

## Analiza wpływu na budżet

Infliksymbab (*Remsima*<sup>®</sup>) w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat

***Budget impact analysis***

# 1. SPIS TREŚCI

1.	SPIS TREŚCI .....	2
2.	INDEKS SKRÓTÓW .....	4
3.	STRESZCZENIE .....	5
4.	CEL OPRACOWANIA .....	7
5.	METODYKA .....	8
5.1.	Populacja docelowa .....	8
5.2.	Perspektywa .....	9
5.3.	Horyzont czasowy .....	9
5.4.	Porównywane scenariusze .....	10
5.5.	Źródła danych .....	13
5.6.	Założenia dotyczące refundacji leku <i>Remsima</i> <sup>®</sup> .....	14
5.7.	Dyskontowanie .....	15
5.8.	Współczynnik <i>compliance</i> .....	15
5.9.	Kalkulator .....	16
6.	PARAMETRY UWZGLĘDNIONE W ANALIZIE .....	17
6.1.	Dane epidemiologiczne .....	17
6.2.	Liczebność populacji docelowej .....	28
6.3.	Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana .....	37
6.4.	Zestawienie oszacowań rocznej liczebności populacji .....	40
6.5.	Udziały w rynku w porównywanych scenariuszach .....	42
6.6.	Koszty i zużyte zasoby .....	45
6.6.1.	Koszty infliksymabu .....	46
6.6.2.	Koszty terapii towarzyszącej (azatiopryna (AZA) oraz mesalazyna (5-ASA)) .....	48
6.6.3.	Koszty hospitalizacji z powodu WZJG .....	50
6.6.4.	Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego dla WZJG .....	51
6.6.5.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych .....	52
6.6.6.	Koszty kolektomii oraz powikłań pooperacyjnych .....	52
6.6.7.	Koszty wizyt ambulatoryjnych .....	54
6.6.8.	Zestawienie kosztów i zużytych zasobów w porównywanych scenariuszach .....	56
6.7.	Proponowany instrument podziału ryzyka .....	64
7.	WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA PUBLICZNEGO .....	65
7.1.	Liczba pacjentów w porównywanych scenariuszach .....	65
7.2.	Wydatki całkowite i inkrementalne .....	66
7.2.1.	Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS .....	66
7.2.2.	Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS .....	70
7.3.	Analiza scenariuszy skrajnych .....	74
7.3.1.	Założenia .....	74
7.3.2.	Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS .....	76
7.3.3.	Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS .....	81
7.4.	Analiza racjonalizacyjna .....	86
8.	WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH .....	87
9.	ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE .....	88
10.	WNIOSKI KOŃCOWE .....	91
11.	ZAŁĄCZNIKI .....	92

---

11.1. Ocena zgodności analizy wpływu na budżet z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach .....	92
11.2. Strategie wyszukiwania badań epidemiologicznych.....	94
11.3. Przepływ pacjentów w badaniu <i>Turner 2008</i> [79] .....	95
11.4. Refundowane preparaty zawierające azatioprynę oraz mesalazynę w postaci doustnej.....	95
12. SPIS TABEL .....	98
13. SPIS DIAGRAMÓW I WYKRESÓW .....	100
14. REFERENCJE.....	101
15. WKŁAD PRACY .....	108

## 2. Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
6-MP		6-merkaptopuryna
AOTMIT		Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA		Analiza Weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AZA	<i>azathioprine</i>	azatiopryna
BIA	<i>Budget Impact Analysis</i>	analiza wpływu na budżet
CEE	<i>Central and Eastern European countries</i>	kraje Europy Środkowo-Wschodniej
ChPŁ		Charakterystyka Produktu Leczniczego
DMARDs	<i>disease modifying antirheumatic drugs</i>	leki modyfikujące przebieg choroby
EAN		13 cyfrowy identyfikator towaru
INF		infliksymab
i.v.	<i>intravenous</i>	dożylnie
mc.		masa ciała
MIZS	<i>Juvenile Idiopathic arthritis</i>	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MZ		Minister Zdrowia
NFZ		Narodowy Fundusz Zdrowia
ŁZS	<i>Psoriatic arthritis</i>	Łuszczycowe zapalenie stawów
PL		program lekowy
PUCAI	<i>Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index</i>	pediatryczna skala aktywności choroby
PUVA	<i>Psoralen Ultra-Violet A</i>	fotokemioterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów
RZS	<i>Rheumatoid arthritis</i>	reumatoidalne zapalenie stawów
WZJG	<i>Colitis ulcerosa</i>	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
ZZSK	<i>Ankylosing spondylitis</i>	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

### 3. Streszczenie

#### Cel analizy

Oszacowanie konsekwencji finansowych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce wprowadzenia refundacji infliksymabu (*Remsima*<sup>®</sup>, 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia w horyzoncie dwóch pierwszych lat od wprowadzenia leku *Remsima*<sup>®</sup> na „Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych”, stosowanych w ramach programu lekowego (PL) „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” [66].

#### Źródła danych

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42) [60].

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [70].

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [81].

Zarządzenia Narodowego Funduszu Zdrowia wraz z załącznikami, informator o Umowach NFZ [32, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92].

Weryfikację wykorzystanych danych i założeń przeprowadziło 4 ekspertów medycznych ( [redacted] ), w drodze konsultacji bezpośrednich oraz mailowych [64].

Udziały w rynku skalkulowano na podstawie opinii ekspertów medycznych.

Populację docelową skalkulowano w oparciu o odnalezione dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości na WZJG (rozdział 6.1) oraz opinię ekspertów medycznych [56].

#### Metodyka

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz, dodatkowo z perspektywy świadczeniobiorcy (pacjenta).

Populacja docelowa, której dotyczy wniosek refundacyjny obejmuje dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [66].

Porównywano dwa scenariusze sytuacyjne:

- ❖ Scenariusz „istniejący” (lata 2016-2017), zakładający brak refundacji leku *Remsima*<sup>®</sup> postać do infuzji dożylnych (100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w ramach programu lekowego.
- ❖ Scenariusz „nowy” (lata 2016-2017), w którym lek *Remsima*<sup>®</sup> postać do infuzji dożylnych uzyskuje refundację w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” od 1 stycznia 2016 roku.

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy scenariuszy skrajnych – scenariusza minimalnego i maksymalnego.

Wyniki

Perspektywa NFZ: Całkowite roczne nakłady finansowe płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej z ciężką postacią WZJG bez uwzględnienia RSS w scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie [redacted] oraz [redacted] w kolejnych latach horyzontu (lata 2016-2017). W scenariuszu „nowym” łączne koszty w kolejnych latach kształtują się na poziomie [redacted] oraz [redacted].

W przypadku wprowadzenia refundacji infliksymabu (leku *Remsima*®) w ramach programu lekowego leczenia WZJG u dzieci i młodzieży od stycznia 2016 r. bez uwzględnienia RSS wydatki płatnika publicznego zwiększą się o [redacted] w 2016 roku oraz [redacted] w 2017 roku. Skalkulowane wydatki wynikające z refundacji infliksymabu będą zauważalne w rzeczywistej praktyce.

Całkowite roczne nakłady finansowe płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej z ciężką postacią WZJG z uwzględnieniem RSS w scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie [redacted] oraz [redacted] w kolejnych latach horyzontu (lata 2016-2017). W scenariuszu „nowym” łączne koszty w kolejnych latach kształtują się na poziomie [redacted] oraz [redacted].

W przypadku wprowadzenia refundacji infliksymabu (leku *Remsima*®) w ramach programu lekowego leczenia WZJG u dzieci i młodzieży od stycznia 2016 r. z uwzględnieniem RSS wydatki płatnika publicznego zwiększą się o [redacted] w 2016 roku oraz [redacted] w 2017 roku. Skalkulowane wydatki wynikające z refundacji infliksymabu będą zauważalne w rzeczywistej praktyce.

Perspektywa pacjenta: Całkowite roczne nakłady finansowe pacjenta na leczenie populacji docelowej z ciężką postacią WZJG bez i z uwzględnieniem RSS w scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie [redacted] oraz [redacted] w kolejnych latach horyzontu (lata 2016-2017). W scenariuszu „nowym” łączne koszty w kolejnych latach kształtują się na poziomie [redacted] oraz [redacted].

W przypadku wprowadzenia refundacji infliksymabu (leku *Remsima*®) w ramach programu lekowego leczenia WZJG u dzieci i młodzieży od stycznia 2016 r. bez i z uwzględnieniem RSS wydatki pacjenta zwiększą się o [redacted] w 2016 roku oraz [redacted] w 2017 roku. Skalkulowane wydatki wynikające z refundacji infliksymabu będą zauważalne w rzeczywistej praktyce.

W analizie uwzględniono także scenariusz minimalny i maksymalny, aby określić wiarygodny zakres zmian obciążeń budżetu NFZ. Analiza scenariuszy skrajnych potwierdza, iż refundacja produktu leczniczego *Remsima*® spowoduje zwiększenie środków finansowych z budżetu płatnika publicznego w granicach [redacted] rocznie.

Wnioski

Podjęcie decyzji o finansowaniu leku *Remsima*® (100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) zawierającego infliksymab pozwoliłoby na uzyskanie dostępu do skutecznej opcji terapeutycznej dla dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, dla których aktualnie nie ma finansowanego programu lekowego. Rozpoczęcie u tych dzieci leczenia biologicznego to jedyna szansa na zahamowanie wyniszczającego organizm procesu zapalnego oraz na uniknięcie okaleczających operacji usuwania jelita, wyłaniania stomii i związanych z tym powikłań.



---

## 4. Cel opracowania

---

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie konsekwencji finansowych i organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce wprowadzenia refundacji infliksymabu podawanego w postaci infuzji dożylniej (*Remsima*<sup>®</sup>, 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowanego w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe<sup>1</sup> w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia w horyzoncie dwóch pierwszych lat od wprowadzenia leku *Remsima*<sup>®</sup> postać *i.v.* (ang. *intravenous*) na „Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych”, stosowanych w ramach programu lekowego (PL) „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *EGIS Polska Sp. z o.o.*

---

<sup>1</sup> Zgodnie z projektem programu lekowego oraz opinią ekspertów medycznych nieskuteczność leczenia standardowego ciężkiego rzutu WZJG określa się jako niepowodzenie zastosowania 3-5 dni terapii steroidami dożylnymi.

## 5. Metodyka

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych obejmuje analizę wpływu na budżet płatnika publicznego (ang. *Budget Impact Analysis*, BIA) oraz ocenę konsekwencji organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia, a także możliwych implikacji etycznych i społecznych.

BIA powstała w oparciu o obowiązujące wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przeprowadzania oceny technologii medycznych (wytyczne z 4.01.2010 roku [2]) oraz Rozporządzeniem 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 [70] (ocenę zgodności zamieszczono w załączniku 11.1).

W poniższych podrozdziałach przedstawiono metodykę i ogólne założenia analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

### 5.1. Populacja docelowa

Zgodnie z opisem programu lekowego [66] infliksymab jest stosowany u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

1. z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena  $\geq 65$  punktów w skali PUCAI), lub
2. nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub
3. mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) [17].

Zgodnie z projektem programu lekowego [66] oraz opinią polskich ekspertów medycznych, nieskuteczność leczenia standardowego ciężkiego rzutu WZJG określa się jako niepowodzenie zastosowania 3-5 dni terapii steroidami dożylnymi.

Populacja docelowa, której dotyczy wnioski refundacyjny obejmuje dzieci i młodzież (w wieku 6-17 lat) z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego,



którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [66]. Wskazanie rejestracyjne leku *Remsima*<sup>®</sup> [17] jest szersze (brak przeciwwskazania lub niewskazania do cyklosporyny, niedoprecyzowanie w zakresie drogi podawania kortykosteroidów).

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [70], oszacowano roczną liczebność populacji:

- ❖ docelowej wskazanej we wniosku;
- ❖ obejmującej wszystkich chorych, w których wnioskowana technologia (lek *Remsima*<sup>®</sup>) może być zastosowana,
- ❖ w której wnioskowana technologia (lek *Remsima*<sup>®</sup>) jest obecnie stosowana,
- ❖ w której wnioskowana technologia (lek *Remsima*<sup>®</sup>) będzie stosowana w wyniku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku.

Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w rozdziale 6.

## 5.2. Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Dodatkowo przedstawiono wydatki ponoszone z perspektywy pacjenta ze względu na współpłacenie chorych za koszty terapii towarzyszącej (odpłatność ryczałtowa za koszty leczenia towarzyszącego tj. azatiopryny oraz mesalazyny).

## 5.3. Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono dla lat 2016-2017, przyjmując za datę wejścia w życie decyzji refundacyjnej dzień 1 stycznia 2016 roku. Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego związane jest z proponowanym terminem rozpoczęcia refundacji produktu leczniczego *Remsima*<sup>®</sup> 100 mg (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) oraz jest zgodne z art. 11 ust. 3 pkt. 3 ustawy refundacyjnej (dotyczącym wydania pierwszej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją na okres 2 lat [81]). Przyjęty w analizie 2-letni horyzont czasowy jest zgodny z wytycznymi AOTMiT [2], które ustalają tę wartość na minimum 2 lata.

Przedział czasowy proponowany w analizie jest wystarczający do przedstawienia wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją infliksymabu. Lek jest aktualnie stosowany w praktyce klinicznej w ocenianej populacji pacjentów (w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów, rozdział 6.5), należy, zatem przyjąć, że analizowany horyzont jest okresem wystarczającym, w którym prawdopodobnie nastąpi stabilizacja w analizowanym rynku.

#### 5.4. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”:

- ❖ Scenariusz „istniejący” (lata 2016-2017) obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy *Remsima*<sup>®</sup>, 100 mg (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) nie jest finansowany ze środków publicznych (tj. brak refundacji leku w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych) w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Preparaty zawierające infliksymab *i.v.* w przedmiotowej populacji pacjentów mogą być obecnie rozliczane w ramach kosztów hospitalizacji pacjentów (grup JGP).
- ❖ Scenariusz „nowy” (lata 2016-2017), w którym lek *Remsima*<sup>®</sup> uzyskuje refundację w ramach programu lekowego (PL) „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” od 1 stycznia 2016 r.

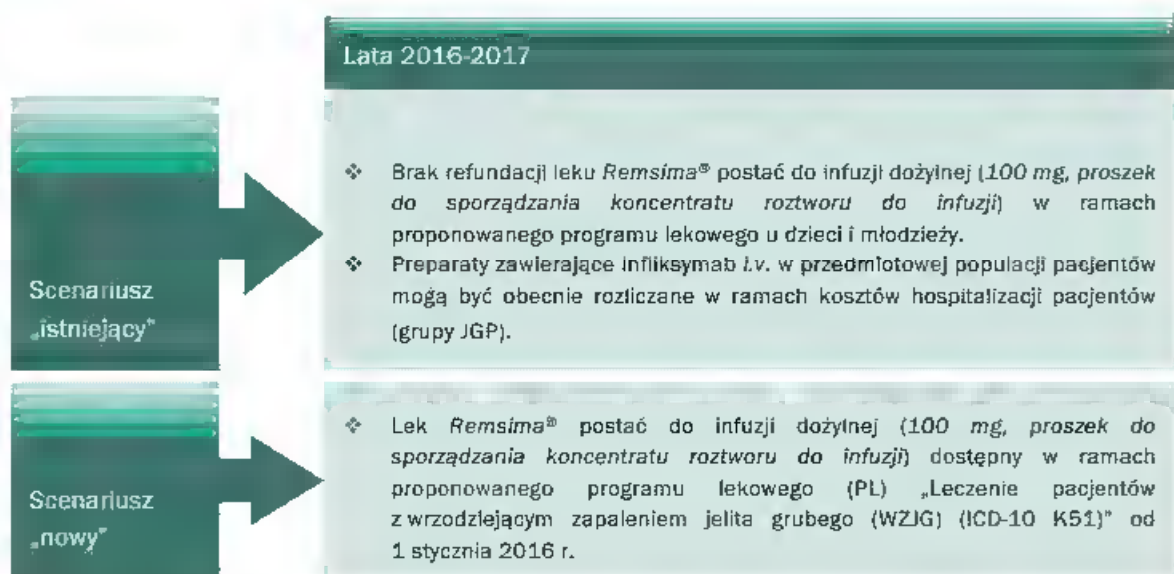


Diagram 1 Zarys ogólnych założeń scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”

Konsultacji w sprawie praktyki leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w Polsce przeprowadziło 4 ekspertów medycznych ( [REDACTED] ), w drodze konsultacji bezpośrednich oraz mailowych. Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w analizie dołączono do referencji [56]. W niniejszym dokumencie w przypadku wykorzystania opinii wymienionych powyżej ekspertów medycznych nie przytaczano po raz kolejny wszystkich nazwisk.

Scenariusz "istniejący": Wrzodziejące zapalenie jelita grubego należy do chorób przewlekłych, których nie można całkowicie wyleczyć. Celem leczenia jest opanowanie stanu zapalnego, uzupełnienie niedoborów pokarmowych, złagodzenie objawów. U dzieci w procesie leczenia ważna jest kontrola wzrostu i procesu dojrzewania płciowego. Zastosowanie leczenia podtrzymującego ma na celu zapobieganie nawrotom choroby, czyli podtrzymania remisji.

Sposób leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego zależy od ciężkości przebiegu oraz rozległości zmian w jelicie grubym. Wśród leków wymienia się aminosalicylany, glikokortykosteroidy, leki immunomodulujące oraz antybiotyki. W ostatniej dekadzie do leczenia WZJG wprowadzone zostały leki biologiczne [76, 78].

W Polsce brak jest aktualnych wytycznych dotyczących leczenia dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Zgodnie z wytycznymi *ECCO* i *ESPGHAN 2012* [76] w indukcji remisji u pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG w przypadku braku odpowiedzi na glikokortykosteroidy *i.v.* należy rozważyć leczenie infliksymabem lub takrolimusem (brak rejestracji w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, lek nie będący polską praktyką kliniczną – opinia ekspertów medycznych). Natomiast w leczeniu podtrzymującym, jeżeli choroba ma przewlekłą czynną postać lub występują częste zaostrzenia choroby pomimo odpowiedniego leczenia tiopurynami (azatiopryna, merkaptopuryna) należy rozważyć terapię infliksymabem lub adalimumabem (w przypadku braku odpowiedzi na INF, jako trzecia linia leczenia). Należy jednak podkreślić, że wskazanie rejestracyjne dla adalimumabu nie obejmuje populacji pediatrycznej z WZJG. Potwierdza to opinia ekspertów medycznych wskazująca, że adalimumab jest lekiem stosowanym wyłącznie u pacjentów dorosłych z WZJG [56].

Jeżeli leczenie biologiczne jest nieskuteczne należy rozważyć kolektomię. Zgodnie z wytycznymi *ECCO* i *ESPGHAN 2011* [78] u pacjentów pediatrycznych z ostrą ciężką postacią WZJG nieodpowiadających na leczenie dożylnymi dawkami glikokortykosteroidów w 5 dniu leczenia ( $\geq 65$  pkt PUCAI), należy

rozpocząć drugą linię leczenia tj. terapię cyklosporyną, takrolimusem, infliksymabem lub rozważyć przeprowadzenie zabiegu kolektomii. Podejmując decyzję o wprowadzeniu drugiej linii leczenia zawsze należy przeprowadzić konsultację chirurgiczną. Wg wytycznych *BSPGHAN 2010* [71] u pacjentów z ostrym ciężkim WZJG, u których pomimo stosowania terapii dożylnymi glikokortykosteroidami (hydrokortyzon, metyloprednizolon) w ciągu 72h nie wystąpiła poprawa wskazana jest intensyfikacja leczenia w postaci podania cyklosporyny *i.v.*, takrolimusu, infliksymabu *i.v* lub przeprowadzenie zabiegu kolektomii. Ponadto, w wytycznych nie zaleca się terapii sekwencyjnej tj. inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus) po infliksymabie ani na odwrót. Inne dane potwierdzają, że użycie jednocześnie obu preparatów (tj. cyklosporyna i infliksymab) jest zdecydowanie przeciwwskazane, ze względu na możliwość wywołania głębokiej immunosupresji i ryzyka ciężkich infekcji. Natomiast zastosowanie terapii sekwencyjnej, tzn. INF po niepowodzeniu cyklosporyny lub odwrotnie, nie może być rekomendowane [78].

Obecnie terapia infliksymabem w leczeniu WZJG jest finansowana przez płatnika publicznego w populacji osób dorosłych (wiek 18 lat i powyżej) w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, załącznik B.55 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r.” [60].

Analizując powyższe informacje oraz biorąc pod uwagę rozważane wskazanie refundacyjne dla ocenianej interwencji (tj. niewskazanie lub przeciwwskazanie do cyklosporyny) w analizie wpływu na budżet uwzględniono infliksymab oraz zabieg kolektomii.

Zgodnie z opinią eksperta medycznego [REDACTED] (w zależności od sytuacji klinicznej będącej wypadkową stanu pacjenta, okoliczności operacji (nagła bądź planowa), dostępności odpowiednich narzędzi i doświadczenia chirurga) możliwe jest wykonanie operacji jedno- lub dwuetapowej:

- Jednoetapowa – jednoczesna proktokolektomia odtwórcza z wytworzeniem zbiornika jelitowego, bez czasowej ileostomii. Z perspektywy pacjenta jest to najlepsze rozwiązanie, jednak wiążące się z możliwością powikłań.
- Dwuetapowa – polegająca na wykonaniu proktokolektomii z wytworzeniem zbiornika jelitowego i zespoleniem zbiornika z odbytem (czasowa ileostomia), a następnie zamknięcie ileostomii (minimum po 6 tygodniach – czas uzależniony od przebiegu gojenia się po pierwszej operacji i stanu dziecka). Jest wykonywany u 95% pacjentów pediatrycznych.



A zatem standardową techniką operacyjną będzie zabieg kolektomii wykonywany w dwóch etapach w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (F51 Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit (5.51.01.0006051).

W analizie efektywności klinicznej konieczność wykonania zabiegu kolektomii jest jednym z ocenianych punktów końcowych. A zatem kolektomia jest nie tylko właściwym komparatorem dla preparatu *Remsima*<sup>®</sup>, ale również istotnym punktem końcowym oceny skuteczności leczenia farmakologicznego.

Inflixymab w analizowanej populacji docelowej jest obecnie dostępny w leczeniu szpitalnym (finansowanie w ramach grup JGP, bez względu na to, jaki zostanie wybrany preparat jego koszty będą zawierać się w koszcie hospitalizacji). Aktualnie na wykazie leków refundowanych [60] nie są dostępne preparaty zawierające infliksymab w leczeniu dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG.

Założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej.

Scenariusz "nowy": lek *Remsima*<sup>®</sup> (100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) dostępny w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” [66].

Szczegółowy opis założeń przyjętych w porównywanych scenariuszach sytuacyjnych przedstawiono w rozdziale 6. Udziały w rynku uwzględnionych leków w porównywanych scenariuszach zostały przedstawione w rozdziale 6.5.

## 5.5. Źródła danych

Głównym źródłem danych są:

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. MIn. Zdrov. 2015.42) [60].
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [70].
- Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [81].

- Zarządzenia Narodowego Funduszu Zdrowia wraz z załącznikami, informator o Umowach NFZ [32, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92].
- Weryfikację wykorzystanych danych i założeń przeprowadziło 4 ekspertów medycznych ( [REDACTED] [REDACTED] ), w drodze konsultacji bezpośrednich oraz mailowych [56].
- Udziały w rynku skalkulowano na podstawie opinii ekspertów medycznych.

Zaletą wymienionych źródeł danych jest ich aktualność, ogólnodostępność oraz wysoka wiarygodność.

Populację docelową skalkulowano w oparciu o odnalezione dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości na WZJG (rozdział 6.1) oraz opinie ekspertów medycznych [56].

## 5.6. Założenia dotyczące refundacji leku *Remsima*<sup>®</sup>

Produkt leczniczy *Remsima*<sup>®</sup>, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. nie jest aktualnie refundowany ze środków publicznych oraz nie posiada refundowanych odpowiedników w analizowanym wskazaniu.

Obecnie terapia infliksymabem w leczeniu WZJG jest finansowana przez płatnika publicznego w populacji osób dorosłych (wiek 18 lat i powyżej) w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, załącznik B.55 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r.” [60].

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym założono umieszczenie leku *Remsima*<sup>®</sup> w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” [66] u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

Kwalifikacja do poziomu odpłatności wynika bezpośrednio z zapisu Art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji leków, zgodnie z którym minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do odpłatności: „bezpłatnie” – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego [81].

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej [81] „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne





---

## 5.9. Kalkulator

Dokument elektroniczny plik *NUEVO\_BIA\_Remsima.xlsm* umożliwiajacy powtorzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku ktorzych, uzyskano oszacowania w niniejszej analizie, zwany kalkulatorem, zostal wykonany w arkuszu kalkulacyjnym *Excel* nalezajacym do pakietu *Microsoft® Office 2010*.

W kalkulatorze nie zastosowano zaokraglen, natomiast w dokumencie *Word* przedstawiono wartosci zaokraglone (z zaokragleniami do wyswietlanej dokladnosci).

## 6. Parametry uwzględnione w analizie

### 6.1. Dane epidemiologiczne

Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) są mocno zróżnicowane. W Polsce brak jest kompleksowych badań epidemiologicznych (brak aktualnych danych dotyczących chorobowości oraz zapadalności), a liczba chorych jest trudna do oszacowania.

Zapadalność na WZJG zarówno u osób dorosłych, jak i u dzieci zależy od wielu czynników, wśród których wymienia się czynniki genetyczne i środowiskowe, rasowe i etniczne, wiek i płeć, a także położenie geograficzne [34, 37, 45]. Zdecydowanie częściej stwierdza się chorobę w populacji rasy białej oraz u Żydów w porównaniu z innymi grupami etnicznymi żyjącymi w tych samych warunkach [37]. Ponadto, wraz ze wzrostem statusu ekonomicznego obserwuje się także zwiększenie zapadalności na WZJG [34].

Najwyższe wartości wskaźnika zapadalności i chorobowości obserwuje się w wysoko rozwiniętych krajach Europy Zachodniej oraz Ameryki Północnej [34, 45, 73], gdzie w ostatnich latach zaobserwowano stabilizację zapadalności na jednym poziomie. W tym samym czasie natomiast zachorowalność zwiększyła się w krajach Europy Wschodniej i Azji [45].

Zapadalność w Europie w populacji ogólnej wynosi 10/100 000 mieszkańców/rok [73, 53], natomiast w Stanach Zjednoczonych 8,8/100 000 mieszkańców/rok [46]. Na podstawie licznych badań przyjmuje się, że częstość występowania wrzodziejącego zapalenia jelita w ostatnich dekadach jest stabilna i wynosi od 1,5 do 10/100 000 ludności [7, 37].

Choroba najczęściej występuje wśród osób młodych [11, 37, 45], a szczyt zapadalności przypada pomiędzy 20 a 40 rokiem życia [7, 73].

Ujawnienie się choroby we wczesnym dzieciństwie wiąże się jednak z ciężkim przebiegiem klinicznym (rozległe zmiany zapalne błony śluzowej jelita grubego) opornym na leczenie konwencjonalne, wymagające intensywnego leczenia [34, 36]. Ponadto u dzieci znacznie częściej niż u dorosłych obserwuje się ciężki ostry rzut choroby, który wymaga szczególnego postępowania leczniczego [35].

W Polsce sytuacja epidemiologiczna nie jest dokładnie poznana [10, 39]. W dalszym ciągu brak jest jednoznacznych polskich danych określających wielkość populacji chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Szacuje się, że zapadalność na WZJG w Polsce wynosi 700 przypadków

rocznie, a liczba chorych to około 30 000 do 40 000 [11, 49, 53]. Około 15%-20% przypadków wrzodziejącego zapalenia jelita grubego występuje u dzieci i młodzieży [7, 37].

Istnieje wiele zagranicznych badań, których autorzy podjęli próbę oszacowania wartości wskaźników chorobowości oraz zapadalności w populacji pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Pochodzą one głównie ze Stanów Zjednoczonych, państw Europy Zachodniej i Skandynawii.

Natomiast badań oceniających ciężkość rzutu WZJG w populacji pediatrycznej jest zaledwie kilka. W analizie *Hyams 2006* [30] odsetek dzieci poniżej 16 r.ż., u których rozpoznano ciężką postać WZJG w momencie zachorowania wyniósł 20% (pacjenci nowozdiagnozowani). Powyższy odsetek jest zbliżony do danych dla populacji polskiej (*Pituch 2015* [65]), w których ciężką postać WZJG u nowozdiagnozowanych dzieci poniżej 18 r.ż. rozpoznano u 16,3%. Z kolei w analizie *Turner 2008* [79] wykazano, że 55% dzieci poniżej 15 r.ż. z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego ma ciężką postać choroby. Powyższy odsetek jest wyższy od odsetków z badań *Hyams 2006* oraz *Pituch 2015*, ponieważ uwzględnia zarówno pacjentów nowozdiagnozowanych, jak również mających kolejny ciężki rzut choroby. Wyniki badania *Turner 2008* [79] wskazują, że 28% (95% CI: 23%; 34%) dzieci poniżej 15 r.ż. z WZJG wymagało co najmniej jednego przyjęcia do szpitala z powodu ciężkiego rzutu choroby oraz podania glikokortykosteroidów dożylnych (GKS *i.v.*) (szczegółowy przepływ pacjentów z badania *Turner 2008* przedstawiono w załączniku 11.3). Badanie *Turner 2008* idealnie odzwierciedla rzeczywistą praktykę kliniczną.

Dostęp do danych dotyczących populacji polskiej jest mocno ograniczony. Nieliczne badania przeprowadzone w Polsce opierają się na badaniach retrospektywnych polegających na analizie pacjentów szpitalnych, które niestety nie są precyzyjne. Obecnie w kraju nie ma również prowadzonego rejestru chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

W celu uzyskania wiedzy na temat zachorowalności oraz występowania wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w Polsce i innych krajach, dokonano przeglądu literatury obejmującego analizowaną populację. Podstawowym źródłem informacji, były publikacje naukowe zamieszczone w bazie *Pubmed*. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych została przedstawiona w załączniku 11.2.

Wyszukiwanie obejmowało przede wszystkim populację pediatryczną z WZJG. Dodatkowo przedstawiono również przegląd dla populacji dorosłych.

W celu uzyskania najnowszych danych, przegląd zagranicznych danych epidemiologicznych ograniczono do ostatnich 10-15 lat - brano pod uwagę zarówno datę publikacji, jak i datę zbierania danych (w przypadku tych ostatnich nie uwzględniano danych z lat 90.). Z kolei w przypadku polskich

danych dla populacji pediatrycznej uwzględniono wszystkie odnalezione publikacje, bez ograniczenia na lata.

Poniżej przedstawiono odnalezione wartości zapadalności na WZJG w Polsce w populacji dzieci i młodzieży wraz z podaniem źródła danych.

Tabela 2 WZJG w populacji pediatrycznej – polskie dane epidemiologiczne

Publikacja (źródła danych)	Okres zbierania danych	WZJG u dzieci i młodzieży		Kraj	Wiek
		Chorobowość (częstość występowania)	Zapadalność na 100 000 dzieci/rok		
Łaszewska 2014 [45]	2008-2010	2008 r.: 0,03% 2009 r.: 0,04% 2010 r.: 0,04%	Brak danych	Polska (na podstawie próby danych z NFZ)	≤24 r.ż.
Iwańczak 2014 [34]	2004-2013 (retrospektywne)	brak danych	Liczba dzieci z WZJG leczonych biologicznie: 2004-2008: 14 pts 2009-2013: 69 pts* Łącznie: 83 pts.	Polska (ośrodki gastroenterologii dziecięcej oraz oddziały pediatryczne)	2-18 lat
Iwańczak 2009 [36]	1986-2005	brak danych	1986-1990: 19 pts 1991-1995: 14 pts 1996-2000: 51 pts 2001-2005: 71 pts Łącznie: 155 pts.	Polska (Wrocław)	<18 r.ż.
Koralewska- Bochenek 2009 [41]	2002-2004 (prospektywne)	brak danych	1,3	Polska (24 ośrodków z całej Polski)	<18 r.ż. (średni wiek z WZJG: 12,3 lat)
Przybyszewska 2005 [67]	1992-2000 (retrospektywne)	brak danych	0,65 (1992-1996) 1,14 (1997-2000)	Południowa Polska (pacjenci hospitalizowani)	<17 r.ż. (średni wiek: 10,3 lat)
Jedynak- Wąsowicz 2004 [40]	1992-2002 (retrospektywne)	brak danych	0,65 (1992-1996) 1,14 (1997-2002)	Południowa Polska (pacjenci hospitalizowani)	<17 r.ż. (średni wiek: 10,3 lat)
Iwańczak 2002 [37]	1998-2000 (retrospektywne)	brak danych	1,87 (dolnośląskie i opolskie) 2,28 (dolnośląskie )	Polska (dolnośląskie, opolskie - pacjenci hospitalizowani)	2,5-18 r.ż.

\* z czego, w 2013 r. było łącznie 32 dzieci z WZJG leczonych biologicznie (INF oraz ADA)



Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że współczynnik zapadalności dla Polski (1998-2004) wynosi od 1,14 do 2,28/100 000 dzieci na rok.

Badania Przybyszewska 2005 [67], Jedynak-Wąsowicz 2004 [40] z makroregionu południowej Polski przeprowadzone w 1992-2002 r. wykazały wzrastającą tendencję zapadalności (od 0,65/100 000 dzieci na rok w latach 1992-1996 do 1,14/100 000 w latach 1997-2002) oraz obniżanie się wieku zachorowania na WZJG u dzieci w ostatnich 10 latach. W porównaniu do krajów Europy Zachodniej zapadalność w omawianej populacji nadal pozostaje niższa [40, 67].

Natomiast przeprowadzona analiza epidemiologiczna Iwańczak 2002 [37] wykazała 6-krotnie częstsze zachorowania u dzieci na WZJG niż na chorobę Leśniowskiego Crohna. Przeprowadzone badanie wykazało, że u dzieci do 18 r.ż. częstość występowania choroby (2,28/100 000 dzieci na rok) jest zależna od wieku, miejsca zamieszkania i pory roku (najczęściej chorowały dzieci w wieku 10 do 15 lat, częstszą zachorowalność stwierdzono w okresie jesienno-zimowym i wczesnej wiosny oraz u chłopców mieszkających w dużych miastach).

Z kolei ogólnopolskie badanie Karolewska-Bochenek 2009 przeprowadzone w latach 2002-2004 [41] wykazało, że zapadalność na WZJG u dzieci wynosi 1,3/100 000 dzieci/rok. Szczyt zachorowań dzieci przypadła na wiek 11-17 lat.

Zidentyfikowane powyżej wartości współczynników zapadalności opierają się na badaniach retrospektywnych polegających na analizie pacjentów, głównie szpitalnych, które nie są precyzyjne, a tym samym nie mogą same w sobie stanowić podstawy do oszacowania populacji docelowej.

Aktualne badanie Iwańczak 2014 [34] wykazało, iż liczba dzieci w Polsce z WZJG leczonych biologicznie w 2013 r. wyniosła 18 dzieci dla leczenia INF i 14 dla leczenia ADA, co daje sumaryczną populację w wysokości 32 pacjentów. Przy czym należy zaznaczyć, że nie podano odsetka pacjentów, kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego obejmującego dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat.

Dane do wspomnianej publikacji (jedyne aktualne dane dla populacji polskiej) są niedoszacowane, na co zwróciła uwagę AOTMiT w komentarzu do uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-4351-20/2014 [43] (zgodnie z danymi NFZ, w 2013 r. 190 dzieci było leczonych INF w ramach programu lekowego leczenia ChLC).

Bazując na wskazanych powyżej (Tabela 2) współczynnikach zapadalności podjęto próbę oszacowania populacji dzieci z WZJG.



Tabela 3 Kalkulacja populacji docelowej – WZJG u dzieci i młodzieży (6-17 r.ż.)

Parametr		2015	2016	2017	Źródła danych
Liczba osób w Polsce od 6 do 17 r.ż.		4 598 107	4 619 546	4 634 795	GUS [20]
Zapadalność na WZJG u dzieci i młodzieży w Polsce		1,14 - 2,28/100 000 (średnia: 1,71/100 000)			[57, 40, 41, 67]
Liczba nowych zachorowań na WZJG w ciągu roku w populacji dzieci i młodzieży	średnia	79	79	79	Kalkulacja <sup>^</sup>
	min	52	53	53	
	max	105	105	106	
Odsetek dzieci i młodzieży z ciężkim WZJG wymagającym hospitalizacji oraz podania GKS i.v.		28% (95% CI: 23%; 34%)			[79]
Liczba nowych zachorowań dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG wymagającą hospitalizacji oraz podania GKS i.v.	średnia	22	22	22	Kalkulacja <sup>^</sup>
	min	12	12	12	
	max	36	36	36	
Odsetek dzieci i młodzieży z ciężkim WZJG po niepowodzeniu GKS i.v.		34% (95% CI: 27%; 41%)			[75]
Liczba nowych zachorowań dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego (tj. po niepowodzeniu GKS i.v.)	średnia	7	8	8	Kalkulacja <sup>^</sup>
	min	3	3	3	
	max	15	15	15	

<sup>^</sup> Szczegóły kalkulacji zamieszczono w kalkulatorze BIA

Z tabeli powyżej wynika, że średnia liczba nowo zdiagnozowanych dzieci z ciężką postacią WZJG po niepowodzeniu GKS i.v. wynosi rocznie 7-8 pacjentów, co jest wartością czterokrotnie niższą niż liczba (będąca wartością również mocno niedoszacowaną) pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego przedstawiona w badaniu *Iwańczak 2014*. Z uwagi na powyższe, odstąpiono od oszacowania populacji docelowej z wykorzystaniem współczynników zapadalności przedstawionych w polskich badaniach epidemiologicznych.

W świetle zidentyfikowanych ograniczeń, najbardziej wiarygodnym źródłem polskich danych dotyczących częstości występowania WZJG w populacji dzieci i młodzieży będą dane zawarte w badaniu *Łaszewska 2014* [45], z których wynika, iż chorobowość w 2010 r. wynosi 0,04%.

Kolejnym etapem wyszukiwania była identyfikacja danych epidemiologicznych dla populacji pediatrycznej z WZJG na świecie (poszukiwano danych aktualnych oraz przeprowadzonych przede wszystkim w krajach europejskich). Szczegóły zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 4 WZJG w populacji pediatrycznej – zagraniczne dane epidemiologiczne

Publikacja [źródła danych]	Okres zbierania danych	WZJG u dzieci i młodzieży		Kraj	Wiek
		Choro- bowość	Zapadalność na 100 000 na rok (95% CI)		
<b>Europa</b>					
Ashton 2014 [9]	2002-2012	b.d.	2002-2006: 2,01 2008–2012: 2,62	Wessex, Południowa Anglia	≤16 r.ż.
Urlep 2014 [80]	2002-2010	b.d.	2002: 2,4 (0,6; 6,1) 2003: 1,8 (0,4; 5,3) 2004: 1,3 (0,1; ,5) 2005: 3,8 (1,4; 8,4) 2006: 2,6 (0,7; 6,7) 2007: 3,3 (1,1; 7,7) 2008: 4,7 (1,9; 9,8) 2009: 2,1 (0,4; 6,0) 2010: 3,4 (1,1; 8,0) 2002-2010: 2,8 (1,9-3,8)	Południowo- Wschodnia Słowenia	<18 r.ż.
Lovasz 2014 [47]	1977-2011 (prospektywne)	b.d.	2007-2011: 5,2 (3,3; 8,2) 0,7 (0,3; 1,5); <6r.ż. 9,3 (7,2; 11,9); 14-18 r.ż.	Zachodnie Węgry	<18 r.ż.
Agnarsson 2013 [3]	1990-2010 (prospektywne)	b.d.	2,9 (1991-2000) 2,4 (2001-2010)	Islandia (pacjenci hospitałizowani)	<16 r.ż. (mediana: 13,7 lat)
Malmberg 2013 [50]	1990-2007	b.d.	2002-2004: 1,2 (0,5; 2,4) 2005-2007: 4,5 (2,9; 6,7) 2002-2007: 2,8 (1,9; 4,0) <sup>^</sup>	Szwecja	<16 r.ż.
Müller 2013 [55]	2007-2009 (prospektywne)	b.d.	2,32 (1,71; 3,09)	Węgry	<18 r.ż. (średnia: 12,9 lat)
Martin-de-Carpí 2013 [51]	1996-2009 (retrospektywne)	b.d.	0,39 (0,27; 0,55) do 0,88 (0,69; 1,1)	Hiszpania (rejestr SPIRIT)	<18 r.ż. (mediana: 12,3 lat)
Henderson 2012 (abstrakt) [21]	1990-1995 2003-2008	b.d.	2003-2008: 2,06 1990-1995: 1,59	Szkocja	Dzieci i młodzież
Hope 2012 [23]	2000-2010	b.d.	1,1 (0,2; 3,7)	Irlandia	<16 r.ż.
Jakobsen 2011 [50] **	2007-2009	b.d.	3,1 (2,4; 4,0)**	Wschodnia Dania	<15 r.ż.
Lehtinen 2011 [50] **	1987-2003	b.d.	2003: 3,2 (2,0; 5,0)**	Południowa Finlandia	<18 r.ż.

Publikacja [źródła danych]	Okres zbierania danych	WZJG u dzieci i młodzieży		Kraj	Wiek
		Choro- bowość	Zapadalność na 100 000 na rok (95% CI)		
Gower- Rousseau 2009 [12]*	1988-2002	b.d.	0,8*	Francja	<16 r.ż.
Perminow 2009 [64]	2005-2007	b.d.	3,3 (0,6; 5,9); <16 r.ż. 3,6 (0,9; 6,2); <18 r.ż.	Południowo- Wschodnia Norwegia	0-16 r.ż. 0-18 r.ż.
Jakobsen 2009 [38]	1998-2006	b.d.	1998-2006: 1,6	Dania (badanie populacyjne)	<15 r.ż.
Orel 2009 [62]	1994-2005 (retrospektywne)	b.d.	2000-2005: 1,57 1994-2005: 1,14	Środkowa i Zachodnia Słowenia	0-18 r.ż.
Cachia 2008 [12]*	1993-2005	b.d.	1,85*	Malta	<15 r.ż.
Ott 2008 [12]*	2004-2006 (prospektywne)	b.d.	1,11*	Południowe Niemcy	<15 r.ż.
Arin Letamendia 2008 [8]	2001-2003	b.d.	0,87*	Hiszpania	<14 r.ż.
Linberg 2008 [12]*	1961-2005	b.d.	1,6*	Szwecja	<18 r.ż.
Perminow 2006 [12]*	1993-2004	b.d.	2,8*	Norwegia	<15 r.ż.
Sincic 2006 [12]*	2000-2004	b.d.	0,86*	Chorwacja	<14 r.ż.
Ahmed 2006 [4]	1996-2003 (prospektywne)	b.d.	1,5 (0,85; 2,74)	Południowa Walia	<16 r.ż. (mediana: 13 lat)
Turunen 2006 [12]*	1987-2003	b.d.	2,2 (1987 r.) – 3,2 (2003 r.)*	Finlandia	<18 r.ż.
Kolek 2004 [42]	1990-2001 (prospektywne)	b.d.	1990-1993: 0,68 1994-1997: 0,94 1998-2001: 1,84 1990-2001: 1,12	Czechy	≤15 r.ż.
van der Zaag- Loonen 2004 [12]*	1999-2001	b.d.	1,6*	Holandia	<18 r.ż.

Publikacja [źródła danych]	Okres zbierania danych	WZJG u dzieci i młodzieży		Kraj	Wiek
		Choro- bowość	Zapadalność na 100 000 na rok (95% CI)		
<i>Rodrigo 2004</i> [12]*	2000-2002	b.d.	1,63*	Hiszpania	<14 r.ż.
<i>Hildebrand 2003</i> [22]	1990-2001	b.d.	Ogółem: 2,2 (1,6; 2,9) 1999-2001: 1,8 (0,9; 3,4)	Południowa Szwecja	<15 r.ż.
<i>Urne 2002</i> [12]*	1998-2000	b.d.	1,8*	Dania	<15 r.ż.
<i>Sawczenko 2001</i> [72]	1998-1999 (BPSU)	b.d.	1,0 - 2,0	Wielka Brytania	<16 r.ż.
Inne państwa					
<i>Benchimol 2014</i> [13]	1994-2009 (retrospektywne)	b.d.	2002: 2,4 (1,8; 3,0): <18 r.ż. 2009: 4,1 (3,4; 4,9): <18 r.ż. 2002: 0,6 (0,2; 1,5): 0-5 r.ż. 2004: 0,9 (0,3; 1,8): 0-5 r.ż. 2002: 1,2 (0,5; 2,5): 6-9 r.ż. 2009: 2,2 (1,2; 3,8): 6-9 r.ż. 2002: 4,0 (3,0; 5,3): 10-17 r.ż. 2009: 7,2 (5,5; 8,4): 10-17 r.ż.	Kanada (Ontario)	<18 r.ż.
<i>Al-Qabandi 2011</i> [5]	1998-2008 (retrospektywne)	b.d.	0,6 (0,34; 0,85)	Kuwejt	<15 r.ż. (średnia: 10,3 lat)
<i>Malaty 2010</i> [48]	1991-2002	b.d.	1991-1996: 0,34 (0,20; 0,48*) 1997-2002: 0,45 (0,31; 0,60*)	Teksas	<17 r.ż.
<i>Grieci 2009</i> [50]**	1997-2006 (retrospektywne)	b.d.	1997-2001: 10,6 2002-2006: 6,01 2005: 4,1 (3,3; 5,0)**	Kanada	≤17 r.ż.
<i>Herrinton 2008</i> [12]*	1996-2002 (retrospektywne)	b.d.	2,9*	Stany Zjednoczone	<18 r.ż.
<i>Pinsk 2007</i> [12]*	1985-2005 (retrospektywne)	b.d.	0,96*	Kanada	<16 r.ż.
<i>Kugathasan 2003</i> [12]*	2000-2001	b.d.	2,14*	USA	<17 r.ż.

\*dane zaczerpnięte z przeglądu systematycznego *Benchimol 2011*; \*\*dane zaczerpnięte z badania *Malmberg 2013*;  
^w populacji dzieci powyżej 8. r.ż. zapadalność za lata 2002-2007 wyniosła 4,6/100 000/rok; \* 96% przedział ufności



Na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 37 badań epidemiologicznych (zarówno retrospektywnych, jak i prospektywnych), z czego aż 30 dotyczy krajów europejskich (tj. Czechy, Słowenia, Węgry, Chorwacja, Wielka Brytania, Islandia, Szwecja, Hiszpania, Szkocja, Irlandia, Dania, Finlandia, Francja, Norwegia, Malta, Holandia). Są to dane obejmujące okres od 2000 do 2012 r. (dane wcześniejsze zostały przedstawione w przeglądzie systematycznym *Benchmark 2011* [12]) dla populacji pediatrycznej z WZJG w wieku od 0 do 15-18 lat.

Zidentyfikowane wartości potwierdziły, że zapadalność w krajach europejskich jest bardzo mocno zróżnicowana - waha się w zależności od położenia geograficznego oraz wieku pacjenta, od około 0,6/100 000 (Kuwejt) do 5,2/100 000 (Węgry) dzieci na rok. Badania *Lovasz 2014*, *Benchmark 2014* pokazują, że zapadalność poniżej 6 r.ż. (0,7/100 000) jest dużo niższa niż zapadalność dzieci powyżej 6 r.ż.

Z uwagi na powyższe ograniczenia, jak również brak danych dotyczących chorobowości na WZJG, autorzy niniejszej analizy przeprowadzili wyszukiwanie również dla populacji osób dorosłych.

Tabela poniżej zawiera dane epidemiologiczne (pierwotne oraz wtórne) dla populacji osób dorosłych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Tabela 5 WZJG – aktualne (polskie oraz zagraniczne) dane epidemiologiczne (populacja osób dorosłych)

Publikacja [źródła danych]	Okres zbierania danych	Chorobowość (prevalence) na WZJG	Zapadalność na WZJG	Kraj	Komentarz
<b>Polska</b>					
<i>Wiercińska Drapała 2005</i> [83]	1900-2003	b.d.	1,8/100 000*	Polska	Dane z jednego szpitala (retrospektywne, pacjenci hospitalizowani).
<i>Łaszewska 2014</i> [45]	2008-2010	2008 r.: 0,08% 2009 r.: 0,11% 2010 r.: 0,12%	-	Polska	Polska (na podstawie próby danych z NFZ w 2008-2010 r.).
<b>Świat</b>					
<i>Rencz 2015*</i> [69]	2006-2014	od 2,42/100 000 (Rumunia) do 211,1/100 000 (Węgry)	od 0,97/100 000 (Rumunia) do 11,9/100 000 (Węgry)	Europa Wschodnia i Centralna (kraje CEE)	W zakresie badań epidemiologicznych włączono 17 badań z 7 państw CEE (1951-2013).

Publikacja (źródła danych)	Okres zbierania danych	Chorobowość (prevalence) na WZJG	Zapadalność na WZJG	Kraj	Komentarz
<i>Molodecky 2012<sup>a</sup></i> [54]	do 2008 r.	Europa: od 4,9 do 505/100 000 Ameryka Północna: do 249/100 000	Europa: od 0,6 do 24,3/100 000 Azja oraz Bliski Wschód: do 6,3/100 000 Ameryka Północna: do 19,2/100 000	Świat	Przegląd systematyczny, włączający dla WZJG 240 badań (161 dot. Zapadalności oraz 79 dot. chorobowości).
<i>Burisch 2014</i> [14]	2010	brak danych	Europa Zachodnia: 9,8/100 000 Europa Wschodnia: 4,6/100 000 Europa (ogółem): 8,2/100 000	Europa	Badanie populacyjne, prospektywne (pacjenci >15 r.ż.).
<i>Lakatos 2011</i> [69]†	2006	211/100 000†	11,9/100 000†	Węgry	Prospektywne badanie populacyjne.
<i>Victoria 2009</i> [82]	2001-2005	22,61/100 000	4,48/100 000	Brazylia	Badanie populacyjne (pacjenci >15 r.ż.).
<i>Laftus 2007</i> [46]	1990-2000	214/100 000	8,8/100 000	Stany Zjednoczone	Długoletnie badanie populacyjne.
<i>Abakar-Mahamat 2007</i> [1]	2002-2003	b.d.	9,50/100 000	Francja (Korsyka)	Zakres: 18 – 80 lat (mediana: 44 lata)
<i>Šinčić 2006</i> [54]*	2000-2004	brak danych	4,6/100 000±	Chorwacja	Badanie populacyjne (retrospektywne).
<i>Gheorge 2004</i> [19]	2002-2004	2,42/100 000	0,97/100 000	Rumunia	Badanie prospektywne w populacji dorosłych.
<i>Šinčić 2004</i> [44]**	1995-2001	53,9/100 000** (2001 r.)	3,9-5,9/100 000**	Chorwacja	Badanie populacyjne (retrospektywne).

‡przegląd systematyczny badań epidemiologicznych obejmujący wyszukiwanie do grudnia 2010 r.; \* badanie wtórne oceniające dostępność leczenia biologicznego w krajach Europy Środkowo-Wschodniej oraz przegląd systematyczny (wyszukiwanie obejmujące okres 2006-2014 r.) w zakresie epidemiologii chorób IBD (w tym WZJG); † odsetek leczonych w próbie NFZ z 2010 r. \* w raporcie nie podano wskaźników zapadalności i chorobowości, wskazana zapadalność została oszacowana i przedstawiona w badaniu Lakatos 2006 [44]; \*\*na podstawie Lakatos 2006 [44]; †Na podstawie przeglądu Molodecky 2012; ‡Na podstawie przeglądu Rencz 2015



W dostępnym piśmiennictwie nie odnaleziono aktualnych ogólnopolskich danych dotyczących badań epidemiologicznych oceniających częstość występowania WZJG u dorosłych. Zidentyfikowano kilka nieaktualnych, retrospektywnych badań z lat 70-80-tych<sup>2</sup> (z uwagi na swoją nieaktualność nie zostały one przedstawione w powyższej tabeli) bazujące na populacji pacjentów hospitalizowanych. Z kolei retrospektywne badanie *Wiercinska-Drapalo 2005* [83] dotyczy pacjentów hospitalizowanych z jednego szpitala i nie może stanowić wiarygodnych danych epidemiologicznych.

Jedynym aktualnym oraz wiarygodnym źródłem polskich danych dotyczących częstości występowania WZJG może być opracowanie *Łaszewska 2014* [45]. Podstawą analizy *Łaszewska 2014* była baza danych obejmująca świadczenia udzielone pacjentom przez jednostki opieki zdrowotnej w ramach umów zawartych z Narodowym Funduszem Zdrowia. Wartości dotyczące liczby leczonych na WZJG w latach 2008–2010 oszacowano w oparciu o liczbę 411 130 pacjentów. Z każdego województwa wyselekcjonowano próbę ok. 30 tys. osób. Znając odsetek osób korzystających corocznie w Polsce ze świadczeń finansowanych przez NFZ, dostosowano szacunki uwzględniające populację całego kraju do struktury ww. losowo wyselekcjonowanej próby (wykorzystano dane ostatniego Narodowego Spisu Powszechnego oraz dane zawarte w „Diagnozie Społecznej 2009” na temat częstości korzystania przez populację Polski ze świadczeń NFZ).

Na podstawie powyższych danych oszacowano, że wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest leczone w Polsce w 2010 r. u blisko 0,12% populacji ogólnej, co jest wartością zbliżoną w stosunku do chorobowości obserwowanej w badaniach różnych krajów (0,01%–0,1%). Przedział od 0,08% do 0,12% za lata 2008–2010 jest dużo węższy niż przedział wartości chorobowości na świecie, a tym samym wykazuje dużo większą precyzję. Wobec istotnego zróżnicowania częstości występowania WZJG w zależności od położenia geograficznego, dane uwzględnione w analizie powinny dotyczyć populacji polskiej.

<sup>2</sup> Chojecki Z. Epidemiology of ulcerative colitis in Poland. *Pol Med Sci Hist Bull.* 1964 Apr;7:53-6. Bartnik W, Regula J, Tomecki R, et al: Results of the treatment of ulcerative colitis during the past 28 years (in Polish). *Pol Arch Med Wewn* 1985; 74: 340–345. Bielewski W, Butruk E, Gibinski K, et al: Nonspecific inflammatory intestinal diseases in Poland and throughout in world (in Polish). *Pol Arch Med Wewn* 1983; 70: 27–34. Marlicz K, Kopylow A, Gwajda H, et al: Organic diseases of the large intestine in the patients of three clinics of internal diseases and the Department of Internal Diseases of the City Hospital in Szczecin (in Polish). *Przeg Lek* 1975; 32: 452–456. Ruzyllo E, Bartnik W, Bakowska Z: Ulcerative colitis – epidemiological data and manifestation (in Polish). *Pol Arch Med Wewn* 1972; 49: 443–448.

## 6.2. Liczebność populacji docelowej

Podsumowanie zidentyfikowanych danych epidemiologicznych:

- Aktualnie w Polsce brak jest kompleksowych (dużych, prospektywnych, ogólnopopulacyjnych) badań epidemiologicznych w zakresie identyfikacji danych dotyczących określenia współczynników chorobowości oraz zapadalności, a tym samym liczba chorych z WZJG jest bardzo trudna do oszacowania.
- Dane polskie dotyczące zapadalności (zarówno dla populacji dzieci i młodzieży jak i osób dorosłych) są mocno ograniczone, niedoszacowane oraz wykazujące małą precyzję. Nieliczne polskie dane opierają się na badaniach retrospektywnych polegających na analizie małej liczby pacjentów szpitalnych. Oszacowania bazujące na ww. wskaźnikach znacznie zaniżają liczbę chorych kwalifikującą się do leczenia infliksymabem (szczegóły zamieszczono w kalkulatorze BIA oraz w Tabeli 3).
- Obecnie w kraju nie ma również prowadzonego rejestru chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego.
- Jedynym oraz najbardziej wiarygodnym źródłem polskich danych dotyczących częstości występowania WZJG (chorobowości) są wartości oszacowane na podstawie próby danych z NFZ<sup>3</sup> zawartych w badaniu Łaszewska 2014 [8].
- Nie zidentyfikowano zagranicznych danych dotyczących chorobowości WZJG u dzieci i młodzieży (wskaźnik chorobowości wyznaczony jedynie dla populacji dorosłych z WZJG).
- Zagraniczne dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania wrzodziejącego zapalenia jelita grubego zarówno w populacji dzieci i młodzieży, jak i populacji osób dorosłych są mocno zróżnicowane. Zapadalność oraz chorobowość WZJG zależy od bardzo wielu czynników, wśród których wymienia się m.in.: czynniki genetyczne, środowiskowe, rasowe, etniczne, położenie geograficzne, czy status ekonomiczny.

Duże zróżnicowanie zidentyfikowanych danych epidemiologicznych oraz wynikające z tego ograniczenia (wskazane powyżej) były powodem, dla którego autorzy analizy zdecydowali się przedstawić możliwe sposoby (warianty) kalkulacji populacji docelowej w zależności od wykorzystanych danych wyjściowych.

<sup>3</sup> Baza danych obejmująca świadczenia udzielone pacjentom przez jednostki opieki zdrowotnej w ramach umów zawartych z Narodowym Funduszem Zdrowia. Wartości dotyczące liczby leczonych na WZJG w latach 2008–2010 oszacowano w oparciu o liczbę 411 130 pacjentów. Z każdego województwa wyselekcjonowano próbę ok. 30 tys. osób. Znając odsetek osób korzystających corocznie w Polsce ze świadczeń finansowanych przez NFZ, dostosowano szacunki uwzględniające populację całego kraju do struktury ww. losowo wyselekcjonowanej próby (wykorzystano dane ostatniego Narodowego Spisu Powszechnego oraz dane zawarte w „Diagnozie Społecznej 2009” na temat częstości korzystania przez populację Polski ze świadczeń NFZ).

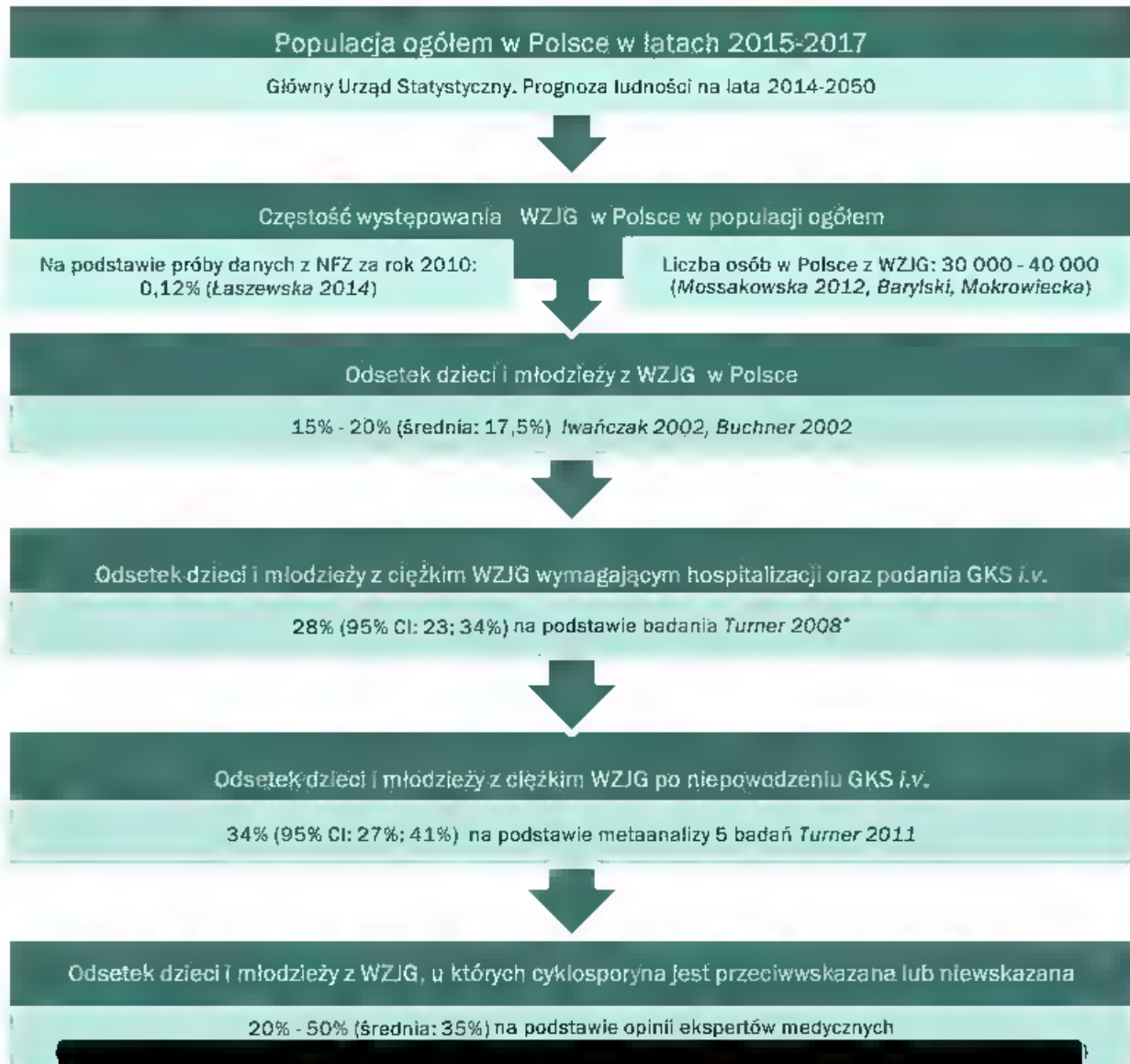
- W pierwszej kolejności określono wyjściowe dane dotyczące chorobowości na WZJG w Polsce dla populacji ogólnej.
- Następnie zaprezentowano dane dotyczące chorobowości na WZJG w Polsce dla populacji dzieci i młodzieży.
- Dodatkowo przedstawiono dane pozyskane od ekspertów medycznych biorących udział w konsultacjach dotyczących niniejszego projektu [56] oraz dane ekspertów medycznych zaprezentowane w uwagach do analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-4351-19/2012 [6].

W kolejnym etapie oceniono przedstawione powyżej dane oraz dokonano wyboru sposobu kalkulacji populacji docelowej wykorzystane w analizie podstawowej wpływu na budżet. Skrajne oszacowania natomiast zostały wykorzystane w analizie scenariuszy skrajnych: scenariuszu minimalnym i maksymalnym.

Szczegóły kalkulacji wszystkich wariantów zostały przedstawione w kalkulatorze dołączonych do analizy (plik *NUEVO\_BIA\_Remsima.xlsx*, arkusz „Populacja”).

Wariant 1

Na poniższym schemacie przedstawiono szczegółową strukturę kalkulacji populacji docelowej dla wariantu 1.



\* szczegółowy przepływ pacjentów z badania Turner 2008 przedstawiono w załączniku 11.3

Aktualne polskie dane demograficzne dotyczące wielkości populacji ogólnej, prognozowanej w przyjętym horyzoncie czasowym zaczerpnięto z materiałów Głównego Urzędu Statystycznego [20].

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację prognozowanej liczby osób w Polsce (populacja ogółem) z WZJG w latach 2015-2017. Do wyliczenia częstości występowania WZJG w Polsce w latach 2015-2017 wykorzystano najbardziej aktualne oraz wiarygodne dane dotyczące ogólnej chorobowości w Polsce oszacowane na podstawie próby danych z NFZ [8] oraz określonej

wartości liczby pacjentów z WZJG w Polsce, zidentyfikowanej w ramach przeprowadzonego wyszukiwania (wiarygodność powyższych danych opisano w poprzednim rozdziale).

Na podstawie zidentyfikowanych danych przyjęto ponadto, że częstość występowania wrzodziejącego zapalenia jelita w ostatnich dekadach jest stabilna [7, 37] i nie wymaga przygotowania prognoz dla lat będących przedmiotem niniejszej analizy (2015-2017). Kalkulację częstości wystąpienia WZJG w populacji dzieci i młodzieży przyjęto na podstawie polskich badań *Iwańczak 2002* [37] oraz *Buchner 2002* [7].

Istotnym jest fakt, iż zgodnie z zapisem proponowanego programu lekowego [66] nieskuteczność leczenia standardowego ciężkiego rzutu WZJG określa się jako niepowodzenie zastosowania 3-5 dni terapii steroidami dożylnymi.

Powyższy zapis jest zgodny zarówno z wytycznymi praktyki klinicznej, jak i z opinią ekspertów medycznych, którzy jednomyślnie wskazują, że chory z ciężką postacią WZJG wymaga hospitalizacji oraz podania kortykosteroidów w postaci dożylnej.

W praktyce w opinii ekspertów medycznych, u pacjentów z przeciwwskazaniem do kortykosteroidoterapii doustnej, biorąc pod uwagę sytuację zagrożenia życia pacjentów nie wyklucza się podania sterydów dożylnych, które według obowiązujących wytycznych stanowią schemat leczenia u pacjentów z ciężką postacią WZJG.

Początkowo planowano zidentyfikować oraz oszacować, jakie są odsetki pacjentów z: niedostateczną odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA; nietolerancją leczenia kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-MP lub AZA. Wyniki badań klinicznych<sup>4</sup> pokazują, że ww. odsetki nie sumują się do 100% (tzn. u jednego pacjenta może np. wystąpić zarówno niedostateczna odpowiedź na leczenie GKS i AZA oraz nietolerancja lub przeciwwskazanie do 6-MP). Z tego względu wybrano wariant będący zgodny z praktyką kliniczną, zapisem proponowanego programu lekowego oraz opinią ekspertów medycznych, w którym uwzględniono jedynie odsetek pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie GKS *i.v.*

Odsetek dzieci i młodzieży z WZJG wymagających co najmniej jednego przyjęcia do szpitala z powodu ciężkiego rzutu choroby oraz podania glikokortykosteroidów dożylnych wyniósł 28% (95% CI: 23%; 34%) [79], natomiast częstość występowania niepowodzenia leczenia GKS *i.v.*

<sup>4</sup> Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johans J, Guzzo C, Winter HS, Kugathasan S, Cohen S, Markowitz J, Escher JC, Veereman-Wauters G, Crandall W, Baldassano R, Griffiths A; T72 Study Group. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Apr;10 (4):391-9.e1.



określona na podstawie metaanalizy 5 badań (Turner 2011 [75]) wynosi 34% (95% CI: 27%; 41%).

Przy uwzględnieniu ostatniego odsetka odnoszącego się do pacjentów, u których cyklosporyna jest niewskazana lub przeciwwskazana posłużono się opiniami ekspertów medycznych [56], którzy wskazali wartość od 20% do 50%.

Tabela 6 Kalkulacja populacji docelowej - wariant 1

Parametr		2015	2016	2017	Źródła danych
Liczba osób w Polsce		38 419 006	38 369 390	38 315 463	GUS [20]
Chorobowość na WZJG w Polsce (populacja ogółem)		Współczynnik chorobowości: 0,12% (dane z NFZ 2010 r.): ▪ Liczba osób w Polsce: 30 000 – 40 000			[45] [11, 49, 53]
Liczba osób z WZJG w Polsce (na podstawie danych polskich)	średnia	38 701	38 681	38 660	Kalkulacja <sup>^</sup>
	min	30 000	30 000	30 000	
	max	46 103	46 043	45 979	
Odsetek dzieci i młodzieży z WZJG w Polsce		Średnia wartość: 17,5% (zakres: 20%-30%)			[7, 37]
Liczba dzieci i młodzieży z WZJG w Polsce	średnia	6 773	6 769	6 765	Kalkulacja <sup>^</sup>
	min	4 500	4 500	4 500	
	max	9 221	9 209	9 196	
Odsetek dzieci i młodzieży z ciężkim WZJG wymagającym hospitalizacji oraz podania GKS i.v.		28% (95% CI: 23%; 34%)			[79]
Liczba dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG wymagającą hospitalizacji oraz podania GKS i.v.	średnia	1 896	1 895	1 894	Kalkulacja <sup>^</sup>
	min	1 035	1 035	1 035	
	max	3 135	3 131	3 127	
Odsetek dzieci i młodzieży z ciężkim WZJG po niepowodzeniu GKS i.v.		34% (95% CI: 27%; 41%)			[75]
Liczba dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego (tj. po niepowodzeniu GKS i.v.)	średnia	645	644	644	Kalkulacja <sup>^</sup>
	min	279	279	279	
	max	1 285	1 284	1 282	
Odsetek dzieci i młodzieży z WZJG, u których cyklosporyna jest przeciwwskazana lub niewskazana		Średnia wartość: 35% (zakres: 20%-50%)			Opinie ekspertów [56]
Liczba dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego i mających przeciwwskazania lub niewskazania	średnia	226	226	225	Kalkulacja <sup>^</sup>
	min	56	56	56	

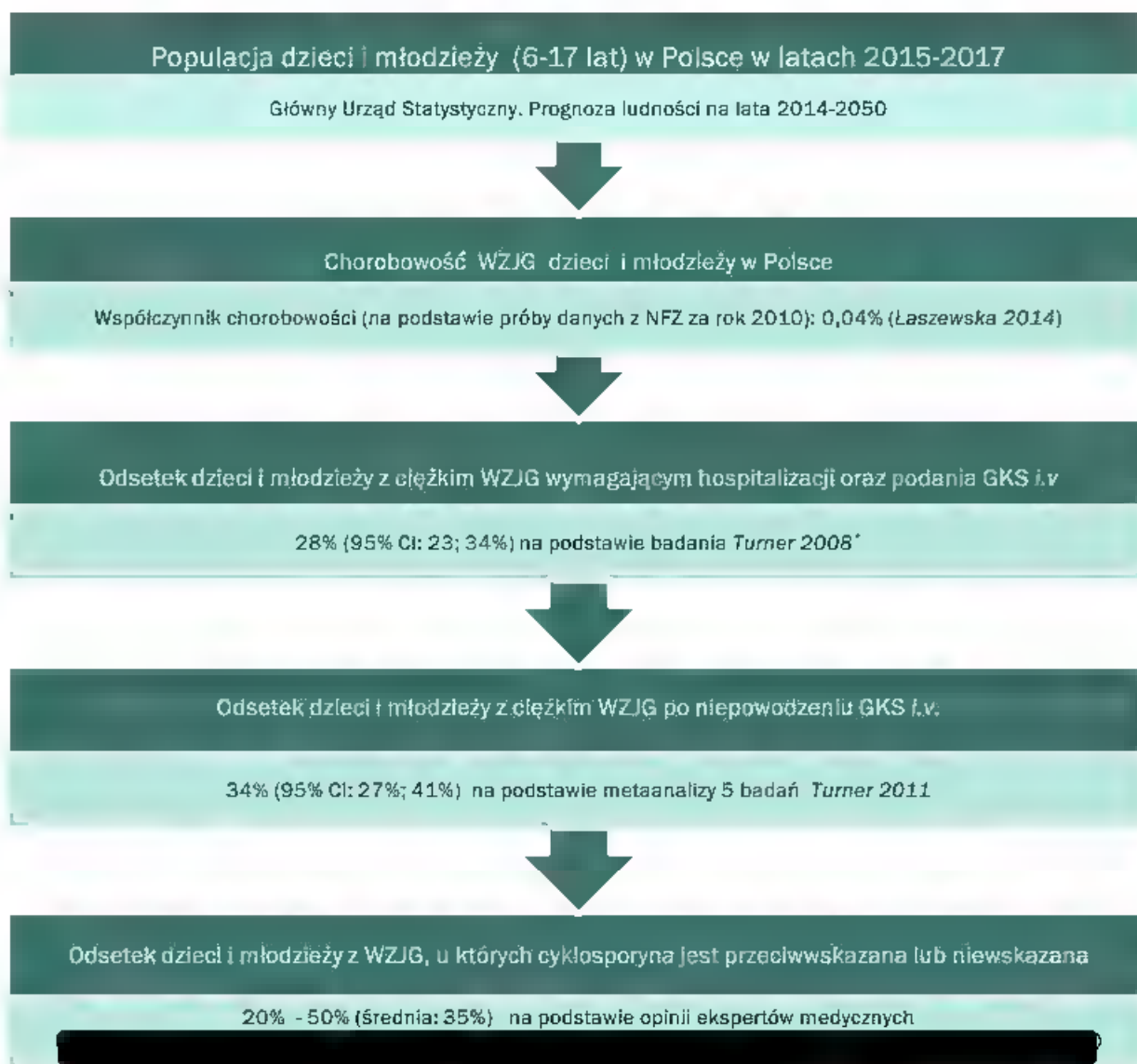


Parametr		2015	2016	2017	Źródła danych
do cyklosporyny	max	643	642	641	

^ szczegóły zamieszczono w kalkulatorze (plik *NUEVO\_BIA\_Remsima.xlsm*, arkusz „Populacja”)

### Wariant 2

Schemat przedstawiony poniżej przedstawia szczegółową strukturę populacji docelowej dla wariantu 2.



\* szczegółowy przeływ pacjentów z badania *Turner 2008* przedstawiono w załączniku 11.3

Oszacowania populacji docelowej w przypadku wariantu 2 dokonano w następujący sposób:

- Kalkulacja populacji polskiej od 6 do 17 życia na podstawie danych GUS na lata 2015-2017 [20];
- Kalkulacja częstości wystąpienia (chorobowość) WZJG w populacji dzieci i młodzieży w oparciu o polskie dane epidemiologiczne (na podstawie próby danych z NFZ), w analizie uwzględniono dane najbardziej aktualne (tj. rok 2010). Za najbardziej wiarygodne źródło polskich danych dotyczących częstości występowania WZJG w populacji dzieci i młodzieży przyjęto dane zawarte w badaniu Łaszewska 2014 [45], z których wynika, iż chorobowość w 2010 r. wynosi 0,04%.
- Pozostałe odsetki uwzględnione w dalszych kalkulacjach są tożsame z odsetkami przedstawionymi w wariancie 1.

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację prognozowanej liczby dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG kwalifikującą się do proponowanego programu lekowego [66].

Tabela 7 Kalkulacja populacji docelowej - wariant 2

Parametr	2015	2016	2017	Źródła danych	
Liczba dzieci i młodzieży (6-17 lat) w Polsce	4 598 107	4 619 546	4 634 795	GUS [20]	
Chorobowość na WZJG u dzieci i młodzieży w Polsce	Współczynnik chorobowości (na podstawie próby danych z NFZ za rok 2010: 0,04%)			[45]	
Liczba dzieci i młodzieży z WZJG w Polsce	1 839	1 848	1 854	Kalkulacja <sup>^</sup>	
Odsetek dzieci i młodzieży z ciężkim WZJG wymagającym hospitalizacji oraz podania GKS ł.v.	28% (95% CI: 23%; 34%)			(79)	
Liczba dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG wymagającą hospitalizacji oraz podania GKS ł.v.	średnia	515	517	519	Kalkulacja <sup>^</sup>
	min	423	425	426	
	max	625	628	630	
Odsetek dzieci i młodzieży z ciężkim WZJG po niepowodzeniu GKS ł.v.	34% (95% CI: 27%; 41%)			(75)	
Liczba dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego (tj. po niepowodzeniu GKS ł.v.)	średnia	175	176	176	Kalkulacja <sup>^</sup>
	min	114	115	115	
	max	256	258	258	
Odsetek dzieci i młodzieży z WZJG, u których cyklosporyna jest przeciwwskazana lub niewskazana	Średnia wartość: 35% (zakres: 20%-50%)			Opinie ekspertów [56]	
Liczba dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego i mających przeciwwskazania lub niewskazania	średnia	61	62	62	Kalkulacja <sup>^</sup>
	min	23	23	23	

Parametr		2015	2016	2017	Źródła danych
do cyklosporyny	max	128	129	129	

^ szczegóły zamieszczono w kalkulatorze (plik *NUEVO\_BIA\_Remsima.xlsm*, arkusz „Populacja”)

### Wariant 3

Uzyskane w wyniku powyższych obliczeń (wariant 1, wariant 2) liczby populacji docelowej pacjentów z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego nieodpowiadającego na leczenie standardowe (w tym na GKS *i.v.*) oraz mających przeciwwskazania lub niewskazania do terapii cyklosporyną skonfrontowano z oszacowaniami zaproponowanymi zarówno przez ekspertów medycznych biorących udział w konsultacjach w ramach tego projektu [56], jak również przez ekspertów wnoszących uwagi do AWA dla wniosku refundacyjnego „*Remicade (infliksimab) 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 59099990900114 w ramach programu lekowego: indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*” (AOTM-OT-4351-19/2012) [6].

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8 Populacja pacjentów spełniająca kryteria kwalifikacji do programu lekowego na podstawie opinii ekspertów medycznych – wariant 3

Parametr	2015	2016	2017	Źródła danych
Opinia ekspertów medycznych z 2015 r.*	40 (20% z 200 pts.)	40 (20% z 200 pts.)	40 (20% z 200 pts.)	[61]
Opinie ekspertów medycznych* dołączone w postaci uwag do AWA nr AOTM-OT-4351-19/2012	50-60	50-60	50-60	[56]
Średnia	50	50	50	Kalkulacja własna <sup>^</sup>

\*prof. dr hab. B. Iwańczak, dr J. Kierkuś, dr M. Mossakowska; ^szczegóły zamieszczono w kalkulatorze (plik *NUEVO\_BIA\_Remsima.xlsm*, arkusz „Populacja”); pts. - pacjent

Około 50 pacjentów w wieku od 6 do 17 r.ż. z ciężką postacią WZJG zdaniem ekspertów medycznych kwalifikowałoby się do programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” [66]. Wartości te nie odbiegają od średniej liczby pacjentów skalkulowanej w wariantcie drugim (w oparciu o polskie dane dotyczące chorobowości dzieci i młodzieży z WZJG).

### Wybór danych do kalkulacji populacji docelowej

Przedstawione w powyższych wariantach dane zostały ocenione oraz dokonano wyboru sposobu kalkulacji populacji docelowej wykorzystanej w analizie podstawowej wpływu na budżet na podstawie następujących kryteriów:

- aktualność,
- spójność (porównywano poszczególne źródła danych między sobą).

Dane NFZ (na podstawie publikacji Łaszewska 2014 [45]) są najbardziej wiarygodnym oraz aktualnym źródłem polskich danych dotyczących częstości występowania WZJG. Co najważniejsze, dane NFZ przedstawiają realne liczby pacjentów faktycznie leczonych, a oszacowanie zaproponowane w badaniu Łaszewska 2014 [45] pozwala w wiarygodny sposób oszacować rzeczywiste nakłady płatnika publicznego ponoszone na realizację proponowanego programu lekowego [66].

Aktualnie wnioskowana populacja pacjentów nie jest objęta leczeniem biologicznym w ramach innego programu lekowego, a oceniana interwencja (INF) może zostać rozliczona w ramach kosztów związanych z hospitalizacją pacjenta. W związku z powyższym dane pochodzące od ekspertów klinicznych są niższe od danych epidemiologicznych bazujących na próbie danych z NFZ (wariant 1) oraz odzwierciedlają stan, który ma miejsce w momencie utrudnionego dostępu wśród najmłodszych pacjentów do leczenia biologicznego (brak PL).

Za wariant podstawowy przyjęto oszacowanie będące średnią wartości uzyskanych w wariacie pierwszym oraz drugim (na podstawie średnich wartości). Podstawą tych wariantów były dane epidemiologiczne uznane za najbardziej precyzyjne oraz spójne. W scenariuszu minimalnym uwzględniono średnią wartość oszacowań przedstawionych przez ekspertów medycznych (wariant minimalny), a w scenariuszu maksymalnym uwzględniono średnie wartości maksymalne na podstawie wariantu pierwszego oraz drugiego (wariant maksymalny).

Tabela 9 Liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do proponowanego programu lekowego [66]

Rok	Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
2015	143	50	385
2016	144	50	385
2017	144	50	385



Ponadto przeprowadzona została konfrontacja otrzymanych oszacowań liczebności populacji docelowej z opinią ekspertów medycznych wg których, liczba około 150 pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego jest realną wartością.

### 6.3. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy *Remsima*<sup>®</sup> jest wskazany w [17]:

1. Ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej w skojarzeniu z metotreksatem u:
  - dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. *disease modifying antirheumatic drugs*, DMARDs), w tym metotreksatem;
  - dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs).
2. Leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) była niewystarczająca.
3. Leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.
4. Leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).
5. Leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia.
6. Leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi



lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

7. Leczeniu czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).
8. Leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.
9. Leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)

Do oszacowania populacji, u których technologia może zostać zastosowana, wykorzystano dane z protokołów Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (od początku 2012 r., dane dla 4 programów lekowych: RZS, MIZS, ZZSK, ŁZS były dostępne) [29]. Ostatni dostępny protokół prezentuje dane na dzień 15 lipiec 2015 r. Uzasadnieniem przyjętego podejścia są zbliżone kryteria włączenia do programów lekowych względem wskazań rejestracyjnych zawartych w ChPL leku *Remsima*<sup>®</sup>. Z protokołów wyekstrahowano liczbę pacjentów aktywnie leczonych lekami biologicznymi (zakwalifikowanych, w toku oraz nawrót). A następnie na podstawie tych danych przedstawiono prognozę na lata 2016-2017 (szczegółowe obliczenia przedstawiono w pliku excel *NUEVO\_BIA\_Remsima.xlsm*, arkusz „Dodatkowo\_populacja\_ChPL”). Ograniczeniem przyjętej metodologii jest uwzględnienie w obliczeniach pacjentów z MIZS (w protokołach liczbę pacjentów leczonych aktywnie podawano łącznie dla 4 wskazań: RZS, MIZS, ZZSK, ŁZS. Co może przeszacowywać liczbę populacji, w której infliksymab mógłby być zastosowany (założenie konserwatywne). Populacja dorosłych pacjentów z RZS, ZZSK oraz ŁZS kwalifikujących się do leczenia infliksymabem może wynieść w latach 2016-2017: 7 019 oraz 7 762 pacjentów.

## Łuszczycyca

Do oszacowania populacji pacjentów z łuszczycą plackowatą, u których technologia wnioskowana mogłaby być zastosowana zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym wykorzystano dane z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, w których podana została informacja na temat liczby pacjentów leczonych aktywnie [28]. Dostępne były dane za okres 06.2013-06.2014, dla brakujących danych 12.2013 oraz 03-05.2014 wyznaczono prognozę. Następnie na podstawie tych danych wyznaczono prognozę na lata 2015-2017. Populacja dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą kwalifikujących się do leczenia infliksymabem może wynieść w latach 2016-2017: 874 oraz 1 114 pacjentów.

## Choroba Crohna (dzieci i dorośli)

W analizie weryfikacyjnej AWA\_OT\_4351\_20 [27] zamieszczono informacje, iż rocznie od 100-150 dzieci od 0-18 roku życia kwalifikować się będzie do leczenia biologicznego w chorobie Crohna.

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w analizie weryfikacyjnej AWA/12\_OT\_4351\_22 [26] między 200-1 700 dorosłych pacjentów z chorobą Crohna wymaga leczenia biologicznego.

## Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (dzieci i dorośli)

Chorobowość na wrzodziejące zapalenie jelita grubego wynosi średnio 0,15% dla populacji osób dorosłych (dostępne dane dotyczące chorobowości zostały przedstawione w podziale na wiek od 25 r. ż) [45]. Umiarkowana postać wrzodziejącego zapalenia jelita grubego obserwowana jest u 30% pacjentów, ciężka natomiast u 20% pacjentów [25, 24]. Odsetek pacjentów, z brakiem odpowiedzi na dożyłne kortykosteroidy, a zatem kwalifikujących się do terapii biologicznej wynosi 30-40% [63]. Populacja dorosłych pacjentów z WZJG kwalifikujących się do leczenia infliksymabem może wynieść w latach 2016-2017: 8 499 oraz 8 493 pacjentów (szczegółowe obliczenia w pliku excel *NUEVO\_BIA\_Remsima.xlsx*, arkusz „Dodatkowo\_populacja\_ChPL”).

Oszacowana populacja pacjentów pediatrycznych kwalifikujących się do leczenia infliksymabem wyniesie średnio w latach 2016-2017: 410 oraz 410 pacjentów (szczegółowe obliczenia w pliku excel *NUEVO\_BIA\_Remsima.xlsx*, arkusz „Dodatkowo\_populacja\_ChPL”).

	Liczba pacjentów 2016, 2017	Źródło danych
RZS, ZZSK, ŁZS	7 019, 7 762	[29], kalkulacja własna
Łuszczyca płackowata	874, 1 114	[28], kalkulacja własna
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego - dorośli	8 499, 8 493	[45, 25, 63, 24]
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego - dzieci	410, 410	[kalkulator]
Choroba Crohna – dorośli	200-1 700 rocznie	
Choroba Crohna - dzieci	100-150 rocznie	[27, 26]

Diagram 2 Zestawienie populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

#### 6.4. Zestawienie oszacowań rocznej liczebności populacji

Populacja docelowa wskazana we wniosku

Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym obejmuje populację docelową zgodnie z opisem proponowanego programu lekowego dołączonego do wniosku o objęcie refundacją [66] tj. dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat, z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

- z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) (ocena  $\geq 65$  punktów w skali PUCAI), lub
- nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub
- mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).

Tabela 10 Liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do proponowanego programu lekowego [66]

Rok	Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
2015	143	50	385
2016	144	50	385
2017	144	50	385

Populacja docelowa, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

W tabeli poniżej przedstawiono liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (wg ekspertów medycznych infliksymab jest obecnie stosowany u dzieci i młodzieży w ramach leczenia szpitalnego). Szczegóły kalkulacji zamieszczono w kalkulatorze (plik *NUEVO\_BIA\_Remsima.xlsm*, arkusz „Populacja\_docelowa”). Opis założeń na podstawie, których dokonano oszacowań zamieszczono w rozdziale 6.5.

Tabela 11 Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Parametr	2015	2016	2017
Populacja docelowa, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	29	29	29

Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia będzie stosowana

Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją skalkulowano w oparciu o prognozowane udziały w rynku w scenariuszu „nowym”. Szczegóły kalkulacji zamieszczono w kalkulatorze (plik *NUEVO\_BIA\_Remsima.xlsm*, arkusz „Populacja\_docelowa”). Opis założeń na podstawie, których dokonano oszacowań zamieszczono w rozdziale 6.5.

Tabela 12 Liczebność populacji docelowej, której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Parametr	2016	2017
Populacja docelowa, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	136	136

## 6.5. Udziały w rynku w porównywanych scenariuszach

W celu oszacowania udziałów w rynku technologii medycznych (infliksymabu oraz zabiegu kolektomii) stosowanych w leczeniu ciężkiej postaci WZJG u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia, wykorzystano opinie ekspertów medycznych ( [REDACTED] ).

Założono, że kształt analizowanego rynku będzie względnie stabilny (na etapie prac nad analizą wpływu na budżet nie były znane autorom przesłanki pozwalające przypuszczać, że rynek ulegnie znaczącym zmianom). Z uwagi na powyższe założono, że udziały poszczególnych technologii medycznych (infliksymabu oraz zabiegu kolektomii) w kolejnych latach pozostaną na takim samym poziomie.

### Scenariusz „istniejący”

Wg opinii ekspertów medycznych infliksymab w leczeniu ciężkiej postaci WZJG u dzieci i młodzieży jest obecnie stosowany (finansowany w ramach leczenia szpitalnego). W publikacji *Iwańczak 2014* [34], której celem była ocena dotychczasowego stosowania leków biologicznych w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit u dzieci w Polsce w latach 2004-2008 było leczonych infliksymabem 13 dzieci z WZJG, natomiast w latach 2009-2013 - 59 dzieci w wieku od 2 do 18 lat. A zatem pomimo braku finansowania infliksymabu w ramach wykazu leków jest on podawany pacjentom pediatrycznym z WZJG.

W tabeli poniżej przedstawiono udziały w rynku uwzględnionych technologii medycznych stosowanych w Polsce w leczeniu ciężkiej postaci WZJG u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

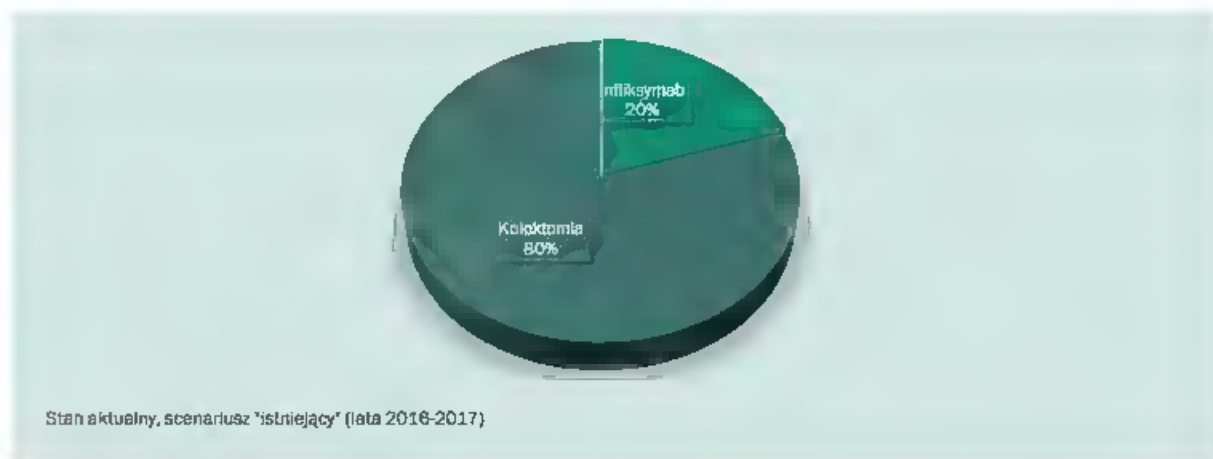
Wg opinii ekspertów medycznych obecnie około 20% pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią WZJG jest leczonych infliksymabem. U pozostałej części pacjentów zostanie wykonany zabieg kolektomii (80%).



Tabela 13 Udział terapii stosowanych w leczeniu WZJG – stan aktualny, scenariusz „istniejący”

Parametr	Stan aktualny (rok 2015)	Scenariusz „istniejący”	
		Rok 2016	Rok 2017
Infliksymab	20%	20%	20%
Kolektomia	80%	80%	80%
Łącznie	100%	100%	100%

Graficzne przedstawienie udziałów uwzględnionych schematów leczenia w populacji docelowej pacjentów z WZJG przedstawiono poniżej (wyników nie prezentowano w podziale na lata 2015-2017, z uwagi na takie same udziały w kolejnych latach rozważanego horyzontu czasowego).



Wykres 1 Udziały w rynku uwzględnionych terapii stosowanych w leczeniu WZJG – stan aktualny, scenariusz „istniejący” (lata 2016-2017)

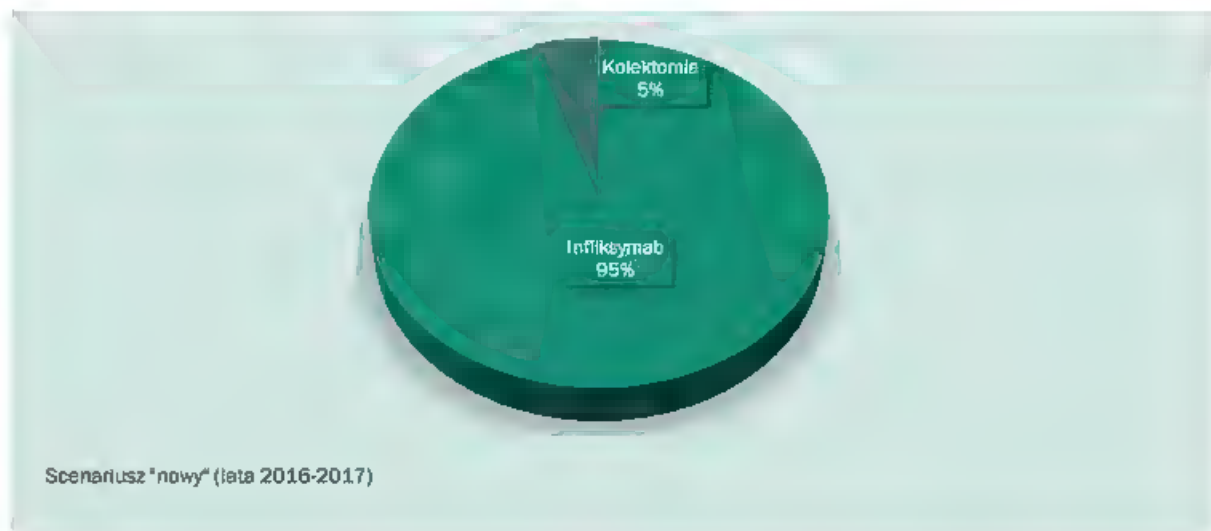
#### Scenariusz „nowy”

Zgodnie z opinią ekspertów medycznych każdy pacjent będzie musiał przejść kwalifikację do proponowanego programu lekowego, a przeciwwskazania do podania infliksymabu mogą pojawić się u niewielkiej części chorych. Natomiast pacjenci w stanie zagrożenia życia z *megacolon toxicum* będą kierowani do pilnego zabiegu kolektomii. W przypadku utworzenia programu lekowego około 95% chorych otrzyma infliksymab (średnia na podstawie opinii dwóch ekspertów medycznych tj. 90% oraz 100% [56]).

Tabela 14 Udział terapii stosowanych w leczeniu WZJG – scenariusz „nowy”

Parametr	Scenariusz „nowy”	
	Rok 2016	Rok 2017
Infliksymab	95%	95%
Kolektomia	5%	5%
Łącznie	100%	100%

Graficzne przedstawienie udziałów uwzględnionych schematów leczenia w populacji docelowej pacjentów z WZJG przedstawiono poniżej (wyników nie prezentowano w podziale na lata 2016-2017, z uwagi na takie same udziały w kolejnych latach rozważanego horyzontu czasowego).



Wykres 2 Udziały w rynku uwzględnionych terapii stosowanych w leczeniu WZJG –scenariusz „nowy” (lata 2016-2017)

U części pacjentów po podaniu pierwszej dawki infliksymabu, w przypadku braku odpowiedzi na leczenie w terapii indukcyjnej (utrzymujący się PUCAI $\geq$ 65 pkt.) następuje przerwanie stosowania leku, a chorzy są kwalifikowani do zabiegu kolektomii. W celu uwzględnienia tego faktu w analizie wykorzystano dane na podstawie, których przeprowadzono modelowanie w analizie ekonomicznej [58]. Prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie infliksymabem w badanej populacji oszacowano na podstawie danych z wieloośrodkowego, prospektywnego badania kohortowego z równoczesną grupą kontrolną Turner 2010 [77].

W tabeli poniżej przedstawiono wartości wykorzystane do dalszych kalkulacji (zgodne z założeniami analizy ekonomicznej [58]). Analogicznie jak w analizie

ekonomicznej uwzględniono również możliwość wystąpienia powikłań pooperacyjnych krótkoterminowych po zabiegu kolektomii. Z uwagi na brak informacji w badaniu *Turner 2010* [77] dotyczących wystąpienia powikłań pooperacyjnych u pacjentów, u których wykonano zabieg kolektomii prawdopodobieństwo wystąpienia tych powikłań skalkulowano na podstawie metaanalizy proporcji w oparciu o badania zidentyfikowane w zakresie przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania w ramach analizy efektywności klinicznej [57].

Tabela 15 Pomocnicze dane dotyczące odpowiedzi na leczenie infliksymabem oraz odsetka wystąpienia powikłań po zabiegu kolektomii

Parametr	Infliksymab		Kolektomia	Źródła danych
	terapia indukcyjną	terapia podtrzymująca		
Odpowiedź na leczenie	75,8%	64,7%	nd	<i>Turner 2010</i> [77]
Brak odpowiedzi na leczenie	24,2%	35,3%	nd	<i>Turner 2010</i> [77]
Komplikacje pooperacyjne po zabiegu kolektomii	24,1%	24,1%	24,1%	metaanaliza proporcji [57]
Brak komplikacji po zabiegu kolektomii	75,9%	75,9%	75,9%	kalkulacja własna

Na podstawie powyższych danych skalkulowano liczby pacjentów w porównywanych scenariuszach (szczegóły zamieszczono w kalkulatorze, plik *NUEVO\_BIA\_Remsima.xlsx*, arkusz „Populacja\_docelowa”).

## 6.6. Koszty i zużyte zasoby

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), które są związane z realizacją programu lekowego dla WZJG („Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”) oraz z perspektywy świadczeniobiorcy (pacjenta) tj.:

- ❖ koszty infliksymabu;
- ❖ koszty terapii towarzyszącej (azatiopryna (AZA) oraz mesalazyna (5-ASA));
- ❖ koszty hospitalizacji z powodu WZJG;

- ❖ pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego (podanie leków, diagnostyka i monitorowanie);
- ❖ koszty leczenia działań niepożądanych.
- ❖ koszty zabiegu kolektomii oraz powikłań pooperacyjnych;
- ❖ koszty wizyt ambulatoryjnych po operacji.

Wszystkie dane kosztowe przedstawiają stan na dzień 2 września 2015 roku. Koszty infliksymabu (produkt *Remsima*<sup>®</sup>) zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dn. 26 sierpnia 2015 r. [60].

Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.

Nie zidentyfikowano żadnych składników kosztów, które różniąc się dla porównywanych interwencji, wymagałyby pomiaru metodą mikrokosztów.

Z uwagi na brak danych dotyczących utraty produktywności rodziców chorych dzieci z WZJG w Polsce w analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich. Przeszukano zasoby Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. W zidentyfikowanych raportach dotyczących absencji chorobowej związanej ze sprawowaniem opieki nad dzieckiem i innym członkiem rodziny, upublicznione dane nie precyzują przyczyny wystawienia zaświadczeń lekarskich z tego tytułu [84]. Dostępne dane przedstawiają jedynie podział na płeć, wiek osoby sprawującej opiekę oraz województwa, brak jest podziału na poszczególne jednostki chorobowe. Dodatkowo warto podkreślić, że bardziej prawdopodobnym wydaje się, że w ramieniu komparatora (kolektomii) uzyskamy więcej dni utraconej produktywności. Z tego względu nie uwzględnienie kosztów pośrednich będzie podejściem konserwatywnym.

### 6.6.1. Koszty infliksymabu

Stan aktualny, scenariusz „istniejący”

Wg ekspertów medycznych infliksymab w leczeniu ciężkiej postaci WZJG u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat jest obecnie stosowany w praktyce klinicznej. Koszty leku dla stanu aktualnego oraz scenariusza "istniejącego" będą rozliczane w ramach hospitalizacji pacjenta (grupa JGP F58). W ramach w/w hospitalizacji mogą zostać rozliczone dwie pierwsze dawki infliksymabu podawane w trakcie terapii indukcyjnej [56].

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu „nowym” założono, że produkt leczniczy *Remsima*<sup>®</sup> będzie finansowany w ramach programu „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym

zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” od stycznia 2016 r. (zgodnie z zapisami Ustawy refundacyjnej [81] finansowanie terapii infliksymabem w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku refundacyjnego rozpocznie się najpóźniej w marcu 2016 roku).

W sytuacji wprowadzenia refundacji infliksymabu (*Remsima*<sup>®</sup>) w ramach „Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” (leki stosowane w ramach programu lekowego) analizowany lek będzie wydawany pacjentom bezpłatnie, a limit refundacji będzie równy cenie hurtowej brutto za opakowanie leku. Aktualnie w ramach programu lekowego dla WZJG dla pacjentów w wieku 18 lat i powyżej infliksymab (3 produkty) jest finansowany, a podstawę limitu w grupie „1050.3, blokery TNF – infliksimab” stanowi preparat *Remsima*<sup>®</sup> (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.).

Cenę hurtową leku *Remsima*<sup>®</sup> oszacowano w oparciu o cenę zbytu netto (tj. cenę *ex-factory*) zaczerpniętą z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [60]. Uwzględniono 8% stawkę podatku VAT obowiązującą od stycznia 2011 roku [59] oraz urzędową marżę hurtową obowiązującą od roku 2014 w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu [81].

Tabela 16 Kalkulacja ceny hurtowej leku *Remsima*<sup>®</sup>

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena zbytu netto ( <i>ex-factory</i> ) [PLN/op.]	Urzędowa cena zbytu [PLN/op.]	Cena hurtowa/ wysokość limitu [PLN/op.]	Koszt z persp. NFZ [PLN/mg]	Źródła danych
<i>Remsima</i> <sup>®</sup> , proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[59, 60, 81]

op – opakowanie; persp. – perspektywa

[REDACTED]

Leczenie produktem leczniczym *Remsima*<sup>®</sup> powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu zapalnych chorób jelit [17]. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz dawkowaniem z projektu programu lekowego [17, 66] zalecana dawka infliksymabu podawana w postaci infuzji dożyłnej trwającej ponad 2 godziny to 5 mg/kg mc. Następne dawki należy podać po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji. W leczeniu podtrzymującym należy podawać infliksymab w dawce 5 mg/kg mc. co 8 tygodni.



Tabela 17 Kalkulacja kosztów infliksymabu

Parametr	Infliksymab (preparat <i>Remsima</i> <sup>®</sup> )	
	Terapia indukcyjna	Terapia podtrzymująca
Koszt jednostkowy infliksymabu [PLN/mg]	██████████	██████████
Zalecane dawkowanie	5 mg/kg mc.	5 mg/kg mc.
Masa ciała* [kg]	43,2	43,2
Zużycie leku (dawka jednorazowa) [mg]	216,00	216,00
Częstość podania	0, 2, 6 tygodniu	co 8 tygodniu od zakończenia terapii indukcyjnej
Koszt dawki [PLN]	██████████	██████████

\* przy założeniu masy ciała pacjenta z WZJG na podstawie polskiego badania *Pituch 2015* wynoszącą 43,2 kg (+/- 14,8 kg) [65]

### 6.6.2. Koszty terapii towarzyszącej (azatiopryna (AZA) oraz mesalazyna (5-ASA))

Zgodnie z opinią ekspertów medycznych leczenie infliksymabem może wymagać równoczesnego podawania aminosalicylanów (5-ASA, kwas 5-aminosalicylowy; mesalazyna) oraz immunosupresantów (azatiopryna) [56]. W badaniu *Turner 2010* [77], pacjenci stosujący infliksymab nie otrzymywali dodatkowego leczenia towarzyszącego. Również w wytycznych klinicznych nie doprecyzowano czy pacjenci stosujący leczenie biologiczne powinni otrzymywać równocześnie inne leki [78]. W ChPL dla leku *Remsima*<sup>®</sup>, także nie podano informacji dotyczących stosowanie infliksymabu z innymi lekami. Jednakże praktyka kliniczna potwierdzona badaniami obserwacyjnymi [18, 31, 77, 74] wskazuje na zastosowanie leczenia towarzyszącego w przypadku terapii biologicznej infliksymabem. Z tego względu po zasięgnięciu opinii wśród polskich ekspertów medycznych w analizie uwzględnione zostały koszty leczenia towarzyszącego (azatiopryna i mesalazyna) u dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG otrzymujących leczenie infliksymabem.

Azatiopryna i mesalazyna podawane są w formie doustnej i finansowane są w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [60].

Azatiopryna w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest finansowana w ramach leków dostępnych w aptece na receptę we wskazaniu pozarejestryjnym (choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL) z odpłatnością ryczałtową pacjenta [60] (grupa limitowa: 140.0 „Leki

przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna”). Natomiast mesalazyna w terapii WZJG jest finansowana w ramach leków dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym również z odpłatnością ryczałtową pacjenta (grupa limitowa: 12.1 „Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego”).

Szczegółową charakterystykę preparatów zawierających azatioprynę oraz mesalazynę w formie doustnej zamieszczono w załączniku 11.4 (Tabela 40). Do oszacowania kosztów wybrano najniższy koszt w przeliczeniu za mg leku z perspektywy pacjenta, biorąc pod uwagę preferencje pacjentów oraz wydawanie w aptekach leków generycznych najtańszych dla pacjenta (art. 44 ustawy refundacyjnej [81]).

Tabela 18 Koszty jednostkowe azatiopryny oraz mesalazyny

Parametr	Droga podania	Koszt jednostkowy [PLN/1 mg]		Źródła danych
		Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	
Azatiopryna/Imuran, tabl. powł., 50 mg, 100 tabl. (4 blist. po 25 szt.)	doustna	0,0111 (=55,68 PLN/5 000 mg)	0,0012 (=6,16 PLN/5 000 mg)	[60]
Mesalazyna/ Asamax 500, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl. (10 blist. po 10 szt.)	doustna	0,0015 (=76,93 PLN/50 000 mg)	0,0001 (=3,56 PLN/50 000 mg)	

Według opinii ekspertów medycznych pacjenci stosują azatioprynę w dawce 2,5 mg/kg mc./dobę oraz mesalazynę w dawce 30-50 mg/kg mc./dobę (przy czym dawka dobową mesalazyny w fazie remisji nie powinna przekroczyć 2 g [15]) zarówno w terapii indukcyjnej jak i podtrzymującej.

Tabela 19 Dawkowanie oraz koszty za dzienną dawkę azatiopryny i mesalazyny

Parametr	Dawkowanie	Koszt jednostkowy [PLN/1 mg]		Koszt za dzienną dawkę [PLN/dawkę dzienną]		Źródła danych
		Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	
Azatiopryna	2,5 mg/kg m.c*/dobę	0,0111	0,0012	1,2027	0,1331	opinia ekspertów medycznych, [15, 16, 60, 65]
Mesalazyna	30-50 mg/kg mc./dobę (średnio 40 mg/kg/mc.*)	0,0015	0,0001	2,6587	0,1230	
Łącznie koszty terapii towarzyszącej/dzień				3,8614	0,2561	

\*przy założeniu masy ciała pacjenta z WZJG na podstawie polskiego badania Piłuch 2015 wynoszącą 43,2 kg (+/- 14,8 kg) [65]

Łączny dzienny koszt terapii towarzyszącej u pacjentów z ciężką WZJG wynosi 3,86 PLN z perspektywy NFZ oraz 0,26 z perspektywy pacjenta. W analizie przyjęto zgodnie z opinią ekspertów medycznych, że wszyscy pacjenci będą otrzymywali terapię towarzyszącą w trakcie leczenia infliksymabem (założenie konserwatywne).

### 6.6.3. Koszty hospitalizacji z powodu WZJG

Pacjent z ciężkim rzutem choroby wymaga pilnej hospitalizacji i wdrożenia intensywnego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ośrodku posiadającym doświadczenie w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego [45, 68]. W trakcie hospitalizacji pacjenta zostaje podjęta decyzja dotycząca leczenia biologicznego bądź wykonania zabiegu kolektomii w przypadku, gdy chory nie odpowiada na leczenie steroidami dożylnymi. Koszty kwalifikacji pacjenta do PL, koszty pierwszego podania infliksymabu oraz koszty leczenia towarzyszącego (przez pierwsze 9 dni, kiedy pacjent jest w szpitalu, szczególnie opisano poniżej) będą zawierać się w koszcie hospitalizacji z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (wg. Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 K51 „Wrzodziejące zapalenie jelita grubego”).

Wykaz badań wykonywanych przy kwalifikacji do programu „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” znajduje się w opisie proponowanego programu lekowego załączonego do wniosku refundacyjnego [66]. Wyceny świadczeń dokonano na podstawie aktualnego „Katalogu Grup” stanowiącego załącznik do Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [86].

Tabela 20 Koszty hospitalizacji dzieci i młodzieży z WZJG

Choroba podstawowa (wg ICD-10)	Nazwa grup JGP (kod grupy)	Wartość punktowa – hospitalizacja	Średnia wartość punktu* [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Liczba dni finansowana grupą	Uwagi	Źródła danych
WZJG (K51)	F58 Choroby zapalne jelit (5.51.01.0006058)	80	52,00	4 160,00	29	nie obejmuje stosowania substancji czynnej stanowiącej świadczenie gwarantowane w ramach programu lekowego, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25.10.2013 r. (Dz. Urz. MZ, poz. 42)	opinia ekspertów [56] [86, 90, 92]

\* średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2015 w zakresie leczenia szpitalnego [32]

Na podstawie wytycznych dotyczących leczenia WZJG (ESPGHAN [78]) przyjęto, że u pacjentów rozpoczynających terapię infliksymabem ocena odpowiedzi na leczenie następuje w 9 dniu (średnia z zakresu 7-10 dni) od podania pierwszej dawki. Przez ten okres pacjenci będą hospitalizowani w ramach grupy F58. Koszt hospitalizacji pokrywa koszty kwalifikacji pacjenta do programu lekowego, koszty podania leku (koszt infliksymabu jest dodatkowo rozliczany), koszty diagnostyki i monitorowania (w okresie 9 dni) oraz koszty terapii towarzyszącej w trakcie pobytu chorego w szpitalu. Po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie infliksymabem chory opuszcza szpital, a podanie kolejnych dawek będzie się odbywać w ramach hospitalizacji związanej z programem lekowym.

#### 6.6.4. Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego dla WZJG

Infuzja dożylna preparatu *Remsima*<sup>®</sup> (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) trwająca ponad 2 godziny, powinna zostać przeprowadzona przez lekarza doświadczonego w diagnostyce i leczeniu zapalnych chorób jelit [17]. Zgodnie z „Katalogiem świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe)” przyjęto, że każdorazowe podanie infliksymabu u dzieci i młodzieży będzie wymagało hospitalizacji („hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci (5.08.07.0000002)” [85]. Koszt pierwszego podania infliksymabu będzie się zawierać w koszcie hospitalizacji pacjenta z powodu WZJG.

Powyższe założenia zostały również potwierdzone opinią ekspertów medycznych.

W przypadku programów lekowych koszty badań diagnostycznych realizowanych w danym programie rozlicza się ryczałtem [92]. Ponieważ schemat monitorowania leczenia infliksymabem u dzieci jest zbliżony do schematu monitorowania u dorosłych, dla których istnieje program leczenia WZJG („Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”) przyjęto, że koszty badań diagnostycznych związane z monitorowaniem leczenia u dzieci będą wycenione tak jak dla świadczenia „diagnostyka w programie „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (5.08.08.0000062)” [88] tj. ryczałt roczny 16 punktów. Szczegółowy opis monitorowania leczenia w ramach programu lekowego Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” znajduje się w opisie proponowanego programu lekowego załączonego do wniosku refundacyjnego [66]. W modelu koszty diagnostyki są skalkulowane w zależności od długości przyjmowania infliksymabu (tj. do czasu zakończenia leczenia w ramach PL). W przypadku pacjentów, którzy nie



odpowiedzieli na leczenie infliksymabem w ciągu pierwszych 9 dni koszt diagnostyki i monitorowania będzie się zawierał w koszcie związanym z hospitalizacją w ramach grupy F58 (rozdział 6.6.3).

Tabela 21 Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego

Element kosztów	Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa [pkt]	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródła danych
Podanie infliksymabu (Infuzja dożylna)	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci (5.08.07.0000002)	10	52,00	520,00	[32, 85]
Diagnostyka i monitorowanie programu lekowego	Diagnostyka w programie indukcyjnej remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (5.08.08.0000062)	16	52,00	832,00	[32, 88]

\* Średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2015 w zakresie leczenia szpitalnego [32]

### 6.6.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z ChPL dla produktu *Remsima*<sup>®</sup> [17] najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w badaniu dotyczącym leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży (C0168T72) były zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, bóle brzucha, gorączka i bóle głowy. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, przy czym częstość występowania tego zdarzenia niepożądanego była większa w grupie otrzymującej leczenie co 12 tygodni niż w grupie otrzymującej leczenie co 8 tygodni. Nie zgłoszono żadnych ciężkich reakcji na wlew. We wszystkich przypadkach reakcja na wlew miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. W badaniu *Turner 2010* [77] u 4 z 46 pacjentów (ok. 9%) leczonych infliksymabem wystąpiły działania niepożądane (reakcja na infuzję, neutropenia, wysięk osierdziowy z kardiomiopatią). Z uwagi na charakter analizowanych zdarzeń niepożądanych i ich trudny w uchwyceniu wpływ na koszty terapii zdecydowano się nie uwzględniać tej kategorii kosztów w analizie.

### 6.6.6. Koszty kolektomii oraz powikłań pooperacyjnych

Leczenie chirurgiczne we WZJG jest ostateczną metodą terapeutyczną u pacjentów niereagujących na leczenie farmakologiczne oraz z ciężkimi powikłaniami choroby [78]. W przypadku ciężkiego rzutu WZJG, niezależnie od zasięgu zmian, leczenie chirurgiczne powinno być rozważane na każdym etapie podejmowania decyzji terapeutycznych.



Zgodnie z opinią eksperta medycznego [REDAKTOWANE] (w zależności od sytuacji klinicznej będącej wypadkową stanu pacjenta, okoliczności operacji (nagła bądź planowa), dostępności odpowiednich narzędzi i doświadczenia chirurga) możliwe jest wykonanie operacji jedno- lub dwuetapowej:

- Jednoetapowa – jednoczesna proktokolektomia odtwórcza z wytworzeniem zbiornika jelitowego, bez czasowej ileostomii. Z perspektywy pacjenta jest to najlepsze rozwiązanie, jednak wiążące się z możliwością powikłań.
- Dwuetapowa – polegająca na wykonaniu proktokolektomii z wytworzeniem zbiornika jelitowego i zespoleniem zbiornika z odbytem (czasowa ileostomia), a następnie zamknięcie ileostomii (minimum po 6 tygodniach – czas uzależniony od przebiegu gojenia się po pierwszej operacji i stanu dziecka). Jest wykonywany u 95% pacjentów pediatrycznych.

Biorąc pod uwagę powyższe w analizie ekonomicznej skalkulowano koszty zabiegu kolektomii wykonywanej w dwóch etapach.

Zgodnie z opinią eksperta medycznego [REDAKTOWANE] dwuetapowy zabieg kolektomii będzie rozliczany w ramach grupy „F51 Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit”. Procedury wg Międzynarodowej Klasyfikacji Procedur Medycznych ICD-9 określające zabieg kolektomii to: 45.8 Totalna śródbrzuszna kolektomia; 45.91 Zespolenie jelito cienkie-jelito cienkie; 45.93 Zespolenie jelito cienkie-jelito grube – inne; 45.951 Zespolenie do odbytu; 45.952 Wytworzenie zbiornika jelitowego (J, H, S) z zespoleniem jelita cienkiego z odbytem.

Wyceny świadczeń dokonano w oparciu o aktualny „Katalogu Grup” oraz „Charakterystykę JGP” stanowiące załączniki do Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [86, 90].

Tabela 22 Koszty zabiegu kolektomii

Choroba podstawowa (wg ICD-10)	Etap zabiegu	Nazwa grup JGP (kod grupy)	Wartość punktowa – hospitalizacja	Średnia wartość punktu* [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Liczba dni finansowana grupą	Źródła danych
WZJG (K51)	Pierwszy etap	F51 Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit (5.51.01.0006051)	153	52	7 956,00	-	opinia eksperta medycznego [REDAKTOWANE]
WZJG (K51)	Drugi etap	F51 Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit (5.51.01.0006051)	153	52	7 956,00	-	[56], 86, 90, 92]

\* Średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2015 w zakresie leczenia szpitalnego [32]

Na podstawie opinii eksperta medycznego [REDAKTOR] założono, że średni czas hospitalizacji pacjentów po zabiegu kolektomii będzie wynosił 7 dni, zarówno dla pierwszego jak i drugiego etapu. Natomiast przerwa pomiędzy wykonaniem pierwszego a drugim zabiegu to ok. 2 miesiące tj. 8 tygodni [56]. Takie założenie zostało wykorzystane w modelu decyzyjnym.

W przypadku wystąpienia powikłań pooperacyjnych krótkoterminowych długość hospitalizacji pacjentów zostaje wydłużona. W katalogu JGP dla grupy F51 nie ma podanej liczby dni pobytu finansowania grupą [86]. Brak jest również wyceny punktowej osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą. Wg eksperta medycznego [REDAKTOR] przy obecnym poziomie wyceny punktowej dla grupy F51 przedłużona hospitalizacja z powodu komplikacji pooperacyjnych przynosi straty dla szpitali, gdyż zgodnie z katalogiem nie ma możliwości wyceny przedłużonego pobytu pacjenta w szpitalu. Z tego względu w analizie przyjęto, że płatnik publiczny nie będzie ponosił dodatkowych kosztów związanych z wystąpieniem powikłań pooperacyjnych krótkoterminowych.

#### 6.6.7. Koszty wizyt ambulatoryjnych

Wg opinii ekspertów medycznych dzieci i młodzież z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których wykonano zabieg kolektomii po wypisaniu ze szpitala zgłaszają się na wizyty kontrolne udzielane w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Pierwsza wizyta po wykonanym zabiegu kolektomii będzie rozliczana w ramach świadczenia pohospitalizacyjnego, które realizowane jest w poradni przyszpitalnej, w okresie nie dłuższym niż trzydzieści dni od dnia zakończenia hospitalizacji, przez tego świadczeniodawcę, który udzielił danemu świadczeniobiorcy świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego (poradnia chirurgii dziecięcej) [91]. Kolejne wizyty realizowane będą w ramach świadczenia „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu”, obejmującego ocenę stanu zdrowia świadczeniobiorcy lub ocenę przebiegu leczenia, w oparciu o badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz posiadane lub przedstawione wyniki badań dodatkowych (poradnia gastroenterologiczna dla dzieci).

Tabela 23 Koszt wizyt ambulatoryjnych po zabiegu kolektomii

Parametr	Nazwa grupy systemu JGP realizowanych w trybie ambulatoryjnym (kod świadczenia)	Wycena punktowa	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
Pierwsza wizyta (poradnia chirurgii dziecięcej)	W01 Świadczenie pohospitalizacyjne 5.30.00.0000001	4,0	9,15	36,60	[32, 87, 89, 91]
Kolejne wizyty (poradnia gastroenterologiczna dla dzieci)	W12 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu 5.30.00.0000011	3,5	9,33**	32,66	

\* średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2015 w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej „świadczenia w zakresie chirurgii dziecięcej” [32]; \*\* średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2015 w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej „świadczenia w zakresie gastroenterologii dla dzieci” [32]

Na podstawie opinii ekspertów medycznych założono, że wizyta pohospitalizacyjna będzie się odbywać średnio po 2 tygodniach od wypisania pacjenta ze szpitala, natomiast kolejne wizyty realizowane w poradni gastroenterologicznej dla dzieci powinny odbywać się raz na 3 miesiące (średnio co 13 tygodni). W tabeli poniżej przedstawiono średnią liczbę wizyt ambulatoryjnych przypadających na pacjenta po wykonanym zabiegu kolektomii w zależności od ścieżki leczenia, w której się znajduje.

Tabela 24 Średnia liczba wizyt ambulatoryjnych przypadających na pacjenta po zabiegu kolektomii

Ścieżka leczenia	Liczba wizyt	Komentarz
Inflixymab → Odpowiedź na leczenie (terapia indukcyjna) → Odpowiedź na leczenie (terapia podtrzymująca)	0	Nie wykonano zabiegu kolektomii.
Inflixymab → Odpowiedź na leczenie (terapia indukcyjna) → Brak odpowiedzi na leczenie (terapia podtrzymująca) → Brak komplikacji	2 świadczenia pohospitalizacyjne 1 świadczenie specjalistyczne	Zabieg kolektomii wykonywany jest w dwóch etapach. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych przerwa pomiędzy etapami to 8 tygodni. Założono, że zabieg będzie wykonywany w 30 tygodniu.
Inflixymab → Odpowiedź na leczenie (terapia indukcyjna) → Brak odpowiedzi na leczenie (terapia podtrzymująca) → Komplikacje pooperacyjne	2 świadczenia pohospitalizacyjne 1 świadczenie specjalistyczne	Zabieg kolektomii wykonywany jest w dwóch etapach. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych przerwa pomiędzy etapami to 8 tygodni. Założono, że zabieg będzie wykonywany w 30 tygodniu. Uwzględniono również przedłużoną hospitalizację z powodu wystąpienia komplikacji pooperacyjnych.
Inflixymab → Brak odpowiedzi na leczenie (terapia indukcyjna) – kolektomia → Brak komplikacji	3 (w tym 2 świadczenia pohospitalizacyjne)	W przypadku braku odpowiedzi na leczenie po pierwszej dawce inflixymabu (9 dzień) zostaje wykonany zabieg kolektomii. Zabieg kolektomii wykonywany jest w dwóch etapach. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych przerwa pomiędzy etapami to 8 tygodni.

Ścieżka leczenia	Liczba wizyt	Komentarz
Inflixymab → Brak odpowiedzi na leczenie (terapia indukcyjna) – kolektomia → Komplikacje pooperacyjne	4 (w tym 2 świadczenia pohospitalizacyjne)	W przypadku braku odpowiedzi na leczenie po pierwszej dawce infliksymabu (9 dzień) zostaje wykonany zabieg kolektomii. Zabieg kolektomii wykonywany jest w dwóch etapach. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych przerwa pomiędzy etapami to 8 tygodni. Uwzględniono również przedłużoną hospitalizację z powodu wystąpienia komplikacji pooperacyjnych.
Kolektomia → Brak komplikacji	5 (w tym 2 świadczenia pohospitalizacyjne)	Zabieg kolektomii wykonywany jest w dwóch etapach. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych przerwa pomiędzy etapami to 8 tygodni.
Kolektomia → Komplikacje pooperacyjne	5 (w tym 2 świadczenia pohospitalizacyjne)	Zabieg kolektomii wykonywany jest w dwóch etapach. Zgodnie z opinią ekspertów medycznych przerwa pomiędzy etapami to 8 tygodni. Uwzględniono również przedłużoną hospitalizację z powodu wystąpienia komplikacji pooperacyjnych.

#### 6.6.8. Zestawienie kosztów i zużytych zasobów w porównywanych scenariuszach

Zestawienie kosztów jednostkowych związanych z leczeniem pacjentów z ciężką postacią WZJG, uwzględnionych w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” przedstawiono poniżej. Koszty zostały wyznaczone z perspektywy NFZ oraz z perspektywy pacjenta (pacjenci ponoszą jedynie koszty zakupu leków stosowanych w terapii towarzyszącej).

Tabela 25 Zestawienie kosztów jednostkowych w porównywanych scenariuszach

Element kosztów	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
Koszty infliksymabu/dawkę [PLN]	■	■	■	■
Koszty terapii towarzyszącej/dzień [PLN]	3,86	0,26	3,86	0,26
Koszty hospitalizacji z powodu WZJG** [PLN]	4 160,00	0,00	4 160,00	0,00
Koszty kwalifikacji do programu [PLN]	0,00	0,00	w ramach F58	0,00
Koszty podania leku [PLN]	w ramach F58	0,00	520,00	0,00
Koszty diagnostyki i monitorowania/rok* [PLN]	0,00	0,00	832,00	0,00
Koszty dwuetapowego zabiegu kolektomii [PLN]	15 912,00	0,00	15 912,00	0,00



Element kosztów	Scenariusz „istniejący” <sup>**</sup>		Scenariusz „nowy”	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
Koszty świadczenia pohospitalizacyjnego [PLN]	36,60	0,00	36,60	0,00
Koszty świadczenia specjalistycznego [PLN]	32,66	0,00	32,66	0,00

\* koszty takie same dla stanu aktualnego; \*\*w scenariuszu "istniejącym" w ramach pierwszej hospitalizacji mogą zostać rozliczone dwie pierwsze dawki infliksymabu podawane w trakcie terapii indukcyjnej; † w modelu koszty diagnostyki są skalkulowane w zależności od długości przyjmowania infliksymabu (tj. do czasu zakończenia leczenia w ramach PL); ‡ w scenariuszu "nowym" koszty kwalifikacji pacjenta do PL, koszty pierwszego podania infliksymabu oraz koszty leczenia towarzyszącego (przez pierwsze 9 dni, kiedy pacjent jest w szpitalu) będą zawierać się w koszcie hospitalizacji z powodu wrzodzącego zapalenia jelita grubego

Zużycie zasobów przypadające na jednego pacjenta z WZJG dla porównywanych scenariuszy obejmujących liczbę dawek INF, liczbę podań leku w ramach PL, liczbę hospitalizacji z powodu WZJG, liczbę dni terapii towarzyszącej, liczbę świadczeń pohospitalizacyjnych, liczbę świadczeń specjalistycznych oraz liczbę zabiegów kolektomii dwuetapowej przedstawiono w zależności od przebiegu leczenia tj. odpowiedzi na terapię indukcyjną i podtrzymującą, wystąpienia powikłań pooperacyjnych krótkoterminowych.

Z uwagi na brak informacji dotyczącej czasu wykonania zabiegu kolektomii w trakcie terapii podtrzymującej, przyjęto, że u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi w tym okresie zabieg ten zostanie wykonany w połowie cyklu tj. w 30 tygodniu (podana średnia wynika z ChPL i badań, oceniany przedział czasowy 8-52 tygodni). Analogiczne założenie wykorzystano w analizie ekonomicznej [58].



Tabela 26 Zestawienie zużytych zasobów dla stanu aktualnego, scenariusza "istniejącego" i "nowego"

Sześćka leczenia	Liczba dawek INF	Liczba podań leku w farmach PL	Hospitalizacja z powodu WZJG	Terapia towerzysząca (dni)	Liczba świadczeń pohospitalizacyjnych	Liczba świadczeń specjalistycznych	Zabieg kolektornii
<b>Scenariusz "istniejący"</b>							
Pacjenci odpowiadający na terapię indukcyjną i podtrzymującą	8	0	7	356	0	0	0
Pacjenci nie odpowiadający na terapię indukcyjną, u których wykonano zabieg kolektornii i nie wystąpiły komplikacje poopercyjne	1	0	1	0	2	3	1
Pacjenci nie odpowiadający na terapię indukcyjną, u których wykonano zabieg kolektornii i wystąpiły komplikacje poopercyjne	1	0	1	0	2	2	1
Pacjenci nie odpowiadający na terapię podtrzymującą, u których wykonano zabieg kolektornii i nie wystąpiły komplikacje poopercyjne	5	0	4	202	2	1	1
Pacjenci nie odpowiadający na terapię podtrzymującą, u których wykonano zabieg kolektornii i wystąpiły komplikacje poopercyjne	5	0	4	202	2	1	1
Pacjenci, u których wykonano zabieg kolektornii i nie wystąpiły komplikacje poopercyjne	0	0	0	0	2	3	1
Pacjenci, u których wykonano zabieg kolektornii i wystąpiły komplikacje poopercyjne	0	0	0	0	2	3	1
<b>Scenariusz "nowy"</b>							
Pacjenci odpowiadający na terapię indukcyjną i podtrzymującą	8	7	1	356	0	0	0
Pacjenci nie odpowiadający na terapię indukcyjną, u których wykonano zabieg kolektornii i nie wystąpiły komplikacje poopercyjne	1	0	1	0	2	3	1
Pacjenci nie odpowiadający na terapię indukcyjną, u których wykonano zabieg kolektornii i wystąpiły komplikacje poopercyjne	1	0	1	0	2	2	1

Ścieżka leczenia	Liczba dawek INF	Liczba podań leku w ramach PL	Hospitalizacja z powodu WZLG	Terapia towarzysząca (dni)	Liczba świadczeń pohospitalizacyjnych	Liczba świadczeń specjalistycznych	Zabieg kolektomii dwuetapowej*
Pacjenci nie odpowiadający na terapię podtrzymującą, u których wykonano zabieg kolektomii i nie wystąpiły komplikacje pooperacyjne	5	4	1	202	2	1	1
Pacjenci nie odpowiadający na terapię podtrzymującą, u których wykonano zabieg kolektomii i wystąpiły komplikacje pooperacyjne	5	4	1	202	2	1	1
Pacjenci, u których wykonano zabieg kolektomii i nie wystąpiły komplikacje pooperacyjne	0	0	0	0	2	3	1
Pacjenci, u których wykonano zabieg kolektomii i wystąpiły komplikacje pooperacyjne	0	0	0	0	2	3	1

\* koszty takie same dla stanu aktualnego; \* w modelu założono, że w przypadku braku odpowiedzi na leczenie w fazie podtrzymującej kolektomia zostanie wykonana w 30 tygodniu tygodniu (podana średnia wynika z ChPL i badań, oceniany przedział czasowy 8-52 tygodni)

W tabeli poniżej uwzględniono koszty przypadające na pacjenta z ciężką postacią WZLG w zależności od przebiegu leczenia tj. odpowiedzi na terapię indukcyjną i podtrzymującą, wystąpienia powikłań pooperacyjnych krótkoterminowych.

Tabela 27 Zestawienie kosztów przypadających na pacjenta dla stanu aktualnego scenariusza "istniejącego" i "nowego" z perspektywy NFZ

Ścieżka leczenia	Koszty Infliksymabu [PLN]	Koszty podania leku w ramach PL [PLN]	Koszty hospitalizacji z powodu WZLG [PLN]	Koszty terapii towarzyszącej [PLN]	Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL [PLN]	Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	Koszty zabiegów kolektomii dwuetapowej* [PLN]	Scenariusz "istniejący"	
								0	0
Pacjenci odpowiadający na terapię indukcyjną i podtrzymującą	0	0	29 120	1 375	0	0	0	0	0
Pacjenci nie odpowiadający na terapię indukcyjną, u których wykonano zabieg kolektomii i nie wystąpiły komplikacje pooperacyjne	0	0	4 160	0	0	0	171	15 912	0

Ścieżka leczenia	Koszty Infliksymabu [PLN]	Koszty podania leku w ramach PL [PLN]	Koszty hospitalizacji z powodu WZJG [PLN]	Koszty terapii towarzyszącej [PLN]	Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL [PLN]	Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	Koszty zabiegu kolektomii i dwustrawowej* [PLN]	
Pacjenci nie odpowiadający na terapię indukcyjną, u których wykonano zabieg kolektomii i wystąpiły komplikacje poopercyjne	0	0	4 160	0	0	0	139	15 912
Pacjenci nie odpowiadający na terapię podtrzymującą, u których wykonano zabieg kolektomii i nie wystąpiły komplikacje poopercyjne	0	0	16 640	778	0	0	106	15 912
Pacjenci nie odpowiadający na terapię podtrzymującą, u których wykonano zabieg kolektomii i wystąpiły komplikacje poopercyjne	0	0	16 640	778	0	0	106	15 912
Pacjenci, u których wykonano zabieg kolektomii i nie wystąpiły komplikacje poopercyjne	0	0	0	0	0	0	171	15 912
Pacjenci, u których wykonano zabieg kolektomii i wystąpiły komplikacje poopercyjne	0	0	0	0	0	0	171	15 912
Scenariusz "nowy" bez uwzględnienia RSS								
Pacjenci odpowiadający na terapię indukcyjną i podtrzymującą	■	3 640	4 160	1 375	832	0	0	0
Pacjenci nie odpowiadający na terapię indukcyjną, u których wykonano zabieg kolektomii i nie wystąpiły komplikacje poopercyjne	■	0	4 160	0	0	0	171	15 912
Pacjenci nie odpowiadający na terapię indukcyjną, u których wykonano zabieg kolektomii i wystąpiły komplikacje poopercyjne	■	0	4 160	0	0	0	139	15 912
Pacjenci nie odpowiadający na terapię podtrzymującą, u których wykonano zabieg kolektomii i nie wystąpiły komplikacje poopercyjne	■	2 080	4 160	778	480	106	15 912	
Pacjenci nie odpowiadający na terapię podtrzymującą, u których wykonano zabieg kolektomii i wystąpiły komplikacje poopercyjne	■	2 080	4 160	778	480	106	15 912	
Pacjenci, u których wykonano zabieg kolektomii i nie wystąpiły komplikacje poopercyjne	■	0	0	0	0	171	15 912	

Ścieżka leczenia	Koszty Infliksymabu [PLN]	Koszty podania leku w ramach PL [PLN]	Koszty hospitalizacji z powodu WZJG [PLN]	Koszty terapii towarzyszącej [PLN]	Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL [PLN]	Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	Koszty zabiegu kolektomii* [PLN]	
Pacjenci, u których wykonano zabieg kolektomii i wystąpiły komplikacje poopercyjne	■	0	0	0	0	0	171	15 912
<b>Scenariusz "nowy" z uwzględnieniem RSS</b>								
Pacjenci odpowiadający na terapię indukcyjną i podtrzymującą	■	3 640	4 160	1 375	832	0	0	0
Pacjenci nie odpowiadający na terapię indukcyjną, u których wykonano zabieg kolektomii i nie wystąpiły komplikacje poopercyjne	■	0	0	4 160	0	0	171	15 912
Pacjenci nie odpowiadający na terapię indukcyjną, u których wykonano zabieg kolektomii i wystąpiły komplikacje poopercyjne	■	0	4 160	0	0	0	139	15 912
Pacjenci nie odpowiadający na terapię podtrzymującą, u których wykonano zabieg kolektomii i nie wystąpiły komplikacje poopercyjne	■	2 080	4 160	778	480	106	106	15 912
Pacjenci nie odpowiadający na terapię podtrzymującą, u których wykonano zabieg kolektomii i wystąpiły komplikacje poopercyjne	■	2 080	4 160	778	480	106	15 912	15 912
Pacjenci, u których wykonano zabieg kolektomii i nie wystąpiły komplikacje poopercyjne	■	0	0	0	0	0	171	15 912
Pacjenci, u których wykonano zabieg kolektomii i wystąpiły komplikacje poopercyjne	■	0	0	0	0	0	171	15 912

\* Koszty takie same dla stanu aktualnego; \* w modelu założono, że w przypadku braku odpowiedzi na leczenie w fazie podtrzymującej kolektomia zostanie wykonana w 30 tygodniu (podane średnia wynika z CIPiL i badań, oceniany przedział czasowy 8-52 tygodni)



Tabela 28 Zestawienie kosztów przypadających na pacjenta dla stanu aktualnego scenariusza "istniejącego" i "nowego" z perspektywy pacjenta

Ścieżka leczenia	Koszty Infliksymabu [PLN]	Koszty podania leku w ramach PL [PLN]	Koszty hospitalizacji z powodu WZJG [PLN]	Koszty terapii towarzyszącej [PLN]	Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL [PLN]	Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	Koszty zabiegów kolektomii i dwuetapowej* [PLN]
<b>Scenariusz "istniejący"</b>							
Pacjenci odpowiadający na terapię indukcyjną i podtrzymującą	0	0	0	91	0	0	0
Pacjenci nie odpowiadający na terapię indukcyjną, u których wykonano zabieg kolektomii i nie wystąpiły komplikacje poopercyjne	0	0	0	0	0	0	0
Pacjenci nie odpowiadający na terapię indukcyjną, u których wykonano zabieg kolektomii i wystąpiły komplikacje poopercyjne	0	0	0	0	0	0	0
Pacjenci nie odpowiadający na terapię podtrzymującą, u których wykonano zabieg kolektomii i nie wystąpiły komplikacje poopercyjne	0	0	0	52	0	0	0
Pacjenci, u których wykonano zabieg kolektomii i nie wystąpiły komplikacje poopercyjne	0	0	0	0	0	0	0
Pacjenci, u których wykonano zabieg kolektomii i wystąpiły komplikacje poopercyjne	0	0	0	0	0	0	0
<b>Scenariusz "nowy" bez i z uwzględnieniem RSS</b>							
Pacjenci odpowiadający na terapię indukcyjną i podtrzymującą	0	0	0	91	0	0	0
Pacjenci nie odpowiadający na terapię indukcyjną, u których wykonano zabieg kolektomii i nie wystąpiły komplikacje poopercyjne	0	0	0	0	0	0	0
Pacjenci nie odpowiadający na terapię indukcyjną, u których wykonano zabieg kolektomii i wystąpiły komplikacje poopercyjne	0	0	0	0	0	0	0



Szczeka leczenia	Koszty Infliksymabu [PLN]	Koszty podania leku w ramach PL [PLN]	Koszty hospitalizacji z powodu WZJG [PLN]	Koszty terapii towarzyszącej [PLN]	Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL [PLN]	Koszty wizyt ambulatoryjnych [PLN]	Koszty zabiegu kolektornii dwuetapowej* [PLN]
pacjenci nie odpowiadający na terapię podtrzymującą; u których wykonano zabieg kolektornii i nie wystąpiły komplikacje poopercyjne	0	0	0	52	0	0	0
pacjenci nie odpowiadający na terapię podtrzymującą; u których wykonano zabieg kolektornii i wystąpiły komplikacje poopercyjne	0	0	0	52	0	0	0
pacjenci, u których wykonano zabieg kolektornii i nie wystąpiły komplikacje poopercyjne	0	0	0	0	0	0	0
pacjenci, u których wykonano zabieg kolektornii i wystąpiły komplikacje poopercyjne	0	0	0	0	0	0	0

\* koszty takie same dla stanu aktualnego; \* w modelu założono, że w przypadku braku odpowiedzi na leczenie w fazie podtrzymującej kolektornia zostanie wykonana w 30 tygodniu (podana średnia wynika z ChPL i badań, oceniany przedział czasowy 8-52 tygodni)



## 7. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego

### 7.1. Liczba pacjentów w porównywanych scenariuszach

W celu wyznaczenia zużycia zasobów wynikającego z leczenia z udziałem infliksymabu oraz zabiegu kolektomii u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z ciężką postacią WZJG, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia posłużono się oszacowaną roczną liczbą pacjentów w zależności od przebiegu terapii w przypadku realizacji założeń scenariusza „istniejącego” oraz „nowego”. Szczegóły przyjętych założeń znajdują się w rozdziale 6 oraz kalkulatorze dołączonym do analizy (plik *NUEVO\_BIA\_Remsima.xlsx*). Szacowaną liczbę pacjentów dla stanu aktualnego (rok 2015), scenariusza „istniejącego” oraz scenariusza „nowego”, przedstawiono poniżej.

Tabela 30 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego

Parametr	Stan aktualny, rok 2015	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”	
		Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017
Pacjenci odpowiadający na terapię indukcyjną i podtrzymującą	14	14	14	67	67
Pacjenci nie odpowiadający na terapię indukcyjną, u których wykonano zabieg kolektomii i nie wystąpiły komplikacje pooperacyjne	5	5	5	25	25
Pacjenci nie odpowiadający na terapię indukcyjną, u których wykonano zabieg kolektomii i wystąpiły komplikacje pooperacyjne	2	2	2	8	8
Pacjenci nie odpowiadający na terapię podtrzymującą, u których wykonano zabieg kolektomii i nie wystąpiły komplikacje pooperacyjne	6	6	6	28	28
Pacjenci nie odpowiadający na terapię podtrzymującą, u których wykonano zabieg kolektomii i wystąpiły komplikacje pooperacyjne	2	2	2	9	9
Pacjenci, u których wykonano zabieg kolektomii i nie wystąpiły komplikacje pooperacyjne	87	87	87	5	5
Pacjenci, u których wykonano zabieg kolektomii i wystąpiły komplikacje pooperacyjne	28	28	28	2	2

Parametr	Stan aktualny, rok 2015	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”	
		Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017
Łącznie	143	144	144	144	144

## 7.2. Wydatki całkowite i inkrementalne

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy świadczeniobiorcy (budżet pacjenta). Przyjmując założenia opisane we wcześniejszych rozdziałach oszacowano koszt całkowity leczenia docelowej populacji pacjentów w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” w latach 2015-2016, przyjmując za datę wejścia w życie decyzji refundacyjnej dzień 1 stycznia 2016 r. Przedstawiono również aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (stan aktualny, rok 2015). Wyniki zostały wyrażone w wartościach bezwzględnych i procentowych.


### 7.2.1. Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz świadczeniobiorcy (pacjenta) bez uwzględnienia RSS, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniach scenariusza „istniejącego” i „nowego” oraz przedstawienie wydatków (+) lub oszczędności (-) inkrementalnych.

Tabela 31 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych bez uwzględniania RSS

Parametr	Stan aktualny		Scenariusz „Istniejący” [PLN]		Scenariusz „nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	
<b>Perspektywa NFZ</b>								
Koszty infliksymabu*	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty podania leku w ramach PL	0	0	0	319 196	319 282	319 196	319 282	
Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL	0	0	0	73 126	73 145	73 126	73 145	
Koszty terapii towarzyszącej	25 308	25 323	25 330	120 284	120 317	94 961	94 987	
Koszty hospitalizacji z powodu WZJG	566 213	566 548	566 701	567 347	567 500	798	799	
Koszty wizyt ambulatoryjnych	21 594	21 607	21 613	10 488	10 491	-11 119	-11 122	
Koszty zabiegu kolektomii	2 059 144	2 060 364	2 060 920	1 220 542	1 220 871	-839 822	-840 049	
Całkowite wydatki	■	■	■	■	■	■	■	
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	-	-	-	78%	78%	-	-	
<b>Perspektywa pacjenta</b>								
Koszty infliksymabu*	0	0	0	0	0	0	0	



Parametr	Stan faktyczny	Scenariusz „istniejący” (PLN)			Scenariusz „nowy” (PLN)		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne (PLN)	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	
Koszty podania leku w ramach PL	0	0	0	0	0	0	0	
Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL	0	0	0	0	0	0	0	
Koszty terapii towarzyszącej	1 678	1 679	1 680	7 977	7 979	6 298	6 300	
Koszty hospitalizacji z powodu WZJG	0	0	0	0	0	0	0	
Koszty wizyt ambulatoryjnych	0	0	0	0	0	0	0	
Koszty zabiegów kolektornij	0	0	0	0	0	0	0	
Całkowite wydatki	0	0	0	0	0	0	0	
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	-	-	-	375%	375%	-	-	

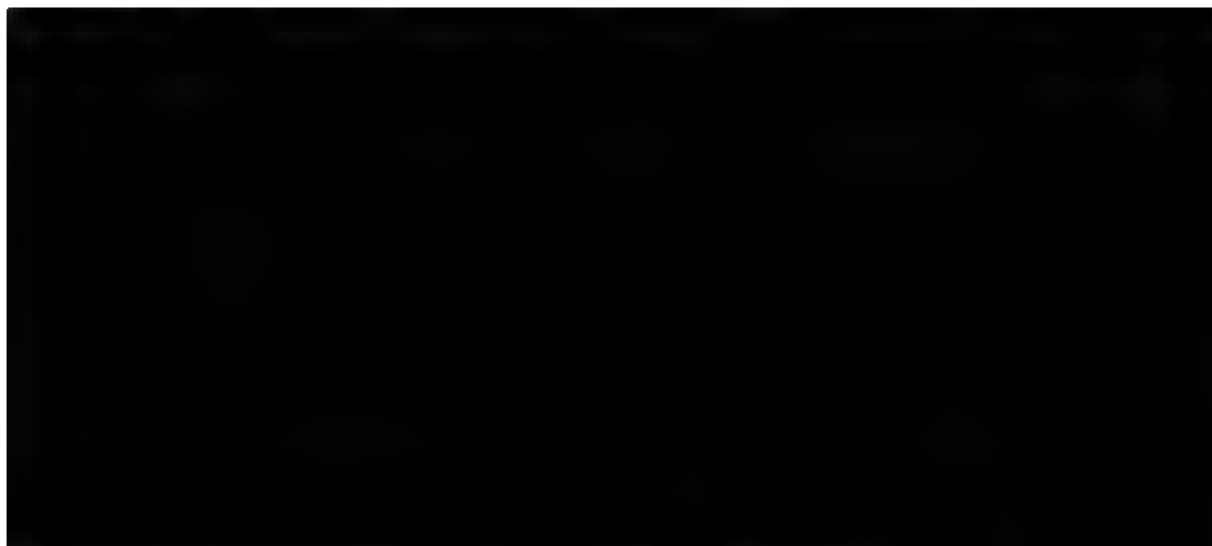
\* składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET INFLIKSYMABU (REMSIMA®) W LECZENIU CIĘŻKIEJ POSTACI WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELSTA GRUBEGO (WZJG) U DZIECI I MŁODZIEŻY W WIEKU OD 6 DO 17 LAT

### Perspektywa NFZ

Całkowite roczne nakłady finansowe płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej z ciężką postacią WZJG bez uwzględnienia RSS w scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie ██████████ w kolejnych latach horyzontu (lata 2016-2017). W scenariuszu „nowym” łączne koszty w kolejnych latach kształtują się na poziomie ██████████.

W przypadku wprowadzenia refundacji infliksymabu (leku *Remsima*®) w ramach programu lekowego leczenia WZJG u dzieci i młodzieży od stycznia 2016 r. bez uwzględnienia RSS wydatki płatnika publicznego zwiększą się o ██████████. Skalkulowane wydatki wynikające z refundacji infliksymabu będą zauważalne w rzeczywistej praktyce.



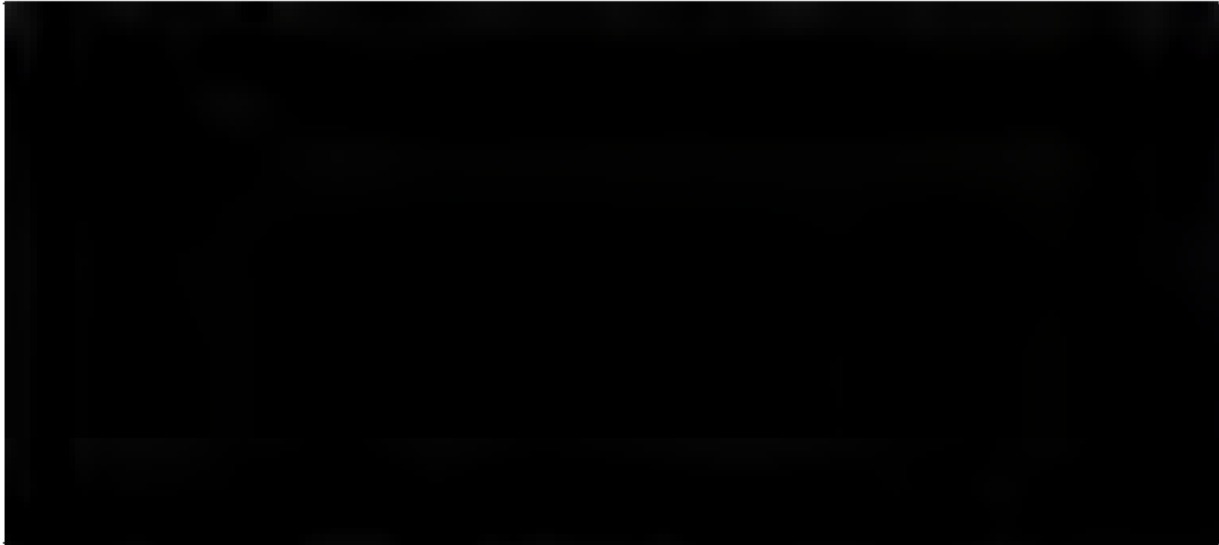
Wykres 3 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS

### Perspektywa pacjenta

Całkowite roczne nakłady finansowe pacjenta na leczenie populacji docelowej z ciężką postacią WZJG bez uwzględnienia RSS w scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie ██████████ w kolejnych latach horyzontu (lata 2016-2017). W scenariuszu „nowym” łączne koszty w kolejnych latach kształtują się na poziomie ██████████.

W przypadku wprowadzenia refundacji infliksymabu (leku *Remsima*®) w ramach programu lekowego leczenia WZJG u dzieci i młodzieży od stycznia 2016 r. bez uwzględnienia RSS wydatki pacjenta zwiększą się o ██████████ w 2017 roku. Skalkulowane wydatki

wynikające z refundacji infliksymabu będą zauważalne w rzeczywistej praktyce.



Wykres 4 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy pacjenta bez uwzględnienia RSS

#### 7.2.2. Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz świadczeniobiorcy (pacjenta) z uwzględnieniem RSS (opis w rozdziale 6.6.8), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniach scenariusza „istniejącego” i „nowego” oraz przedstawienie wydatków (+) lub oszczędności (-) inkrementalnych.

Tabela 32 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych z uwzględnieniem RSS

Parametr	Stan aktualny			Scenariusz „Istniejący” [PLN]			Scenariusz „nowy” [PLN]			Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017		
<b>Perspektywa NFZ</b>											
Koszty infliksymabu*	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Koszty podania leku w ramach PL	0	0	0	319 196	319 282	319 196	319 282	319 196	319 282	319 282	
Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL	0	0	0	73 126	73 145	73 126	73 145	73 126	73 145	73 145	
Koszty terapii towarzyszącej	25 308	25 323	25 330	120 284	120 317	120 284	120 317	94 961	94 987	94 987	
Koszty hospitalizacji z powodu WZJG	566 213	566 548	566 701	567 347	567 500	567 347	567 500	798	799	799	
Koszty wizyt ambulatoryjnych	21 594	21 607	21 613	10 488	10 491	10 488	10 491	-11 119	-11 122	-11 122	
Koszty zabiegu kolektomii	2 059 144	2 060 364	2 060 920	1 220 542	1 220 871	1 220 542	1 220 871	-839 822	-840 049	-840 049	
Całkowite wydatki	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	-	-	-	59%	59%	59%	59%	-	-	-	
<b>Perspektywa pacjenta</b>											
Koszty infliksymabu*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

**ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET INFLIKSYMABU (REMSIMA®) W LECZENIU CIĘŻKIEJ POSTACI WRZODZIĄCEGO ZAPALENIA JELSTA GRUBEGO (WZJG) U DZIECI I MŁODZIEŻY W WIEKU OD 6 DO 17 LAT**

Parametr	Stan faktyczny	Scenariusz „istniejący” (PLN)			Scenariusz „nowy” (PLN)		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne (PLN)	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	
Koszty podania leku w ramach PL	0	0	0	0	0	0	0	
Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL	0	0	0	0	0	0	0	
Koszty terapii towarzyszącej	1 678	1 679	1 680	7 977	7 979	6 298	6 300	
Koszty hospitalizacji z powodu WZJG	0	0	0	0	0	0	0	
Koszty wizyt ambulatoryjnych	0	0	0	0	0	0	0	
Koszty zabiegów kolektornij	0	0	0	0	0	0	0	
Całkowite wydatki	0	0	0	0	0	0	0	
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	-	-	-	375%	375%	-	-	

\* składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii

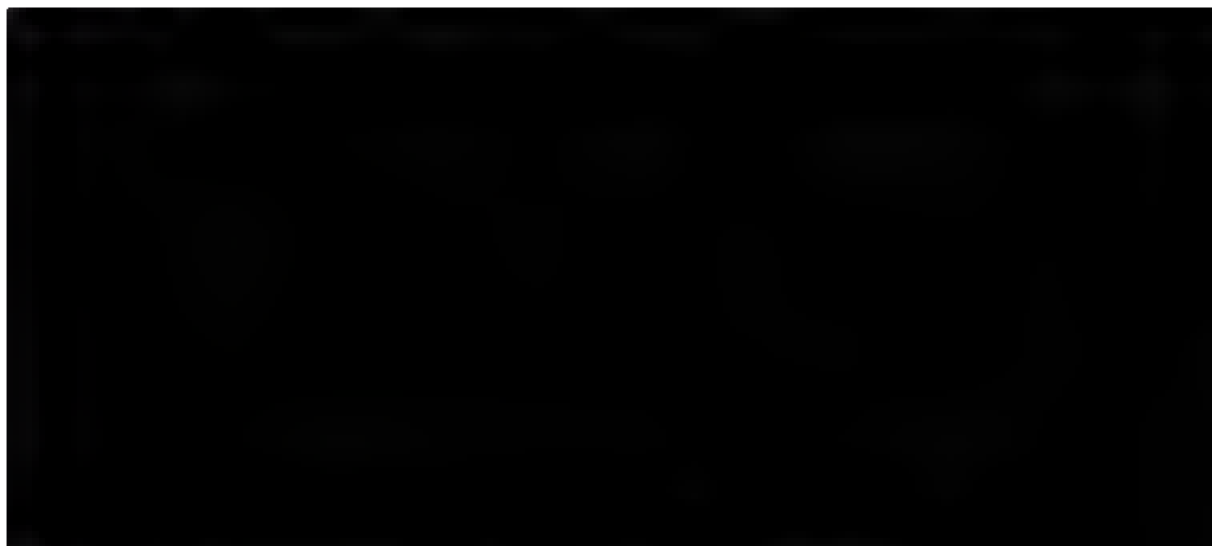
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET INFLEKSYMABU (REMSIMA®) W LECZENIU CIĘŻKIEJ POSTACI WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELSTA GRUBEGO (WZJG) U DZIECI I MŁODZIEŻY W WIEKU OD 6 DO 17 LAT



### Perspektywa NFZ

Całkowite roczne nakłady finansowe płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej z ciężką postacią WZJG z uwzględnieniem RSS w scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie [REDACTED] w kolejnych latach horyzontu (lata 2016-2017). W scenariuszu „nowym” łączne koszty w kolejnych latach kształtują się na poziomie [REDACTED].

W przypadku wprowadzenia refundacji infliksymabu (leku *Remsima*®) w ramach programu lekowego leczenia WZJG u dzieci i młodzieży od stycznia 2016 r. z uwzględnieniem RSS wydatki płatnika publicznego zwiększą się o [REDACTED] w 2017 roku. Skalkulowane wydatki wynikające z refundacji infliksymabu będą zauważalne w rzeczywistej praktyce.



Wykres 5 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS

### Perspektywa pacjenta

Całkowite roczne nakłady finansowe pacjenta na leczenie populacji docelowej z ciężką postacią WZJG z uwzględnieniem RSS w scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie [REDACTED] w kolejnych latach horyzontu (lata 2016-2017). W scenariuszu „nowym” łączne koszty w kolejnych latach kształtują się na poziomie [REDACTED].

W przypadku wprowadzenia refundacji infliksymabu (leku *Remsima*®) w ramach programu lekowego leczenia WZJG u dzieci i młodzieży od stycznia 2016 r. z uwzględnieniem RSS wydatki pacjenta zwiększą się o [REDACTED] w 2017 roku. Skalkulowane wydatki

wynikające z refundacji infliksymabu będą zauważalne w rzeczywistej praktyce.



Wykres 6 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy pacjenta z uwzględnieniem RSS

### 7.3. Analiza scenariuszy skrajnych

Analizę przeprowadzono dodatkowo w przypadku realizacji scenariuszy skrajnych: minimalnego i maksymalnego, tj. generujących największe (scenariusz maksymalny) bądź najmniejsze (scenariusz minimalny) wydatki z punktu widzenia płatnika publicznego zbudowanych w oparciu o liczebność populacji docelowej.

#### 7.3.1. Założenia

Jednym z głównych parametrów wpływających na wielkość wydatków NFZ jest populacja pacjentów, którzy będą kwalifikowani do proponowanego programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Minimalną i maksymalną wielkość populacji docelowej wykorzystaną w analizie scenariuszy skrajnych przedstawiono w rozdziale 6.2 (Tabela 9).

W celu wyznaczenia zużycia zasobów wynikającego z leczenia z udziałem infliksymabu oraz zabiegu kolektomii u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z ciężką postacią WZJG, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane z niedostateczną odpowiedzią na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia posłużono się oszacowaną roczną liczbą pacjentów w zależności od

przebiegu terapii w przypadku realizacji założeń scenariusza „istniejącego” oraz „nowego”. Szczegóły przyjętych założeń znajdują się w rozdziale 6 oraz kalkulatorze dołączonym do analizy (plik *NUEVO\_BIA\_Remsima.xlsm*). Szacowaną liczbę pacjentów dla stanu aktualnego (rok 2015), scenariusza „istniejącego” oraz scenariusza „nowego”, wykorzystaną do kalkulacji analizy scenariuszy skrajnych przedstawiono poniżej.

Tabela 33 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego – scenariusz minimalny

Parametr	Stan aktualny, rok 2015	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”	
		Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017
Pacjenci odpowiadający na terapię indukcyjną i podtrzymującą	5	5	5	23	23
Pacjenci nie odpowiadający na terapię indukcyjną, u których wykonano zabieg kolektomii i nie wystąpiły komplikacje pooperacyjne	2	2	2	9	9
Pacjenci nie odpowiadający na terapię indukcyjną, u których wykonano zabieg kolektomii i wystąpiły komplikacje pooperacyjne	1	1	1	3	3
Pacjenci nie odpowiadający na terapię podtrzymującą, u których wykonano zabieg kolektomii i nie wystąpiły komplikacje pooperacyjne	2	2	2	10	10
Pacjenci nie odpowiadający na terapię podtrzymującą, u których wykonano zabieg kolektomii i wystąpiły komplikacje pooperacyjne	1	1	1	3	3
Pacjenci, u których wykonano zabieg kolektomii i nie wystąpiły komplikacje pooperacyjne	30	30	30	2	2
Pacjenci, u których wykonano zabieg kolektomii i wystąpiły komplikacje pooperacyjne	10	10	10	1	1
<b>Łącznie</b>	<b>50</b>	<b>50</b>	<b>50</b>	<b>50</b>	<b>50</b>

Tabela 34 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego – scenariusz maksymalny

Parametr	Stan aktualny, rok 2015	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”	
		Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017
Pacjenci odpowiadający na terapię	38	38	38	179	179

Parametr	Stan aktualny, rok 2015	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”	
		Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017
Indukcyjną i podtrzymującą					
Pacjenci nie odpowiadający na terapię indukcyjną, u których wykonano zabieg kolektomii i nie wystąpiły komplikacje pooperacyjne	14	14	14	67	67
Pacjenci nie odpowiadający na terapię indukcyjną, u których wykonano zabieg kolektomii i wystąpiły komplikacje pooperacyjne	5	4	4	21	21
Pacjenci nie odpowiadający na terapię podtrzymującą, u których wykonano zabieg kolektomii i nie wystąpiły komplikacje pooperacyjne	16	16	16	74	74
Pacjenci nie odpowiadający na terapię podtrzymującą, u których wykonano zabieg kolektomii i wystąpiły komplikacje pooperacyjne	5	5	5	24	24
Pacjenci, u których wykonano zabieg kolektomii i nie wystąpiły komplikacje pooperacyjne	234	234	234	15	15
Pacjenci, u których wykonano zabieg kolektomii i wystąpiły komplikacje pooperacyjne	74	74	74	5	5
<b>Łącznie</b>	<b>385</b>	<b>385</b>	<b>385</b>	<b>385</b>	<b>385</b>

### 7.3.2. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków świadczeniodawcy (NFZ) oraz świadczeniobiorcy (pacjenta) bez uwzględnienia RSS, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniach scenariusza minimalnego i maksymalnego oraz przedstawienie wydatków (+) lub oszczędności (-) inkrementalnych dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym i maksymalnym.

Tabela 35 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych bez uwzględnienia RSS – scenariusz minimalny

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „Istniejący” [PLN]				Scenariusz „nowy” [PLN]		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017		
<b>Perspektywa NFZ</b>									
Koszty infliksymabu*	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty podania leku w ramach PL	0	0	0	111 172	111 172	111 172	111 172	111 172	111 172
Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL	0	0	0	25 469	25 469	25 469	25 469	25 469	25 469
Koszty terapii towarzyszącej	8 820	8 820	8 820	41 894	41 894	41 894	33 074	33 074	33 074
Koszty hospitalizacji z powodu WZJG	197 322	197 322	197 322	197 600	197 600	197 600	278	278	278
Koszty wizyt ambulatoryjnych	7 526	7 526	7 526	3 653	3 653	3 653	-3 873	-3 873	-3 873
Koszty zabiegu kolektomii	717 600	717 600	717 600	425 100	425 100	425 100	-292 500	-292 500	-292 500
Całkowite wydatki	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	-	-	-	78%	78%	78%	-	-	-
<b>Perspektywa pacjenta</b>									
Koszty infliksymabu*	0	0	0	0	0	0	0	0	0

**ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET INFILIKSYMABU (REMSIMA®) W LECZENIU CIĘŻKIEJ POSTACI WRZODZIENIEGO ZAPALENIA JELITTA GRUBEGO (WZJG) U DZIECI I MŁODZIEŻY W WIEKU OD 6 DO 17 LAT**



Parametr	Stan faktyczny	Scenariusz „Istniejący” (PLN)			Scenariusz „Nowy” (PLN)		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne (PLN)	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	
Koszty podania leku w ramach PL	0	0	0	0	0	0	0	
Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL	0	0	0	0	0	0	0	
Koszty terapii towarzyszącej	585	585	585	2 778	2 778	2 193	2 193	
Koszty hospitalizacji z powodu WZJG	0	0	0	0	0	0	0	
Koszty wizyt ambulatoryjnych	0	0	0	0	0	0	0	
Koszty zabiegów kolektornij	0	0	0	0	0	0	0	
Całkowite wydatki	0	0	0	0	0	0	0	
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	-	-	-	375%	375%	-	-	

\* składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET INFILIKSYMABU (REMSIMA®) W LECZENIU CIĘŻKIEJ POSTACI WRZODZIELĄCEGO ZAPALENIA JELITTA GRUBEGO (WZJG) U DZIECI I MŁODZIEŻY W WIEKU OD 6 DO 17 LAT

Tabela 36 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych bez uwzględnienia RSS – scenariusz maksymalny

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „Istniejący” (PLN)		Scenariusz „nowy” (PLN)		Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne (PLN)		
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	
<b>Perspektywa NFZ</b>								
Koszty Infliksymabu*	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty podania leku w ramach PL	0	0	0	856 732	856 201	856 732	856 201	
Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL	0	0	0	196 272	196 150	196 272	196 150	
Koszty terapii towarzyszącej	67 988	67 968	67 926	322 847	322 647	254 879	254 721	
Koszty hospitalizacji z powodu WZJG	1 521 092	1 520 634	1 519 693	1 522 777	1 521 834	2 143	2 142	
Koszty wizyt ambulatoryjnych	58 012	57 994	57 958	28 150	28 132	-29 845	-29 826	
Koszty zabiegu kolektorów	5 531 751	5 530 085	5 526 662	3 275 974	3 273 947	-2 254 111	-2 252 716	
Całkowite wydatki	■	■	■	■	■	■	■	
Zmiana w stosunku do scenariusza Istniejącego [%]	-	-	-	78%	78%	-	-	
<b>Perspektywa pacjenta</b>								
Koszty Infliksymabu*	0	0	0	0	0	0	0	

Parametr	Stan faktyczny	Scenariusz „istniejący” (PLN)			Scenariusz „nowy” (PLN)		Wydatki (+) / oszczędności (-) Inkrementalne (PLN)	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	
Koszty podania leku w ramach PL	0	0	0	0	0	0	0	
Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL	0	0	0	0	0	0	0	
Koszty terapii towarzyszącej	4 509	4 508	4 505	21 411	21 398	16 904	16 893	
Koszty hospitalizacji z powodu WZJG	0	0	0	0	0	0	0	
Koszty wizyt ambulatoryjnych	0	0	0	0	0	0	0	
Koszty zabiegów kolektornij	0	0	0	0	0	0	0	
Całkowite wydatki	█	█	█	█	█	█	█	
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	-	-	-	375%	375%	-	-	

\* składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii

#### Scenariusz minimalny

W scenariuszu minimalnym z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS w latach 2016-2017 prognozowany jest wzrost łącznych nakładów o:

[REDACTED]

W scenariuszu minimalnym z perspektywy pacjenta bez uwzględnienia RSS w latach 2016-2017 prognozowany jest wzrost łącznych nakładów o:

[REDACTED]

#### Scenariusz maksymalny

W scenariuszu maksymalnym z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS w latach 2016-2017 prognozowany jest wzrost łącznych nakładów o:

[REDACTED]

W scenariuszu maksymalnym z perspektywy pacjenta bez uwzględnienia RSS w latach 2016-2017 prognozowany jest wzrost łącznych nakładów o:

[REDACTED]

### 7.3.3. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków świadczeniodawcy (NFZ) oraz świadczeniobiorcy (pacjenta) z uwzględnieniem RSS, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniach scenariusza minimalnego i maksymalnego oraz przedstawienie wydatków (+) lub oszczędności (-) inkrementalnych dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym i maksymalnym.

Tabela 37 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych z uwzględnieniem RSS - scenariusz minimalny

Parametr	Perspektywa NFZ						Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Stan aktualny	Scenariusz „istniejący” [PLN]	Scenariusz „nowy” [PLN]	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	
<b>Perspektywa NFZ</b>								
Koszty infliksymabu*	■	■	■	■	■	■	■	
Koszty podania leku w ramach PL	0	0	0	111 172	111 172	111 172	111 172	
Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL	0	0	0	25 469	25 469	25 469	25 469	
Koszty terapii towarzyszącej	8 820	8 820	8 820	41 894	41 894	33 074	33 074	
Koszty hospitalizacji z powodu WZJG	197 322	197 322	197 322	197 600	197 600	278	278	
Koszty wizyt ambulatoryjnych	7 526	7 526	7 526	3 653	3 653	-3 873	-3 873	
Koszty zabiegu kolektomii	717 600	717 600	717 600	425 100	425 100	-292 500	-292 500	
Całkowite wydatki	■	■	■	■	■	■	■	
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	-	-	-	59%	59%	-	-	
<b>Perspektywa pacjenta</b>								
Koszty infliksymabu*	0	0	0	0	0	0	0	

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET INFILIKSYMABU (REMSIMA®) W LECZENIU CIĘŻKIEJ POSTACI WRZODZIENIEGO ZAPALENIA JELITTA GRUBEGO (WZJG) U DZIECI I MŁODZIEŻY W WIEKU OD 6 DO 17 LAT



Parametr	Stan faktyczny	Scenariusz „Istniejący” (PLN)			Scenariusz „Nowy” (PLN)		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne (PLN)	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	
Koszty podania leku w ramach PL	0	0	0	0	0	0	0	
Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL	0	0	0	0	0	0	0	
Koszty terapii towarzyszącej	585	585	585	2 778	2 778	2 193	2 193	
Koszty hospitalizacji z powodu WZJG	0	0	0	0	0	0	0	
Koszty wizyt ambulatoryjnych	0	0	0	0	0	0	0	
Koszty zabiegów kolektornij	0	0	0	0	0	0	0	
Całkowite wydatki								
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	-	-	-	375%	375%	-	-	

\* składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii

Tabela 38 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych z uwzględnieniem RSS – scenariusz maksymalny

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz „Istniejący” (PLN)		Scenariusz „nowy” (PLN)		Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne (PLN)		
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	
<b>Perspektywa NFZ</b>								
Koszty Infliksymabu*	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty podania leku w ramach PL	0	0	0	856 732	856 201	856 732	856 201	
Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL	0	0	0	196 272	196 150	196 272	196 150	
Koszty terapii towarzyszącej	67 988	67 968	67 926	322 847	322 647	254 879	254 721	
Koszty hospitalizacji z powodu WZJG	1 521 092	1 520 634	1 519 693	1 522 777	1 521 834	2 143	2 142	
Koszty wizyt ambulatoryjnych	58 012	57 994	57 958	28 150	28 132	-29 845	-29 826	
Koszty zabiegu kolektorów	5 531 751	5 530 085	5 526 662	3 275 974	3 273 947	-2 254 111	-2 252 716	
Całkowite wydatki	■	■	■	■	■	■	■	
Zmiana w stosunku do scenariusza Istniejącego [%]	-	-	-	59%	59%	-	-	
<b>Perspektywa pacjenta</b>								
Koszty Infliksymabu*	0	0	0	0	0	0	0	

**ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET INFILIKSYMABU (REMSIMA®) W LECZENIU CIĘŻKIEJ POSTACI WRZODZIENIEGO ZAPALENIA JELITTA GRUBEGO (WZJG) U DZIECI I MŁODZIEŻY W WIEKU OD 6 DO 17 LAT**

Parametr	Stan faktyczny	Scenariusz „Istniejący” (PLN)			Scenariusz „Nowy” (PLN)		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne (PLN)	
	Rok 2015	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2016	Rok 2017	
Koszty podania leku w ramach PL	0	0	0	0	0	0	0	
Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL	0	0	0	0	0	0	0	
Koszty terapii towarzyszącej	4 509	4 508	4 505	21 411	21 398	16 904	16 893	
Koszty hospitalizacji z powodu WZJG	0	0	0	0	0	0	0	
Koszty wizyt ambulatoryjnych	0	0	0	0	0	0	0	
Koszty zabiegów kolektornij	0	0	0	0	0	0	0	
Całkowite wydatki	0	0	0	0	0	0	0	
Zmiana w stosunku do scenariusza istniejącego [%]	-	-	-	375%	375%	-	-	

\* składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii

#### Scenariusz minimalny

W scenariuszu minimalnym z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS w latach 2016-2017 prognozowany jest wzrost łącznych nakładów o:

[REDACTED]

W scenariuszu minimalnym z perspektywy pacjenta z uwzględnieniem RSS w latach 2016-2017 prognozowany jest wzrost łącznych nakładów o:

[REDACTED]

#### Scenariusz maksymalny

W scenariuszu maksymalnym z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS w latach 2016-2017 prognozowany jest wzrost łącznych nakładów o:

[REDACTED]

W scenariuszu maksymalnym z perspektywy pacjenta z uwzględnieniem RSS w latach 2016-2017 prognozowany jest wzrost łącznych nakładów o:

[REDACTED]

#### 7.4. Analiza racjonalizacyjna

Ponieważ analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) wykazała wzrost kosztów refundacji [81], w osobnym dokumencie przedstawiono również analizę racjonalizacyjną.

---

## 8. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

---

W wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku.

Sposób dawkowania oraz podawania ocenianej technologii u dzieci i młodzieży jest identyczny, jak w populacji osób dorosłych.

Obecnie terapia infliksymabem w leczeniu WZJG jest finansowana przez płatnika publicznego w populacji osób dorosłych (wiek 18 lat i powyżej) w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, załącznik B.55 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r.”.



## 9. Aspekty etyczne i społeczne

Pozytywna decyzja o finansowaniu leku *Remsima*<sup>®</sup> nie wpłynie na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujących ten lek.

Podjęcie decyzji o finansowaniu leku *Remsima*<sup>®</sup> zawierającego infliksymab pozwoliłoby na uzyskanie jedynej opcji terapeutycznej dla dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Rozpoczęcie u tych dzieci leczenia biologicznego to jedyna szansa na zahamowanie wyniszczającego organizm procesu zapalnego oraz na uniknięcie okaleczających operacji usuwania jelita, wyłaniania stomii i związanych z tym powikłań.

Niezaspokojona potrzeba stworzenia programu lekowego obejmującego populację dzieci i młodzieży z ciężką postacią WZJG oporną na konwencjonalne leczenie była w ostatnim czasie wielokrotnie podnoszona. Już na etapie tworzenia programu lekowego dla dorosłych w 2012 r. (program lekowy B.55 tj. „*Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*”) eksperci jednogłośnie wskazywali za bezwzględną konieczność rozszerzenia wnioskowanej technologii o grupę pacjentów w wieku 6-17 lat [61]. Jest to podyktowane m.in. tym, że dzieci chorują ciężiej od dorosłych, częściej też u dzieci zachodzi konieczność hospitalizacji z powodu wystąpienia ostrego, ciężkiego rzutu WZJG już w pierwszych latach po zachorowaniu. Wystąpienie nawrotu kolejnego zaostrzenia jest złym wskaźnikiem prognostycznym, co do ciężkości kolejnego rzutu oraz potencjalnego braku skuteczności leczenia standardowego. Wiąże się to z koniecznością intensyfikacji leczenia, ponownej sterydoterapii, wystąpienia sterydozależności, sterydooporności, co przy braku możliwości leczenia biologicznego przedłuża pobyt dziecka w szpitalu i zwiększa koszty leczenia, naraża dziecko na konieczność leczenia operacyjnego i wystąpienie powikłań w bliższej i dalszej perspektywie.

Nie bez znaczenia pozostaje jakość życia dzieci, znaczne ograniczenia codziennej aktywności w okresie rekonwalescencji po zabiegu operacyjnym. Ponadto u ciężko chorych pacjentów narasta poczucie stresu, spowodowane brakiem wykorzystania wszystkich zachowawczych możliwości terapeutycznych, co pogłębia aktywność choroby.

Na zdecydowane podkreślenie zasługuje fakt poważnych konsekwencji, jakim skutkuje okaleczający zabieg kolektomii przeprowadzony u dzieci oraz możliwość zapalenia wytworzonego zbiornika (*pouchitis*).

Rozszerzenie programu o grupę najmłodszych pacjentów pozwoli w istotny sposób wpłynąć na rokowanie, przebieg choroby oraz poprawić jakość życia tych dzieci, a w przyszłości dorosłych, umożliwiając im naukę, pracę oraz posiadanie potomstwa. Terapia infliksymabem jest ponadto z wielkim sukcesem stosowana w wielu krajach na całym świecie.

Aspekty społeczne i etyczne	Tak	Nie	Komentarz
Czy grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej (wymień które)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy niekwestionowany jest równy dostęp technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Technologia lekowa będzie dostępna w ramach programu lekowego, co powoduje, że jest skierowana do wąskiej populacji chorych.
Czy spodziewana jest korzyść mała, ale powszechna?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Technologia nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Wprowadzenie infliksymabu u dzieci to jedyna szansa na zahamowanie wyniszczającego organizm procesu zapalnego oraz na uniknięcie okaleczających operacji usuwania jelita, wyłaniania stolii i związanych z tym powikłań. Dla tych chorych nie ma obecnie dostępnej żadnej innej metody leczenia farmakologicznego, a leczeniem „ostatniego rzutu” jest leczenie chirurgiczne.
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:			
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Powodować lub zmieniać stygmatyzację	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
wywoływać lęk	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
powodować dylematy moralne	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Aspekty społeczne i etyczne	Tak	Nie	Komentarz
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Finansowanie infliksymabu jest zgodne z obowiązującym prawem, wymaga jedynie zmian w wykazie leków refundowanych (Obwieszczenia MZ) – stworzenia programu dla dzieci i młodzieży z WZIG.
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pacjenci leczeni produktem leczniczym <i>Remsima</i> <sup>®</sup> powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i dodatkowo specjalną Kartę Ostrzeżeń.
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeby czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Terapia wymaga czynnego udziału chorego w leczeniu, szczególnie w przypadku leku podawanego w warunkach szpitalnych w określonych odstępach czasu.

---

## 10. Wnioski końcowe

---

Podjęcie decyzji o finansowaniu leku *Remsima*<sup>®</sup> (100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) zawierającego infliksymab pozwoliłoby na uzyskanie dostępu do skutecznej opcji terapeutycznej dla dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, dla których aktualnie nie ma finansowanego programu lekowego.

Rozpoczęcie u tych dzieci leczenia biologicznego to jedyna szansa na zahamowanie wyniszczającego organizm procesu zapalnego oraz na uniknięcie okaleczających operacji usuwania jelita, wylaniań stomii i związanych z tym powikłań.

## 11. Załączniki

### 11.1. Ocena zgodności analizy wpływu na budżet z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach

Poniżej przedstawiono ocenę zgodności analizy wpływu na budżet podmiotu do finansowania świadczeń ze środków publicznych z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia 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 [70].

Parametr	Komentarz
BIA zawiera (§ 6. Ust. 1)	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana;</li> <li>▪ docelowej, wskazanej we wniosku;</li> <li>▪ w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.</li> </ul>	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 6.3 <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 6.4, <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 6.4
2. Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że MZ wyda decyzję o objęciu refundacją.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 6.4, 7.1 (Tabela 30)
3. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 7.2.1 (Tabela 31)
4. Ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że MZ nie wyda decyzji o objęciu refundacją.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 7.2.1 (Tabela 31)
5. Ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że MZ wyda decyzję o objęciu refundacją.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 7.2.1 (Tabela 31)



Parametr		Komentarz
6.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii;	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 7.2.1 (Tabela 31)
7.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 7.3
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt. 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt. 4 i 5.	<input checked="" type="checkbox"/> Od Tabela 2 do Tabela 38
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt. 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt. 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 5.6, Rozdział 6
10.	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt. 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt. 4 i 5.	<input checked="" type="checkbox"/> Plik NUEVO_BIA_Remsima.xlsx
	Oszacowań, o których mowa w pkt. 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt. 4 i 5, dokonuje się w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet. (§ 6. Ust. 2)	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 5.3, Rozdział 6.4, Rozdział 6.6.8, Rozdział 7
	Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w pkt. 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane. (§ 6. Ust. 3)	<input type="checkbox"/> Nie dotyczy
	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania, o których mowa w pkt. 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt. 4 i 5, powinny być przedstawione w następujących wariantach (§ 6. Ust. 4): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu RS;</li> <li>▪ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu RS).</li> </ul>	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 7.2.1, 7.3.2 <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 7.2.2, 7.3.3
	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (§ 6. Ust. 5)	<input type="checkbox"/> Nie dotyczy
	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 (tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane: podobnej skuteczności) i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy (dopuszcza się tworzenie wspólnej grupy limitowej, w przypadku, gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków). (§ 6. Ust. 6)	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 5.6

Parametr		Komentarz
Analiza musi zawierać:		
1) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; (§ 8. Ust. 1)	<input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 14
2) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. (§ 8. Ust. 2)	<input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 14 i 15, [56]

## 11.2. Strategie wyszukiwania badań epidemiologicznych

Tabela 39 Strategia wyszukiwania badań epidemiologicznych w bazie PubMed (data 26.08.2015 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Search (((ulcerative colitis) OR "Pediatric ulcerative colitis"[Supplementary Concept]) OR "Colitis, Ulcerative"[Mesh])	37 648
#2	(((((("Pediatrics"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh])) OR (child OR children OR pediatr* OR paediatr* OR adolescent))))))	3 204 060
#3	Search (((("Prevalence"[Mesh] AND "Epidemiology"[Mesh] AND "epidemiology" [Subheading]) OR "Incidence"[Mesh]) OR "Mortality"[Mesh])	463 830
#4	Search ((((((ulcerative colitis) OR "Pediatric ulcerative colitis"[Supplementary Concept]) OR "Colitis, Ulcerative"[Mesh]))) AND ((((((("Pediatrics"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh])) OR (child OR children OR pediatr* OR paediatr* OR adolescent)))))) AND (((("Prevalence"[Mesh] AND "Epidemiology"[Mesh] AND "epidemiology" [Subheading]) OR "Incidence"[Mesh]) OR "Mortality"[Mesh])	490

### 11.3. Przepływ pacjentów w badaniu Turner 2008 [79]



\*55 dzieci z ciężką WZIG wymagający podania GKS i.v. stanowią 28% (95% CI: 23%; 34%) spośród wszystkich (tj. 196) chorych z WZIG (55%\*51% = 28,05%)

### 11.4. Refundowane preparaty zawierające azatioprynę oraz mesalazynę w postaci doustnej

Azatiopryna w formie doustnej znajduje się na liście leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w ramach grupy limitowej 140.0 „Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – azatiopryna” i jest finansowany w leczeniu WZIG we wskazaniach pozarejestracyjnych (choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL).

Mesalazyna w formie doustnej znajduje się na liście leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym w ramach grupy limitowej 12.1 „Leki przeciwzapalne działające na jelita – mesalazyna i sulfasalazyna – produkty do stosowania doustnego” i jest finansowana w leczeniu WZIG).

Tabela 40 Charakterystyka refundowanych preparatów zawierających azatioprynę oraz mesalazynę w postaci doustnej stosowanych w leczeniu WZJG

Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość dopłaty z perspektywy pacjenta [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Koszt za mg z perspektywy pacjenta [PLN]
<b>Preparaty zawierające azatioprynę</b>						
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg; 50 tabl.	140.0*	29,62	29,62	3,2	26,42	0,0013
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg; 30 tabl.	140.0*	20,21	17,77	5,64	14,57	0,0038
Imuran, tabl. Powł., 25 mg; 100 tabl. (4 blist. po 25 szt.)	140.0*	38,7	29,62	12,28	26,42	0,0049
Imuran, tabl. Powł., 50 mg; 100 tabl. (4 blist. po 25 szt.)	140.0*	61,84	59,24	6,16	55,68	0,0012
<b>Preparaty zawierające mesalazynę</b>						
Asamax 250, tabl. dojel., 250 mg; 100 tabl. (10 blist. po 10 szt.)	12.1**	50,19	40,49	12,9	37,29	0,0005
Asamax 500, tabl. dojel., 500 mg; 100 tabl. (10 blist. po 10 szt.)	12.1**	80,49	80,49	3,56	76,93	0,0001
Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg; 100 tabl. (blist.)	12.1**	150,6	80,97	73,19	77,41	0,0015
Pentasa, granulaty o przedłużonym uwalnianiu, 1 g; 50 sasz.	12.1**	152	80,97	74,59	77,41	0,0015
Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1 g; 60 tabl.	12.1**	179,73	97,17	86,83	92,9	0,0014
Salofalk 250, tabl. dojel., 250 mg; 50 tabl.	12.1**	32,36	20,24	15,32	17,04	0,0012

Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość dopłaty z perspektywy pacjenta [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Koszt za mg z perspektywy pacjenta [PLN]
Salofalk, 500, tabl. dojel., 500 mg; 50 tabl.	12.1**	51,84	40,49	14,55	37,29	0,0006

\*140.0 „Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – azatlopryna”; \*\* 12.1 „Leki przeciwzapalne działające na jelita – mesalazyna i sulfasalazyna – produkty do stosowania doustnego”



## 12. Spis tabel

Tabela 1 Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	15
Tabela 2 WZJG w populacji pediatrycznej – polskie dane epidemiologiczne.....	19
Tabela 3 Kalkulacja populacji docelowej – WZJG u dzieci i młodzieży (6-17 r.ż.) .....	21
Tabela 4 WZJG w populacji pediatrycznej – zagraniczne dane epidemiologiczne.....	22
Tabela 5 WZJG – aktualne (polskie oraz zagraniczne) dane epidemiologiczne (populacja osób dorosłych).....	25
Tabela 6 Kalkulacja populacji docelowej - wariant 1 .....	32
Tabela 7 Kalkulacja populacji docelowej - wariant 2 .....	34
Tabela 8 Populacja pacjentów spełniająca kryteria kwalifikacji do programu lekowego na podstawie opinii ekspertów medycznych – wariant 3 .....	35
Tabela 9 Liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do proponowanego programu lekowego [66] .....	36
Tabela 10 Liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do proponowanego programu lekowego [66].....	41
Tabela 11 Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	41
Tabela 12 Liczebność populacji docelowej, której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	41
Tabela 13 Udział terapii stosowanych w leczeniu WZJG – stan aktualny, scenariusz „istniejący” .....	43
Tabela 14 Udział terapii stosowanych w leczeniu WZJG – scenariusz „nowy” .....	44
Tabela 15 Pomocnicze dane dotyczące odpowiedzi na leczenie infliksymabem oraz odsetka wystąpienia powikłań po zabiegu kolektomii .....	45
Tabela 16 Kalkulacja ceny hurtowej leku <i>Remsima</i> <sup>®</sup> .....	47
Tabela 17 Kalkulacja kosztów infliksymabu .....	48
Tabela 18 Koszty jednostkowe azatiopryny oraz mesalazyny.....	49
Tabela 19 Dawkowanie oraz koszty za dzienną dawkę azatiopryny i mesalazyny .....	49
Tabela 20 Koszty hospitalizacji dzieci i młodzieży z WZJG.....	50
Tabela 21 Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego.....	52
Tabela 22 Koszty zabiegu kolektomii.....	53
Tabela 23 Koszt wizyt ambulatoryjnych po zabiegu kolektomii.....	55
Tabela 24 Średnia liczba wizyt ambulatoryjnych przypadających na pacjenta po zabiegu kolektomii .....	55
Tabela 25 Zestawienie kosztów jednostkowych w porównywanych scenariuszach .....	56
Tabela 26 Zestawienie zużytych zasobów dla stanu aktualnego, scenariusza "istniejącego" i "nowego".....	58
Tabela 27 Zestawienie kosztów przypadających na pacjenta dla stanu aktualnego scenariusza "istniejącego" i "nowego" z perspektywy NFZ.....	59
Tabela 28 Zestawienie kosztów przypadających na pacjenta dla stanu aktualnego scenariusza "istniejącego" i "nowego" z perspektywy pacjenta .....	62
Tabela 29 Wartość refundacji NFZ za opakowanie produktu <i>Remsima</i> <sup>®</sup> w ramach programu lekowego przy uwzględnieniu RSS.....	64
Tabela 30 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego .....	65
Tabela 31 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych bez uwzględniania RSS .....	67

---

Tabela 32 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych z uwzględnieniem RSS .....	71
Tabela 33 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego – scenariusz minimalny.....	75
Tabela 34 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego – scenariusz maksymalny.....	75
Tabela 35 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych bez uwzględnienia RSS – scenariusz minimalny.....	77
Tabela 36 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych bez uwzględnienia RSS – scenariusz maksymalny .....	79
Tabela 37 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych z uwzględnieniem RSS – scenariusz minimalny.....	82
Tabela 38 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych z uwzględnieniem RSS – scenariusz maksymalny .....	84
Tabela 39 Strategia wyszukiwania badań epidemiologicznych w bazie <i>PubMed</i> (data 26.08.2015 r.) .....	94
Tabela 40 Charakterystyka refundowanych preparatów zawierających azatioprynę oraz mesalazynę w postaci doustnej stosowanych w leczeniu WZJG .....	96

## 13. Spis diagramów i wykresów

Diagram 1 Zarys ogólnych założeń scenariusza "istniejącego" i scenariusza "nowego" .....	10
Diagram 2 Zestawienie populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana .....	40
Wykres 1 Udziały w rynku uwzględnionych terapii stosowanych w leczeniu WZJG – stan aktualny, scenariusz „istniejący” (lata 2016-2017) .....	43
Wykres 2 Udziały w rynku uwzględnionych terapii stosowanych w leczeniu WZJG –scenariusz „nowy” (lata 2016-2017) .....	44
Wykres 3 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS .....	69
Wykres 4 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy pacjenta bez uwzględnienia RSS .....	70
Wykres 5 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS .....	73
Wykres 6 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy pacjenta z uwzględnieniem RSS .....	74

## 14. Referencje

1. Abakar-Mahamat A, Filippi J, Pradier C, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Corsica from 2002 to 2003. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007; 31:1098-1103.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)): [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2010/Zarządzenie\\_Nr\\_1.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarządzenie_Nr_1.pdf)
3. Agnarsson U, Bjornsson S, Johansson JH, Sigurdsson L. Inflammatory bowel disease in Icelandic children 1951-2010. Population-based study involving one nation over six decades. *Scand J Gastroenterol* 2013 Dec;48(12):1399-404.
4. Ahmed M, Davies IH, Hood K, Jenkins HR. Incidence of paediatric inflammatory bowel disease in South Wales. *Arch Dis Child* 2006 Apr;91(4):344-5.
5. Al-Qabandi WA, Buhamrah EK, Hamadi KA, Al-Osaimi SA, Al-Ruwayeh AA, Madda J. Inflammatory bowel disease in children, an evolving problem in Kuwait. *Saudi J Gastroenterol* 2011 Sep; 17(5):323-7.
6. Analiza weryfikacyjna AOTM dla wniosku refundacyjnego „Remicade (infliksimumab) 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 59099990900114w ramach programu lekowego: indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)\* (AOTM-OT-4351-19/2012) <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2012-2014/100-zlecenia-2012/zlc-081-2012/394-081-2012-uw> (ostatni dostęp: 22.09.2015 r.)
7. Anna Buchner, Franciszek Iwańczak. Etiopatogeneza wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. *Nowa Padiatria* 3/2002, s. 174-178. <http://www.czytelniamedyczna.pl/2297.etiopatogeneza-wrzodziejacego-zapalenia-jelita-grubego.html> (ostatni dostęp: 11.09.2015 r.)
8. Arin Letamendia A, Borda Celaya F, Burusco Paternain MJ, et al. High incidence rates of inflammatory bowel disease in Navarra (Spain). Results of a prospective, population-based study]. *Gastroenterol Hepatol.* 2008; 31:111-116.
9. Ashton JJ, Wiskin AE, Ennis S, Batra A, Afzal NA, Beattie RM. Rising incidence of paediatric inflammatory bowel disease (PIBD) in Wessex, Southern England. *Arch Dis Child* 2014 Jul;99(7):659-64.
10. Bartnik W. Wytyczne postępowania w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2007; 2: 215-29..
11. Barylski. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego. [http://j-elita.org.pl/images/upload/Astellas/WZJG\\_poprawka.pdf](http://j-elita.org.pl/images/upload/Astellas/WZJG_poprawka.pdf) (ostatni dostęp: 11.09.2015 r.).
12. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van LJ, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011 Jan;17(1):423-39.
13. Benchimol EI, Mack DR, Nguyen GC, Snapper SB, Li W, Mojaverian N, et al. Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014 Oct;147(4):803-13.

14. Burisch J1, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, Shonová O, Vind I, Avnstrøm S, Thorsgaard N, Andersen V, Krabbe S, Dahlerup JF, Salupere R, Nielsen KR, Olsen J, Manninen P, Collin P, Tsianos EV, Katsanos KH, Ladefoged K, Lakatos L, Björnsson E, Ragnarsson G, Bailey Y, Odes S, Schwartz D, Martinato M, Lupinacci G, Milla M, De Padova A, D'Incà R, Beltrami M, Kupcinskas L, Kiudelis G, Turcan S, Tighineanu O, Miha I, Magro F, Barros LF, Goldis A, Lazar D, Belousova E, Nikulina I, Hernandez V, Martinez-Ares D, Almer S, Zhulina Y, Halfvarson J, Arebi N, Sebastian S, Lakatos PL, Langholz E, Munkholm P; EpiCom-group. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014 Apr;63(4):588-97. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304636. Epub 2013 Apr 20.
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Asamax® (mesalazyna): [http://leki.urpl.gov.pl/files/Asamax\\_250\\_tabletki\\_dojelitowe.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Asamax_250_tabletki_dojelitowe.pdf)
16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Imuran® (azatiopryna): [http://leki.urpl.gov.pl/files/Imuran\\_tabletki\\_dowiedawki.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Imuran_tabletki_dowiedawki.pdf)
17. Charakterystyka produktu leczniczego Remsima®, 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) (data ostatniej aktualizacji ulotki: 10.09.2013)
18. Eidelwein AP, Cuffari C, Abadom V, Oliva-Hemker M. Infliximab efficacy in pediatric ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2005 Mar; 11(3):213-8.
19. Gheorge C. et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16 (11): 1153-9
20. Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2014-2050 (opracowana 2014 r.) <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-,1,5.html> (ostatni dostęp 15.09.2015).
21. Henderson P, Hansen R, Cameron FL, et al. Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:999–1005 (dane z abstraktu)
22. Hildebrand H, Finkel Y, Grahnquist L, et al. Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990–2001. *Gut*. 2003;52:1432–1434.
23. Hope B, Shahdadpuri R, Dunne C, Broderick AM, Grant T, Hamzawi M, et al. Rapid rise in incidence of Irish paediatric inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child* 2012 Jul;97(7):590-4.
24. <http://gastrologia.mp.pl/choroby/jelitogrube/65244.wrzodziejace-zapalenie-jelita-grubego-colitis-ulcerosa>
25. <http://j-elita.org.pl/?pid=pages&id=1>
26. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/103/AWA/12\\_OT\\_4351\\_22\\_Humira\\_adalim\\_umab\\_chLC.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/103/AWA/12_OT_4351_22_Humira_adalim_umab_chLC.pdf)
27. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/138/AWA/138\\_AWA\\_OT\\_4351\\_20\\_Humira\\_04.09.2014.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/138/AWA/138_AWA_OT_4351_20_Humira_04.09.2014.pdf)
28. <http://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoły-koordynujące/luszczycy-płackowata-protokoly.10.html>



29. <http://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoly-koordynujace/reumatologia-protokoly-z-posiedzen,9.html>
30. Hyams JI, Markowitz J, Lerer T, Griffiths A, Mack D, Bousvaros A, Otley A, Evans J, Pfefferkorn M, Rosh J, Rothbaum R, Kugathasan S, Mezoff A, Wyllie R, Tolia V, delRosario JF, Moyer MS, Oliva-Hemker M, Leleiko N; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. The natural history of corticosteroid therapy for ulcerative colitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Sep;4(9):1118-23. Epub 2006 Jul 3.
31. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, Pfefferkorn M, Stephens M, Evans J, Otley A, Carvalho R, Mack D, Bousvaros A, Rosh J, Grossman A, Tomer G, Kay M, Crandall W, Oliva-Hemker M, Keljo D, LeLeiko N, Markowitz J; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2010 Jun;105(6):1430-6. doi: 10.1038/ajg.2009.759. Epub 2010 Jan 26.
32. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2015 (stan na 02.09.2015 r.): <http://www.nfz.gov.pl/>
33. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Komunikaty DGL, Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - maj 2015): <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6733.html>
34. Iwańczak B, Ryzko J, Kierkuś J, Jankowski P. Biological treatment of inflammatory bowel diseases in children in the years 2004-2013 in Poland. *Pol Merkur Lekarski*, 2014 May;36(215):311-5.
35. Iwańczak B., Iwańczak F.: Leczenie ciężkiego ostrego rzutu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci. *Pediatría Współczesna* 2011,13(3):175-180.
36. Iwańczak B., Iwańczak F.: Zmienność epidemiologiczna i kliniczna zapaleń jelit u dzieci. *Pediatría Współczesna* 2009,11(2):63-66.
37. Iwańczak F, Krzesiek E, Iwańczak B. Epidemiologia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci z województwa dolnośląskiego i opolskiego. *Pediatr Pol* 2002; 77: 301-9.
38. Jakobsen C, Paerregaard A, Munkholm P, Wewer V. Paediatric inflammatory bowel disease during a 44-year period in Copenhagen County: occurrence, course and prognosis—a population-based study from the Danish Crohn Colitis Database. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Nov;21(11):1291-301.
39. Jakubowski A, Zagórowicz E, Kraszewska E, Bartnik W. Rising hospitalization rates for inflammatory bowel disease in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2014;124(4):180-90. Epub 2014 Mar 14.
40. Jedynak-Wasowicz U, Wedrychowicz A, Przybyszewska K, et al: Epidemiology of ulcerative colitis in children in southern Poland: retrospective study 1992–2002. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39:S302.
41. Karolewska-Bochenek K, Lazowska-Przeorek I, Albrecht P, Grzybowska K, Ryzko J, Szamotulska K, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease among children in Poland. A prospective, population-based, 2-year study, 2002-2004. *Digestion* 2009;79(2):121-9.
42. Kotek A, Janout V, Tichy M, et al. The incidence of inflammatory bowel disease is increasing among children 15 years old and younger in the Czech Republic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38:362–363.

43. Komplet analiz HTA dla: Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp-strz, EAN 5909990005055; Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 fiołki, EAN 5909990005031. <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2015/519-zlecenia-2014/3056-zlecenie-138-2014> (stan na 14.06.2015 r.)
44. Lakatos PL, Fischer S, Lakatos L.Scand. Is the epidemiology of inflammatory bowel disease changing in Eastern Europe? J Gastroenterol. 2006 Jul;41(7):870-1; author reply 871-2
45. Łaszewska Agata, Laskowska Beata, Natkaniec Monika, Gajda Krzysztof, Gilewski Dariusz. Przewlekłe choroby zapalne – naturalna historia choroby – epidemiologia – uwarunkowania ekonomiczne. Kraków 2014. [http://www.konstruktywni.org.pl/web/uploads/media/Przewlek%C5%82e%20choroby%20zapalne\\_update.pdf](http://www.konstruktywni.org.pl/web/uploads/media/Przewlek%C5%82e%20choroby%20zapalne_update.pdf) (ostatni dostęp: 11.09.2015 r.).
46. Loftus C. G. , Loftus Jr E. V. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–2000. Inflamm Bowel Dis 2007; 13: 254–61.
47. Lovasz BD, Lakatos L, Horvath A, Pandur T, Erdelyi Z, Balogh M, et al. Incidence rates and disease course of paediatric inflammatory bowel diseases in Western Hungary between 1977 and 2011. Dig Liver Dis 2014 May;46(5):405-11.
48. Malaty HM, Fan X, Opekun AR, Thibodeaux C, Ferry GD. Rising incidence of Inflammatory bowel disease among children: a 12-year study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010 Jan;50(1):27-31.
49. Małgorzata Mossakowska przy współpracy dr n. med. Katarzyny Karolewskiej-Bochenek. Konsultacja medyczna dr hab. n. med. Piotr Albrecht. Polskie Towarzystwo Wspierania Osób z Nieswoistymi Zapaleniami Jelita. Poradnik dla młodzieży i rodziców dzieci chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (colitis ulcerosa) lub chorobę Leśniowskiego-Crohna. Kraków 2012.
50. Malmborg P, Grahnquist L, Lindholm J, Montgomery S, Hildebrand H. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm County, 2002-2007. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013 Jul;57(1):29-34.
51. Martin-de-Carpi J, Rodriguez A, Ramos E, Jimenez S, Martinez-Gomez MJ, Medina E. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): the SPIRIT Registry. Inflamm Bowel Dis 2013 Jan;19(1):73-80.
52. Mijandrusic-Sincic B, Vucelic B, Stimac D, et al. The epidemiology of the inflammatory bowel diseases in Northern Coastal county, Croatia. Falk symposium no 140, Dubrovnik (Croatia), 7–8 May 2004;No 48.
53. Mokrowiecka A. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (colitis ulcerosa). <http://gastrologia.mp.pl/choroby/jelitogrube/65244.wrzodziejace-zapalenie-jelita-grubego-colitis-ulcerosa> (stan na 14.09.2015 r.)
54. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology. 2012 Jan; 142(1):46-54.e42.

55. Muller KE, Lakatos PL, Arato A, Kovacs JB, Varkonyi A, Szucs D, et al. Incidence, Paris classification, and follow-up in a nationwide incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013 Nov;57(5):576-82.
56. NUEVO HTA. Opinie ekspertów medycznych wykorzystane w analizie uzyskane drogą konsultacji bezpośrednich i mailowych: [redacted]. Kraków 2015 r.
57. NUEVO HTA. Analiza efektywności klinicznej infliksymabu (*Remsima*®) w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Kraków 2015 (praca niepublikowana).
58. NUEVO HTA. Analiza ekonomiczna infliksymabu (*Remsima*®) w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Kraków 2015 (praca niepublikowana).
59. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.
60. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42): <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
61. Opinia trzech ekspertów medycznych: prof. dr hab.B. Iwańczak, dr J. Kierkuś, dr M. Mossakowska, dołączone w postaci uwag do AWA nr AOTM-OT-4351-19/2012. <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2012-2014/100-zlecenia-2012/zic-081-2012/394-081-2012-uw> (ostatni dostęp: 16.09.2015 r.)
62. Oreš R, Kambi T, Vidmar G, Mamula P. Epidemiology of pediatric chronic inflammatory bowel disease in central and western Slovenia, 1994-2005. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009 May;48(5):579-86.
63. Ouakaa Kchaou A, Gargouri D, Elloumi H, Kharrat J, Ghorbel A. Ciclosporin for severe refractory colitis. *Tunis Med.* 2010 Jun;88(6):390
64. Perminow G, Brackmann S, Lyckander LG, Franke A, Borthne A, Rydning A, et al. A characterization in childhood inflammatory bowel disease, a new population-based inception cohort from South-Eastern Norway, 2005-07, showing increased incidence in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2009;44(4):446-56.
65. Pituch-Zdanowska A, Banaszkiwicz A, Dziekiewicz M, Łazowska-Przeorek I, Gawrońska A, Kowalska-Duplaga K, Iwańczak B, Klincewicz B, Grzybowska-Chlebowczyk U, Walkowiak J, Albrecht P. Overweight and obesity in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Adv Med Sci.* 2015 Aug 8;61(1):28-31.
66. Projekt programu lekowego: „LECZENIE PACJENTÓW Z WRZODZIEJĄCYM ZAPALENIEM JELITA GRUBEGO (WZJG) (ICD-10 K51)” dostarczony przez firmę Zlecającą (EGIS).

67. Przybyszewska K., Wędrychowicz A., Jedynak-Wąsowicz U., Fyderek K., Pieczarkowski S., Stadek M., Mutari I. Al., Gula Z. Epidemiologia zachorowań na wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci z makroregionu południowej Polski: Badanie retrospektywne 1992-2000. Materiały naukowe XXVIII Ogólnopolskiego Zjazdu Pediatrów, Rzeszów, 16-18.06.2005.
68. Radwan P., Radwan K., Skrzydło-Radomańska B. Leczenie ciężkich rzutów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. *Gastroenterologia Polska* 2013; 20 (1).
69. Rencz F, Péntek M, Bortlik M, Zagorowicz E, Hlavaty T, Śliwczyński A, Diculescu MM, Kupcinskas L, Gecse KB, Gulácsi L, Lakatos PL. Biological therapy in inflammatory bowel diseases: access in Central and Eastern Europe. *World J Gastroenterol.* 2015 Feb 14;21(6):1728-37. doi: 10.3748/wjg.v21.i6.1728. Review.
70. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
71. Sandhu BK, Fell JM, Beattie RM, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in children in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Feb;50 Suppl 1:S1-13. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181c92c53.
72. Sawczenko A, Sandhu BK, Logan RF, et al. Prospective survey of childhood inflammatory bowel disease in the British Isles. *Lancet* 2001;357:1093-4.
73. Szczeklik A. *Interna Szczeklika 2012 Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna.*
74. Turner D, Griffiths AM, Veerman G, Johanns J, Damaraju L, Blank M, Hyams J. Endoscopic and clinical variables that predict sustained remission in children with ulcerative colitis treated with infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Nov;11(11):1460-5. doi: 10.1016/j.cgh.2013.04.049. Epub 2013 May 11.
75. Turner D, Griffiths AM. Acute severe ulcerative colitis in children: A systematic review. *Inflammatory Bowel Dis* 2011; 17:440-449.
76. Turner D, Levine A, Escher JC, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Sep;55(3):340-61.
77. Turner D, Mack D, Leleiko N, Walters TD, Uusoue K, Leach ST, Day AS, Crandall W, Silverberg MS, Markowitz J, Otley AR, Keljo D, Mamula P, Kugathasan S, Hyams J, Griffiths AM. Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. *Gastroenterology.* 2010 Jun; 138(7):2282-91. doi: 10.1053/j.gastro.2010.02.047. Epub 2010 Feb 26.
78. Turner D, Travis SP, Griffiths AM, et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *American Journal of Gastroenterology* 2011; 106:574-88.
79. Turner D, Walsh CM, Benchimol EI, Mann EH, Thomas KE, Chow C, McLernon RA, Walters TD, Swales J, Steinhart AH, Griffiths AM. Severe paediatric ulcerative colitis: Incidence, outcomes and optimal timing for second-line therapy. *Gut.* 2008 Mar;57(3):331-8. Epub 2007 Nov 2.

80. Urlep D, Trop TK, Blagus R, Oreš R. Incidence and phenotypic characteristics of pediatric IBD in northeastern Slovenia, 2002-2010. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014 Mar;58(3):325-32.
81. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.
82. Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of Sao Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol* 2009;46:20-25.
83. Wiercinska-Drapalo A, Jaroszewicz J, Flisiak R, et al: Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in north-eastern Poland. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2630-2633.
84. Zakład Ubezpieczeń Społecznych, ZUS. Departament Statystyki i Prognoz Aktuariałnych. Absencja chorobowa w 2014 roku: <http://www.zus.pl/files/Absencja%20chorobowa%20w%202014%20roku.pdf>
85. Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)”).
86. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Katalog grup”).
87. Załącznik nr 1a do Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna („Katalog zakresów świadczeń w poradniach specjalistycznych”).
88. Załącznik nr 2 do Zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych”).
89. Załącznik nr 5a do Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna („Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych”).
90. Załącznik nr 8 do Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne („Charakterystyka JGP”).
91. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
92. Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.



## 15. Wkład pracy

Lista osób zaangażowanych w tworzenie opracowania	
[REDAKTOWANE]	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKTOWANE]	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKTOWANE]	Konsultacje merytoryczne dotyczące praktyki leczenia WZJG w Polsce.
[REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	

Data zakończenia analizy: 30.09.2015 r.