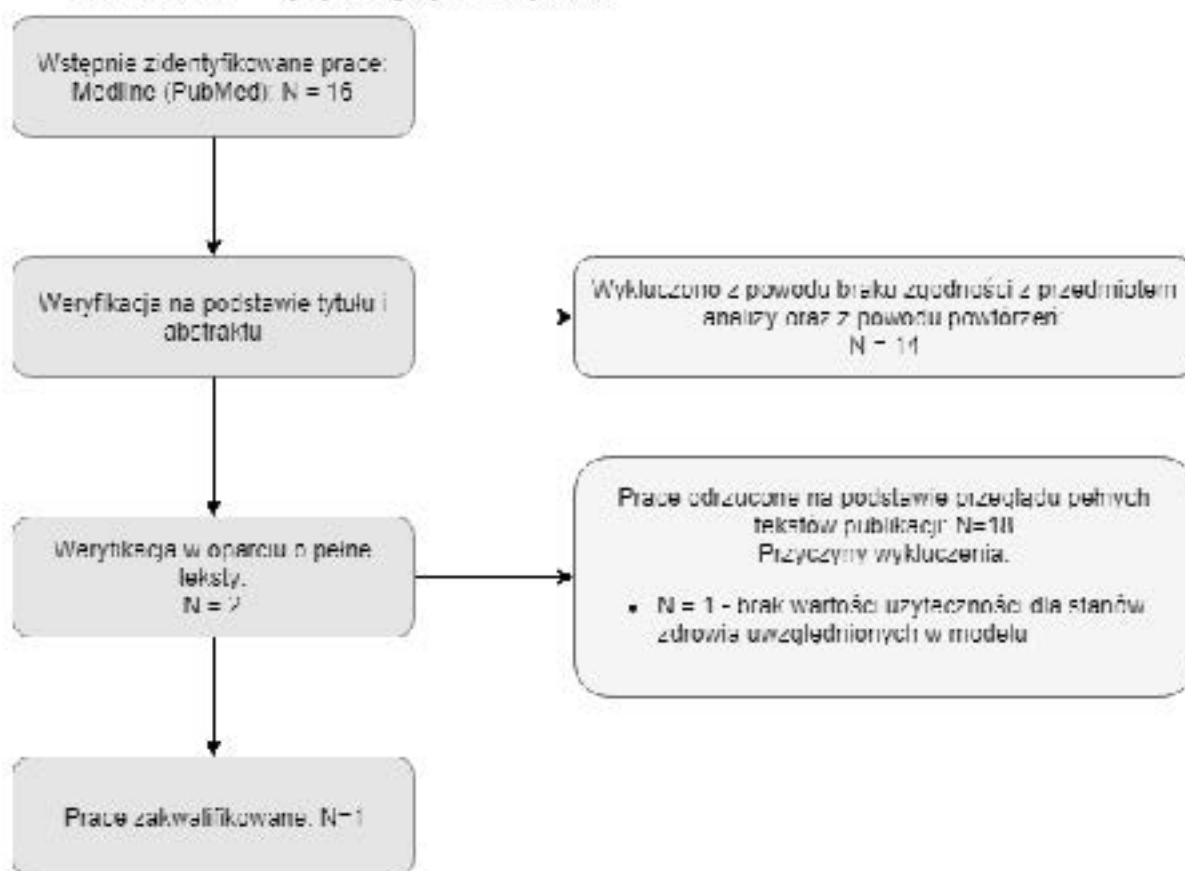
Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████. W toku przeszukiwań baz danych 16 (w przypadku populacji dzieci), 45 (w przypadku populacji ogólnej) oraz 21 (w przypadku przeglądu dotyczącego dekrementu użyteczności dla AE związanych z infuzją) artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem

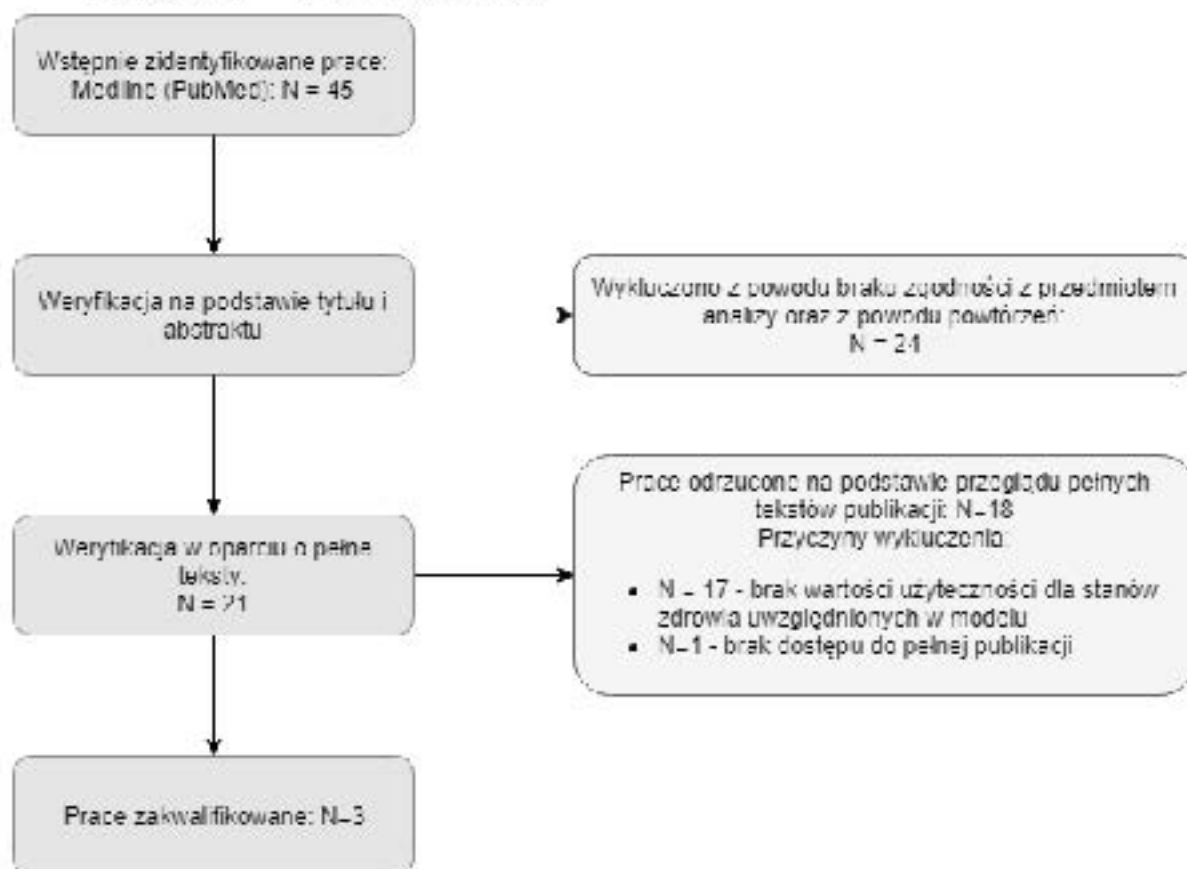
zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Podsumowując, do analizy włączono 5 badań (1 badanie zidentyfikowane w trakcie przeglądu abstraktów dla populacji pediatrycznej, 3 badania zidentyfikowane w trakcie przeglądu abstraktów dla populacji ogólnej 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. 12., Rys. 13, oraz Rys. 14.

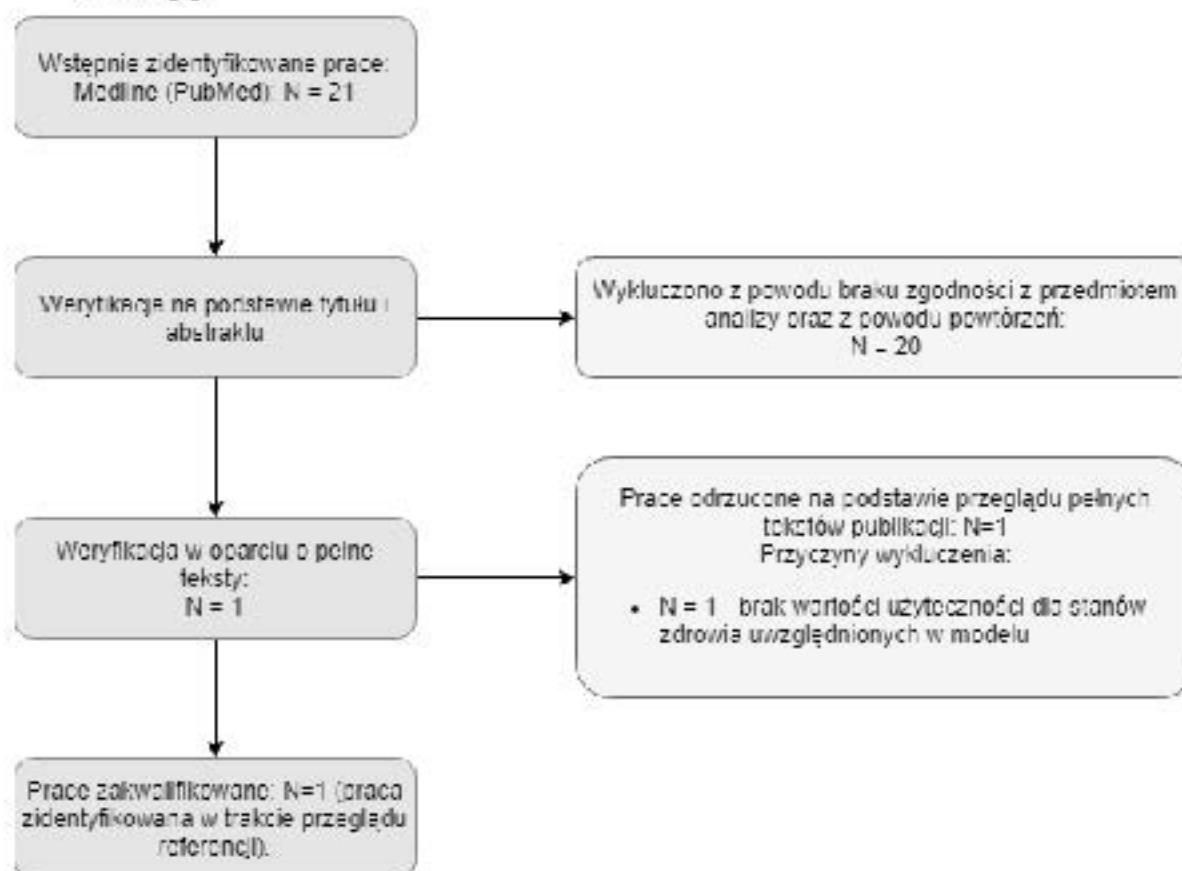
Rys. 12. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności dla stanu „odpowiedź na leczenie” i „brak odpowiedzi na leczenie” – populacja pediatryczna.



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



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



W Tab. 37, oraz Tab. 38, zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych wartości użyteczności.

Tab. 37. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja
Przegląd wartości użyteczności dla stanu „odpowiedź na leczenie” i „brak odpowiedzi na leczenie” – populacja pediatryczna	
Punekar 2010	Punekar YS1, Sunderland T, Hawkins N, Lindsay J. Cost-effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for pediatric Crohn's disease. <i>Value Health</i> . 2010 Mar-Apr;13(2):188-95.
Przegląd wartości użyteczności dla stanu „odpowiedź na leczenie” i „brak odpowiedzi na leczenie” – populacja ogólna	
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. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2009 Aug;30(3):265-74.

Kod badania	Publikacja
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.
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. 38. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Przegląd wartości użyteczności dla stanu „odpowiedź na leczenie” i „brak odpowiedzi na leczenie” – populacja pediatryczna		
Engelmann 2015	Engelmann G, Erhard D, Petersen M, Parzer P, Schlarb AA, Resch F, Brunner R, Hoffmann GF, Lenhartz H, Richterich A. Health-related quality of life in adolescents with inflammatory bowel disease depends on disease activity and psychiatric comorbidity. <i>Child Psychiatry Hum Dev</i> . 2015 Apr;46(2):300-7.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.
Przegląd wartości użyteczności dla stanu „odpowiedź na leczenie” i „brak odpowiedzi na leczenie” – populacja ogólna		
Alrubaiy 2015	Alrubaiy 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 IBD-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.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
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.
Casellas 2005a	Casellas F, Arenas JJ, Baudet JS, Fábregas S, García N, Gelabert J, Medina C, Ochotena I, Pajo 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.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
König 2002	König HH, Ullshöfer 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.
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 Coba C, Aguilar MD, Lázaro P, García-Sánchez V, Hernández M, Barrio J, de Francisco R, Fernández LI, Bameiro-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.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
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. Eur J Health Econ. 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 danych PubMed nie zidentyfikowano żadnych badań, w których oceniano by wartości użyteczności w pediatrycznej populacji z chLC. Zidentyfikowano tylko jedno opracowanie wtórne – analizę ekonomiczną [Punekar 2010], w której autorzy w zakresie wartości użyteczności dla populacji dzieci wykorzystali wartości oszacowane dla dorosłych pacjentów. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy przeprowadzono również przegląd wartości użyteczności dla ogólnej populacji pacjentów z chLC.

W przypadku populacji ogólnej, w toku przeszukiwania bazy PubMed zidentyfikowano dwa badania [Bodger 2009, Lindsay 2008], w których raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia zidentyfikowanych w modelu, przy czym w żadnym z badań nie raportowano wartości użyteczności dla populacji pacjentów z wynikiem w skali CDAl: 220-300. 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 CDAl 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. 39. podsumowano wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.

Tab. 39. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Przegląd wartości użyteczności dla stanu „odpowiedź na leczenie” i „brak odpowiedzi na leczenie” – populacja pediatryczna		
Punekar 2010	Analiza ekonomiczna, w której oceniano efektywność kosztową infliksymabu stosowanego w populacji dzieci z umiarkowaną do ciężkiej, czynną postacią chLC. W modelu Bodger 2009 autorzy wykorzystali wartości użyteczności raportowane w badaniach dla doleżających pacjentów tj. w abstrakcie Wöehl 2007 oraz badaniu Casellas 2005a (badanie wykluczone z niniejszej analizy, ze względu na brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu).	Większość stanów zdrowia uwzględnionych w modelu Punekar 2010 nie pokrywała się ze stanami zdrowia przyjętymi w analizowanym modelu. W modelu Punekar 2010 uwzględniono stan zdrowia: choroba aktywna - brak odpowiedzi na leczenie. W przypadku tego stanu autorzy założyli użyteczność na poziomie użyteczności zdrowia opracowanej dla stanu aktywna choroba (HBI > 3) tj. 0,55.
Przegląd wartości użyteczności dla stanu „odpowiedź na leczenie” i „brak odpowiedzi na leczenie” – populacja ogólna		
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.
Przegląd wartości dekrementu użyteczności dla zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją		

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Rafia 2014	Publikacja, w której autorzy oceniali vedolizumab stosowany w populacji pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej chLC. W modelu omawianym w powyższej publikacji, autorzy wykorzystali 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 wzięło 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*; HBI – *Harvey Bradshaw 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, w którym raportowano by wartości użyteczności dla pediatrycznych pacjentów z wynikiem z ChLC. W jedynym zidentyfikowanym modelu dla populacji pediatrycznej tj. Punekar 2010, autorzy wykorzystali wartości użyteczności opracowane dla populacji dorosłych pacjentów. W analizowanym modelu przyjęto podobne podejście tj. w zakresie użyteczności wykorzystano dane opracowane dla populacji dorosłych pacjentów. W toku przeszukiwania bazy PubMed, w przypadku populacji dorosłych pacjentów, wszystkie zidentyfikowane wartości użyteczności dotyczyły populacji pacjentów z chLC w stadium umiarkowanym do ciężkiego ([REDACTED]). W celu oszacowania wartości użyteczności dla populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną chLC ([REDACTED]), 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 pediatrycznych 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.

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. 40. i Tab. 41.

Tab. 40. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 09.08.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Crohn Disease [MeSH Terms]	36 068
#2	Crohn Disease [Text Word]	37 248
#3	Crohn's Enteritis [Text Word]	14
#4	Regional Enteritis [Text Word]	873
#5	Crohn's Disease [Text Word]	37 683
#6	Crohns Disease [Text Word]	183

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#7	Inflammatory Bowel Disease 1 [Text Word]	36
#8	Enteritis, Granulomatous [Text Word]	323
#9	Granulomatous Enteritis [Text Word]	164
#10	Enteritis, Regional [Text Word]	2
#11	Ileocolitis [Text Word]	409
#12	Colitis, Granulomatous [Text Word]	2
#13	Granulomatous Colitis [Text Word]	349
#14	Ileitis, Terminal [Text Word]	676
#15	Terminal Ileitis [Text Word]	401
#16	Ileitis, Regional [Text Word]	985
#17	Regional Ileitides [Text Word]	0
#18	Regional Ileitis [Text Word]	278
#19	Crohn* [Text Word]	50 892
#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	51 569
#21	Infliximab [MeSH Terms]	9 090
#22	Infliximab [Text Word]	13 002
#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]	329
#27	Remsima [Text Word]	47
#28	Inlectra [Text Word]	46
#29	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	14 073
#30	Child [MeSH Terms]	1 781 573
#31	Adolescent [MeSH Terms]	1 877 647
#32	Children [Text Word]	937 564
#33	Pediatric [Text Word]	254 752
#34	#30 OR #31 OR #32 OR #33	3 086 301
#35	Economics [MeSH Terms]	56 3 670
#36	Economic* [Text Word]	612 041
#37	cost [Text Word]	451 327
#38	#35 OR #36 OR #37	1 067 884
#40	#20 AND #29 AND #34 AND #38	42

Tab. 41. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 09.08.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees	1 340
#2	Crohn Disease	3 682
#3	Crohn's Enteritis	148
#4	Regional Enteritis	32
#5	Crohn's Disease	3 682
#6	Crohns Disease	216
#7	Inflammatory Bowel Disease 1	2 283
#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*	3 861
#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	4 988
#21	MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees	628
#22	Infliximab	1 903
#23	MAb cA2	8
#24	Monoclonal Antibody cA2	35
#25	cA2, Monoclonal Antibody	35
#26	Remicade	139
#27	Remsima	30
#28	Inflectra	16
#29	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	1 915
#30	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	1 388
#31	Child	129 227
#32	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	97 078
#33	Adolescent	119 102
#34	Children	129 227
#35	Pediatric	41 560
#36	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	215 019

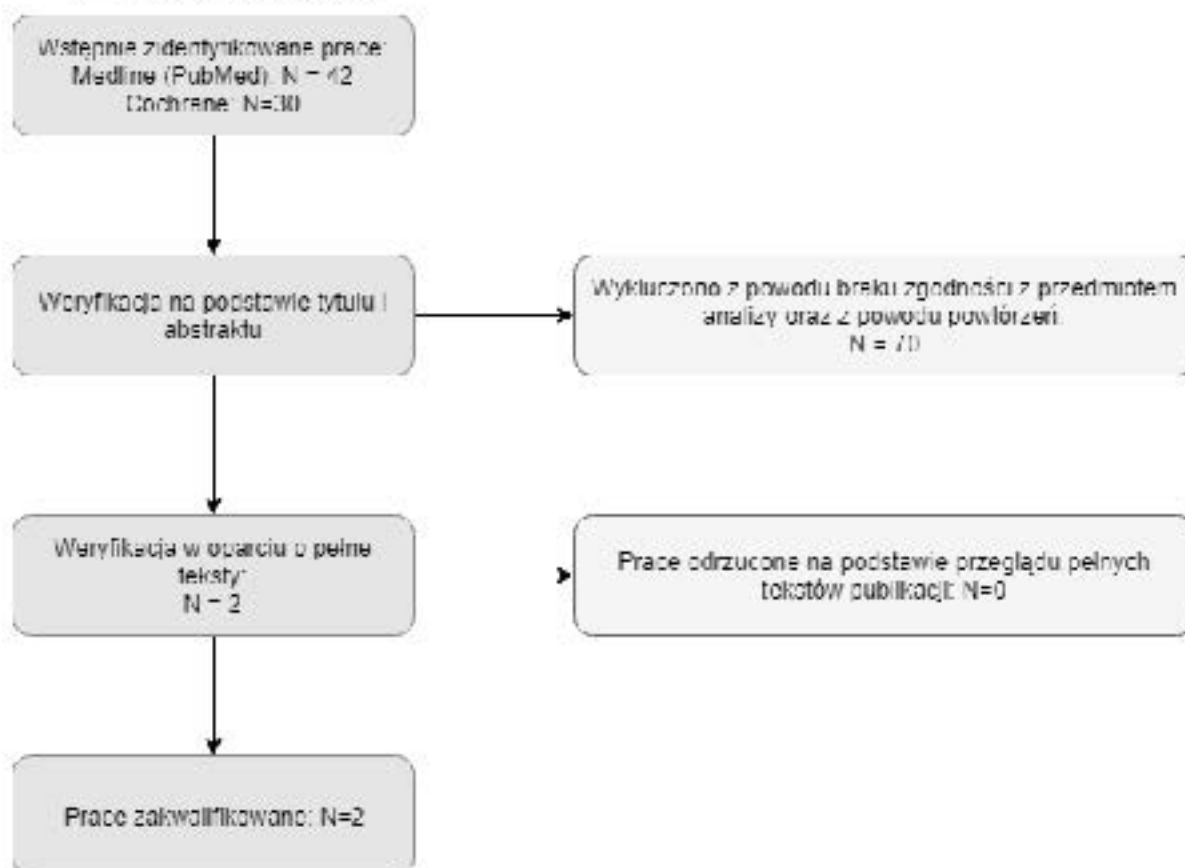
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#37	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	11 283
#38	Economic*	24 426
#39	cost	44 021
#40	#37 OR #38 OR #39	54 357
#41	#20 AND #29 AND #36 AND #40	30

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ██████████. W toku przeszukiwania baz danych 72 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Zidentyfikowano 2 prace 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. 42. zestawiono prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 42. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja
Dretzke 2011	Dretzke J, Edlin R, Round J, Connock M, Hulme C, Czeczot J, Fry-Smith A, McCabe C, Meads C. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. <i>Health Technol Assess.</i> 2011 Feb;15(6):1-244.
Punekar 2010	Punekar YS1, Sunderland T, Hawkins N, Lindsay J. Cost-effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for pediatric Crohn's disease. <i>Value Health.</i> 2010 Mar-Apr;13(2):188-95.

Omówienie włączonych badań i wnioski

W toku przeszukiwania baz danych, zidentyfikowano dwie analizy ekonomiczne, które przeprowadzono w populacji pediatrycznych pacjentów. W przypadku obu analiz uwzględniono szerszą populację pacjentów względem populacji wnioskowanej tj. analizowano pacjentów z chLC w stadium od umiarkowanego do ciężkiego. W ramach niniejszej analizy wykazano, że leczenie IFX jest droższe od leczenia BSC, ale wiąże się z przyrostem QALY (w przypadku modelu Dretzke 2011, terapia indukcyjna infliksymabem okazała się tańsza i bardziej skuteczna względem BSC) – patrz Tab. 43.

Tab. 43. Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Parametr	Dretzke 2011*	Punekar 2010
Wskazanie	Dzieci z umiarkowaną do ciężkiej, aktywną postacią chLC	Dzieci w wieku od 6 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej, aktywną postacią chLC, wynik w skali PCDAI: ≥ 30
Kraj	Wielka Brytania	Wielka Brytania
Porównanie	IFX vs BSC	IFX vs BSC
Perspektywa	Płatnika	Płatnika
Źródło danych klinicznych (dla IFX)	Ze względu na brak adekwatnych danych, model oparto na wynikach raportowanych dla dorosłych pacjentów z chLC, jako źródło danych wykorzystano badanie ACCENT 1	Badanie REACH
Stany wyróżnione w modelu	Model dla populacji pediatrycznej oparto na modelu przygotowanym dla populacji dorosłych pacjentów. Stany uwzględnione w modelu dla dorosłych pacjentów: remisja, łagodna choroba, odpowiedź na leczenie, choroba oporna na leczenie, chirurgia, remisja po zabiegu chirurgicznym	Remisja, odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie, choroba oporna na leczenie, chirurgia, remisja po zabiegu chirurgicznym, powikłania po zabiegu chirurgicznym

Parametr	Dretzke 2011*	Punekar 2010
Źródło wartości użyteczności	Przyjęto wartości użyteczności takie same jak dla populacji dorosłych pacjentów. W przypadku populacji dorostych nie podano źródła danych odnośnie wykorzystanych wartości użyteczności**	Przypisano wartości użyteczności opracowane na podstawie badań przeprowadzonych w populacji dorosłych pacjentów z chLc: badanie Casellas 2005 oraz abstrakt Woehl 2007
Horizont obserwacji	1 rok	5 lat
Długość cyklu	4 tygodnie	długość cyklu zastosowana w modelu została wybrana w celu ułatwienia przeniesienia ocen skuteczności z próby klinicznej na reżim dawkowania infliksymabu. Pierwszy cykl wynosił 2 tygodnie (tydzień 0-2), następnie zastosowano 8-tygodniowy i 20-tygodniowy cykl (tygodnie 2-10 i 10-30). Następnie długość cyklu wynosiła 24 tygodnie.
Wyniki (ICUR/ICER)	<p>IFX indukcja vs BSC (waga 40-59 kg): BSC: koszt – 13 418 €; QALY – 0,8130 IFX indukcja: koszt – 10 652 €; QALY – 0,8960 ICER = Dominujący inkrement QALY: 0,083</p> <p>IFX podtrzymanie vs BSC (waga 40-59 kg): BSC: koszt – 13 418 €; QALY – 0,8130 IFX podtrzymanie: koszt – 16 918 €; QALY – 0,8974 ICER = 41 469 €/QALY inkrement QALY: 0,0844</p> <p>IFX indukcja vs BSC (waga 20-39 kg): BSC: koszt – 13 418 €; QALY – 0,8112 IFX indukcja: koszt – 9 317 €; QALY – 0,8930 ICER = Dominujący inkrement QALY: 0,081</p> <p>IFX podtrzymanie vs BSC (waga 30-39 kg): BSC: koszt – 13 418 €; QALY – 0,8112 IFX podtrzymanie: koszt – 14 813 €; QALY – 0,8944 ICER = 16 767 €/QALY inkrement QALY: 0,0832</p>	<p>IFX vs BSC: BSC: koszt – 25 987 €; QALY – 2,675 IFX indukcja: koszt – 34 012 €; QALY – 3,224 ICER = 14 607 €/QALY inkrement QALY: 0,549</p>

Parametr	Dretzke 2011*	Punekar 2010
----------	---------------	--------------

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

BSC – leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); PCDAI – *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*; chLC – choroba Leśniowskiego-Crohna; ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *Incremental Cost Effectiveness Ratio*); IUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *Incremental Cost Utility Ratio*); IFX – infliksymab.

Wnioski

W toku przeszukiwania bazy PubMed nie zidentyfikowano żadnego modelu ekonomicznego, w którym oceniano by wyniki uzyskane [REDACTED]

[REDACTED]. W obu zidentyfikowanych modelach analizowano szerszą populację tj. pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią chLC. W przypadku obu modeli, ze względu na brak adekwatnych danych dla populacji pediatrycznej, wykorzystano dane raportowane dla dorosłych pacjentów z chLC.

Aneks 3. Zestawienie parametrów

Tab. 44. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Konfiguracja modelu			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dane demograficzne pacjentów			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Parametry dotyczące skuteczności leczenia			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Parametry dotyczące bezpieczeństwa leczenia			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wiarygodności	Źródło danych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wartość użyte czynniki			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zużycie zasobów w koszty			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Wartość w realizacji podstawowej	Czy modyfikujemy wartość w realizacji	Źródło danych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

BC – leczenie wspomagające (ang. best supportive care); DGL – Departament Gospodarki Lekami; IFX – infekcyjna, ma. – masa ciała; MZ – Minister 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”). Po uruchomieniu makra probabilistycznej analizy wrażliwości, w arkuszu „Parametry w modelu” w polu „analiza” zaznaczana jest opcja: „probabilistyczna”.

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 u.	17
Rys. 2. Odpowiedź na leczenie – dane z badań.	20
Rys. 3. Zmiana wartości wskaźnika CDAI w badaniu ACCENT 1.	27
	53
	53
	54
	54
	63
	63
	64
	64
Rys. 12. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności dla stanu „odpowiedź na leczenie” i „brak odpowiedzi na leczenie” – populacja pediatryczna.	74
Rys. 13. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności dla stanu „odpowiedź na leczenie” i „brak odpowiedzi na leczenie” – populacja ogólna.	75
Rys. 14. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości dekrementu użyteczności dla zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją.	76
Rys. 15. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	86

[REDACTED]	57
[REDACTED]	58
[REDACTED]	60
[REDACTED]	61
Tab. 34. Strategia wyszukiwania badań użyteczności dla stanów „odpowiedź na leczenie” oraz „brak odpowiedzi na leczenie” (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed) – populacja pediatryczna, 09.08.2018.	71
Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań dla dekrementu użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 09.08.2018.	72
Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań użyteczności dla stanów „odpowiedź na leczenie” oraz „brak odpowiedzi na leczenie” (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed) – ogólna populacja pacjentów z chŁC, 09.08.2018.	73
Tab. 37. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.	76
Tab. 38. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.	77
Tab. 39. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.	81
Tab. 40. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 09.08.2018.	83
Tab. 41. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 09.08.2018. ...	85
Tab. 42. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.	87
Tab. 43. Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.	87
Tab. 44. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.	90

Bibliografia

- AK Inflectra** Infliksymab (Inflectra®) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci. 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 dzieci. 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: 2018.08.03.
- 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.
- 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.
- 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.
- Casellas 2005** Casellas F, Arenas JJ, 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. *Inflamm Bowel Dis.* 2005 May;11(5):488-96.
- ChPL Azathioprine VIS** Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine VIS®, file:///C:/Users/B5400/Downloads/Charakterystyka-24734-20160812000000-1901_A-20160813000346%20(1).pdf, dostęp online: 2018.08.03.
- ChPL Ebetrexat** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebetrexat®, file:///C:/Users/B5400/Downloads/Charakterystyka-21728-20150612000000-848_B-20160606195340%20(2).pdf, dostęp online: 2018.08.03.
- ChPL Entocort** Charakterystyka Produktu Leczniczego Entocort®, http://leki.urpl.gov.pl/files/25n_Entocort_3mg_kaps_przedl_uwaln.pdf, dostęp online: 2018.01.03.
- ChPL Inflectra** Charakterystyka Produktu Leczniczego Inflectra®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_information/human/002778/WC500151489.pdf, dostęp online: 2018.08.03.
- ChPL Mercaptopurinum VIS** Charakterystyka Produktu Leczniczego Mercaptopurinum VIS®, file:///C:/Users/B5400/Downloads/Charakterystyka-4276-20160812000000-1902_A-20160813000350.pdf, dostęp online: 2018.08.03.
- ChPL Metex** 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: 2018.08.03.
- ChPL Methofill** Charakterystyka Produktu Leczniczego Methofill®, file:///C:/Users/B5400/Downloads/Charakterystyka-36906-20170914000000-694_D-20171011000047.pdf, dostęp online: 2018.08.03.

ChPL Namaxir	Charakterystyka Produktu Leczniczego Namaxir®, file:///C:/Users/B5400/Downloads/Charakterystyka-33891-2015121500000-258_D-20170223000251.pdf, dostęp online: 2018.08.03.
ChPL Salazopyrin EN	Charakterystyka Produktu Leczniczego Salazopyrin EN®, http://leki.urpl.gov.pl/files/Salazopyrin_EN_500.pdf, dostęp online: 2018.08.03.
De Bie 2011	De Bie CI, Hummel TZ, Kindermann A, Kokke FT, Damen GM, Kneepkens CM, Van Rheenen PF, Schweizer JJ, Hoekstra JH, Norbruis OF, Tjon A Ten WE, Vreugdenhil AC, Deckers-Kocken JM, Gijsbers CF, Escher JC, De Ridder L. The duration of effect of infliximab maintenance treatment in paediatric Crohn's disease is limited. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2011 Jan;33(2):243-50.
Dziurkowska-Marek 2011	Dziurkowska-Marek A, Marek T. Metotreksat w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit. <i>Przegląd Gastroenterologiczny</i> 2011; 6 (4): 225-233.
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. <i>Int J Epidemiol.</i> 1997;26:1003-1008.
GUS 2016	Tablice trwania życia w 2016 roku, http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2016-r-2,11.html , dostęp online: 2018.08.03.
Hanauer 2002	Hanauer SB1, 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. <i>Lancet.</i> 2002 May 4;359(9317):1541-9.
Hyams 2007	Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johans J, Liu G, Travers S, Heuschkel R, Markowitz J, Cohen S, Winter H, Veerevan-Wauters G, Ferry G, Baldassano R; REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. <i>Gastroenterology.</i> 2007 Mar;132(3):863-73; quiz 1165-6.
Irving 2007	Irving, P., Gearry, R. B., Sparrow, M. P., & Gibson, P. R. (2007). Review article: Appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> , 26, 313 - 329
Kierkuś 2012	Kierkuś J, Dadalski M, Szymanska E, Dracz G, Wegner A, Gorczyńska M, Szymanska S, Wójnarowski M, Ryżko J. The impact of infliximab induction therapy on mucosal healing and clinical remission in Polish pediatric patients with moderate-to-severe Crohn's disease. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol.</i> 2012 May 24(5):495-500.
Kierkuś 2015	Kierkuś J, Iwańczak B, Wegner A, Dadalski M, Grzybowska-Chlebowczyk U, Łazowska I, Maślana J, Toporowska-Kowalska E, Czaja-Bulsa G, Mierzwa G, Korczowski B, Czkwianianc E, Żabka A, Szymańska E, Krzesiuk E, Węceć S, Sładek M. Monotherapy with infliximab versus combination therapy in the maintenance of clinical remission in children with moderate to severe Crohn disease. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 2015 May;60(5):580-5.
Kim 2011	Kim MJ, Lee JS, Lee JH, Kim JY, Choe YH. Infliximab therapy in children with Crohn's disease: a one-year evaluation of efficacy comparing 'top-down' and 'step-up' strategies. <i>Acta Paediatr.</i> 2011 Mar;100(3):451-5.
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.
Ngo 2014	Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. <i>Front Neuroendocrinol.</i> 2014 Aug;35(3):347-69.
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.
- Reigada 2015** Reigada LC, Hoogendoom CJ, Walsh LC, Lai J, Szigethy E, Cohen BH, Bao R, Isola K, Benkov KJ. Anxiety symptoms and disease severity in children and adolescents with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Jan;60(1):30-5.
- 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
- Rummele 2009** Ruemmele FM, Lachaux A, Cézard JP, Morali A, Maurage C, Giniès JL, Moia S, Goulet D, Lamireau T, Scailion M, Breton A, Saïles J; Groupe Francophone d'Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatrique. Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Mar;15(3):388-94.
- 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.
- Szymańska 2015** Szymańska E, Dądałski M, Oracz G, Kierkus J. Safety profile of biologic therapy in Polish paediatric patients with Crohn's disease. *Przegląd Gastroenterologiczny* (2015) 10:3 (164-168).
- Szymańska 2016** Szymańska E, Dądałski M, Szymańska S, Grajkowska W, Pronicki M, Kierkus J. The impact of induction therapy with three doses of infliximab on deep histological healing in paediatric patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*. 2016;11(3):176-180.
- 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)
- Wegner 2014** Wegner A, Dądałski M, Ryżko J, Kierkuś J. Terapia w chorobie Leśniowskiego-Crohna u dziecka. Opis przypadku. *Postępy Nauk Medycznych* 3/2014, s. 172-177
- Woehl 2007** Woehl A, Hawthorne B, Morgan C, et al. The epidemiology and mhealthcare resource use in patients with Crohn's disease: a population based UK study. *Value Health* 2007;10:A355.
- 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.