

Infliksymab (*Remsima*[®]) w leczeniu ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat – odpowiedź na pismo znak PLR.4600.2659(2).2015.MR

Cel opracowania

Uzupełnienie analityków *NUEVO HTA* do raportu HTA dla preparatu *Remsima*[®] (infliksymab, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, EAN: 5909991086305) zgodnie z uwagami AOTM (AOTMiT-OT-4351-47/KLa_PK/2015) zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia (dotyczy: zlecenia Ministra Zdrowia znak: PLR.4600.2659(2).2015.MR).

Odpowiedź na uwagi AOTM

ANALIZA EKONOMICZNA

UWAGA 1

Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§5 ust. 9 pkt 1 rozporządzenia). Pominięto istotny parametr, który należy uwzględnić w ramach analizy wrażliwości – nie weryfikowano założeń odnośnie długości horyzontu czasowego.

W analizie ekonomicznej przygotowanej dla Wnioskodawcy na str. 54-56 (Tabela 23) zamieszczono określenie zakresu zmienności (min i/lub max) wraz z uzasadnieniem zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5. W analizie zamieszczono również stosowne uzasadnienie dotyczące wyboru długości horyzontu czasowego (str. 14).

Uzupełnienie analizy wrażliwości o dłuższy horyzont czasowy zgodnie z uwagą AOTMiT zamieszczono w załączniku dołączonym do niniejszego opracowania (str. 7-12).

UWAGA 2

Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5. ust. 9 pkt 2 rozporządzenia). Wynika z niespełnienia § 5. ust. 9 pkt 1

Uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5. ust. 9 pkt 2 rozporządzenia) zamieszczono w załączniku dołączonym do niniejszego opracowania (str. 7-12).

UWAGA 3

Analiza wrażliwości nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5. ust. 9 pkt 3 rozporządzenia). Wynika z niespełnienia § 5. ust. 9 pkt 1.

Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5. ust. 9 pkt 3 rozporządzenia) zamieszczono w załączniku dołączonym do niniejszego opracowania (str. 12-22).

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

UWAGA 1

BIA nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznych wskazanych we wniosku, z wyszczególnieniem składowej stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (§ 6. ust. 1 pkt 3 rozporządzenia). Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w ramach BIA wnioskodawcy, na podstawie opinii ekspertów medycznych, aktualnie infliksymab stosuje 29 pacjentów, natomiast koszty związane z finansowaniem tej substancji czynnej oszacowano na poziomie 0 PLN, nie przedstawiono, więc aktualnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Na stronie 13 analizy wpływu na system ochrony zdrowia zamieszczono informację dotyczącą aktualnego sposobu finansowania infliksymabu w ocenianej populacji „*Infliksymab 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)*”. Również na str. 46 został opisany sposób finansowania leku „*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*”. W przypadku późniejszych dawek doliczany jest koszt kolejnej hospitalizacji. A zatem składowa stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii w przypadku aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania ze środków publicznych nie występuje (koszty leku zawierają się w koszcie hospitalizacji), stąd w analizie koszty związane z finansowaniem tej substancji czynnej oszacowano na poziomie 0 PLN.

UWAGA 2

BIA nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznych wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją lub decyzji o podwyższeniu ceny (§ 6. ust. 1 pkt 4 rozporządzenia). W ramach scenariusza istniejącego oszacowano, że infliksymab będzie stosować 29 pacjentów, w każdym roku horyzontu czasowego analizy, natomiast koszty związane z finansowaniem tej substancji czynnej oszacowano na 0 PLN, nie przedstawiono, więc wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją.

Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznych wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją została przedstawiona w scenariuszu „istniejącym”. Ponieważ aktualnie infliksymab jest rozliczany w ramach kosztów związanych z hospitalizacją pacjenta (w ramach JGP) koszty związane z finansowaniem tej substancji czynnej oszacowano na 0 PLN (ponieważ zawierają się one w koszcie hospitalizacji, który został wyszczególniony w scenariuszu „istniejącym”).

KOMENTARZ 1

Ponadto, wnioskodawca nie przeprowadził porównania z dodatkowym komparatorem, jakim jest infliksymab. Jak wynika z projektu lekowego oraz opinii ekspertów klinicznych, uwzględnionej w analizach wnioskodawcy infliksymab jest obecnie stosowany i rozliczany w ramach jednorodnych grup pacjentów w leczeniu pacjentów z WZJG. W związku, z czym zdaniem AOTMiT niniejsze świadczenie powinno znaleźć się w przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny analizach HTA dla leku Remsima jako jeden z komparatorów.

Wnioskodawca nie przeprowadził porównania z dodatkowym komparatorem, jakim jest infliksymab, gdyż stanowił on ocenianą interwencję w analizach HTA dla leku Remsima®.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera: 1) porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną; przy czym porównanie definiuje się jako – „przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku

braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby".

Tymczasem badania włączone do przeglądu systematycznego dotyczą substancji czynnej – tj. infliksymabu, bez rozróżniania sposobu jej finansowania, tak, więc nie ma możliwości porównania skuteczności oraz bezpieczeństwa infliksymabu finansowanego z różnych źródeł. Nie rozpatrywano, zatem zasadności porównywania skuteczności oraz bezpieczeństwa infliksymabu finansowanego z różnych źródeł (program lekowy vs jednorodne grupy pacjentów).

Autorzy analiz, mając na uwadze zachowanie maksymalnej zgodności z rzeczywistą praktyką kliniczną, w części BIA uwzględnili grupę pacjentów, która otrzymuje aktualnie infliksymab w ramach JGP (tj. hospitalizacji).

Należy podkreślić, iż prośba AOTMiT o uwzględnieniu infliksymabu tj. ocenianej interwencji, jako dodatkowego komparatora w analizach HTA stoi w sprzeczności z innymi rozpatrywanymi przez Agencję wnioskami refundacyjnymi, np.: Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego: Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży. (<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2015/519-zlecenia-2014/3056-zlecenie-138-2014>).

W komentarzu AOTMiT do ww. analiz napisano: „(...) w Polsce liczba dzieci z ChLC leczonych biologicznie w 2013 roku wyniosła 77 (dzieci w wieku od 4 miesięcy do 18 lat) dla leczenia infliksymabem i 14 (dzieci w wieku od 6 miesięcy do 18 lat) dla leczenia adalimumabem, co daje sumaryczną populację w wysokości 91 pacjentów (...)”.

Mając powyższe na uwadze, we wskazanej powyżej analizie adalimumab, będący ocenianą interwencją, powinien zostać również dodatkowym komparatorem, co nie miało miejsca.

Ponadto, analogiczna sytuacja miała miejsce w przypadku: Wniosku o objęcie refundacją leku Remicade (infliksymab) w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)” gdzie porównanie infliksymabu z infliksymabem także nie było rozpatrywane przez Wnioskodawcę, co więcej takie podejście zostało uznane za właściwe.

Należy rozróżnić refundację danej technologii, a możliwość jej stosowania w postaci hospitalizacji. Decyzja dotycząca podania pacjentowi leku w ramach hospitalizacji jest każdorazowo decyzją szpitala i nie należy ją mylić z ogólnodostępną refundacją leku.

A zatem, infliksymab finansowany w ramach JGP nie jest odpowiednim komparatorem. Każdy lek niefinansowany w ramach WLR może zostać podany pacjentowi i będzie to wówczas rozliczane w ramach jakiejś grupy JGP, i taka sytuacja jest również uwzględniona w scenariuszu „istniejącym” w BIA.

KOMENTARZ 2

Zwracam się z uprzejmą prośbą o zaimplementowania ww. uwag do dedykowanych modeli dla analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet, tak, aby zaktualizowane wersje analiz przekazane w wersji papierowej były zgodne z założeniami i wynikami przedstawionymi w modelach farmakoekonomicznych.

Uwagi podniesione przez analityków AOTMiT do dedykowanych modeli dla analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet zostały przedstawione w niniejszym dokumencie oraz w dołączonym pliku programu *TreeAge WZJG_Remsima_horyzont_czasowy.trex* i stanowią załącznik do wersji papierowych analiz HTA Wnioskodawcy.

ZAŁĄCZNIK DO UZUPEŁNIENIA

1. Analiza wrażliwości

1.1. Założenia

W ramach jednokierunkowej i wielokierunkowej analizy wrażliwości oceniano wpływ zmiany następujących parametrów na wyniki analizy:

- minimalna i maksymalna masa ciała pacjentów z wykorzystaniem odchylenia standardowego z badania *Pituch 2015* [37];
- zużycie pełnych fiolek infliksymabu przypadających na 1 dawkowanie (tj. 3 pełne fiołki – 300 mg);
- maksymalny koszt leczenia towarzyszącego z perspektywy pacjenta ((0,0049 PLN/mg azatiopryny (*Imuran*[®], tabl. powł., 25 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)); 0,0015 PLN/mg mesalazyny (*Pentasa*[®], tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 100 tabl. (blist.)));
- odsetek pacjentów stosujących leczenie towarzyszące na podstawie średniej z badań obserwacyjnych dla WZJG postać umiarkowana do ciężkiej (*Turner 2013* [48], *Hyams 2010* [16], *Hyams 2012* [15]);
- minimalne i maksymalne prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji pooperacyjnych w oparciu o zakres podany w badaniach na podstawie, których przeprowadzono metaanalizę proporcji;
- minimalny czas oceny odpowiedzi na leczenie infliksymabem wg wytycznych *ESPGHAN* leczenia WZJG u dzieci i młodzieży (*Turner 2011* [51]);
- zestaw użyteczności mierzony metodą TTO w oparciu o analizy ekonomiczne zidentyfikowane w ramach wyszukiwania przeprowadzonego dla szerszej populacji (osób dorosłych): *Chaudhary 2013* [9], *Punekar 2010* [39];
- zestaw użyteczności mierzony metodą VRS w oparciu o analizy ekonomiczne zidentyfikowane w ramach wyszukiwania przeprowadzonego dla szerszej populacji (osób dorosłych): *Chaudhary 2013* [9], *Punekar 2010* [39];
- horyzont czasowy 2 lata, 5 lat i 10 lat.

W poniższej tabeli przedstawiono w formie tabelarycznej zestawienie parametrów wraz z określeniem zakresu zmienności wartości oraz wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów.

Tabela 1 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów

| Parametr | Wartość/założenie | | Źródło /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości |
|---|--|--|---|
| | Analiza podstawowa | Analiza wrażliwości (zakres zmienności) | |
| Masa ciała | 43,2 kg (SD=14,8 kg) | min: 28,4 kg max: 58 kg | Badanie dotyczące nadwagi i otyłości u dzieci z nowo rozpoznaną chorobą zapalną jelit <i>Pituch 2015</i> [37] w Polsce./ Minimalna i maksymalna masa ciała pacjentów z wykorzystaniem odchylenia standardowego z badania <i>Pituch 2015</i> [37]. |
| Zużycie pełnych fiolek produktu <i>Remsima</i> [®] | zużycie infliksymabu na dawkę: 216 mg | zużycie infliksymabu na dawkę: 300 mg (3 pełne fiołki) | Rzeczywiste zużycie infliksymabu w zależności od masy ciała pacjenta./ Zużycie pełnych fiolek infliksymabu przypadających na 1 dawkowanie. |
| Maksymalny koszt leczenia towarzyszącego z perspektywy pacjenta | perspektywa NFZ: 3,86 PLN/dzień (=1,20 PLN+2,66 PLN) perspektywa wspólna: 4,12 PLN/dzień (=1,34 PLN+2,78 PLN) | perspektywa NFZ: 3,82 PLN/dzień (=1,14 PLN+2,68 PLN) perspektywa wspólna: 6,92 PLN/dzień (=1,67 PLN+5,25 PLN) | Do oszacowania kosztów wybrano najniższy koszt w przeliczeniu za mg leku z perspektywy pacjenta (Azatiopryna/ <i>Imuran</i> [®] , tabl. powł., 50 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.); Mesalazyna/ <i>Asamax</i> [®] 500, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl. (10 blist. po 10 szt.))./ Do oszacowania kosztów wybrano najwyższy koszt w przeliczeniu za mg leku z perspektywy pacjenta (0,0049 PLN/mg azatiopryny (<i>Imuran</i> [®] , tabl. powł., 25 mg, 100 tabl. (4 blist.po 25 szt.))); 0,0015 PLN/mg mesalazyny (<i>Pentasa</i> [®] , tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 100 tabl. (blist.))). |
| Odsetek pacjentów stosujących leczenie towarzyszące | 100% azatiopryna 100% mesalazyna | 51,75% azatiopryna 52,57% mesalazyna | Na podstawie opinii ekspertów medycznych./ Średnia w oparciu o badania obserwacyjne dla WZIG postać umiarkowana do ciężkiej (<i>Turner 2013</i> [48], <i>Hyams 2010</i> [16], <i>Hyams 2012</i> [15]). |
| Prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji pooperalacyjnych | 0,2408 | minimalne: 0,08 maksymalne: 0,42 | Metaanaliza proporcji na podstawie badań: [12] [13] [19] [21] [22] [23] [24] [25] [26] [27] [41] [43] [46] [52]./ W oparciu o zakres podany w badaniach na podstawie, których przeprowadzono metaanalizę proporcji. |

| Parametr | Wartość/założenie | | Źródło /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości |
|--|--|--|--|
| | Analiza podstawowa | Analiza wrażliwości (zakres zmienności) | |
| Ocena odpowiedzi na leczenie (infliksymabem) | 9 dzień od podania pierwszej dawki infliksymabu (średnia 7-10 dni) | 7 dzień od podania pierwszej dawki infliksymabu | Wg wytycznych klinicznych ESPGHAN leczenia WZIG u dzieci i młodzieży (Turner 2011 [51]); ocena odpowiedzi na leczenie infliksymabem następuje w 7-10 dniu od podania pierwszej dawki infliksymabu w terapii indukcyjnej. Na tej podstawie w modelu założono, że ocena odpowiedzi na leczenie infliksymabem następuje w 9 dniu (średnia 8,5 dnia) od podania pierwszej dawki w ramach terapii indukcyjnej. / Minimalny czas oceny odpowiedzi na leczenie infliksymabem wg wytycznych ESPGHAN leczenia WZIG u dzieci i młodzieży (Turner 2011 [51]). |
| Użyteczność mierzona metodą TTO | aktywna postać WZIG: 0,42 odpowiedź na leczenie/remisja: 0,88 stan po zabiegu kolektomii: 0,60 komplikacje pooperacyjne: 0,42 | aktywna postać WZIG: 0,49 odpowiedź na leczenie/remisja: 0,79 stan po zabiegu kolektomii: 0,63 komplikacje pooperacyjne: 0,49 | W oparciu o analizy ekonomiczne zidentyfikowane w ramach wyszukiwania przeprowadzonego dla szerszej populacji (osób dorosłych); Chaudhary 2013 [9], Punekar 2010 [39]. Użyteczności mierzono metodą EQ-5D./ W oparciu o analizy ekonomiczne zidentyfikowane w ramach wyszukiwania przeprowadzonego dla szerszej populacji (osób dorosłych); Chaudhary 2013 [9], Punekar 2010 [39]. Użyteczności mierzono metodą TTO. |
| Użyteczność mierzona metodą VRS | aktywna postać WZIG: 0,42 odpowiedź na leczenie/remisja: 0,88 stan po zabiegu kolektomii: 0,60 komplikacje pooperacyjne: 0,42 | aktywna postać WZIG: 0,41 odpowiedź na leczenie/remisja: 0,82 stan po zabiegu kolektomii: 0,50 komplikacje pooperacyjne: 0,41 | W oparciu o analizy ekonomiczne zidentyfikowane w ramach wyszukiwania przeprowadzonego dla szerszej populacji (osób dorosłych); Chaudhary 2013 [9], Punekar 2010 [39]. Użyteczności mierzono metodą EQ-5D./ W oparciu o analizy ekonomiczne zidentyfikowane w ramach wyszukiwania przeprowadzonego dla szerszej populacji (osób dorosłych); Chaudhary 2013 [9], Punekar 2010 [39]. Użyteczności mierzono metodą VRS. |

| Parametr | Wartość/założenie | | Źródło /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości |
|------------------|--------------------|---|---|
| | Analiza podstawowa | Analiza wrażliwości (zakres zmienności) | |
| Horyzont czasowy | 1 rok | 2 lata, 5 lat, 10 lat | Horyzont 1 roku jest zgodny z okresem obserwacji pacjentów w badaniu klinicznym <i>Turner 2010</i> [50] włączonym do analizy efektywności klinicznej [31], na podstawie, którego przeprowadzono modelowanie przebiegu ocenianej jednostki chorobowej oraz zgodny z maksymalnym czasem leczenia w proponowanym programie lekowym [38]./ Założenia własne w celu zbadania wpływu parametru na wyniki. |

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); INF – Infliksymab; KOL – kolektomia

Długość horyzontu czasowego

Dłuższy horyzont czasowy analizy (2, 5 i 10 lat) przetestowano w ramach analizy wrażliwości w celu zbadania wpływu tego parametru na wyniki analizy. Poniżej przedstawiono podstawowe założenia, na których opiera się model decyzyjny Markowa dla dłuższego horyzontu czasowego:

- Po upływie pierwszego roku ocenianego w analizie podstawowej, wykorzystano model decyzyjny Markowa (Diagram 1). Model decyzyjny uwzględniony w analizie podstawowej został zmodyfikowany w celu ekstrapolowania wyników na dłuższy horyzont czasowy.
- Długość cyklu w modelu Markowa ustalono na poziomie 1 roku.
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów na poziomie odpowiednio 5% i 3,5% w skali roku.
- W celu uwzględnienia faktu, że dane zdarzenie wystąpić może w każdym punkcie czasowym danego cyklu użyto korekty połowy cyklu.
- Prawdopodobieństwo wykonania kolektomii dla pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w trakcie terapii podtrzymującej infliksymabem (tj. $0,35=1-0,65$) zostało powtórzone w modelu Markowa poza horyzont 1 roku dla pacjentów pozostających w remisji (utrzymującej się odpowiedzi na leczenie po pierwszym roku). Pacjenci mogą pozostać w stanie utrzymującej się remisji lub utracić utrzymującą się odpowiedź na leczenie i u tych pacjentów zostanie wykonany zabieg kolektomii. Kolejny pacjent po zabiegu kolektomii może lub nie może doświadczyć komplikacji pooperacyjnych krótkoterminowych, z możliwością osiągnięcia późniejszej tzw. remisji pooperacyjnej (stan w modelu nazywany „brak komplikacji”).

- W modelu Markowa wykorzystano prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji pooperacyjnych wynoszące 0,2408 (tj. takie jak w modelu decyzyjnym dla rocznego horyzontu czasowego).
- W przypadku pozostałych stanów założono, że efekt zostanie utrzymany. Pacjenci, u których wystąpiły komplikacje pooperacyjne po zabiegu kolektomii w trakcie pierwszego roku (analiza podstawowa), w modelu Markowa (kolejne lata) są już traktowani jak pacjenci bez komplikacji (ustąpienie powikłań pooperacyjnych).
- Na podstawie opinii ekspertów medycznych założono, że pacjenci z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie po terapii indukcyjnej oraz terapii podtrzymującej infliksymabem otrzymują terapię towarzyszącą (azatiopryna (AZA) oraz mesalazyna (5-ASA)). Chorzy, u których wykonano zabieg kolektomii nie wymagają dodatkowego leczenia farmakologicznego, natomiast po przeprowadzeniu operacji zgłaszają się na wizyty kontrolne. 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, 4 razy w ciągu rocznego cyklu).
- Zmodyfikowany model dla dłuższego horyzontu czasowego (plik *WZJG_Remsima_horyzont_czasowy.trex*) został dołączony do niniejszego opracowania.

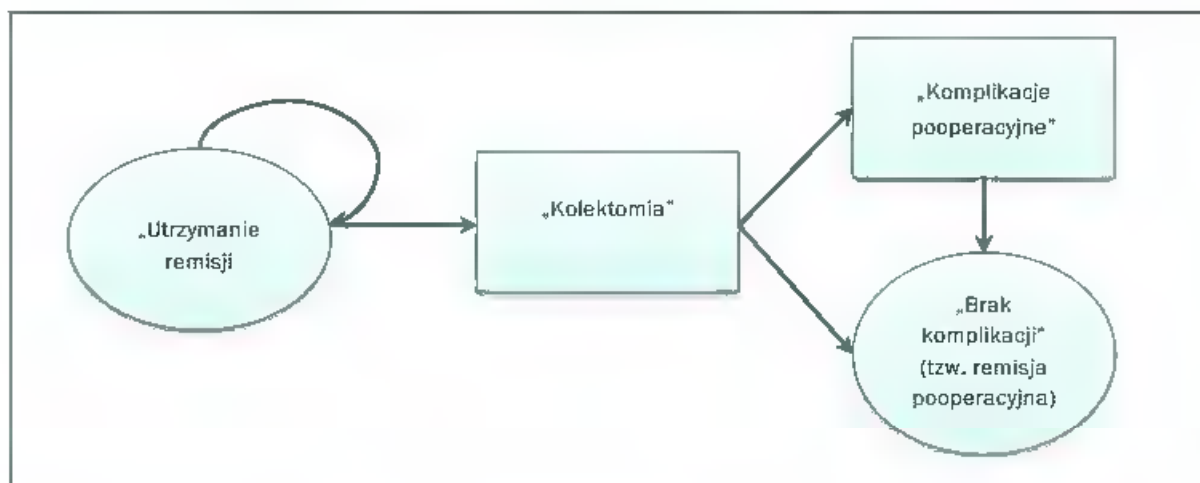


Diagram 1 Struktura modelu Markowa dla pacjentów znajdujących się w remisji (utrzymująca się odpowiedź na leczenie) po pierwszym roku

1.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS wraz z analizą progową

Analiza wrażliwości bez uwzględnienia RSS pokazuje stabilność wyników analizy podstawowej. Przy założeniu zmiany wszystkich parametrów badanych w analizie wrażliwości terapia infliksymabem pozostaje droższa i bardziej efektywna w porównaniu do zabiegu kolektomii zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej.

Największą zmianę wartości współczynników ICUR obserwowano przy założeniu minimalnej masy ciała z badania *Pituch 2015* [37] (obniżenie współczynnika ICUR o 35,91% z perspektywy NFZ i wspólnej), maksymalnej masy ciała z badania *Pituch 2015* [37] (wzrost współczynnika ICUR o 35,91% z perspektywy NFZ i wspólnej), zużyciu pełnych fiolek leku *Remsima*[®] (wzrost współczynnika ICUR o 38,86% i 38,73% z perspektywy NFZ oraz wspólnej) oraz użyteczności mierzonych metodą TTO (wzrost współczynnika ICUR o 70% z perspektywy NFZ oraz wspólnej).

Tabela 2 Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS wraz z analizą progową – perspektywa NFZ

| Parametr | Koszty [PLN] | | Efekty [QALY] | | Różnica kosztów [PLN] | Różnica efektów [QALY] | ICUR [PLN/QALY] | Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do podstawowego stanu | Cena zysku netto Iku Remsima® [®] dla wartości progowej ICUR= 119 577 PLN [PLN] | Cena zysku netto INF [®] /opakowanie, przy której CUR INF = CUR kolektorami |
|--|--------------|-----------|---------------|------|-----------------------|------------------------|-----------------|--|--|--|
| | INF | KOL | INF | KOL | | | | | | |
| Stan podstawowy | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | - | █ | █ |
| Minimalna masa ciała z badania Pithou 2015 [37] | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | -35,91% | █ | █ |
| Maksymalna masa ciała z badania Pithou 2015 [37] | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | 35,91% | █ | █ |
| Zużycie pełnych fiolek produktu Remsima® | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | 38,86% | █ | █ |
| Maksymalny koszt leczenia towarzyszącego z perspektywy pacjenta | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | -0,06% | █ | █ |
| Odełek pacjentów stosujących leczenie towarzyszące z badań [16, 15, 48] | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | -2,34% | █ | █ |
| Minimalne prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji pooperacyjnych z kolektorami | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | 0,01% | █ | █ |
| Maksymalne prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji pooperacyjnych z kolektorami | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | -0,01% | █ | █ |
| Ocena odpowiedzi na leczenie Inflixymabem | █ | 16 083,17 | 0,77 | 0,59 | █ | 0,18 | █ | -5,54% | █ | █ |

UZUPEŁNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ

INFILIKSYMAB (REMSIMA®) W LECZENIU CIĘŻKIEJ POSTACI WRZODZAJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO U DZIECI I MŁODZIEŻY W WIEKU OD 6 DO 17 LAT

| Parametr | Koszty [PLN] | | Efekty [QALY] | | Różnica kosztów [PLN] | Różnica efektów [QALY] | ICUR [PLN/QALY] | Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego | Cena zbytu netto leku Remsima [®] * dla wartości progowej ICUR= 119 577 PLN [PLN] | Cena zbytu netto INF [®] /opakowanie, przy której ICUR INF = CUR kolektorom! |
|----------------------------------|--------------|-----------|---------------|------|-----------------------|------------------------|-----------------|--|--|---|
| | INF | KOL | INF | KOL | | | | | | |
| Użyteczność: mierzona metodą TTO | █ | 16 083,17 | 0,72 | 0,62 | █ | 0,10 | █ | 70,00% | █ | █ |
| Użyteczność: mierzona metodą VRS | █ | 16 083,17 | 0,69 | 0,50 | █ | 0,19 | █ | -10,53% | █ | █ |
| Horizont czasowy 2 lata | █ | 16 210,68 | 1,45 | 1,18 | █ | 0,27 | █ | -30,65% | █ | █ |
| Horizont czasowy 5 lat | █ | 16 557,92 | 3,18 | 2,83 | █ | 0,35 | █ | -33,33% | █ | █ |
| Horizont czasowy 10 lat | █ | 17 034,80 | 5,60 | 5,24 | █ | 0,36 | █ | -31,62% | █ | █ |

opak. - opakowanie; INF – Infixsymab; KOL - kolektorom; * cena zbytu netto za opakowanie Remsima[®], proszek do sporządzania koncentratu roztworu do iniekcji, 100 mg, 1 fioł.

Tabela 3 Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS wraz z analizą progową – perspektywa wspólna

| Parametr | Koszty [PLN] | | Efekty [QALY] | | Różnica kosztów [PLN] | Różnica efektów [QALY] | ICUR [PLN/QALY] | Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego | Cena zbytu netto leku Remsima [®] ** dla wartości progowej ICUR= 119 577 PLN [PLN] | Cena zbytu netto INF [®] /opakowanie, przy której ICUR INF = CUR kolektorom! |
|-----------------|--------------|-----------|---------------|------|-----------------------|------------------------|-----------------|--|---|---|
| | INF | KOL | INF | KOL | | | | | | |
| Stan podstawowy | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | █ | █ | █ |

UZUPLENIE NIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ

INFLIKSYMAB (REMSIMA[®]) W LECZENIU CIEKIEJ POSTACI WRZODZAJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO U DZIECI I MŁODZIEŻY W WIEKU OD 6 DO 17 LAT

| Parametr | Koszty [PLN] | | Efekty [QALY] | | Różnica kosztów [PLN] | Różnica efektów [QALY] | ICUR [PLN/QALY] | Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego | Cena zbytu netto leku Remsima [®] * dla wartości progowej ICUR= 119 577 PLN [PLN] | Cena zbytu netto INF /opakowanie, przy której ICUR INF = CUR Kolektorii |
|--|--------------|-----------|---------------|------|-----------------------|------------------------|-----------------|--|--|---|
| | INF | KOL | INF | KOL | | | | | | |
| Minimalna masa ciała z badania Pihach 2015 [37] | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | -35,91% | █ | █ |
| Maksymalna masa ciała z badania Pihach 2015 [37] | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | 35,91% | █ | █ |
| Zużycie pełnych fiolek produktu Remsima [®] | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | 38,73% | █ | █ |
| Maksymalny koszt leczenia towarzyszącego z perspektywy pacjenta | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | 0,45% | █ | █ |
| Odeśtek pacjentów stosujących leczenie towarzyszące z badań [16, 15, 48] | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | -2,49% | █ | █ |
| Minimalne prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji pooperacyjnych | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | 0,01% | █ | █ |
| Maksymalne prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji pooperacyjnych | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | -0,01% | █ | █ |
| Ocena odpowiedzi na leczenie infliksymabem | █ | 16 083,17 | 0,77 | 0,59 | █ | 0,18 | █ | -5,53% | █ | █ |
| Użyteczność mierzona metodą TTO | █ | 16 083,17 | 0,72 | 0,62 | █ | 0,10 | █ | 70,00% | █ | █ |
| Użyteczność mierzona metodą VRS | █ | 16 083,17 | 0,69 | 0,50 | █ | 0,19 | █ | -10,53% | █ | █ |

UZUPLENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ

 INFLIKSYMAB (REMSIMA[®]) W LECZENIU CIEKIEJ POSTACI WRÓDZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO U DZIECI I MŁODZIEŻY W WIEKU OD 6 DO 17 LAT

| Parametr | Koszty [PLN] | | Efekty [QALY] | | Różnica kosztów [PLN] | Różnica efektów [QALY] | ICUR [PLN/QALY] | Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego | Cena zbytu netto 1 roku Remsima [®] * dla wartości progowej ICUR= 119 577 PLN [PLN] | Cena zbytu netto INF [†] /opakowanie, przy której ICUR INF = CUR kolektorii! |
|-------------------------|--------------|-----------|---------------|------|-----------------------|------------------------|-----------------|--|--|---|
| | INF | KOL | INF | KOL | | | | | | |
| Horizont czasowy 2 lata | █ | 16 210,68 | 1,45 | 1,18 | █ | 0,27 | █ | -30,54% | █ | █ |
| Horizont czasowy 5 lat | █ | 16 557,92 | 3,18 | 2,83 | █ | 0,35 | █ | -33,16% | █ | █ |
| Horizont czasowy 10 lat | █ | 17 034,80 | 5,60 | 5,24 | █ | 0,36 | █ | -31,44% | █ | █ |

opak. - opakowanie; INF - Infilksymab; KOL - kolektorii; * cena zbytu netto za opakowanie Remsima[®], proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fioł.

UZUPELNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ

INFLIKSYMAB (REMSIMA[®]) W LECZENIU CIEŻKIEJ POSTACI WRZODZAJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO U DZIECI I MŁODZIEŻY

W WIEKU OD 6 DO 17 LAT

1.3. Wyniki z uwzględnieniem RSS wraz z analizą progową

Analiza wrażliwości z uwzględnieniem RSS pokazuje stabilność wyników analizy podstawowej. Przy założeniu zmiany wszystkich parametrów badanych w analizie wrażliwości terapia infliksymabem pozostaje droższa i bardziej efektywna w porównaniu do zabiegu kolektomii zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej.

Największą zmianę wartości współczynników ICUR obserwowano przy założeniu minimalnej masy ciała z badania *Pituch 2015* [37] (obniżenie współczynnika ICUR o 36,34% i 36,33% z perspektywy NFZ i wspólnej), maksymalnej masy ciała z badania *Pituch 2015* [37] (wzrost współczynnika ICUR o 36,34% i 36,33% z perspektywy NFZ i wspólnej), zużyciu pełnych fiolek leku *Remsima*[®] (wzrost współczynnika ICUR o 38,85% i 38,69% z perspektywy NFZ oraz wspólnej) oraz użyteczności mierzonych metodą TTO (wzrost współczynnika ICUR o 70% z perspektywy NFZ oraz wspólnej).

Tabela 4 Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS wraz z analizą progowa – perspektywa NFZ

| Parametr | Koszty [PLN] | | Efekty [QALY] | | Różnica kosztów [PLN] | Różnica efektów [QALY] | ICUR [PLN/QALY] | Spadek (-) / wzrost (+) ICUR w stosunku do podstawowego | Cena zysku netto teku Remsima® [®] dla wartości progowej ICUR = 119 577 PLN [PLN] | Cena zysku netto INF [®] /opakowanie, przy której CUR INF = CUR kolektornii |
|---|--------------|-----------|---------------|------|-----------------------|------------------------|-----------------|---|--|--|
| | INF | KOL | INF | KOL | | | | | | |
| Stan podstawowy | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | - | █ | █ |
| Minimalna masa ciała z badania Pithou 2015 [37] | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | -36,34% | █ | █ |
| Maksymalna masa ciała z badania Pithou 2015 [37] | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | 36,34% | █ | █ |
| Zużycie pełnych fiolek produktu Remsima® | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | 38,85% | █ | █ |
| Maksymalny koszt leczenia towarzyszącego z perspektywy pacjenta | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | -0,07% | █ | █ |
| Odstępek pacjentów stosujących leczenie towarzyszące z badań [16, 15, 48] | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | -2,95% | █ | █ |
| Minimalne prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji pooperacyjnych | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | 0,01% | █ | █ |
| Maksymalne prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji pooperacyjnych | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | -0,01% | █ | █ |
| Ocena odpowiedzi na leczenie Infilksymabem | █ | 16 083,17 | 0,77 | 0,59 | █ | 0,18 | █ | -5,53% | █ | █ |
| Użyteczność mierzona metodą TTO | █ | 16 083,17 | 0,72 | 0,62 | █ | 0,10 | █ | 70,00% | █ | █ |

UZUPELNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ

INFILIKSYMAB (REMSIMA®) W LECZENIU CIEKIEJ POSTACI WRÓDZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO U DZIECI I MŁODZIEŻY W WIEKU OD 6 DO 17 LAT

| Parametr | Koszty [PLN] | | Efekty [QALY] | | Różnica kosztów [PLN] | Różnica efektów [QALY] | ICUR [PLN/QALY] | Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego | Cena zbytu netto leku Remsima [®] * dla wartości progowej ICUR= 119 577 PLN [PLN] | Cena zbytu netto INF [®] /opakowanie, przy której ICUR INF = CUR kolektorom! |
|-------------------------------------|--------------|-----------|---------------|------|-----------------------|------------------------|-----------------|--|--|---|
| | INF | KOL | INF | KOL | | | | | | |
| Użyteczność: Interwencja metoda VRS | █ | 16 083,17 | 0,69 | 0,50 | █ | 0,19 | █ | -10,53% | █ | █ |
| Horizont czasowy 2 lata | █ | 16 210,68 | 1,45 | 1,18 | █ | 0,27 | █ | -29,01% | █ | █ |
| Horizont czasowy 5 lat | █ | 16 557,92 | 3,18 | 2,83 | █ | 0,35 | █ | -28,68% | █ | █ |
| Horizont czasowy 10 lat | █ | 17 034,80 | 5,60 | 5,24 | █ | 0,36 | █ | -26,19% | █ | █ |

opak. - opakowanie; INF - infliksymab; KOL - kolektorom; * cena zbytu netto za opakowanie Remsima[®], proszek do sporządzania koncentratu roztworu do iniekcji, 100 mg, 1 flak.

Tabela 5 Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS wraz z analizą progową - perspektywa wspólna

| Parametr | Koszty [PLN] | | Efekty [QALY] | | Różnica kosztów [PLN] | Różnica efektów [QALY] | ICUR [PLN/QALY] | Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego | Cena zbytu netto leku Remsima [®] * dla wartości progowej ICUR= 119 577 PLN [PLN] | Cena zbytu netto INF [®] /opakowanie, przy której ICUR INF = CUR kolektorom! |
|--|--------------|-----------|---------------|------|-----------------------|------------------------|-----------------|--|--|---|
| | INF | KOL | INF | KOL | | | | | | |
| Stan podstawowy | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | - | █ | █ |
| Minimalna masa ciała z badania Plich 2015 [37] | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | -36,33% | █ | █ |

UZUPELNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ

INFLIKSYMAB (REMSIMA[®]) W LECZENIU CIEKIEJ POSTACI WRÓDZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO U DZIECI I MŁODZIEŻY W WIEKU OD 6 DO 17 LAT

| Parametr | Koszty [PLN] | | Efekty [QALY] | | Różnica kosztów [PLN] | Różnica efektów [QALY] | ICUR [PLN/QALY] | Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego | Cena zbytu netto leku Remsima®* dla wartości progowej ICUR= 119 577 PLN [PLN] | Cena zbytu netto INF /opakowanie, przy której ICUR INF = CUR kolektorom! |
|---|--------------|-----------|---------------|------|-----------------------|------------------------|-----------------|--|---|--|
| | INF | KOL | INF | KOL | | | | | | |
| Maksymalna masa ciała z badania Pfluch 2015 [37] | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | 36,33% | █ | █ |
| Zużycie peknych fiolek produktu Remsima® | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | 38,69% | █ | █ |
| Maksymalny koszt leczenia towarzyszącego z perspektywy pacjenta | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | 0,56% | █ | █ |
| Odsiatek pacjentów stosujących leczenie towarzyszące z badań [16, 15, 48] | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | -3,13% | █ | █ |
| Minimalne prawdopodobieństwo wystąpienia powparacyjnych powziębę kolektorom! | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | 0,01% | █ | █ |
| Maksymalne prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji pooperacyjnych po zabiegę kolektorom! | █ | 16 083,17 | 0,76 | 0,59 | █ | 0,17 | █ | -0,01% | █ | █ |
| Ocena odpowiedzi na leczenie infliksymabem | █ | 16 083,17 | 0,77 | 0,59 | █ | 0,18 | █ | -5,53% | █ | █ |
| Użyteczność mierzona metodą TTO | █ | 16 083,17 | 0,72 | 0,62 | █ | 0,10 | █ | 70,00% | █ | █ |
| Użyteczność mierzona metodą VRS | █ | 16 083,17 | 0,69 | 0,50 | █ | 0,19 | █ | -10,53% | █ | █ |
| Horizont czasowy 2 lata | █ | 16 210,68 | 1,45 | 1,18 | █ | 0,27 | █ | -28,88% | █ | █ |

UZUPLENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ

INFLIKSYMAB (REMSIMA®) W LECZENIU CIEKIEJ POSTACI WRÓDZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO U DZIECI I MŁODZIEŻY W WIEKU OD 6 DO 17 LAT

| Parametr | Koszty [PLN] | | Efekty [QALY] | | Różnica kosztów [PLN] | Różnica efektów [QALY] | ICUR [PLN/QALY] | Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego | Cena zbytu netto 1 roku Remsima [®] * dla wartości progowej ICUR= 119 577 PLN [PLN] | Cena zbytu netto INF [†] /opakowanie, przy której ICUR INF = CUR Kolektomil |
|-------------------------|--------------|-----------|---------------|------|-----------------------|------------------------|-----------------|--|--|--|
| | INF | KOL | INF | KOL | | | | | | |
| Horizont czasowy 5 lat | █ | 16 557,92 | 3,18 | 2,83 | █ | 0,35 | █ | -28,50% | █ | █ |
| Horizont czasowy 10 lat | █ | 17 034,80 | 5,60 | 5,24 | █ | 0,36 | █ | -26,98% | █ | █ |

opak. - opakowanie; INF – Infilksymab; KOL - kolektomia; * cena zbytu netto za opakowanie Remsima[®], proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 flol.

UZUPEŁNIENIE DO MINIMALNYCH WYMAGAŃ

INFLIKSYMAB (REMSIMA[®]) W LECZENIU CIEŻKIEJ POSTACI WRZODZAJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO U DZIECI I MŁODZIEŻY

W WIEKU OD 6 DO 17 LAT

2. Referencje

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Informacja w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość: <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=779>
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4351 20/2014: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/138/AWA/138_AWA_OT_4351_20_Humira_04.09.2014.pdf
3. 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/Zarzadzenie_Nr_1.pdf
4. Baza Cost-Effectiveness Analysis Registry (ostatni dostęp 09.09.2015 r.): <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>
5. Bazaliński D., Barańska B., Cipora E. Stomia jelitowa nie musi być przyczyną niepełnosprawności. *Borgis - Medycyna Rodzinna* 3/2006, s. 58-63. <http://www.czytelniamedyczna.pl/445.stomia-jelitowa-nie-musi-byc-przyczyna-niepelnosprawnosci.html>
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Asamax® (mesalazyna): http://leki.urpl.gov.pl/files/Asamax_250_tabletki_dojelitowe.pdf
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Imuran® (azatiopryna): http://leki.urpl.gov.pl/files/Imuran_tabletki_dwie.pdf
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima® (infliksymab): http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf.
9. Chaudhary MA, Fan T. Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis in the Netherlands. *Biologics In Therapy* 2013;3(1):45-60.
10. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Paddy R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009 Aug;250(2):187-96.
11. Eidelwein AP, Cuffari C, Abadom V, Oliva-Hemker M. Infliximab efficacy in pediatric ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2005 Mar; 11(3):213-8.
12. Gray BW, Drongowski RA, Hirschl RB, Geiger JD. Restorative proctocolectomy without diverting ileostomy in children with ulcerative colitis. *J Pediatr Surg.* 2012 Jan;47(1):204-8. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.10.041.
13. Hait EJ, Bousvaros A, Schuman M, Shamberger RC, Lillehei CW. Pouch outcomes among children with ulcerative colitis treated with calcineurin inhibitors before ileal pouch anal anastomosis surgery. *J Pediatr Surg.* 2007 Jan;42(1):31-4; discussion 34-5.
14. <http://gastrologia.mp.pl/diagnostyka/show.html?id=86048>
15. 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. doi: 10.1016/j.cgh.2011.11.026. Epub 2011 Dec 8.
16. 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, Keijo 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.
17. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2015 (stan na 02.09.2015 r.): <http://www.nfz.gov.pl/>
18. 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>

19. Linden BC, Bairdain S, Shamberger RC, Zurakowski D, Lillehei CW. Technique of laparoscopic-assisted total proctocolectomy and ileal pouch anal anastomosis in children and adolescents: a single center's 8-year experience. *J Pediatr Surg.* 2012 Dec;47(12):2345-8.
20. Łaszewska A., Laskowska B., Natkaniec M., Gajda K., Gilewski D. *Przewlekłe choroby zapalne.* Kraków 2014.
21. Mahida JB, Asti L, Deans KJ, Minneci PC, Nwomeh BC. Laparoscopic bowel resection for pediatric inflammatory bowel disease. *J Surg Res.* 2015 Apr 8.
22. Markel TA, Lou DC, Pfefferkorn M, Scherer LR 3rd, West K, Rouse T, Engum S, Ladd A, Rescorla FJ, Billmire DF. Steroids and poor nutrition are associated with infectious wound complications in children undergoing first stage procedures for ulcerative colitis. *Surgery.* 2008 Oct;144(4):540-5; discussion 545-7.
23. Mattioli G, Barabino A, Aloï M. Paediatric Ulcerative Colitis Surgery: Italian Survey. *J Crohns Colitis.* 2015 Jul;9(7):558-64.
24. Mattioli G, Pini-Prato A, Barabino A, Gandullia P, Avanzini S, Guida E, Rossi V, Pio L, Disma N, Mamei L, Mirta DR, Montobbio G, Jasonni V. Laparoscopic approach for children with inflammatory bowel diseases. *Pediatr Surg Int.* 2011 Aug;27(8):839-46.
25. Mattioli G, Castagnetti M, Gandullia P, Torrente F, Jasonni V, Barabino A.V. Stapled restorative proctocolectomy in children with refractory ulcerative colitis. *Journal of Pediatric Surgery* (2005) 40:11 (1773-1779).
26. Mattioli G, Guida E, Pini-Prato A, Avanzini S, Rossi V, Barabino A, Coran A.G, Jasonni V. Technical considerations in children undergoing laparoscopic ileal-J-pouch anorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Pediatric Surgery International* (2012) 28:4 (351-356).
27. Mir SA, Nagy-Szakal D, Smith EO, Gilger MA, Kellermayer R. Duration of disease may predict response to infliximab in pediatric ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2014 Mar;48(3):248-52. doi: 10.1097/MCG.0b013e31829f2e06.
28. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(6). http://www.google.pl/uri?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDIOFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.plosntds.org%2Farticle%2FfetchSingleRepresentation.action%3Furi%3Dinfo%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0002147.s001&ei=mvSOUqH3GdCVhQeAm4CwBA&usq=AFOiCNEQ-pXB7KoPyMaaFtDMnaov5hAemw&sig2=ELA60CvJL6YJsjd_IStwVA&bvm=bv.58187178,d.ZG4
29. Muir AJ, Edwards LJ, Sanders LL, et al. A prospective evaluation of health-related quality of life after ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1480-5.
30. NASPGHAN: A Case-Based Monograph Focusing on Pediatric IBD. http://www.naspghan.org/files/documents/pdfs/cme/podcasts/MonitoringDiseaseActivity_PediatricIBDPatients.pdf
31. NUEVOHTA. 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).
32. 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.
33. 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.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-sierpnia-2015-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow.-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-wrzesnia-2015-r.>
34. Opinie ekspertów medycznych wykorzystane w analizie: [REDACTED]
35. Park KT, Perez F, Tsai R, Honkanen A, Bass D, Garber A. Cost-effectiveness analysis of adjunct VSL#3 therapy versus standard medical therapy in pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Nov;53(5):489-96. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182293a5e.
36. Peneau A, Savoye G, Turck D, Dauchet L, Fumery M, Salleron J, Lerebours E, Ligier K, Vasseur F, Dupas JL, Mouterde O, Spycykerelle C, Djeddi D, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, Gower-Rousseau C. Mortality and cancer in pediatric-onset inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2013 Oct;108(10):1647-53. doi: 10.1038/ajg.2013.242. Epub 2013 Aug 13.

37. Piłuch-Zdanowska A., Banaszekiewicz A., Dziekiewicz M., Łazowska-Przeorek I., Gawrońska A., Kowalska-Dupłaga K., Iwańczak B., Klincewicz B., Grzybowski-Chlebowczyk U., Walkowiak J., Albrechta P. Overweight and obesity in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Adv Med Sci.* 2015 Aug 8; 61(1):28-31. doi: 10.1016/j.advms.2015.07.004. [Epub ahead of print].
38. Projekt programu lekowego: „LECZENIE PACJENTÓW Z WRZODZIEJĄCYM ZAPALENIEM JELITA GRUBEGO (WZJG) (ICD-10 K51)” dostarczony przez firmę Zlecającą (EG/S).
39. Puneekar YS, Hawkins N. Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis. *European Journal of Health Economics* 2010;11(1):67-76.
40. Radwan P., Radwan K., Skrzydło-Radomańska B. Leczenie ciężkich rzutów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. *Gastroenterologia Polska* 2013; 20 (1).
41. Rintala RJ, Lindahl HG. Proctocolectomy and J-pouch ileo-anal anastomosis in children. *J Pediatr Surg.* 2002 Jan;37(1):66-70.
42. 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.
43. Sako M, Kimura H, Arai K, Koganei K, Kito F, Sugita A, Fukushima T. Restorative proctocolectomy for pediatric patients with ulcerative colitis. *Surg Today.* 2006;36(2):162-5.
44. Sandhu BK, Feli 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.
45. Schaulfer C, Lerer T, Campbell B, Weiss R, Cohen J, Sayej W, Hyams J. Preoperative immunosuppression is not associated with increased postoperative complications following colectomy in children with colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Oct;55(4):421-4.
46. Soon IS, deBruyn JC, Hubbard J, Wrobel I, Sauve R, Sigalet DL, Kaplan GG. Rising post-colectomy complications in children with ulcerative colitis despite stable colectomy rates in United States. *J Crohns Colitis.* 2014 Nov;8(11):1417-26. doi: 10.1016/j.crohns.2014.05.002. Epub 2014 Jun 13.
47. Tengs TO, Wallace A. One thousand health-related quality-of-life estimates. *Med Care* 2000; 38:583-637.
48. Turner D, Griffiths AM, Veerman G, Johans 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.
49. 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.
50. Turner D, Mack D, Leleiko N, Walters TD, Uusoue K, Leach ST, Day AS, Crandall W, Silverberg MS, Markowitz J, Otley AR, Keijo 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.
51. 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.
52. Uchida K, Araki T, Inoue M, Otake K, Yoshiyama S, Koike Y, Matsushita K, Okita Y, Miki C, Kusunoki M. Poor catch-up growth after proctocolectomy in pediatric patients with ulcerative colitis receiving prolonged steroid therapy. *Pediatric Surgery International* (2010) 26:4 (373-377).
53. 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.
54. Yang Z, Wu Q, Wang F, Wu K, Fan D. Meta-analysis: effect of preoperative infliximab use on early postoperative complications in patients with ulcerative colitis undergoing abdominal surgery. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Nov;36(10):922-8.
55. 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>

56. 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)”).
57. 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”).
58. 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”).
59. 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 ryczałów za diagnostykę w programach lekowych”).
60. 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”).
61. 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.
62. 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”).
63. 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.