

Uniwersytet Jagielloński

Collegium Medicum

Przemysław Holko

Analiza ekonomiczna leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna
wedolizumabem lub ustekinumabem po niepowodzeniu leczenia
antagonistą czynnika martwicy nowotworu alfa w Polsce

Omówienie pracy doktorskiej

Promotor: dr hab. Paweł Kawalec, prof. UJ

Pracę wykonano w Instytucie Zdrowia Publicznego, Wydziału Nauk o Zdrowiu,
Collegium Medicum, Uniwersytetu Jagiellońskiego

Kierownik jednostki: dr hab. Iwona Kowalska-Bobko, prof. UJ

Kraków, grudzień 2021 roku

Spis treści

Skróty i skrótowce	3
1. Wstęp	4
1.1. Analiza ekonomiczna technologii medycznych	4
1.2. Choroba Leśniowskiego-Crohna	7
1.3. Koszty bezpośrednie i pośrednie choroby Leśniowskiego-Crohna	9
1.4. Leczenie biologiczne choroby Leśniowskiego-Crohna	11
1.4.1. Efekty leczenia biologicznego	11
1.4.2. Dostęp do leczenia biologicznego w Polsce	14
1.4.3. Analizy ekonomiczne leczenia biologicznego choroby Leśniowskiego-Crohna	16
2. Metody	18
2.1. Cel pracy i problemy badawcze	18
2.2. Metody zbierania danych i analizy	21
2.2.1. Metody badania ankietowego wśród chorych	21
2.2.2. Metody analizy bazy danych zasobów medycznych	24
2.2.3. Metody analizy ekonomicznej	26
2.3. Aspekty etyczne	31
3. Wyniki	32
3.1. Badanie ankietowe wśród chorych	32
3.2. Analiza bazy danych zasobów medycznych	35
3.3. Analiza ekonomiczna	36
4. Dyskusja	43
5. Wnioski	48
Piśmiennictwo	54
Spis tabel	64
Spis rysunków	64

Skróty i skrótowce

<i>AOTMiT</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<i>CI</i>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<i>EQ-5D-3L</i>	ang. <i>EuroQol Group, 5 Dimension, 3 Level Version Questionnaire</i> ; Trzypoziomowy, pięciowymiarowy kwestionariusz oceny jakości życia grupy EuroQol
<i>GEMINI</i>	Akronim randomizowanych badań klinicznych fazy III oceniających skuteczność wedolizumabu w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit
<i>GLM</i>	ang. <i>Generalized Linear Model</i> ; Uogólniony model liniowy
<i>GLMM</i>	ang. <i>Generalized Linear Mixed Model</i> ; Mieszany, uogólniony model liniowy (uogólniony model liniowy z efektem losowym)
<i>ICER</i>	ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów
<i>NFZ</i>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<i>QALY</i>	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
<i>SD</i>	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
<i>TNFα</i>	ang. <i>Tumor Necrosis Factor α</i> ; Czynnik martwicy nowotworów α
<i>TPM</i>	ang. <i>Two-Parts Model</i> ; Model dwuczęściowy
<i>UNITI-1, UNITI-2, IM-UNITI</i>	Akronimy randomizowanych badań klinicznych fazy III oceniających skuteczność ustekinumabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna

1. Wstęp

Badania składające się na rozprawę doktorską przeprowadzono i opublikowano w latach 2015 – 2018 [1-3]. Od tego okresu uległy zmianie kryteria kwalifikacji do leczenia biologicznego chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna w Polsce oraz dostępność informacji na temat tej choroby. Z tych powodów, w poniższym tekście zasygnalizowano stan wiedzy na temat choroby oraz dostępność leków biologicznych w Polsce przed i po publikacji badań [1-3].

Dane bibliometryczne artykułów składających się na rozprawę przedstawiono poniżej.

Tabela 1. Dane bibliograficzne artykułów składających się na rozprawę doktorską.

	Badanie [1]	Badanie [2]	Badanie [3]	Łącznie
Data publikacji	Grudzień 2016	Czerwiec 2018	Lipiec 2018	-
Liczba prac cytujących badanie (21 grudnia 2021)				
<i>Web of Science</i>	12	4	5	21
<i>Scopus</i>	12	5	5	22
<i>Google Scholar</i>	14	6	11	31
<i>Impact Factor</i> (Journal Citation Reports)				
W roku publikacji	2,776	3,845	3,705	10,326
Aktualny (2020 rok)	3,240	5,811	4,981	14,032

1.1. Analiza ekonomiczna technologii medycznych

Farmakoekonomika to interdyscyplinarna nauka z zakresu ekonomiki zdrowia, której celem jest ocena wartości świadczeń medycznych (np. leków, testów diagnostycznych). Zajmuje się aspektami klinicznymi oraz ekonomicznymi technologii medycznych stosowanych w ramach profilaktyki, diagnostyki lub leczenia chorób. Jej podstawowym narzędziem jest tzw. analiza ekonomiczna (farmakoekonomiczna). Prawidłowo wykonana i wykorzystana analiza ekonomiczna pozwala m.in. na optymalizację wydatków w ochronie zdrowia.

Standardowym przykładem analizy ekonomicznej jest analiza efektywności kosztów (ang. *Cost-Effectiveness Analysis*), w ramach której jednocześnie oceniane są wyniki zdrowotne i koszty co najmniej dwóch technologii medycznych. Pomiaru wyników zdrowotnych porównywanych technologii dokonuje się z użyciem wspólnych jednostek (np. liczby lat z chorobą w remisji, lat życia wolnych od progresji choroby, lat życia) [4,5]. Podstawowym wynikiem analizy jest inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*, ICER), będący ilorazem różnicy w kosztach i różnicy w wynikach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych. ICER określa dodatkowy koszt, jaki należy ponieść w celu uzyskania dodatkowej jednostki wyniku zdrowotnego. Obliczony ICER porównuje się z progiem opłacalności. Stosowanie ocenianej technologii jest opłacalne, jeżeli wiąże się z lepszymi wynikami zdrowotnymi niż technologia opcjonalna i ICER jest niższy od progu opłacalności [4-8].

Specyficznym rodzajem analizy ekonomicznej jest analiza użyteczności kosztów (ang. *Cost-Utility Analysis*), uwzględniająca efekty zdrowotne pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*, QALY). Parametr ten jest iloczynem lat życia w danym stanie klinicznym i jego wagi użyteczności, która przyjmuje zazwyczaj wartość z zakresu od 0 (zgon) do 1 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia). W ramach analizy użyteczności kosztów każdy efekt kliniczny technologii medycznej zostaje przekształcany na parametry określające jego wpływ na długość życia lub jego jakość (wysokość wagi użyteczności) [4,6]. Głównym wynikiem analizy użyteczności kosztów jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*), będący ilorazem różnicy w kosztach i różnicy w liczbie QALY dla porównywanych technologii medycznych.

W analizie ekonomicznej uwzględnia się kategorie kosztu, których wysokość zależy od wyboru jednej z porównywanych technologii medycznych. W ramach

dobrej praktyki przeprowadzania analiz ekonomicznych należy uzasadnić założenia w zakresie wpływu stosowanie danej interwencji na wysokość uwzględnionej kategorii kosztu [4,7]. W zależności od przyjętej perspektywy uwzględnia się koszty bezpośrednie medyczne (koszt świadczeń medycznych w całości związanych z daną chorobą), koszty bezpośrednie niemedyczne (koszt zasobów niemedycznych w całości związanych z daną chorobą, np. koszt transportu chorego do ośrodka medycznego, koszt specjalnej diety) i koszty pośrednie.

Z definicji koszt pośredni jest to koszt pośrednio związany ze stanem zdrowia, który może ulec zmianie w wyniku realizacji danego świadczenia opieki zdrowotnej. Koszty pośrednie to koszty niedotyczące bezpośrednio systemu opieki zdrowotnej, ale mające istotne znaczenie dla całego społeczeństwa. Ocena kosztów pośrednich skupia się najczęściej na konsekwencjach utraconej produktywności dla całego społeczeństwa, w którym chory funkcjonuje [5,7,9].

Przy ocenie kosztów pośrednich najczęściej uwzględnia się: płatną pracę chorych (absentyzm, prezenteizm, przedwczesne opuszczenie rynku pracy), nieodpłatną pracę chorych (prace domowe, opieka nad innymi, wolontariat) i opiekę nieformalną (utrata produktywności opiekunów nieformalnych) [9-13].

Absentyzm odnosi się do utraty produktywności związanej z nieobecnością w pracy chorych z powodu złego stanu zdrowia. Taka utrata może wystąpić, jeżeli chory nie czuje się na siłach by przyjść do pracy lub jeśli musi odwiedzić lekarza w godzinach pracy. Czasami do tej kategorii zalicza się przedwczesne opuszczenie rynku pracy związane z brakiem podjęcia płatnej pracy przez chorego, przejściem na rentę lub utratę produktywności spowodowaną przedwczesnym zgonem z powodu choroby. Prezenteizm dotyczy zmniejszonej wydajności w pracy z powodu problemów zdrowotnych. Jeżeli chory cierpi z powodu złego stanu zdrowia, ale przychodzi do pracy, może nie pracować równie wydajnie jak w przypadku pełnego zdrowia [9,10,13].

Nieodpłatna praca jest to produkcja dóbr i usług, które nie są „sprzedawane” na konwencjonalnym rynku. Z reguły wyróżnia się trzy składowe: prace domowe (np. gotowanie, sprzątanie, zakupy spożywcze), opiekę nad innymi (np. opieka nad dziećmi, pomaganie członkom rodziny w sprzątaniu, robieniu zakupów) i wolontariat (pomoc w domu kultury, klubie sportowym lub organizacji pozarządowej). Nieodpłatna praca jest dobrem nierynkowym, ale ma dużą wartość gospodarczą i istotny udział w osiągnięciu dobrobytu przez społeczeństwo. Do kosztów pośrednich choroby związanych z nieodpłatną pracą zazwyczaj nie zalicza się aktywności związanych ze spędzaniem wolnego czasu przez chorego (gry, zabawy, podróże) [10,13]. Stan zdrowia chorego wpływa także na osoby z jego otoczenia (rodzinę, przyjaciół). Takie efekty zewnętrzne mogą dotyczyć troski o chorego (tzw. efekt rodziny) lub dotyczyć bezpośredniej opieki nad chorym i wyręczania go w codziennych obowiązkach. Ocena kosztów skupia się na tym ostatnim zagadnieniu, tzw. opiece nieformalnej (opiece nad chorym i zapewnieniu wsparcia choremu przez członków rodziny i przyjaciół, niepobierających wynagrodzenia za wykonywane czynności). Opieka nieformalna może mieć negatywny wpływ na zdrowie opiekunów, najczęściej jednak prowadzi do zwiększonej absencji w pracy lub ograniczenia wymiaru czasu pracy opiekuna, wpływając na jego sytuację finansową i pośrednio na rozwój gospodarczy danej społeczności (brak pełnego wykorzystania potencjału opiekuna) [11-13].

1.2. Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest przewlekłym i nawracającym stanem zapalnym zlokalizowanym w układzie pokarmowym, przebiegającym stosunkowo często z pozajelitowymi objawami (do 40% chorych) i powiązanymi zaburzeniami immunologicznymi (np. łuszczyca). Najczęściej występuje w końcowym odcinku jelita krętego i okrężnicy, ale może dotyczyć całego układu pokarmowego, od ust do odbytu. Do podstawowych objawów klinicznych zalicza

się przewlekły ból i/lub skurcze brzucha, gorączkę, zmęczenie i objawy niedrożności jelit lub biegunki. Choroba zaliczana jest do nieswoistych zapaleń jelit i dokładna jej przyczyna nie jest znana. Najprawdopodobniej spowodowana jest przez niekontrolowaną odpowiedź immunologiczną na antygeny obecne w świetle jelita (np. alergenów zawarte w pożywieniu, antygeny bakterii) u osób predysponowanych genetycznie. Choroba rozpoznawana jest zazwyczaj między drugą a czwartą dekadą życia [14-19].

Różne doniesienia wskazują na rozpowszechnienie choroby Leśniowskiego-Crohna wynoszące od 0,9 chorych (San Paulo, Brazylia) do 322 chorych (Hesja, Niemcy) na 100 tysięcy mieszkańców [20,21]. Na początku XXI wieku uważano, że w Europie żyło około 690 tysięcy chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna [14]. Obserwowany w ostatnich latach wzrost zapadalności na nieswoiste zapalenia jelit sugeruje, że aktualnie chorobowość może być nawet kilkukrotnie wyższa [22]. Szacuje się, że roczna zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna może wynosić nawet 12,7 chorych na 100 tysięcy mieszkańców Europy Zachodniej i 20,2 chorych na 100 tysięcy mieszkańców Ameryki Północnej [15].

Nie ma dokładnych informacji na temat epidemiologii choroby Leśniowskiego-Crohna w Polsce. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) świadczą, że w latach 2012 – 2014 choroba Leśniowskiego-Crohna wykazywana była jako rozpoznanie główne lub dodatkowe przy realizacji świadczeń medycznych co najmniej jednokrotnie u około 19 tys. pacjentów, w tym 13 305 pacjentów, u których możliwe było jednoznaczne potwierdzenie diagnozy [chorobowość na poziomie 35 chorych na 100 tys. mieszkańców, 95% przedział ufności (ang. *Confidence Interval*, CI): 33 – 36] [23]^A.

^A Pozycja literaturowa dotyczy badania oryginalnego przeprowadzonego przez doktoranta we współpracy z prof. dr hab. Pawłem Kawalcem (Instytut Zdrowia Publicznego CM UJ) oraz dr Ewą Stawowczyk.

Nie jest możliwe wyleczenie choroby Leśniowskiego-Crohna, ale odpowiednie leczenie może znacznie zmniejszyć intensywność objawów, a nawet doprowadzić do długotrwałej remisji choroby. W leczeniu choroby zazwyczaj są stosowane aminosalicylany, glikokortykoidy, leki immunosupresyjne (azatiopryna, merkaptopuryna, metotreksat) i antybiotyki. Stosowanie leków biologicznych jest zalecane wśród chorych, u których nie można zastosować ww. konwencjonalnych schematów leczenia z powodu nietolerancji, braku odpowiedzi lub przeciwwskazań [14-19,23,24].

Zabiegi chirurgiczne stanowią jedną z opcji postępowania terapeutycznego z chorym na chorobę Leśniowskiego-Crohna. Przed wprowadzeniem leków immunosupresyjnych i biologicznych, leczenie chirurgiczne dotyczyło: od 10% do 35% chorych w pierwszym roku i od 37% do 61% chorych w okresie 10 lat od diagnozy. Aktualnie zabiegi chirurgiczne wykonywane są u od 30% do 50% chorych, ogółem [22].

1.3. Koszty bezpośrednie i pośrednie choroby Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna dotyczy osób w każdym wieku i stanowi znaczne obciążenie dla chorego i społeczeństwa. Szacuję się, że koszt opieki medycznej nad pacjentem z chorobą Leśniowskiego-Crohna jest co najmniej dwukrotnie wyższy niż ten koszt nad pacjentem bez choroby Leśniowskiego-Crohna [25]. Przed wprowadzeniem leczenia biologicznego koszty hospitalizacji i zabiegów chirurgicznych stanowiły główne kategorie kosztu bezpośredniego choroby [22,26,27]. Wyniki badań przeprowadzonych po 2010 roku wskazały, że aktualnie główną składową tego kosztu w krajach rozwiniętych jest koszt leczenia biologicznego, stanowiący nawet do 72% kosztu realizacji świadczeń medycznych wśród chorych [28,29,30]. Z powodu wczesnego występowania i przewlekłego charakteru, choroba Leśniowskiego-Crohna wpływa na produktywność chorych w płatnej pracy [31,32], z kosztami pośrednimi sięgającymi nawet do 50% całkowitych kosztów choroby [28,29,33,34].

Istotny wpływ choroby Leśniowskiego-Crohna na płatną pracę chorych został potwierdzony w ramach kilku badań, jednak koszt utraconej produktywności chorych w nieodpłatnej pracy i koszt opieki nieformalnej nie został dokładnie przebadany, szczególnie w odniesieniu do stopnia aktywności choroby [22,26-34].

Do grudnia 2016 roku (tj. daty publikacji badania [1]) informacje na temat kosztów choroby Leśniowskiego-Crohna w Polsce były ograniczone. W przypadku kosztów bezpośrednich dostępne były wyłącznie informacje na temat: kosztu leczenia szpitalnego 220 chorych (streszczenie konferencyjne) [35], kosztu pobytu w szpitalu z powodu zaostrzenia choroby i następujących po wypisie ze szpitala porad ambulatoryjnych wśród 41 chorych [36] oraz kosztu leków, preparatów żywieniowych i transportu wśród 30 dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna [37]. Tylko jedno nieopublikowane badanie oceniające koszty pośrednie choroby Leśniowskiego-Crohna oraz innych chorób autoimmunologicznych zostało przeprowadzone w Polsce. Badanie miało charakter przekrojowy i dotyczyło wyłącznie kategorii kosztu pośredniego związanego z płatną pracą chorych. W badaniu ustalono, że roczny koszt absentyzmu i prezentyzmu związanego z chorobą Leśniowskiego-Crohna wynosi odpowiednio 10 414 PLN i 13 187 PLN w przeliczeniu na jednego pracującego chorego. Zasygnalizowano, że wysokość ww. kosztów różni się między pracującymi chorymi z różnym nasileniem objawów choroby, ale nie zweryfikowano tej hipotezy (np. w ramach analizy wykluczającej pozostałe różnice między chorymi) [38,39].

Do kwietnia 2018 roku nie były dostępne informacje dotyczące kosztów bezpośrednich medycznych opieki nad pacjentami wymagającymi leczenia biologicznego w Polsce [2,3].

1.4. Leczenie biologiczne choroby Leśniowskiego-Crohna

Leki biologiczne są to zazwyczaj niskocząsteczkowe białka o aktywności biologicznej wyizolowane z organizmów żywych. W leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna stosuje się przede wszystkim antagonistów czynnika martwicy nowotworów α (ang. *Tumor Necrosis Factor α* ; TNF α), cytokiny prozapalnej biorącej udział w patogenezie choroby [24,40]. W ostatnich latach Europejska Agencja Leków zarejestrowała do stosowania w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna dwa leki biologiczne o odmiennym mechanizmie działania: wedolizumab w maju 2014 roku oraz ustekinumab w listopadzie 2016 roku [41].

Wedolizumab jest przedstawicielem drugiej generacji przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko specyficznej dla tkanek jelita integrynie $\alpha 4\beta 7$, odpowiedzialnej m.in. za przenikanie leukocytów z naczyń krwionośnych i promocję stanu zapalnego [42]. Ustekinumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw podjednostce p40 interleukin 12 i 23, tzw. mediatorów procesu zapalnego (m.in. wspomagają różnicowanie limfocytów T, produkcję TNF α i interferonów) [43].

1.4.1. Efekty leczenia biologicznego

Wiele badań klinicznych wskazuje, że leczenie biologiczne jest skuteczne w zakresie indukcji i podtrzymania remisji choroby Leśniowskiego-Crohna, ale jego wpływ na ryzyko występowania komplikacji, w tym konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego w długoterminowej perspektywie nie jest jednoznaczny [44,45]. Przegląd systematyczny randomizowanych badań klinicznych wykazał, że leczenie biologiczne choroby Leśniowskiego-Crohna redukuje ryzyko konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego oraz hospitalizacji pacjenta względem placebo [46]. Jednakże charakter wyników poszczególnych badań (*post hoc*) oraz warunki badań (np. kontynuacja leczenia pomimo braku lub minimalnej poprawy stanu zdrowia chorego) ograniczają

możliwość przełożenia ww. wniosku na warunki praktyki klinicznej. Z drugiej strony doniesienia z praktyki klinicznej są sprzeczne [45]. Niektóre badania wyraźnie wskazują, że pomimo wzrostu wykorzystania leków biologicznych, częstotliwość hospitalizacji i zabiegów chirurgicznych pozostaje stała lub wzrasta [44,47-54]. Meta-analiza badań populacyjnych [55] wykazała wprowadzić redukcję częstotliwości przeprowadzania zabiegów chirurgicznych w chorobie Leśniowskiego-Crohna w ostatnich latach, ale rozbieżność wyników poszczególnych badań i inne ograniczenia (np. badań nie zaprojektowano w celu identyfikacji przyczyny obserwowanej redukcji) nie pozwalają na przypisanie leczeniu biologicznemu związku przyczynowego z tym zjawiskiem [44]. Przykładowo, zaobserwowana redukcja może wynikać ze wzrostu wykorzystania leków immunosupresyjnych [56] lub przebiegać niezależnie od stopnia wykorzystania leków biologicznych i leków immunosupresyjnych [48].

Poza zmianą częstotliwości przeprowadzania zabiegów operacyjnych zmianie może ulegać również charakter wykonywania tych zabiegów. Zmiana może polegać na tym, że operacje planowe są częściej wykonywane niż operacje nieplanowane [49,50].

Wykazano, że częstotliwość hospitalizacji i przeprowadzania zabiegów chirurgicznych wśród chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna istotnie różnią się między krajami [26,51]. Na tej podstawie można sądzić, że wpływ leczenia biologicznego na częstotliwość występowania ww. zdarzeń może również zależeć od warunków.

Leczenie biologiczne redukuje potrzebę kliniczną stosowania glikokortykoidów [57], co może wiązać się również ze zmniejszeniem częstotliwością występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, złamań i związanych z nimi zgonów wśród chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna [58]. W trakcie długookresowych obserwacji wykazano, że leczenie biologiczne może zmniejszyć ryzyko zgonu wśród chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna [59].

Pomimo wysokiej skuteczności leczenia biologicznego z wykorzystaniem antagonistów TNF α , około 30% pacjentów nie odpowiada na leczenie indukcyjne, a nawet połowa pacjentów, którzy odpowiadają, może doświadczyć utraty odpowiedzi w trakcie leczenia podtrzymującego (20,9% na każdy rok leczenia). Wśród pacjentów nieodpowiadających i tracących odpowiedź zalecane jest zwiększenie intensywności dawkowania leku, dodanie leku immunosupresyjnego lub zmiana leku biologicznego. Zastosowanie leków biologicznych o odmiennym mechanizmie działania (ustekinumab, wedolizumab) może przynieść istotne korzyści kliniczne wśród takich pacjentów [52,60-63].

Skuteczność wedolizumabu w leczeniu chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna była oceniana w ramach dwóch randomizowanych badań klinicznych III fazy z grupą kontrolną (placebo) o akronimach GEMINI 2 [64] i GEMINI 3 [65]. Pierwsze badanie oceniało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wedolizumabu w indukcji i podtrzymaniu remisji klinicznej wśród chorych po niepowodzeniu konwencjonalnych schematów terapeutycznych lub antagonistów TNF α ; drugie – w indukcji remisji klinicznej wśród chorych po niepowodzeniu leczenia antagonistami TNF α . Wątpliwości dotyczące skuteczności klinicznej wedolizumabu wśród chorych po niepowodzeniu leczenia antagonistami TNF α dostarczał brak istotnej statystycznie różnicy w odsetku remisji klinicznej między pacjentami stosującymi wedolizumab a pacjentami z grupy kontrolnej w 6. tygodniu okresu obserwacji badania GEMINI 3, który ze względu na hierarchiczny projekt statystyczny badania uniemożliwiał ocenę istotności pozostałych punktów końcowych badania (np. znacznej różnicy w tym odsetku w 10. tygodniu leczenia oraz znacznych różnic między grupami w zakresie indukcji odpowiedzi na leczenie w 6. i 10. tygodniu) [60,66,67]. Niemniej jednak wyniki meta-analizy [68], analizy *post hoc* [69] i analizy faz otwartych randomizowanych badań [70], oraz liczne doniesienia z praktyki klinicznej [42,71-81] potwierdziły dodatkowy efekt kliniczny wedolizumabu w tej grupie chorych. Aktualnie uważa

się, że wśród chorych po niepowodzeniu leczenia antagonistami $TNF\alpha$ dodatkowy efekt kliniczny wedolizumabu jest niższy i ujawnia się wolniej niż w przypadku pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi [60,82]. Niewątpliwą zaletą stosowania wedolizumabu jest jego bardzo korzystny profil bezpieczeństwa [83] i korzystny wpływ na objawy pozajelitowe choroby [84].

Skuteczność ustekinumabu w indukcji i podtrzymaniu odpowiedzi klinicznej wśród chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna została wykazana w ramach randomizowanych badań klinicznych III fazy z grupą kontrolną (placebo): UNITI-1 (indukcja odpowiedzi u chorych po niepowodzeniu leczenia antagonistami $TNF\alpha$), UNITI-2 (indukcja odpowiedzi u chorych po niepowodzeniu leczenia lekami immunosupresyjnymi i/lub glikokortykoidami) i IM-UNITI (leczenie podtrzymujące u chorych z odpowiedzią na leczenie indukcyjne) [43]. Skuteczność kliniczna i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu wśród chorych po niepowodzeniu leczenia antagonistami $TNF\alpha$ została dodatkowo potwierdzona przez wyniki meta-analizy randomizowanych badań klinicznych różnych faz [85] oraz doniesienia z praktyki klinicznej [86-94]. Efekt kliniczny ustekinumabu wśród chorych po niepowodzeniu leczenia antagonistami $TNF\alpha$ również jest niższy niż w przypadku pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi [82]. Zaletą ustekinumabu jest fakt, iż lek ten stosowany jest od wielu lat w leczeniu łuszczycy plackowatej i łuszczycowego zapalenia stawów [95,96]. Lek ten również wpływa na niektóre objawy pozajelitowe choroby [97].

1.4.2. Dostęp do leczenia biologicznego w Polsce

Od grudnia 2007 roku w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna finansowane ze środków publicznych w Polsce jest stosowanie dwóch antagonistów $TNF\alpha$: infliksymabu i adalimumabu. Okres leczenia ograniczony jest do 12 miesięcy (adalimumab) lub 24 miesięcy (infliksymab; od stycznia 2017 roku). Po tym

okresie chory ma możliwość ponownego leczenia w przypadku nawrotu choroby [98].

Dane NFZ wskazują, że: 632 chorych w 2012, 916 chorych w 2013, 1151 chorych w 2014, 1404 chorych w 2015, 1350 chorych w 2016, 1455 chorych w 2017 roku, 1648 chorych w 2018 roku, 1790 chorych w 2019 roku oraz 1852 chorych w 2020 roku korzystało z leków biologicznych w ramach programu lekowego [99]. Pomimo niższego kosztu leków w porównaniu z innymi krajami, kryteria dostępności leczenia biologicznego dla chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna w Polsce są jedne z najbardziej rygorystycznych w Europie. Kryteria kliniczne (konieczność wykazania niepowodzenia leczenia glikokortykoidami lub lekami immunosupresyjnymi; wysoka aktywność choroby oceniana na co najmniej 300 punktów) i wymagania administracyjne (leczenie prowadzone tylko wyspecjalizowanych ośrodkach medycznych, wyłącznie przez gastroenterologów) sprawiają, że Polska, obok Węgier i Słowacji, należy do grona krajów o najniższej dostępności leków biologicznych [100]. Niemniej jednak, od stycznia 2022 roku planowane jest zniesienie ograniczeń czasowych stosowania leków biologicznych w Polsce.

Stosowanie nowych leków biologicznych (wedolizumabu i ustekinumabu) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna nie było finansowane ze środków publicznych w Polsce do 2019 roku [98]. Dopiero od września 2019 roku (ustekinumab) i listopada 2019 roku (wedolizumab) stosowanie tych leków zostało objęte refundacją wśród pacjentów z Polski. Inne kraje wcześniej wprowadziły te leki do standardowej opieki chorego na chorobę Leśniowskiego-Crohna. Wielka Brytania objęła refundacją stosowanie tych leków jako jeden z pierwszych krajów na świecie (wedolizumab od sierpnia 2015 roku, a ustekinumab od lipca 2017 roku). W Wielkiej Brytanii stosowanie wedolizumabu jest refundowane po niepowodzeniu leczenia z wykorzystaniem antagonistów TNF α , a stosowanie ustekinumabu – po niepowodzeniu leczenia z wykorzy-

staniem antagonistów TNF α lub konwencjonalnych schematów leczenia. Leczenie trwa 12 miesięcy, ale po tym okresie chory ma możliwość jego kontynuacji, jeżeli nadal występują u niego objawy choroby, a leczenie wyraźnie zmniejszyło ich nasilenie [102].

1.4.3. Analizy ekonomiczne leczenia biologicznego choroby Leśniowskiego-Crohna

Do 2015 roku opublikowano 17 analiz ekonomicznych leków biologicznych stosowanych w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Żadna z opublikowanych analiz ekonomicznych nie została przeprowadzona w warunkach polskich i żadna nie uwzględniała sekwencji podawania leków biologicznych [103]. Tylko jedna analiza ekonomiczna uwzględniała koszty pośrednie choroby, ale wyłącznie wynikające z absentyzmu w pracy w okresie hospitalizacji [104]. Bodger i wsp. [105] jako jedyni uwzględnili ograniczenie okresu stosowania leków biologicznych do 12 lub 24 miesięcy, jednak bez uwzględnienia możliwości ponownego zastosowania leku biologicznego w przypadku zaostrzenia choroby oraz odmiennego przebiegu choroby po zakończeniu leczenia biologicznego. Dostępne dowody wskazują, że ryzyko nawrotu choroby po zakończeniu leczenia biologicznego wśród pacjentów osiągających remisję jest bardzo wysokie [106,107].

Na podstawie wyników przeglądów systematycznych [108,109] oraz aktualizacji przeglądu systematycznego [103] ustalono, że do lipca 2018 roku [3] opublikowano tylko 3 pełnotekstowe analizy ekonomiczne stosowania wedolizumabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna: analizę użyteczności kosztów porównującą stosowanie wedolizumabu z kontynuacją leczenia adalimumabem wśród chorych nieodpowiadających na leczenie adalimumabem w warunkach amerykańskich [110] oraz dwie analizy użyteczności kosztów stosowania wedolizumabu, infliksymabu, adalimumabu lub ich sekwencji względem braku leczenia biologicznego wśród chorych na chorobę

Leśniowskiego-Crohna zlokalizowaną w prześwicie jelita [111] lub przebiegającą z przetokami [112], w 9 krajach europejskich (Belgia, Francja, Niemcy, Węgry, Włochy, Holandia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania). Nie odnaleziono żadnej opublikowanej analizy ekonomicznej stosowania ustekinumabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. Niemniej jednak oceny wniosków refundacyjnych producentów wedolizumabu i ustekinumabu zostały opublikowane w formie krytycznej recenzji (Wielka Brytania) [113,114].

Zidentyfikowano trzy podstawowe ograniczenia opublikowanych analiz ekonomicznych leków biologicznych stosowanych w chorobie Leśniowskiego-Crohna:

- 1) niepełne odzwierciedlenie stosowania leków biologicznych w praktyce klinicznej (m.in. brak ograniczenia czasu terapii, brak możliwości ponownego leczenia, brak oceny skuteczności leczenia dopiero po co najmniej 10 tygodniach, brak uwzględnienia niższej skuteczności leków po niepowodzeniu leczenia antagonistami $TNF\alpha$);
- 2) brak odzwierciedlenia progresywnego i przewlekłego charakteru choroby [113,114] (m.in. wysokie ryzyko nawrotu choroby po zakończeniu leczenia biologicznego [115-117]);
- 3) brak uzasadnienia pominięcia kosztów pośrednich choroby [103]. Zalecane jest rozważenie zasadności uwzględnienia kosztów pośrednich w analizie ekonomicznej i ich uwzględnienie, jeżeli technologia medyczna może spowodować zmianę ich wysokości lub jej efekty w istotnym stopniu dotyczą innych członków społeczeństwa [7,11].

Wyniki przeglądu systematycznego [118] świadczą, że do grudnia 2016 roku (data publikacji badania [1]) nie były dostępne informacje na temat wag użyteczności chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna z Polski. Aspekt ten stanowiłby ograniczenie analizy ekonomicznej przeprowadzanej w warunkach polskich, gdyż wiązałby się z koniecznością wykorzystania wag użyteczności

chorych z innych krajów. Wykorzystanie wag użyteczności chorych z innego kraju może spowodować zmianę wniosku z analizy ekonomicznej [119].

2. Metody

2.1. Cel pracy i problemy badawcze

Celem pracy było stworzenie matematycznego modelu umożliwiającego porównanie dwóch schematów leczenia biologicznego choroby Leśniowskiego-Crohna w Polsce:

- sekwencji podawania leków biologicznych uwzględniającej stosowanie wedolizumabu lub ustekinumabu po niepowodzeniu leczenia antagonistą TNF α ;
- sekwencji podawania leków biologicznych nie uwzględniającej nowych leków biologicznych (tylko infliksymab i adalimumab; praktyka kliniczna w Polsce do 2018 roku).

Zakres pracy obejmował również uzupełnienie informacji dotyczących chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna z Polski, umożliwiających przeprowadzenie wiarygodnej analizy ekonomicznej (określenie danych wejściowych modelu ekonomicznego), tj. ocenę:

- wag użyteczności chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna z Polski (ogółem oraz w zależności od stopnia aktywności choroby);
- poszczególnych kategorii kosztu pośredniego choroby Leśniowskiego-Crohna w Polsce (absentyzm, prezenteizm, nieodpłatna praca chorych, opieka nieformalna);
- zasadności uwzględnienia kosztów pośrednich w analizach ekonomicznych na podstawie oceny czy koszty pośrednie różnią się istotnie pomiędzy Polakami z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna i Polakami z tą chorobą w remisji;

- kosztów bezpośrednich medycznych wśród chorych leczonych biologicznie w Polsce;
- wpływu leczenia biologicznego na długoterminowe konsekwencje zdrowotne i charakter opieki medycznej nad pacjentami z chorobą Leśniowskiego-Crohna w Polsce;
- zasadności uwzględnienia redukcji kosztu bezpośredniego medycznego obejmującego standardową opiekę po zastosowaniu leczenia biologicznego w warunkach polskich.

Wykaz problemów badawczych przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Pytania badawcze pracy doktorskiej.

Nr	Pytanie badawcze	Metody weryfikacji
<i>Generalne</i>		
G	Czy stosowanie wedolizumabu lub ustekinumabu po niepowodzeniu leczenia antagonistą TNF α w ramach istniejącej praktyki leczenia biologicznego choroby Leśniowskiego-Crohna będzie opłacalne w Polsce?	Analiza efektywności kosztów uwzględniająca opublikowane informacje, wyniki badania ankietowego i wyniki analizy bazy zasobów medycznych NFZ.
<i>Szczegółowe (A)</i>		
A1.	Czy koszty pośrednie różnią się istotnie pomiędzy Polakami z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna a Polakami z chorobą w remisji?	Badanie ankietowe przeprowadzone wśród 200 chorych z Polski.
A2.	Czy zasadne jest uwzględnienie w analizie ekonomicznej leków biologicznych kosztów opieki nieformalnej i innych kategorii kosztu pośredniego choroby Leśniowskiego-Crohna?	Badanie ankietowe przeprowadzone wśród 200 chorych z Polski.
A3.	Jakie są wagi użyteczności chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna z Polski?	Badanie ankietowe przeprowadzone wśród 200 chorych z Polski.
A4.	Czy wagi użyteczności są istotnie różne wśród chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna w remisji i chorych z aktywną chorobą?	Badanie ankietowe przeprowadzone wśród 200 chorych z Polski.
A5.	Czy stosowanie leków biologicznych wśród dorosłych chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna związane jest w	Analiza zużycia zasobów medycznych wśród chorych leczonych lekami biologicznymi w Polsce.

Nr	Pytanie badawcze	Metody weryfikacji
	Polsce ze zmianą zużycia zasobów medycznych związanych z pogorszeniem stanu zdrowia chorych lub wystąpieniem powikłań choroby (zabiegi chirurgiczne, hospitalizacje z innych powodów, opakowania antybiotyków, opakowania glikokortykoidów)?	
A6.	Jakie koszty bezpośrednie medyczne generują pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna stosujący leki biologiczne w Polsce?	Analiza zużycia zasobów medycznych wśród chorych leczonych lekami biologicznymi w Polsce.
A7.	Czy w analizie ekonomicznej leków biologicznych zasadne jest uwzględnienie redukcji kosztu opieki standardowej nad chorymi na chorobę Leśniowskiego-Crohna?	Analiza zużycia zasobów medycznych wśród chorych leczonych lekami biologicznymi w Polsce.
A8.	Czy stosowanie wedolizumabu lub ustekinumabu po niepowodzeniu leczenia antagonistą TNF α wśród chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna związane będzie z wyższą liczbą lat życia skorygowanych o jakość i inkrementalnym współczynnikiem użyteczności kosztów poniżej progu opłacalności w odniesieniu do istniejącej praktyki klinicznej i przy uwzględnieniu odpowiedzi na pytania szczegółowe A1-A7?	Analiza kosztów-użyteczności uwzględniająca opublikowane informacje, wyniki badania ankietowego i wyniki analizy bazy zasobów medycznych NFZ.
A9.	Jakie założenia lub parametry modelowania mają najwyższy wpływ na wyniki i wnioski analizy zdefiniowanej w pytaniu A8?	Testowanie różnych scenariuszy analizy kosztów-użyteczności uwzględniającej opublikowane informacje, wyniki badania ankietowego i wyniki analizy bazy zasobów medycznych NFZ.
Dodatkowe (B)		
B1.	Czy wagi użyteczności chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna różnią się od wag użyteczności osób z populacji generalnej Polski?	Zestawienie wyników badania ankietowego oraz referencyjnych wag użyteczności osób z populacji generalnej Polski (korekta tylko względem wieku i płci).
B2.	Czy istnieją przesłanki świadczące, że leczenie biologiczne długotrwale modyfikuje schematy postępowania medycznego z chorym na chorobę Leśniowskiego-Crohna, również po zakończeniu tego leczenia?	Analiza zużycia zasobów medycznych wśród chorych leczonych lekami biologicznymi w Polsce

Nr	Pytanie badawcze	Metody weryfikacji
B3.	Czy uwzględnienie kosztów pośrednich choroby ma wpływ na wnioski z analizy ekonomicznej?	Testowanie różnych scenariuszy modelowania uwzględniającego opublikowane informacje oraz wyniki badania ankietowego.

2.2. Metody zbierania danych i analizy

W pierwszej kolejności przeprowadzono badanie ankietowe wśród 200 chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna. Następnie przeanalizowano bazę danych NFZ dotyczącą zasobów medycznych zużywanych przez pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych lekami biologicznymi w Polsce w latach 2012 – 2014.

Po zakończeniu ww. badań określono strukturę modelu ekonomicznego i zidentyfikowano wartości parametrów wejściowych na podstawie wyników ww. badań oraz opublikowanych informacji. Opracowanie modelu zakończono przeprowadzeniem obliczeń umożliwiających ocenę opłacalności porównywanych sekwencji podawania leków biologicznych.

Wyniki poszczególnych etapów oceny problemu badawczego opublikowano w czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym, obecnych na liście *Journal Citation Reports* (ang.). Pierwsza publikacja dotyczyła badania ankietowego wśród 200 chorych. Druga publikacja dotyczyła analizy bazy danych NFZ w zakresie zużycia podstawowych zasobów medycznych; trzecia – metod i wyników analizy ekonomicznej.

2.2.1. Metody badania ankietowego wśród chorych

Zaprojektowano badanie ankietowe w celu wykazania, że wśród chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna z Polski występują znamienne różnice w wysokości kosztu pośredniego w zależności od stopnia aktywności choroby. Dodatkowo w badaniu deskryptywnie przeanalizowano inne aspekty związane z kosztami i jakością życia chorych, przedstawiając wyniki w grupach różniących się aktywnością choroby oraz wśród wszystkich uczestników.

Badanie przeprowadzono przy współpracy z Polskim Towarzystwem Wspierania Osób z Neswoistymi Zapaleniami Jelita „J-elita” (j-elita.org.pl), które wspomogło autorów badania przy rekrutacji uczestników wśród swoich członków oraz zbieraniu ankiet wypełnionych przez chorych.

W ramach badania ankietowego żadne informacje identyfikujące uczestników nie zostały zebrane i odpowiedź na żadne pytanie nie była wymagana. Udział w badaniu był dobrowolny i anonimowy. Informacje o badaniu (zaangażowane instytucje, cele badania i kryteria uczestnictwa) były dostępne dla wszystkich chorych we wstępie ankiety i informacjach opublikowanych przez Towarzystwo. Władze Towarzystwa były w pełni odpowiedzialne za dystrybucję ankiet i zebranie wypełnionych ankiet (poprzez ogólnodostępny portal internetowy, elektroniczną lub tradycyjną pocztą na adres Towarzystwa lub na spotkaniach Towarzystwa). Realizacja przedmiotowego badania ankietowego była zgodna z celami statutowymi Towarzystwa (§ 8 pkt 9 Statutu), których znajomość i akceptacje była poświadczana przez każdego członka Stowarzyszenia w momencie składania deklaracji członkowskiej.

Wykorzystana w badaniu ankietowa składała się z 4 części, poprzedzonych krótką informacją na temat badania oraz instrukcją wypełnienia.

Pierwsza część ankiety dotyczyła ogólnych informacji na temat respondenta, stopnia aktywności choroby ocenionej przez specjalistę podczas ostatniej konsultacji, aktualnie stosowanej farmakoterapii oraz oceny aktualnego stopnia nasilenia objawów choroby przeprowadzonej z wykorzystaniem specjalnie opracowanej dla chorego wersji kwestionariusza Harvey-Bradshaw’a [120].

Drugą część ankiety stanowił trzypoziomowy, pięciowymiarowy kwestionariusz oceny jakości życia zaprojektowany przez grupę EuroQol (EQ-5D-3L)^B. Wyniki

^B Zgodę na wykorzystanie kwestionariusza EQ-5D-3L uzyskano od dr Mandy van Reenen (EuroQol Group Association).

EQ-5D-3L zostały opracowane przy uwzględnieniu polskich taryf umożliwiających kalkulację wag użyteczności [121] i referencyjnych wag użyteczności osób z populacji generalnej Polski określonych na podstawie tego kwestionariusza [122].

Trzecia część ankiety zawierała pytania dotyczące:

- kosztów bezpośrednich ponoszonych przez pacjentów
- wykorzystania zasobów medycznych związanych z chorobą Leśniowskiego-Crohna w ciągu ostatniego miesiąca (liczba konsultacji ze specjalistą, pobyty w szpitalu i zakres wydatków z portfeli chorych).

Ostatnia część ankiety dotyczyła utraty produktywności i zakresu pomocy otrzymywanej przez chorego w związku z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Kwestionariusz wykorzystany w tej części został opracowany na podstawie istniejących narzędzi oceny kosztów pośrednich z uwzględnieniem opinii ekspertów, przedstawicieli stowarzyszenia chorych i wyników wstępnego internetowego badania ankietowego wśród anonimowych 28 chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna.

Ostateczny kwestionariusz dotyczył oceny:

- bieżącego statusu chorego w odniesieniu do pracy zarobkowej;
- wymiaru czasu pracy wśród pracujących chorych;
- liczby pełnych dni opuszczonych w pracy z powodu choroby w poprzednim miesiącu;
- liczby pojedynczych godzin opuszczonych w pracy z powodu choroby w ostatnich pięciu dniach roboczych (np. spóźnienia);
- wpływu choroby na produktywność podczas pracy zarobkowej w ostatnich pięciu dniach roboczych;
- wpływu choroby na codzienne czynności poza pracą zarobkową w ostatnim tygodniu;

- ilości godzin pomocy/opieki jaką chory otrzymał w ostatnim tygodniu z powodu choroby;
- zakresu pomocy finansowej uzyskanej z powodu choroby od rządowych i pozarządowych instytucji lub krewnych i przyjaciół.

Liczba uczestników badania została zaplanowana na poziomie 200 chorych, przy założeniu możliwości wykrycia różnicy w miesięcznych kosztach pośrednich na poziomie 200 EUR między grupami chorych z chorobą w remisji i aktywną chorobą, z prawdopodobieństwem błędu typu I równym 5% i mocą równą 80%. Wartość p mniejszą od 0,05 uznano za istotną statystycznie.

Wyniki badania analizowano z wykorzystaniem standardowych metod statystyki deskryptywnej oraz testując hipotezę podstawową dotyczącą różnic pomiędzy grupami badania (choroba w remisji *versus* aktywna choroba) z wykorzystaniem testów nieparametrycznych. Uogólnione modele liniowe (ang. *Generalized Linear Model*, GLM) i modele dwuczęściowe (ang. *Two-Parts Model*, TPM)^c zostały wykorzystane przy ocenie skorygowanych o potencjalne czynniki zakłócające różnic w kosztach pośrednich i wagach użyteczności między grupami.

2.2.2. Metody analizy bazy danych zasobów medycznych

Zaprojektowano analizę bazy danych w celu sprawdzenia czy leczenie biologiczne choroby Leśniowskiego-Crohna modyfikuje schemat postępowania z chorym w dłuższej perspektywie czasowej. Oceniono czy leczenie biologiczne ma wpływ na częstotliwość występowania hospitalizacji z powodu choroby, konieczności przeprowadzenia zabiegów chirurgicznych oraz konieczności leczenia glikokortykoidami i antybiotykami, czyli zdarzeń związanych z pogorszeniem stanu zdrowia chorych lub wystąpieniem powikłań choroby. Dodatkowo oceniono częstotliwość występowania: wszystkich hospitalizacji,

^c Połączenie dwóch funkcji: regresji logistycznej oceniającej czy koszt jest wyższy od 0 i GLM oceniającego wysokość kosztu wśród uczestników z kosztem wyższym od 0.

wizyt ambulatoryjnych i zabiegów wykonywanych w ramach Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej.

Przeanalizowano bazę danych zawierającą informacje na temat zasobów medycznych rozliczanych z NFZ wśród wszystkich dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych z wykorzystaniem infliksymabu lub adalimumabu w Polsce w latach 2012 – 2014^D.

Wyniki badania analizowano z wykorzystaniem standardowych metod statystyki deskryptywnej. Uogólnione modele liniowe z efektem losowym na poziomie pacjenta (ang. *Generalized Linear Mixed Model*, GLMM) zostały wykorzystane przy ocenie skorygowanych o czynniki zakłócające różnic w częstotliwości wykorzystywania poszczególnych zasobów medycznych pomiędzy okresem przed leczeniem biologicznym, a okresem po pierwszym podaniu leku biologicznego. Dodatkowo analizowano różnice w zużyciu podstawowych zasobów w zależności od kwintyli sumarycznego okresu ekspozycji na leki biologiczne (1. kwintyl dotyczył okresu ekspozycji nieprzekraczającego 100 dni leczenia, tj. standardowej długości etapu indukcji odpowiedzi w trakcie leczenia biologicznego).

Z uwagi na dużą liczbę pacjentów (kohorta dorosłych pacjentów poddawanych leczeniu biologicznemu o najwyższej liczebności analizowanej do 2018 roku [2,45,123]) oraz testowanie wielu hipotez, w ramach badania uwzględniono korektę Bonferroniego. Przedstawiono wartości *p* oraz przedziały ufności skorygowane o tą korektę. Skorygowaną wartość *p* mniejszą od 0,05 (nominalną wartość *p* mniejszą od 0,001) uznano za istotną statystycznie.

^D Bazę danych oraz zgodę na jej wykorzystanie uzyskano od dr Michała Marka z Departamentu Ubezpieczenia Zdrowotnego Ministerstwa Zdrowia, dr Pawła Goryńskiego i prof. Bogdana Wojtyniaka z Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny.

2.2.3. Metody analizy ekonomicznej

Opracowano model ekonomiczny umożliwiający porównanie analizowanych sekwencji leczenia biologicznego dorosłych chorych na umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, nieodpowiadających na konwencjonalne leczenie. Porównywane sekwencje uwzględniały podawanie infliksymabu i adalimumabu. W ocenianej sekwencji możliwe było stosowanie wedolizumabu lub ustekinumabu po niepowodzeniu leczenia z wykorzystaniem antagonisty TNF α . Analiza uwzględniała stosowanie leków biologicznych jak w praktyce klinicznej w Polsce, tj. przez okres nieprzekraczający 12 miesięcy, z możliwością ponownego zastosowania danego leku, o ile jego stosowanie było skuteczne przy poprzednim leczeniu oraz możliwością zmiany leku w przypadku wystąpienia: braku odpowiedzi na leczenie, utraty odpowiedzi, konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego lub rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych [41,60].

W punkcie początkowym modelowania (tj. przed rozpoczęciem stosowania pierwszego leku biologicznego) populację stanowili dorośli chorzy na postać umiarkowaną lub ciężką choroby Leśniowskiego-Crohna, nieodpowiadający na konwencjonalne leczenie choroby.

Przeprowadzono modelowanie kohortowe opierające się na procesach Markowa. Model stworzono w Microsoft Excel (Microsoft Co., Redmond, WA, USA). Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (do osiągnięcia średniego wieku 100 lat). Koszty oceniono z perspektywy społecznej (€1 = 4,27 PLN, 2017 rok). Przyszłe koszty i wyniki zdrowotne dyskontowano do punktu początkowego analizy z uwzględnieniem rocznych stóp wynoszących odpowiednio 5% i 3,5% [7].

Struktura modelu obejmowała czterotygodniowe cykle i zestawy pięciu podstawowych stanów klinicznych:

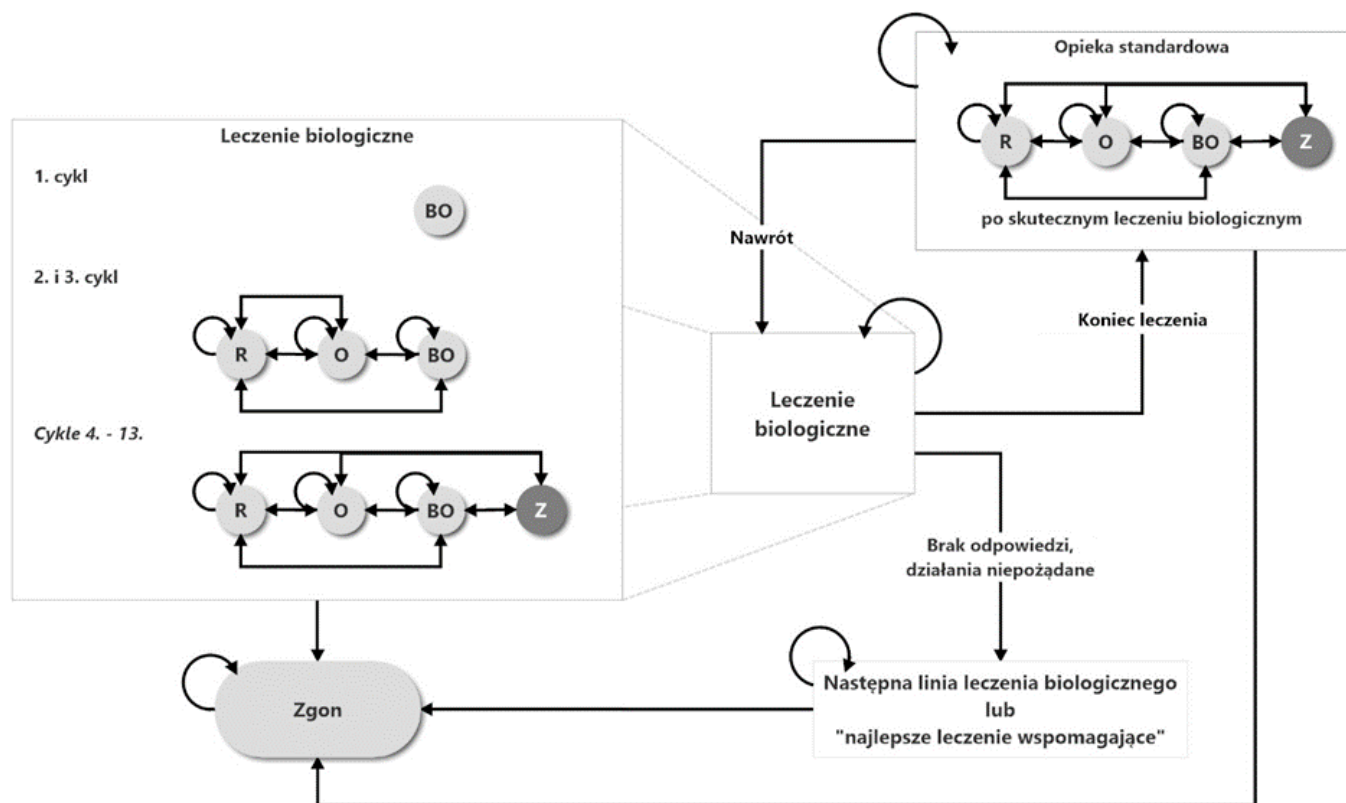
- remisja kliniczna (stan „R”);

- odpowiedź na leczenie (przy braku remisji; stan „O”);
- brak odpowiedzi na leczenie (stan „BO”);
- zabieg chirurgiczny (stan „Z”);
- zgon.

Dla każdego leku zestaw ww. stanów został kilkunastokrotnie powielony poprzez dodanie dodatkowych zmiennych umożliwiających śledzenie w modelu podstawowych aspektów związanych z leczeniem biologicznym, tj.: czasu jaki upłynął od rozpoczęcia leczenia (13 zestawów stanów obrazujących postęp w czasie w trakcie leczenia biologicznego) oraz czasu jaki upłynął od zakończenia skutecznego leczenia (13 zestawów stanów obrazujących postęp w czasie od momentu zakończenia leczenia biologicznego). Analogiczne zestawy stanów przygotowano dla każdego leku biologicznego i osobno dla opieki standardowej nieuwzględniającej podawania leków biologicznych po skutecznym leczeniu z ich wykorzystaniem oraz najlepszej opieki wspomagającej wśród chorych niemogących stosować leków biologicznych.

Schemat modelu ekonomicznego przedstawiono poniżej.

Analiza ekonomiczna leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna wedolizumabem lub ustekinumabem po niepowodzeniu leczenia antagonistą czynnika martwicy nowotworu alfa w Polsce.



Rysunek 1. Schemat modelu ekonomicznego.

„BO” – brak odpowiedzi (postać umiarkowana lub ciężka choroby); „R” – remisja kliniczna (całkowita odpowiedź na leczenie); „O” – Odpowiedź na leczenie bez remisji klinicznej (postać łagodna, umiarkowana lub ciężka choroby); „Z” – Zabieg chirurgiczny i opieka po zabiegu (u części pacjentów zdarzenie wyklucza z leczenia biologicznego); „Opieka standardowa” – 7 grup stanów podstawowych umożliwiających nadzorowanie czasu jaki upłynął od zakończenia leczenia biologicznego (w 1., 2., 3., 4., 5., 6. lub 7+ cyklu od zakończenia leczenia); „Najlepsze leczenie wspomagające” – to grupa stanów podstawowych uwzględniająca pacjentów, u których nie ma możliwości zastosowania leków biologicznych (pacjentom wchodzącym do tego stanu przypisano skuteczność grup kontrolnych z badań klinicznych); „Koniec leczenia” – zakończenie 12 miesięcznego okresu leczenia lub wcześniejsze zakończenie leczenia z powodu sukcesu terapeutycznego; „Nawrót” – pogorszenie objawów choroby, definiowane jako przejście do stanu „BO”; „Leczenie biologiczne” – moduł uwzględniający stosowanie leku biologicznego w skojarzeniu ze standardową opieką. Moduł uwzględnia podawanie leku biologicznego w stanie „BO” tylko w trakcie leczenia indukcyjnego (pierwsze 3 cykle) oraz u części pacjentów w stanie „Z” (u tych pacjentów, u których leczenie zabiegowe nie stanowiło kryterium zakończenia leczenia biologicznego).

Do głównych punktów końcowych analizy zaliczono:

- różnice w liczbie lat życia skorygowanych o jakość (QALY) porównywanych interwencji;
- różnice w kosztach całkowitych porównywanych interwencji;
- inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów będący ilorazem ww. wartości.

Ocena opłacalności polegała na zestawieniu otrzymanych inkrementalnych współczynników użyteczności kosztów z progiem opłacalności ustalonym na poziomie trzykrotności średniego estymatora PKB *per capita* z lat 2013 – 2015 (134 514 PLN = około €31 500; próg obowiązujący w Polsce w roku publikacji badania). Zaprezentowano również ceny progowe analizowanych leków jako funkcja wysokości progu opłacalności oraz kosztu biopodobnego infliksymabu, zgodnie z propozycją w publikacji [124]^E.

Podstawowe źródła danych obejmowały:

- badanie ankietowe (wagi użyteczności; koszty pośrednie i bezpośrednie niemedyczne);
- analizę bazy danych NFZ (wejściowe charakterystyki pacjentów rozpoczynających leczenie biologiczne w Polsce, koszty bezpośrednie medyczne z wyjątkiem kosztu leków biologicznych; odsetek zabiegów chirurgicznych przerywających leczenie biologiczne);
- oficjalne informacje na temat kosztów jednostkowych leczenia biologicznego w Polsce (dane NFZ na temat kosztów jednostkowych realizacji istniejącego programu lekowego);

^E Pozycja literaturowa (list do redakcji *Pharmacoeconomics Open*) zawiera proponowane przez doktoranta zmiany w sposobie raportowania wyników analizy ekonomicznej w celu zwiększenia możliwości jej wykorzystania w innych warunkach (krajach) niż została przeprowadzona.

- opublikowane informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków biologicznych i naturalnego przebiegu choroby [125-135].

Wobec opublikowanych źródeł informacji zastosowano zasady medycyny opartej na dowodach. Źródła informacji o najwyższej wiarygodności uwzględniono w modelowaniu. Wykaz wszystkich uwzględnionych źródeł danych oraz wartości parametrów modelowania przedstawiono w opublikowanym badaniu [3]

Dostępne leki biologiczne różnią się drogą podawania (podskórne, dożylnie). Niemniej jednak nie uwzględniono wpływu tego aspektu na jakość życia pacjenta (wysokość wagi użyteczności), ponieważ wykazano brak istotnych różnic w wagach użyteczności pomiędzy lekami biologicznymi stosowanymi dożylnie i podskórnie [136]^F.

W analizie podstawowej ceny leków wedolizumabu i ustekinumabu określono na podstawie oficjalnych cen tych leków na Słowacji (źródło: www.liekinfo.sk) z korektą względem różnicy w wysokości marż i VAT między Słowacją a Polską.

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości dla wszystkich parametrów niepewnych modelowania. Zbadano wpływ na wyniki uwzględnienia alternatywnych źródeł informacji w zakresie podstawowych założeń i wartości parametrów niepewnych. Testowano również niepewność strukturalną modelu (np. pominięcie kosztów pośrednich, pominięcie poszczególnych efektów leczenia biologicznego, adalimumab w pierwszej linii, zmiana stopnia przejścia antagonisty TNF α stosowanego w drugiej linii przez wedolizumab lub ustekinumab; pominięcie ograniczenia okresu stosowania leków biologicznych). W celu zbadania zakresu zmienności wyników modelowania przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości

^F Pozycja literaturowa dotyczy badania oryginalnego przeprowadzonego przez doktoranta we współpracy z prof. dr hab. Pawłem Kawalcem (Instytut Zdrowia Publicznego CM UJ) i dr hab. Małgorzatą Mossakowską (Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej w Warszawie, Stowarzyszenie „J-elita”).

uwzględniającą zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych. Przeprowadzono również wielokierunkową analizę progową pozwalającą określić koszt wedolizumabu lub ustekinumabu zapewniający opłacalność jego stosowania w zależności od wartości kluczowych parametrów modelowania.

Analiza była zgodna z Wytycznymi Agencji Oceny technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [7] oraz kryteriami CHEERS (ang. *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*) [137]. Walidacja wyników analizy została przeprowadzona zgodnie z kryteriami AdViSHE (ang. *Assessment of The Validation Status of Health-Economic Decision Models*) [138].

2.3. Aspekty etyczne

Prace badawcze prowadzone w ramach rozprawy doktorskiej „Analiza ekonomiczna leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna wedolizumabem lub ustekinumabem po niepowodzeniu leczenia antagonistą czynnika martwicy nowotworu alfa w Polsce” nie wymagały zgody Komisji Bioetycznej. Żaden z etapów rozprawy nie stanowił eksperymentu medycznego z udziałem chorych. Każdy etap rozprawy był badaniem nieinterwencyjnym przeprowadzonym z wykorzystaniem metod epidemiologicznych.

Redakcja amerykańskiego czasopisma naukowego *Plos One*, w którym opublikowano badanie ankietowe wśród chorych z Polski [2], zaakceptowała specyficzne aspekty realizacji badania ankietowego wśród członków Towarzystwa „J-Elita”, akceptację badania przez Radę Naukową Towarzystwa (por. informacje w rozdziale 2.2.1.) i po konsultacji z edytorem odpowiedzialnym za aspekty etyczne uznała je za badanie niskiego ryzyka (ang. *Low Risk Research*; brak szkody dla chorego – dyskomfort jako jedyna możliwa do przewidzenia negatywna konsekwencja badania).

3. Wyniki

3.1. Badanie ankietowe wśród chorych

Przeprowadzono badanie ankietowe uwzględniające odpowiedzi pierwszych 200 chorych, zgodnie z planowaną analizą statystyczną. Uzyskano ankiety od 207 chorych. Siedmiu chorych zostało wykluczonych z badania, gdyż nie spełniali kryteriów włączenia (wiek poniżej 18 lat).

Aktywność choroby nie została określona u dwóch respondentów i zostali oni wykluczeni z porównania wyników w grupach chorych z chorobą w remisji i chorych z aktywną chorobą. Charakterystyka chorych w obydwu grupach była zbliżona, z wyjątkiem wyższego odsetka chorych z aktywną chorobą stosujących glikokortykoidy i wyższego odsetka chorych z aktywną chorobą będących na rencie socjalnej^G lub rencie z tytułu niezdolności do pracy.

Porównanie aktualnego stopnia aktywności choroby oraz aktywności choroby ocenionej przez lekarza podczas ostatniej konsultacji wykazało 79,1% zgodność ($\kappa = 0,497$; $p < 0,001$; $n = 193$). Niemniej jednak 29,6% uczestników badania nie konsultowało się z lekarzem w związku z chorobą w ciągu miesiąca poprzedzającego wypełnienie ankiety.

Ustalono, że uczestnicy z chorobą w remisji cechują się znamienne niższymi kosztami pośrednimi od uczestników z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna ($p < 0,001$; tabela 3.). W ramach analizy uwzględniającej korektę względem czynników zakłócających ww. wniosek został potwierdzony. W odniesieniu do uczestników z aktywną chorobą, chorzy z chorobą w remisji generowali niższy skorygowany koszt pośredni o:

- 75% w przypadku opieki nieformalnej ($p < 0,001$);
- 71% w przypadku absentyzmu ($p = 0,003$);

^G Przyznawana chorym z całkowitą niezdolnością do pracy powstałą przed ukończeniem 18. roku życia lub w trakcie nauki [139].

- 41% w przypadku prezenteizmu ($p = 0,030$);
- 76% w przypadku utraty produktywności w pracy nieodpłatnej ($p < 0,001$);
- 60% w przypadku wszystkich ww. kategorii kosztu pośredniego ($p < 0,001$).

Tabela 3. Miesięczny koszt pośredni choroby Leśniowskiego-Crohna w zależności od aktywności choroby. Wartości w euro (1€ = 4,2624 PLN) w przeliczeniu na jednego respondenta.

Estymator, liczba respondentów	Choroba w remisji	Aktywna choroba	Różnica
<i>Opieka nieformalna</i>			
Średnia (SD), 194	18,88 (64,40)	74,68 (137,39)	55,80 (151,73) ^a
Skorygowana średnia (95% CI) ^b , 191	18,96 (6,38 – 31,54)	75,41 (48,24 – 102,60)	56,46 (26,28 – 86,64)
<i>Absentyzm</i>			
Średnia (SD), 195	59,61 (210,42)	157,43 (336,61)	97,82 (396,97) ^a
Skorygowana średnia (95% CI) ^b , 192	51,00 (19,76 – 82,25)	174,20 (97,09 – 251,31)	123,20 (42,77 – 203,62)
<i>Prezenteizm</i>			
Średnia (SD), 195	102,10 (183,52)	169,51 (249,12)	67,41 (309,42) ^a
Skorygowana średnia (95% CI) ^b , 192	100,24 (62,51 – 137,96)	170,83 (120,71 – 220,96)	70,59 (6,97 – 134,22)
<i>Utrata produktywności w pracy nieodpłatnej</i>			
Średnia (SD), 194	18,88 (64,40)	77,89 (143,44)	59,01 (157,23) ^a
Skorygowana średnia (95% CI) ^b , 191	18,74 (6,35 – 31,14)	78,86 (50,45 – 107,27)	60,11 (28,80 – 91,43)
<i>Wszystkie ww. kategorie ^c</i>			
Średnia (SD), 192	178,43 (282,88)	406,05 (468,93)	227,62 (547,65) ^a
Skorygowana średnia (95% CI) ^b , 189	173,08 (118,51 – 227,65)	416,52 (318,49 – 514,54)	243,44 (131,49 – 355,39)

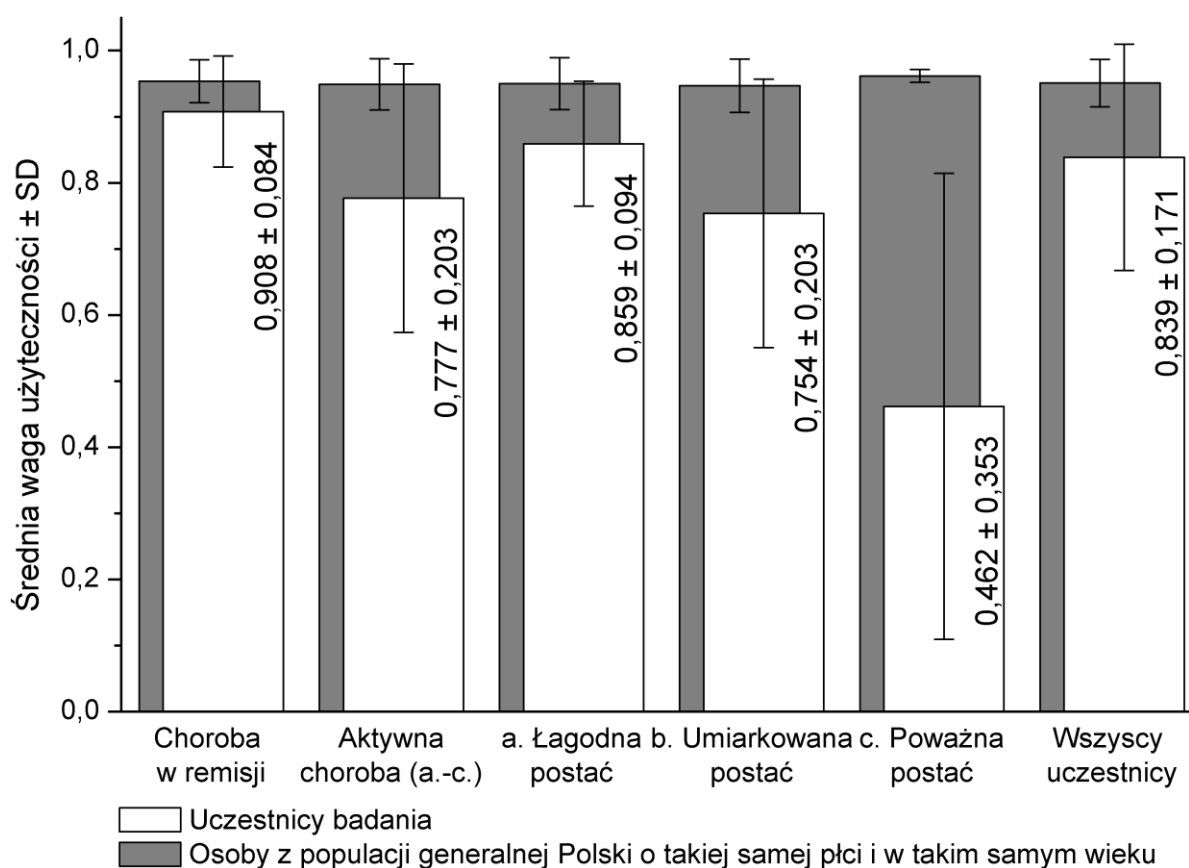
^a Różnica w średnich między grupami; wariancja różnicy została oszacowana z wykorzystaniem metody delta;

^b Na podstawie wyników modelu dwuczęściowego (TPM) zapewniającego korektę względem potencjalnych czynników zakłócających (wiek, wiek w momencie diagnozy, choroby towarzyszące, leczenie chirurgiczne);

^c Pominięto koszt utraconej produktywności chorych w nieodpłatnej pracy skompensowany przez nieformalnych opiekunów. Badanie zostało zaplanowane z uwzględnieniem tego punktu końcowego.

Wagi użyteczności uczestników badania były znacząco niższe od wartości referencyjnych dotyczących osób z populacji generalnej Polski dopasowanych pod względem wieku i płci ($p < 0,001$; rysunek 2.).

Średnia waga użyteczności w grupie chorych z aktywną chorobą wyniosła 0,78 (95% CI: 0,75 – 0,82). Grupa chorych z chorobą w remisji miała wyższą wagę użyteczności od chorych z aktywną chorobą średnio o 0,12 (95% CI: 0,08 – 0,17, $p < 0,001$)^H.



Rysunek 2. Wagi użyteczności uczestników badania oraz osób z populacji generalnej Polski [122].

Wyniki badania opublikowano w 2016 roku w czasopiśmie *PLoS One* [1].

^H Na podstawie wyników modelu frakcyjnej regresji logistycznej (jeden z modeli GLM), zapewniającego korektę względem czynników zakłócających (wiek, wiek w momencie diagnozy, choroby towarzyszące, leczenie chirurgiczne, renta).

3.2. Analiza bazy danych zasobów medycznych

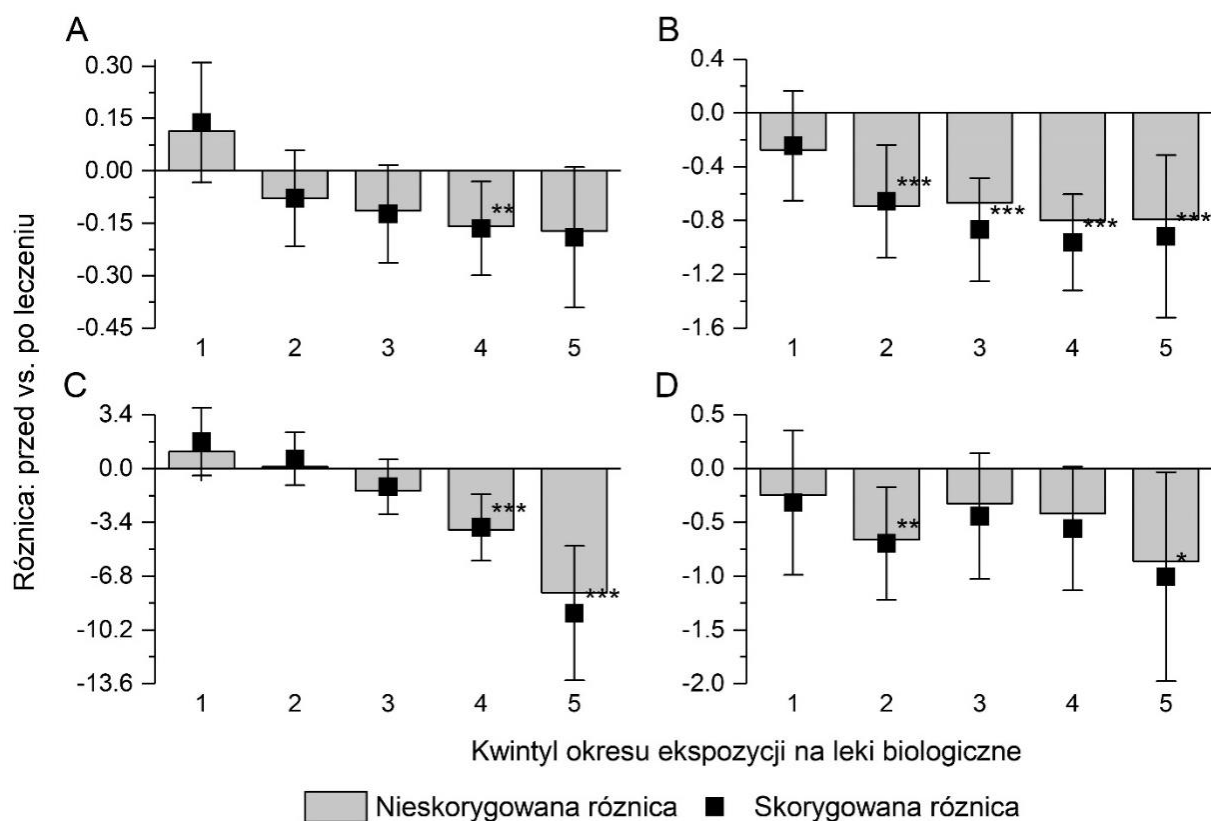
Informacje dotyczące 1393 pacjentów (średni wiek 31,9 lat; 52,6% mężczyzn) przeanalizowano przez medianę 1064 dni (zakres: 71 – 1148 dni, od 1 do 4 terapii biologicznych na pacjenta w okresie badania).

Ustalono, że zarówno długość leczenia biologicznego jak i czas do ponownego rozpoczęcia leczenia biologicznego nie różnił się między pacjentami stosującymi infliksymab a pacjentami stosującymi adalimumab. Ogółem, między 48,3% a 69,9% pacjentów kontynuowało leczenie biologiczne przez 12 miesięcy. Ustalono, że spośród 150 zabiegów chirurgicznych przeprowadzanych w trakcie leczenia biologicznego, 40,7% wiązało się z zakończeniem stosowania leków biologicznych zgodnie z kryteriami wykluczenia z programu lekowego.

Zużycie podstawowych zasobów medycznych w okresie po pierwszym zastosowaniu leku biologicznego zostało zredukowane w odniesieniu do okresu przed leczeniem biologicznym:

- częstotliwość zabiegów chirurgicznych została zredukowana o 27% (95% CI: 8% – 42%; $p = 0,001$), tj. średnio o 0,08 zdarzenia rocznie;
- częstotliwość hospitalizowania pacjenta z powodu choroby lub jej komplikacji została zredukowana o 45% (95% CI: 37% – 53%; $p < 0,001$), tj. średnio o 0,73 zdarzenia rocznie;
- zużycie antybiotyków zostało zredukowane o 31% (95% CI: 18% – 42%; $p < 0,001$), tj. średnio o 0,56 opakowania rocznie;
- zużycie glikokortykoidów zostało zredukowane o 35% (95% CI: 18% – 48%; $p < 0,001$), tj. średnio o 1,52 opakowania rocznie.

Ustalono, że redukcja zużycia większości analizowanych zasobów medycznych rośnie wraz ze wzrostem sumarycznego okresu ekspozycji na leki biologiczne (rysunek 3. na stronie 36.).



Rysunek 3. Skorygowane (wyniki GLMM) i nieskorygowane różnice między okresem przed i po pierwszym zastosowaniu leku biologicznego w rocznej częstotliwości występowania zabiegów chirurgicznych (A), hospitalizacji z innych powodów (B) oraz roczne zużycie opakowań glikokortykoidów (C) i antybiotyków (D) w zależności od kwintyli okresu ekspozycji na leki biologiczne. Słupki błędów określają 95% przedział ufności wyników GLMM. * $0.05 > p \leq 0.01$; ** $0.01 > p \leq 0.001$; *** $p < 0.001$.

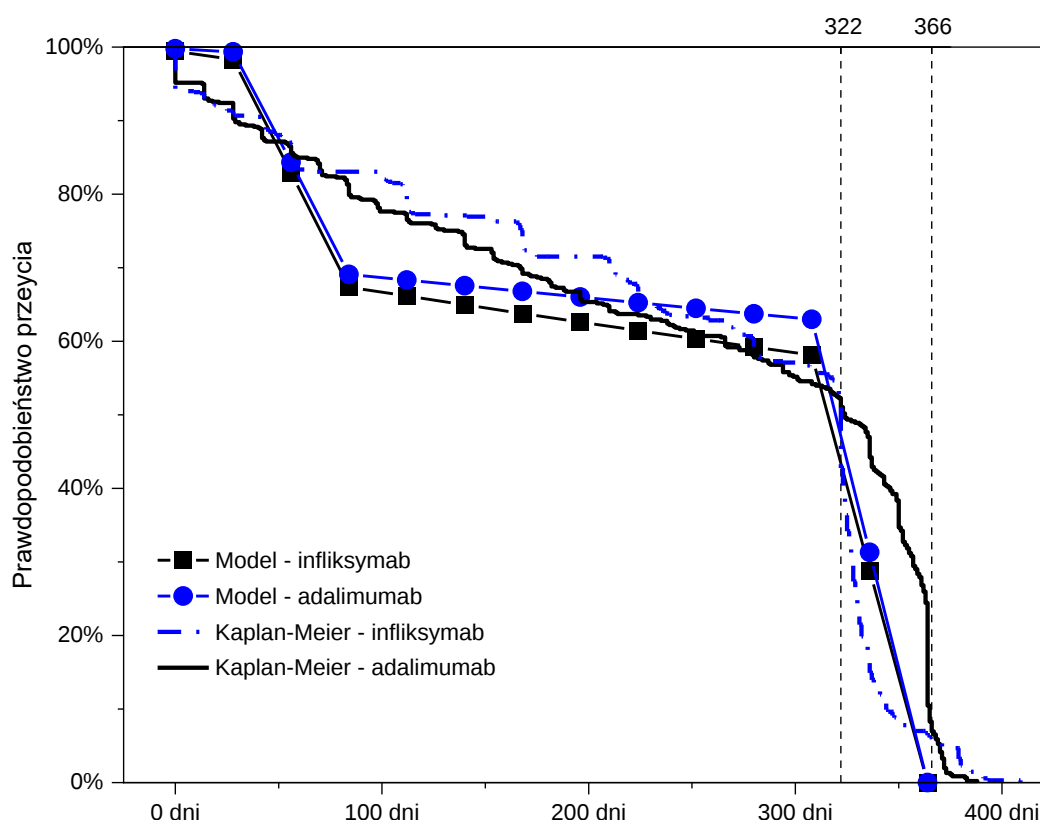
W ramach badania określono również miesięczne koszty bezpośrednie medyczne w zależności od: okresu leczenia biologicznego (przed, w trakcie lub po zakończeniu leczenia), stosowanego leku biologicznego oraz kwintyli sumarycznego okresu ekspozycji na leki biologiczne. Wspomniane wyniki stanowiły bezpośrednie dane wejściowe modelu analizy ekonomicznej i zostały zaprezentowane w publikacji dotyczącej analizy ekonomicznej.

W 2018 roku badanie zostało opublikowane we *Frontiers in Pharmacology* [2].

3.3. Analiza ekonomiczna

Prognozy modelu dotyczące prawdopodobieństwa kontynuacji leczenia z wykorzystaniem antagonistów TNF α były zgodne z danymi z praktyki klinicznej

(tj. danymi pacjentów uwzględnionych w badaniu [2]). Niemniej jednak w praktyce klinicznej więcej pacjentów przerwało leczenie podczas etapu indukcji leczenia, ale mniej pacjentów przerwało leczenie biologiczne zaraz po zakończeniu tej fazy w porównaniu z przewidywaniami modelu (rysunek 4.). Te rozbieżności spowodowały niewielkie różnice w średnim zużyciu leków biologicznych (np. 6,2 podań infliksymabu w modelu w porównaniu do 5,5 podań w praktyce klinicznej).



Rysunek 4. Porównanie prognoz modelu z prawdopodobieństwem kontynuacji leczenia wśród 1393 pacjentów z praktyki klinicznej (infliksymab, 623 pacjentów; adalimumab, 587 pacjentów [2]). W praktyce klinicznej ostatnia dozwolona dawka leków biologicznych była podawana między 322. a 365. dniem leczenia.

W praktyce klinicznej 47,6% pacjentów rozpoczynających leczenie infliksymabem i 44,3% pacjentów rozpoczynających leczenie adalimumabem otrzymywało ponowne leczenie biologiczne (ten sam lek lub lek w kolejnej linii) w ciągu 2 lat od pierwszej dawki leku. W modelu odsetek tych pacjentów był zbliżony i wynosił odpowiednio 48,1% i 39,5%.

Wskaźnik 12-miesięcznej remisji podczas najlepszej opieki wspomagającej obliczony w modelu (23%) był podobny do wyników grupy placebo badania dla ustekinumabu (26%) [43], ale wyższy niż wyniki grupy placebo badania dla wedolizumabu (13%) [69].

W ramach analizy podstawowej ustalono, że sekwencja leczenia uwzględniająca stosowanie wedolizumabu wiązała się ze zwiększeniem liczby QALY o 0,364 (95% CI określone w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości: 0,066 – 0,649) przy dodatkowym koszcie wynoszącym €5 600,24 (95% CI: 2 003,40 – 10 600,94) na pacjenta w porównaniu ze *status quo*. Te wartości dla sekwencji leczenia uwzględniającej ustekinumab wynosiły odpowiednio 0,349 (95% CI: 0,060 – 0,610) i €6 593,82 (95% CI: 2 680,09 – 12 204,19). Inkrementalne współczynniki użyteczności kosztów wyniosły €15 369 (95% CI: 7 496 – 61 354) i €18 878 (95% CI: 9 213 – 85 045) za dodatkowy QALY uzyskany po dodaniu do sekwencji leczenia odpowiednio wedolizumabu i ustekinumabu (tabela 4).

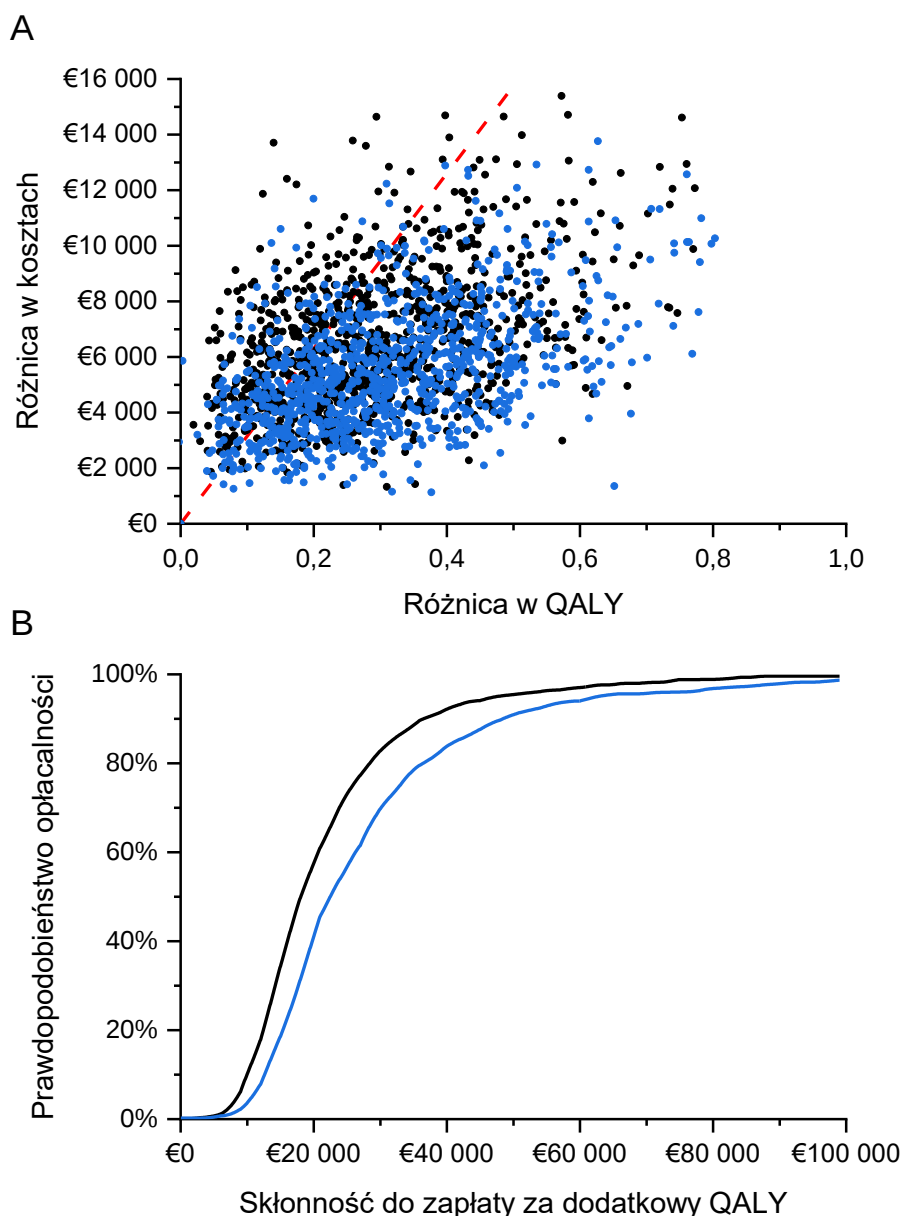
Tabela 4. Wyniki analizy podstawowej. Koszty w euro (1€ = 4,27 PLN).

	Brak nowych leków (<i>status quo</i>)	Z wedolizumabem	Z ustekinumabem
<i>Wyniki zdrowotne</i>			
Lata życia	16,316	16,597	16,584
Lata życia z chorobą w remisji	8,749	9,514	9,468
QALY	13,258	13,623	13,608
<i>Koszt (perspektywa ekonomiczna).</i>			
Leki biologiczne (NFZ); w tym: ustekinumab lub wedolizumab	14 744,17	22 210,41; w tym: 6 784,85	23 397,90; w tym: 7 901,22
Podawanie i monitorowanie (NFZ)	3 602,24	4 469,20	4 216,21
Opieka medyczna po i w trakcie leczenia biologicznego (NFZ)	15 183,84	18 645,69	18 589,90
Najlepsza opieka wspomagająca (NFZ)	8 002,52	3 419,03	3 472,63
Wszystkie koszty bezpośrednie medyczne (NFZ)	41 532,77	48 744,34	49 676,64

	Brak nowych leków (<i>status quo</i>)	Z wedolizumabem	Z ustekinumabem
Wszystkie koszty bezpośrednie medyczne (pacjenci)	1 415,94	1 430,05	1 429,06
Wszystkie koszty bezpośrednie niemedyczne (pacjenci)	3 315,96	3 220,34	3 223,66
Koszty pośrednie (społeczna)	45 696,17	44 166,35	44 225,30
Koszt całkowity z perspektywy społecznej	91 960,84	97 561,08	98 554,66
<i>Użyteczność kosztowa</i>			
ICER (za dodatkowy QALY)	-	15 369	18 878

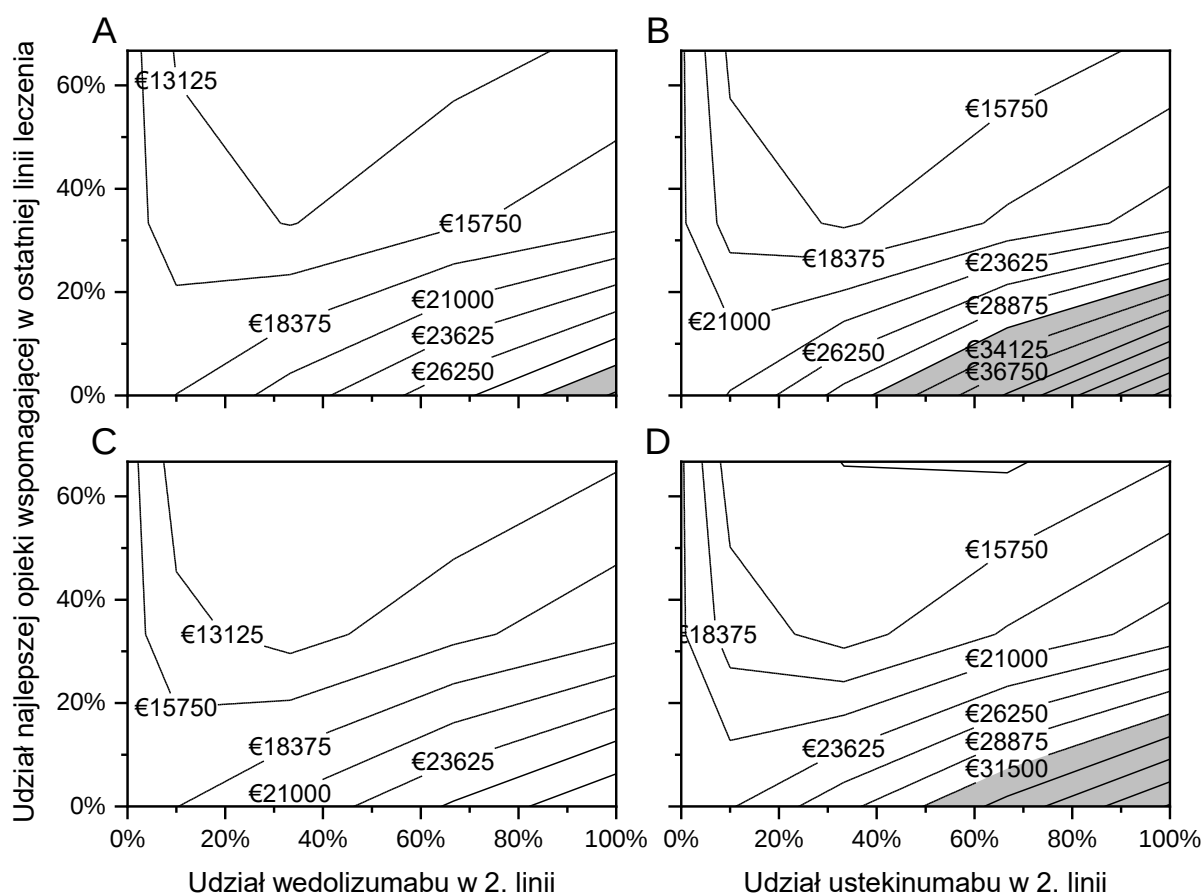
Prawdopodobieństwo opłacalności dodania wedolizumabu lub ustekinumabu do sekwencji leczenia wyniosło odpowiednio 84,6% i 72,4% przy progu opłacalności równym €31 500 (rysunek 5. na stronie 40.).

Dodanie obydwu leków do sekwencji leczenia wiązało się z podobnymi wynikami zdrowotnymi i kosztowymi, ale z niewielką przewagą kliniczną wedolizumabu (dodatkowe 0,015 QALY, 95% CI: -0,430 – 0,527), nieco niższym kosztem wedolizumabu (-€993,58, 95% CI: -7 770,39 – 5 711,26) i prawdopodobieństwem opłacalności wynoszącym 61,2% w porównaniu z ustekinumabem.



Rysunek 5. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: wykres punktowy (A) oraz krzywe akceptowalności kosztowej użyteczności (B). Niebieskim kolorem oznaczono wyniki porównania sekwencji z ustekinumabem vs *status quo*; czarnym kolorem oznaczono wyniki porównania sekwencji z wedolizumabem vs *status quo*.

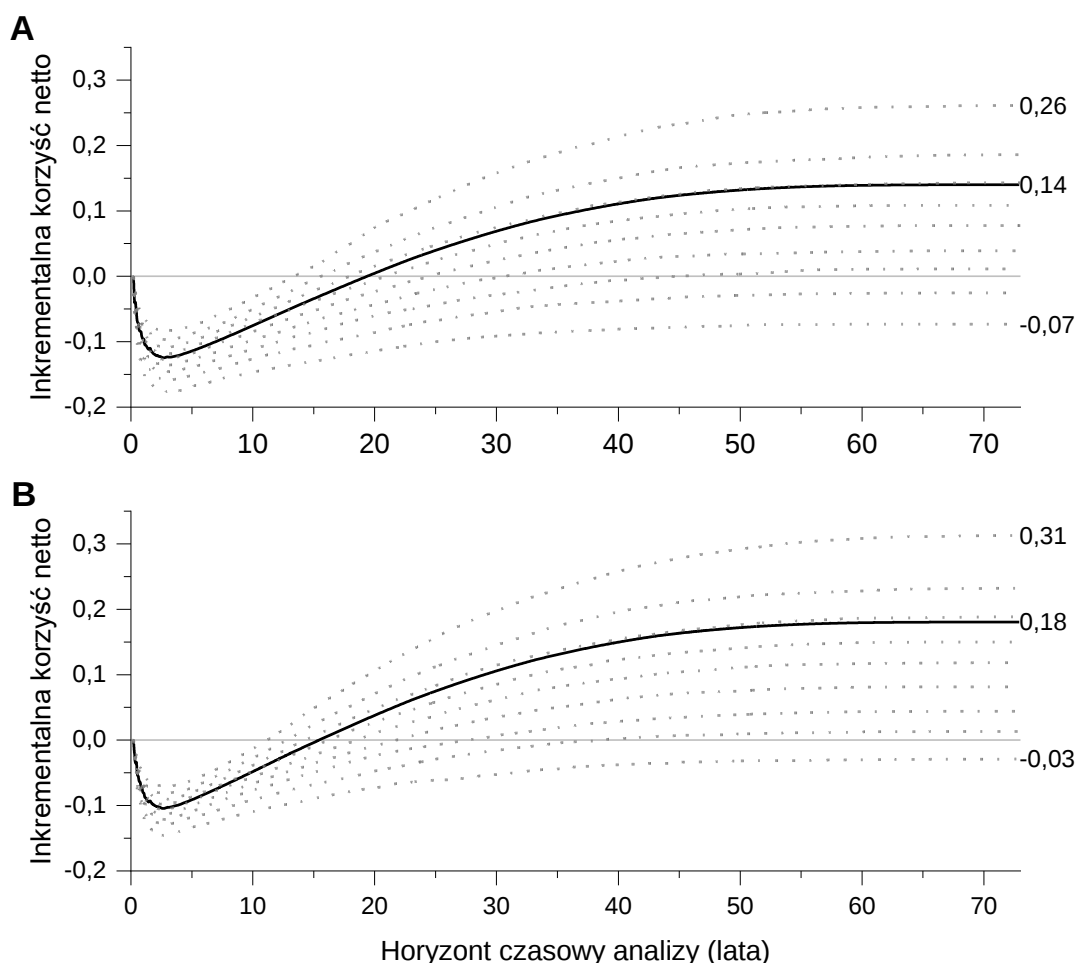
Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów dla vedolizumabu i ustekinumabu zależał od udziału zastępowanego przez te leki antagonisty TNF α w drugiej linii leczenia. Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów wzrastał, gdy większa liczba pacjentów była leczona vedolizumabem lub ustekinumabem zamiast antagonisty TNF α w drugiej linii leczenia (rysunek 6.).



Rysunek 6. Inkrementalne współczynniki efektywności kosztowej (ICER) w zależności od pozycji ustekinumabu i wedolizumabu w sekwencji leków biologicznych, tj. 1) udziału najlepszej opieki podtrzymującej w ostatniej linii leczenia (trzecia linia dla nowej strategii; druga linia dla *status quo*); 2) leku stosowanego w 1. Linii leczenia biologicznego (infliksymab na panelach A i B; adalimumab na panelach C i D); oraz 3) udziału wedolizumabu (panele A i C) lub ustekinumabu (panele B i D) w drugiej linii leczenia biologicznego. Szare wypełnienie wskazuje na brak opłacalności (ICER powyżej progu opłacalności).

Obydwe analizowane sekwencje leczenia miały inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów powyżej progu opłacalności, jeżeli pominięto wyższy odsetek nawrotów choroby po zakończeniu stosowania leków biologicznych lub pominięto ograniczenie czasu trwania leczenia biologicznego (12 miesięcy). Sekwencja leczenia z wedolizumabem lub ustekinumabem była opłacalna w porównaniu ze *status quo* w horyzoncie czasowym dłuższym niż odpowiednio 16,7 i 19,2 lat (rysunek 7. na 42. stronie) i jeżeli ryzyko wystąpienia nawrotów po zakończeniu stosowania leków biologicznych wzrósł odpowiednio co najmniej

2,6- i 3,7-krotnie w porównaniu z przewidywaniami macierzy bazowej prawdopodobieństw przejść między stanami.

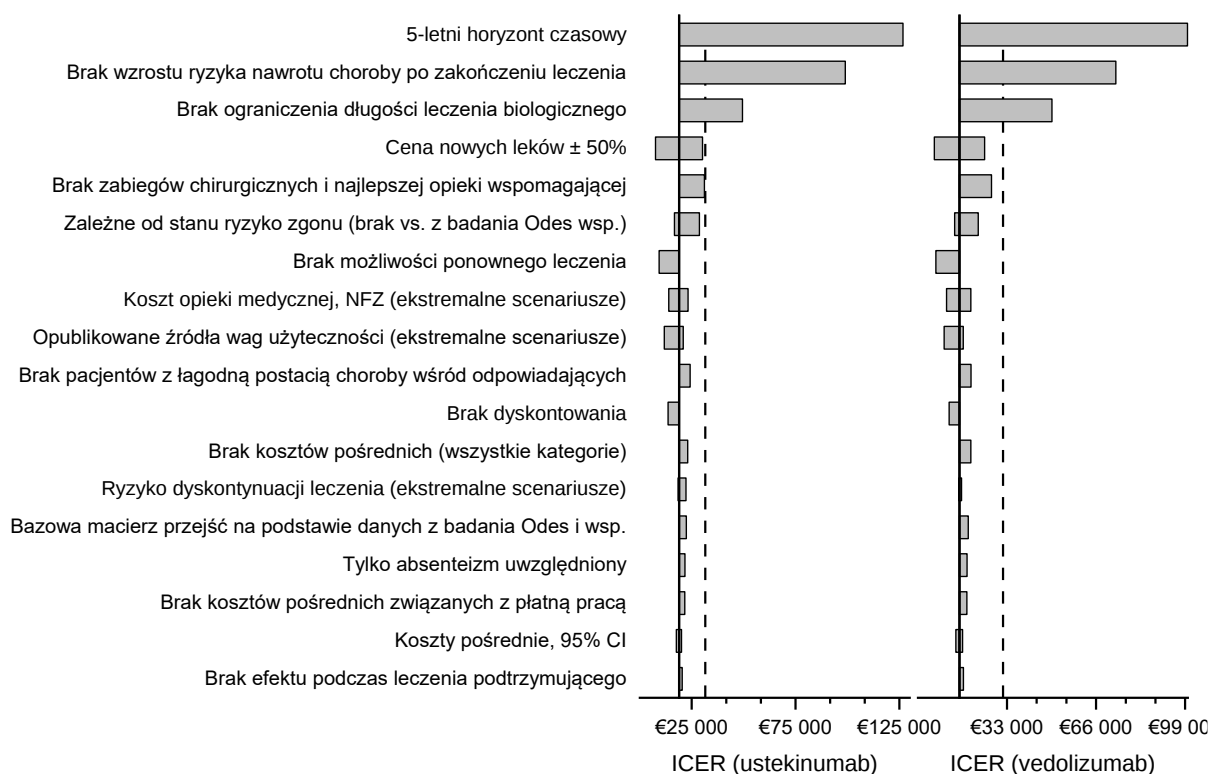


Rysunek 7. Mapy prawdopodobieństwa inkrementalnej korzyści netto (inkrementalna korzyść kliniczna netto wyższa od 0 wskazuje na opłacalność danej sekwencji względem *status quo*). Porównanie sekwencji z ustekinumabem względem *status quo* (A) i sekwencji z vedolizumabem względem *status quo* (B). Ciągłe czarne linie oznaczają średnie wartości inkrementalnej korzyści netto, a kropkowane linie – decyle tej wartości uzyskane w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Pominięcie możliwości ponownego leczenia, kosztów najlepszej opieki wspomagającej, kosztów zabiegu chirurgicznego oraz zmiana cen analizowanych leków, kosztów opieki zdrowotnej, wag użyteczności, kosztów pośrednich lub założeń dotyczących ryzyka zgonu spowodowały istotną zmianę wartości inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów, ale nie zmieniły wniosków względem analizy podstawowej. Analiza wrażliwości dla pozostałych

parametrów nie spowodowała zmiany wartości inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów o więcej niż $\pm 5\%$ (rysunek 8.).

Badanie zostało opublikowane w 2018 roku w czasopiśmie *PharmacoEconomics* [3].



Rysunek 8. Diagram tornado dla deterministycznej analizy wrażliwości. Przerwaną linią oznaczono próg opłacalności.

4. Dyskusja

Szczegółowa dyskusja wyników badań składających się na rozprawę zamieszczona została w poszczególnych manuskryptach [1-3].

W badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród 200 chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna z Polski [1] po raz pierwszy oszacowano wagi użyteczności i niektóre kategorie kosztów pośrednich wśród chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna z Polski. W przeglądzie systematycznym opublikowanym w sierpniu 2021 roku [140] zidentyfikowano tylko dwa badania oceniające koszt opieki nieformalnej wśród chorych na nieswoiste zapalenia jelit, przy czym badanie [1] było jedynym dotyczącym chorych na chorobę Leśniowskiego

-Crohna. Badanie ankietowe pozwoliło określić koszty bezpośrednie niemedyczne i koszty pośrednie wśród chorych z Polski (dane wejściowe modelu analizy ekonomicznej). Dodatkowo ustalono, że:

- chorzy na chorobę Leśniowskiego-Crohna w remisji generują istotnie niższe koszty opieki nieformalnej i pozostałych kategorii kosztu pośredniego niż chorzy z aktywną chorobą. Na tej podstawie zasadne jest uwzględnienie tych kategorii kosztu w analizie ekonomicznej dla leków indukujących lub podtrzymujących remisję choroby;
- chorzy na chorobę Leśniowskiego-Crohna w remisji cechują się wyższą wagą użyteczności niż chorzy z aktywną chorobą i na tej podstawie zasadne jest uwzględnienie różnicy w wagach użyteczności stanów klinicznych określających chorobę w remisji i aktywną chorobę;
- chorzy na chorobę Leśniowskiego-Crohna mogą cechować się niższą wagą użyteczności niż osoby z populacji generalnej Polski o takiej samej płci i w takim samym wieku [1].

Przeprowadzenie badania wśród chorych z Polski zaowocowało współpracą autorów z Europejską Federacją Stowarzyszeń Chorych na Chorobę Leśniowskiego-Crohna i Wrzodziejące Zapalenie Jelita Cienkiego (ang. *European Federation of Crohn's & Ulcerative Colitis Associations*) przy przeprowadzeniu międzynarodowego badania¹.

W analizie bazy danych NFZ [2] ustalono koszty bezpośrednie medyczne wśród pacjentów leczonych lekami biologicznymi w Polsce (dane wejściowe modelu analizy ekonomicznej). Wykazano, że konsekwencjami leczenia biologicznego w praktyce klinicznej w Polsce jest redukcja: częstotliwości występowania

¹ Manuskrypty opisujące wyniki tego badania („*Indirect costs of inflammatory bowel diseases: a comparison of patient-reported outcomes across 12 European countries*”, „*Out-of-pocket expenses of patients with inflammatory bowel diseases: a comparison of patient-reported outcomes across 12 European countries*”) zostały wysłane do oceny przez redakcje czasopism naukowych.

zabiegów chirurgicznych, częstotliwości występowania innych hospitalizacji z powodu choroby, zużycia antybiotyków oraz zużycia glikokortykoidów. Ustalono, że zmniejszenie wykorzystania ww. zasobów medycznych zależy od sumarycznego okresu ekspozycji na leki biologiczne, co sugeruje, że sztywne ograniczenie czasu terapii może być nieodpowiednie do uzyskania długotrwałych efektów leczenia biologicznego choroby Leśniowskiego-Crohna. Niemniej jednak teza ta wymaga dalszych badań. Wyniki badania [2] stanowią ważny argument w trwającej debacie na temat wyników zdrowotnych leczenia biologicznego i indukowanych leczeniem biologicznym zmian schematu postępowania z chorym w praktyce klinicznej (por. rozdział 1.4.1.). Wnioski z badania [2] potwierdzono w opublikowanych w 2021 roku przeglądach systematycznych badań kohortowych [141,142]. Autorzy przeglądów wykazali spadek częstości przeprowadzenia zabiegów chirurgicznych i hospitalizacji wśród chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna w nowszych badaniach (np. po 2000 roku) i zasugerowali wczesne wykrycie choroby oraz dostępność bardziej skutecznego leczenia (w tym leczenia biologicznego) jako przyczyny tej obserwacji. Proponowane wyjaśnienie rozbieżności we wnioskach pomiędzy badaniami populacyjnymi (brak redukcji liczby zabiegów chirurgicznych w danym regionie po wprowadzeniu leków biologicznych) a wynikami badania [2] świadczącymi o zmniejszeniu ryzyka zabiegu chirurgicznego po zastosowaniu leków biologicznych zostało częściowo potwierdzone przez wyniki badania populacyjnego z Portugalii [143]. W ramach tego badania wykazano, że zwiększenie liczby ponownych zabiegów chirurgicznych wśród chorych na nieswoiste zapalenia jelit (w tym chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna) jest spowodowane zwiększeniem liczby diagnozowanych pacjentów. Po korekcie o wskaźniki chorobowości zaobserwowano istotny spadek częstości ponownych zabiegów chirurgicznych w przeliczeniu na chorego.

Wyniki badań [1,2] pozwoliły określić dane wejściowe modelu ekonomicznego oraz uzasadnić założenia dotyczące kosztów i jakości życia pacjentów

uwzględnionych w modelu (np. niższy koszt opieki medycznej wśród pacjentów stosujących leki biologiczne, zależne od stopnia aktywności choroby koszty pośrednie). W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie ustekinumabu lub wedolizumabu po niepowodzeniu terapii antagonistami TNF α jest bardziej skuteczne, droższe, ale opłacalne w warunkach polskich względem schematu leczenia nieuwzględniającego tych leków. Najwyższy wpływ na wnioski miały parametry i założenia określające stopień zastępowania ustekinumabem lub wedolizumabem antagonisty TNF α w drugiej linii leczenia i ryzyko pogorszenia choroby po zakończeniu stosowania leków biologicznych [3].

Zidentyfikowano trzy analizy ekonomiczne stosowania ustekinumabu lub wedolizumabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna przeprowadzone po publikacji badania [3]: jedną dla ustekinumabu [144], jedną dla wedolizumabu i ustekinumabu [145] oraz jedną dla wedolizumabu [146]. Analiza ekonomiczna przeprowadzona przez Aliyev i wsp. dotyczyła innego wskazania (stosowania ustekinumabu w pierwszej linii leczenia biologicznego) [144]. Hansson-Hedblom i wsp. [145] wykazali, że stosowanie ustekinumabu po niepowodzeniu leczenia antagonistą TNF α jest bardziej skuteczne (dodatkowe 0,133 QALY) i droższe (o €4023), ale opłacalne względem stosowania wedolizumabu w warunkach szwedzkich. ICER uzyskany przez autorów badania [145] (€30 282 za dodatkowy QALY) był niższy od progu opłacalności wynoszącego €63 000. W ramach naszej analizy nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy ustekinumabem a wedolizumabem (por. rozdział 3.3.). Za odmienne wyniki prawdopodobnie odpowiadają różne założenia dotyczące parametrów określających skuteczność kliniczną obydwu leków. Hansson-Hedblom i wsp. [145], podobnie jak producent leku ustekinumabu [114], uwzględnili skuteczność do 6. tygodnia obserwacji badań klinicznych, podczas gdy nasza analiza uwzględniała najdłuższy raportowany okres indukcji w badaniach klinicznych w celu odzwierciedlenia praktyki klinicznej stosowania tych leków.

Zhou i wsp. [146] wykazali, że stosowanie wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia antagonistą TNF α jest bardziej skuteczne (dodatkowe 0,58 QALY) i tańsze od konwencjonalnego leczenia w warunkach chińskich. Dodatkowy efekt kliniczny wedolizumabu uzyskany w naszej analizie był niższy (dodatkowe 0,364 QALY) od wyników badania Zhou i wsp., co prawdopodobnie było konsekwencją struktury naszego modelu zakładającej, że przejmowaną terapią było zarówno konwencjonalne leczenie (schemat trzeciej linii leczenia) jak i adalimumab w drugiej linii leczenia. W analizie z Chin [146] uwzględniono także bardziej korzystne wagi użyteczności (np. waga użyteczności stanu braku odpowiedzi była prawie o połowę niższa od wagi użyteczności stanu remisji klinicznej, podczas gdy w naszym badaniu różnica ta nie przekracza 20%) i niższe koszty leczenia biologicznego w odniesieniu do naszej analizy [3].

Żadna z opublikowanych analiz ekonomicznych [144-146] nie uwzględniała sekwencji leczenia biologicznego, możliwości ponownego leczenia tym samym lekiem w przypadku nawrotu choroby, stosowania leku biologicznego do końca etapu indukcji nawet przy braku odpowiedzi oraz wyższego ryzyka nawrotu choroby po zakończeniu leczenia biologicznego. Przeprowadzone w ramach analizy ekonomicznej [3] modelowanie pozwoliło w zadowalający sposób odzwierciedlić szlak leczenia oraz przebieg choroby Leśniowskiego-Crohna w praktyce klinicznej. Niemniej jednak kilka aspektów związanych z modelowaniem przebiegu leczenia chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna wymaga dalszych badań, w tym:

- intensyfikacja dawki leków biologicznych w miejsce zmiany leku [113,114,147];
- odmienny przebieg choroby wśród pacjentów po zabiegach chirurgicznych [113,114];

- zmiana skuteczności leków biologicznych przy uwzględnieniu monitorowania poziomu terapeutycznego tych leków, jeżeli stosowane w danych warunkach [148].

Analiza ekonomiczna może zostać wykorzystana przy tworzeniu lub aktualizacji wytycznych przeprowadzenia leczenia biologicznego choroby Leśniowskiego-Crohna. Wyniki badania ankietowego oraz analizy bazy danych NFZ mogą stanowić argumenty przy ustalaniu priorytetów zdrowotnych, a także określaniu zakresu leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych w Polsce.

Analiza ekonomiczna nie może bezpośrednio zapewnić finansowania wedolizumabu i ustekinumabu ze środków publicznych w Polsce, gdyż procedury ubiegania się o refundację uwzględniają złożenie odrębnej analizy ekonomicznej do Ministra Zdrowia i następnie jej ocenę przez AOTMiT. Niemniej jednak wyniki analizy ekonomicznej dostarczają istotnych informacji zarówno dla podmiotów ubiegających się o refundację jak i analityków AOTMiT.

5. Wnioski

Wyniki badania ankietowego wśród 200 chorych z Polski [1] oraz badania zużycia zasobów medycznych przez 1393 pacjentów stosujących leki biologiczne w Polsce [2] pozwoliły określić dane wejściowe analizy ekonomicznej (wagi użyteczności, koszty bezpośrednie niemedyczne, koszty pośrednie, koszty bezpośrednie medyczne) oraz umożliwiły potwierdzenie niektórych założeń przyjmowanych w ramach analizy ekonomicznej, w tym przede wszystkim zasadność uwzględnienia różnicy w kosztach bezpośrednich i pośrednich między stanami klinicznymi modelu.

Przeprowadzone w ramach analizy ekonomicznej [3] modelowanie pozwoliło w wiarygodny sposób odzwierciedlić szlak leczenia oraz przebieg choroby Leśniowskiego-Crohna w praktyce klinicznej. Wyniki analizy ekonomicznej sugerowały, że stosowanie ustekinumabu lub wedolizumabu po niepowodzeniu

terapii antagonistami TNF α jest opłacalne w warunkach polskich. Zastąpienie ustekinumabem lub wedolizumabem antagonisty TNF α w drugiej linii leczenia i przebieg choroby po zakończeniu stosowania leków biologicznych były najważniejszymi aspektami wpływającymi na wnioski [3].

Wykaz rozwiązanych problemów badawczych zamieszczono poniżej.

Tabela 5. Wykaz potwierdzonych hipotez badawczych odnoszących się do problemów rozprawy doktorskiej (por. tabela 2).

Nr	Pytanie badawcze	Potwierdzona hipoteza badawcza	Stan wiedzy przed badaniami (por. rozdział 1.)
G	Czy stosowanie wedolizumabu lub ustekinumabu po niepowodzeniu leczenia antagonistą TNF α w ramach istniejącej praktyki leczenia biologicznego choroby Leśniowskiego-Crohna będzie opłacalne w Polsce?	Stosowanie ustekinumabu lub wedolizumabu po niepowodzeniu terapii antagonistami TNF α wydaje się opłacalne w warunkach polskich [3].	Brak oceny opłacalności stosowania tych leków w warunkach polskich, w tym również wśród chorych o najwyższych potrzebach klinicznych (opornych lub tracących odpowiedź na leczenie antagonistami TNF α)
A1.	Czy koszty pośrednie różnią się istotnie pomiędzy Polakami z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna a Polakami z chorobą w remisji?	Ustalono, że koszty pośrednie wśród chorych z aktywną chorobą są istotnie wyższe od kosztów pośrednich chorych z chorobą w remisji [1].	Brak takiej oceny wśród pacjentów z Polski; nieliczne doniesienia z innych krajów, które jednak skupiały się wyłącznie na niektórych kategoriach kosztu pośredniego (brak takich danych w przypadku opieki nieformalnej)
A2.	Czy zasadne jest uwzględnienie w analizie ekonomicznej leków biologicznych kosztów opieki nieformalnej i innych kategorii kosztu pośredniego choroby Leśniowskiego-Crohna?	Tak, wykazano korelację pomiędzy wysokością kosztów pośrednich a stopniem aktywności choroby. Nie badano związku przyczynowego między tymi aspektami [1].	Brak jednoznacznych dowodów pod postacią oceny związku przyczynowego lub istotnej korelacji pomiędzy kosztami pośrednimi a stopniem zaawansowania lub aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
A3.	Jakie są wagi użyteczności chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna z Polski?	W ramach badania [1] określono wagi użyteczności (indeksy EQ-5D) chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna z Polski, ogółem i w zależności od stopnia aktywności choroby.	Brak danych wśród pacjentów z Polski; dostępne dane z innych krajów lub międzynarodowych badań klinicznych
A4.	Czy wagi użyteczności są istotnie różne wśród chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna w remisji i chorych z aktywną chorobą?	Ustalono, że wagi użyteczności wśród chorych z aktywną chorobą są istotnie wyższe wagi użyteczności chorych z chorobą w remisji [1].	Brak jednoznacznych dowodów pod postacią oceny związku przyczynowego lub istotnej korelacji pomiędzy wagami użyteczności a stopniem zaawansowania lub aktywności

Nr	Pytanie badawcze	Potwierdzona hipoteza badawcza	Stan wiedzy przed badaniami (por. rozdział 1.)
			choroby Leśniowskiego-Crohna w Polsce; nieliczne doniesienia z innych krajów
A5.	Czy stosowanie leków biologicznych wśród dorosłych chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna związane jest w Polsce ze zmianą zużycia zasobów medycznych związanych z pogorszeniem stanu zdrowia chorych lub wystąpieniem powikłań choroby (zabiegi chirurgiczne, hospitalizacje z innych powodów, opakowania antybiotyków, opakowania glikokortykoidów)?	W ramach badania [2] ustalono, że zużycie tych zasobów medycznych w okresie po pierwszym zastosowaniu leku biologicznego zostało zredukowane w odniesieniu do okresu przed leczeniem biologicznym.	Brak danych dotyczących Polski, cechującej się rygorystycznym nadzorem nad stosowaniem leków biologicznych; sprzeczne doniesienia z innych krajów
A6.	Jakie koszty bezpośrednie medyczne generują pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna stosujący leki biologiczne w Polsce?	W ramach badania [2] określono obserwowane w praktyce klinicznej bezpośrednie koszty medyczne wśród pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, ogółem oraz w zależności od stopnia ekspozycji na leki biologiczne (dane prezentowane w publikacji [3]).	Brak szczegółowych danych dotyczących pacjentów z Polski
A7.	Czy w analizie ekonomicznej leków biologicznych zasadne jest uwzględnienie redukcji kosztu opieki standardowej nad chorymi na chorobę Leśniowskiego-Crohna?	Tak, w ramach badania [2] potwierdzono istotny wpływ leczenia biologicznego na zużycie podstawowych zasobów medycznych (zabiegów chirurgicznych, hospitalizacji, konsultacji z lekarzem, opakowań sterydów, opakowań antybiotyków)	Brak danych dotyczących pacjentów z Polski; dostępne dane z innych krajów (sprzeczne doniesienia) lub międzynarodowych badań klinicznych
A8.	Czy stosowanie wedolizumabu lub ustekinumabu po niepowodzeniu leczenia	Wyniki badania [3] sugerują, że stosowanie ustekinumabu lub wedolizumabu po	Brak oceny opłacalności stosowania tych leków w warunkach polskich, w tym również

Nr	Pytanie badawcze	Potwierdzona hipoteza badawcza	Stan wiedzy przed badaniami (por. rozdział 1.)
	antagonistą TNF α wśród chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna związane będzie z wyższą liczbą lat życia skorygowanych o jakość i inkrementalnym współczynnikiem użyteczności kosztów poniżej progu opłacalności w odniesieniu do istniejącej praktyki klinicznej i przy uwzględnieniu odpowiedzi na pytania szczegółowe A1-A7?	niepowodzeniu terapii antagonistami TNF α jest bardziej skuteczne (tj. związane z wyższą liczbą QALY), droższe, ale opłacalne w warunkach polskich.	wśród chorych o najwyższych potrzebach klinicznych (opornych lub tracących odpowiedź na leczenie antagonistami TNF α); nieliczne doniesienia z innych krajów.
A9.	Jakie założenia lub parametry modelowania mają najwyższy wpływ na wyniki i wnioski analizy zdefiniowanej w pytaniu A8?	Długość horyzontu czasowego analizy, zastąpienie antagonisty TNF α w 2. linii leczenia i przebieg choroby po zakończeniu stosowania leków biologicznych w najwyższym stopniu wpływały na wyniki i wnioski. Istotny wpływ na wartość inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów zaobserwowano także dla parametrów określających: koszty pośrednie, koszty opieki medycznej, ceny leków i ryzyko zgonu [3].	Brak danych dotyczących warunków polskich; nieliczne doniesienia z innych krajów
B1.	Czy wagi użyteczności chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna różnią się od wag użyteczności osób z populacji generalnej Polski?	Wagi użyteczności uczestników badania [1] były znamienne niższe od wartości referencyjnych dotyczących osób z populacji generalnej Polski dopasowanych pod względem wieku i płci.	Brak takiej oceny wśród chorych z Polski
B2.	Czy istnieją przesłanki świadczące, że leczenie biologiczne długotrwale modyfikuje schematy postępowania medycznego z	Wyniki badania [2] sugerują, że stosowanie leków biologicznych może wiązać się z długoterminowymi korzyściami klinicznymi i ekonomicznymi. Wydaje się, że uzyskanie	Sprzeczne informacje z innych krajów; brak danych dotyczących chorych z Polski.

5. Wnioski

Nr	Pytanie badawcze	Potwierdzona hipoteza badawcza	Stan wiedzy przed badaniami (por. rozdział 1.)
	chorym na chorobę Leśniowskiego-Crohna, również po zakończeniu tego leczenia?	trwałych efektów wymaga dłuższego podawania leków biologicznych.	
B3.	Czy uwzględnienie kosztów pośrednich choroby ma wpływ na wnioski z analizy ekonomicznej?	Uwzględnienie kosztów pośrednich miało istotny na wyniki analizy ekonomicznej; pominięcie tych kosztów nie zmieniło jednak wniosków z analizy [3].	Brak szczegółowej oceny uwzględniającej wszystkie najważniejsze kategorie kosztu pośredniego wśród chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna

Piśmiennictwo

1. Holko P, Kawalec P, Mossakowska M, Pilc A. Health-Related Quality of Life Impairment and Indirect Cost of Crohn's Disease: A Self-Report Study in Poland. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168586.
2. Holko P, Kawalec P, Pilc A. Impact of Biologic Treatment of Crohn's Disease on the Rate of Surgeries and Other Healthcare Resources: An Analysis of a Nationwide Database From Poland. *Front Pharmacol*. 2018;9:621.
3. Holko P, Kawalec P, Pilc A. Cost-Effectiveness Analysis of Crohn's Disease Treatment with Vedolizumab and Ustekinumab After Failure of Tumor Necrosis Factor- α Antagonist. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(7):853-865.
4. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
5. Berger ML, Bingefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW. Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. ISPOR, Lawrenceville, NJ, 2003.
6. Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. *J Clin Epidemiol*. 1999; 52(6): 517-22.
7. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016 roku. Dostępne na: www.aotmit.gov.pl (grudzień 2021 roku).
8. 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.).
9. Hermanowski Tomasz (red.). Szacowanie kosztów społecznych choroby i wpływu stanu zdrowia na aktywność zawodową i wydajność prac. Wolters Kluwer, Warszawa 2013.
10. Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013; 31(7): 537-49.
11. Krol M, Papenburg J, van Exel J. Does including informal care in economic evaluations matter? A systematic review of inclusion and impact of informal care in cost-effectiveness studies. *Pharmacoeconomics*. 2015; 33: 123-35.
12. Koopmanschap MA, van Exel JN, van den Berg B, Brouwer WB. An overview of methods and applications to value informal care in economic evaluations of healthcare. *Pharmacoeconomics*. 2008; 26: 269-80.
13. Zhang W, Bansback N, Anis AH. Measuring and valuing productivity loss due to poor health: A critical review. *Soc Sci Med*. 2011; 72: 185-92.
14. Cummings JR, Keshav S, Travis SP. Medical management of Crohn's disease. *BMJ*. 2008; 336(7652): 1062-6.
15. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12(4): 205-17.
16. Uniken Venema WT, Voskuil MD, Dijkstra G, Weersma RK, Festen EA. The genetic background of inflammatory bowel disease: from correlation to causality. *J Pathol*. 2017;241(2):146-158.
17. de Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:13–27.

18. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:585–95.
19. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012; 380(9853): 1590-605.
20. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012; 142(1):46-54.
21. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018; 390(10114):2769-2778.
22. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL; ECCO -EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013; 7(4): 322-37.
23. Holko P, Kawalec P, Stawowczyk E. Prevalence and drug treatment practice of inflammatory bowel diseases in Poland in the years 2012–2014 – an analysis of nationwide databases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(4):456-64.
24. Gordon JP, McEwan PC, Maguire A, Sugrue DM, Puelles J. Characterizing unmet medical need and the potential role of new biologic treatment options in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a systematic review and clinician surveys. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 27(7): 804-12.
25. Bounthavong M, Li M, Watanabe JH. An evaluation of health care expenditures in Crohn's disease using the United States Medical Expenditure Panel Survey from 2003 to 2013. *Res Social Adm Pharm*. 2017;13(3):530-538.
26. Odes S, Vardi H, Friger M, Wolters F, Russel MG, et al. Cost analysis and cost determinants in a European inflammatory bowel disease inception cohort with 10 years of follow-up evaluation. *Gastroenterology*. 2006; 131(3): 719-28.
27. Odes S. How expensive is inflammatory bowel disease? A critical analysis. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(43): 6641-7.
28. van der Valk ME, Mangen MJ, Severs M, van der Have M, Dijkstra G, et al. Evolution of Costs of Inflammatory Bowel Disease over Two Years of Follow-Up. *PLoS One*. 2016;11(4):e0142481.
29. van der Valk ME, Mangen MJ, Leenders M, Dijkstra G, van Bodegraven AA, et al. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNF α therapy: results from the COIN study. *Gut*. 2014; 63(1): 72-9.
30. Miyazaki C, Katsumasa N, Huang KC, Liu YF. Evaluation of economic burden with biologic treatments in Crohn's disease patients: A mirror image study using an insurance database in Japan. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254807.
31. Büsch K, da Silva SA, Holton M, Rabacow FM, Khalili H, et al. Sick leave and disability pension in inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Crohns Colitis*. 2014; 8: 1362-77.
32. Kawalec P, Malinowski KP. Indirect health costs in ulcerative colitis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015; 15: 253-66.
33. Juan J, Estiarte R, Colome E, Artés M, Jiménez FJ, et al. Burden of illness of Crohn's disease in Spain. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 853–61.

34. Stark R, König HH, Leidl R. Costs of inflammatory bowel disease in Germany. *Pharmacoeconomics* 2006; 24: 797–814.
35. Petryszyn P, Dudkowiak R, Witczak I, Paradowski L. PGI27 Resource use and cost determinants for patients with Crohn's disease in a Polish tertiary hospital. *Value Health*. 2012; 15(4): A140.
36. Meder A, Świątkowski M, Meder G, Koza J, Szamocka M. Koszty leczenia grupy chorych z nieswoistą chorobą zapalną jelit w trakcie ostrego rzutu choroby i dalszej rocznej obserwacji. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2011;6(1): 36-44.
37. Pytrus T. Bezpośrednie koszty leczenia ambulatoryjnego dzieci z nieswoistymi zapaleniami jelit. *Pediatrica Współczesna Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2011; 13(2): 97-101.
38. Central and Eastern European Society of Technology Assessment in Health Care (CEESTAHC). Przewlekłe choroby zapalne mediowane immunologicznie — ocena kosztów pośrednich w Polsce. Kraków, styczeń 2014. Dostępny na: <http://ceestahc.org/>.
39. Władysiuk M., Bebrysz M., Fedyna M., Haldas M., Rutkowski J. Work productivity loss due to rheumatoid arthritis (RA), crohn's disease (CD) and psoriasis (PS) in Poland. *Value Health*. 2014; 17: A382-A383.
40. Dubé PE, Punit S, Polk DB. Redeeming an old foe: protective as well as pathophysiological roles for tumor necrosis factor in inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015; 308(3): G161-70.
41. Charakterystyki produktów leczniczych Humira, Remicade, Entyvio, Stelara. Dostępne na www.ema.europa.eu (grudzień 2021 roku).
42. Dulai PS, Singh S, Jiang X, Peerani F, Narula N, et al. The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate-Severe Crohn's Disease: Results From the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111(8):1147-55.
43. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946-1960.
44. Sokol H, Seksik P, Cosnes J. Complications and surgery in the inflammatory bowel diseases biological era. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014; 30: 378-84.
45. Annese V, Duricova D, Gower-Rousseau C, Jess T, Langholz E. Impact of New Treatments on Hospitalisation, Surgery, Infection, and Mortality in IBD: a Focus Paper by the Epidemiology Committee of ECCO. *J Crohns Colitis*. 2016; 10: 216-25.
46. Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(1):3-13.
47. Bewtra M, Su C, Lewis JD. Trends in hospitalization rates for inflammatory bowel disease in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 597–601.
48. Jeurig SF, van den Heuvel TR, Liu LY, Zeegers MP, Hameeteman WH, Romberg-Camps MJ, et al. Improvements in the Long-Term Outcome of Crohn's Disease Over the Past Two Decades and the Relation to Changes in Medical Management: Results from the Population-Based IBDL Cohort. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):325-336.

49. Ma C, Moran GW, Benchimol EI, Targownik LE, Heitman SJ, et al. Surgical Rates for Crohn's Disease are Decreasing: A Population-Based Time Trend Analysis and Validation Study. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112(12):1840-1848.
50. Ahmad A, Lavery AA, Alexakis C, et al. Changing nationwide trends in endoscopic, medical and surgical admissions for inflammatory bowel disease: 2003-2013. *BMJ Open Gastroenterol.* 2018;5(1):e000191.
51. Vegh Z, Burisch J, Pedersen N, Kaimakliotis I, Duricova D, Bortlik M, et al. Treatment Steps, Surgery, and Hospitalization Rates During the First Year of Follow-up in Patients with Inflammatory Bowel Diseases from the 2011 ECCO-Epicom Inception Cohort. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 747–753.
52. Cohen BL, Sachar DB. Update on anti-tumor necrosis factor agents and other new drugs for inflammatory bowel disease. *BMJ.* 2017;357:j2505.
53. Nguyen GC, Tuskey A, Dassopoulos T, Harris ML, Brant SR. Rising hospitalization rates for inflammatory bowel disease in the United States between 1998 and 2004. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1529–35.
54. Lazarev M, Ullman T, Schraut WH, Kip KE, Saul M, Regueiro M. Small bowel resection rates in Crohn's disease and the indication for surgery over time: experience from a large tertiary care center. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:830–835.
55. Frolkis AD, Dykeman J, Negron ME, Debruyne J, Jette N, Fiest KM, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and metaanalysis of population-based studies. *Gastroenterology* 2013; 145: 996–1006.
56. Vester-Andersen MK, Prosberg MV, Jess T, Andersson M, Bengtsson BG, Blixt T, et al. Disease course and surgery rates in inflammatory bowel disease: a population-based, 7-year follow-up study in the era of immunomodulating therapy. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109: 705-14.
57. Jeuring SFG, Biemans VBC, van den Heuvel TRA, Zeegers MP, Hameeteman WH, Romberg-Camps MJL, Oostenbrug LE, Masclee AAM, Jonkers DMAE, Pierik MJ. Corticosteroid Sparing in Inflammatory Bowel Disease is More Often Achieved in the Immunomodulator and Biological Era-Results from the Dutch Population-Based IBDL Cohort. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(3):384-95.
58. Lewis JD, Scott FI, Brensinger CM, Roy JA, Osterman MT, Mamtani R, Bewtra M, Chen L, Yun H, Xie F, Curtis JR. Increased Mortality Rates With Prolonged Corticosteroid Therapy When Compared With Antitumor Necrosis Factor- α -Directed Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113(3):405-13.
59. D'Haens G, Reinisch W, Colombel JF, et al. Five-year Safety Data From ENCORE, a European Observational Safety Registry for Adults With Crohn's Disease Treated With Infliximab [Remicade®] or Conventional Therapy. *J Crohns Colitis.* 2017;11(6):680-9.
60. Chan HC, Ng SC. Emerging biologics in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2017;52(2):141-50.
61. Qiu Y, Chen BL, Mao R, Zhang SH, He Y, Zeng ZR, et al. Systematic review with meta-analysis: loss of response and requirement of anti-TNF α dose intensification in Crohn's disease. *J Gastroenterol.* 2017; 52(5):535-554.
62. Danese S, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Positioning Ustekinumab in Crohn's Disease: From Clinical Evidence to Clinical Practice. *J Crohns Colitis.* 2017; 11(10):1258-1266.

63. Hindryckx P, Vande Casteele N, Novak G, Khanna R, D'Haens G, Sandborn WJ, et al. The expanding therapeutic armamentarium for inflammatory bowel disease: how to choose the right drug(s) for our patients? *J Crohns Colitis*. 2018; 12(1):105-119.
64. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013; 369(8):711-21.
65. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014;147(3):618-627.
66. Entyvio (Vedolizumab) [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK424368/>.
67. Center for Drug Evaluation and Research. Statistical Review and Evaluation for CD [Internet]. May 19, 2014. Available from <http://www.fda.gov/>.
68. Moćko P, Kawalec P, Smela-Lipińska B, Pilc A. Effectiveness and safety of vedolizumab for treatment of Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2016;12(5):1088-1096.
69. Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, Lukas M, Xu J, James A, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease in Patients Naïve to or Who Have Failed Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(1):97-106.
70. Vermeire S, Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11(4):412-424.
71. Amiot A, Grimaud JC, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, et al. Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(11):1593-1601.
72. Amiot A, Serrero M, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, et al. One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(3):310-321.
73. Eriksson C, Marsal J, Bergemalm D, Vigren L, Björk J, Eberhardson M, et al. Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: a national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). *Scand J Gastroenterol*. 2017; 52(6-7):722-729.
74. Vivio EE, Kanuri N, Gilbertsen JJ, Monroe K, Dey N, Chen CH, et al. Vedolizumab Effectiveness and Safety Over the First Year of Use in an IBD Clinical Practice. *J Crohns Colitis*. 2016;10(4):402-9.
75. Shelton E, Allegretti JR, Stevens B, Lucci M, Khalili H, Nguyen DD, et al. Efficacy of Vedolizumab as Induction Therapy in Refractory IBD Patients: A Multicenter Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(12):2879-85.
76. Stallmach A, Langbein C, Atreya R, Bruns T, Dignass A, Ende K, et al. Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active inflammatory bowel disease – a prospective multicenter observational study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(11-12):1199-1212.
77. Kopylov U, Ron Y, Avni-Biron I, Koslowsky B, Waterman M, Daher S, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab for Induction of Remission in Inflammatory Bowel Disease-the Israeli Real-World Experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(3):404-408.

78. Allegretti JR, Barnes EL, Stevens B, Storm M, Ananthakrishnan A, Yajnik V, et al. Predictors of Clinical Response and Remission at 1 Year Among a Multicenter Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Vedolizumab. *Dig Dis Sci*. 2017;62(6):1590-1596.
79. Samaan MA, Pavlidis P, Johnston E, Warner B, Digby-Bell J, Koumoutsos I, et al. Vedolizumab: early experience and medium-term outcomes from two UK tertiary IBD centres. *Frontline Gastroenterol*. 2017;8(3):196-202.
80. Engel T, Ungar B, Yung DE, Ben-Horin S, Eliakim R, Kopylov U. Vedolizumab in IBD - lessons from real-world experience; a systematic review and pooled analysis. *J Crohns Colitis*. 2018; 12(2):245-257.
81. Baumgart DC, Bokemeyer B, Drabik A, Stallmach A, Schreiber S; Vedolizumab Germany Consortium. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice--a nationwide consecutive German cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(10):1090-102.
82. Barré A, Colombel JF, Ungaro R. Review article: predictors of response to vedolizumab and ustekinumab in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):896-905.
83. Bye WA, Jairath V, Travis SPL. Systematic review: the safety of vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(1):3-15.
84. Tadbiri S, Peyrin-Biroulet L, Serrero M, et al. Impact of vedolizumab therapy on extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a multicentre cohort study nested in the OBSERV-IBD cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(4):485-493.
85. Kawalec P, Moćko P, Malinowska-Lipien I, Brzostek T. Efficacy and safety of ustekinumab in the induction therapy of TNF- α -refractory Crohn's disease patients: a systematic review and meta-analysis. *J Comp Eff Res*. 2017; 6(7):601-612.
86. Harris KA, Horst S, Gadani A, Nohl A, Annis K, Duley C, et al. Patients with Refractory Crohn's Disease Successfully Treated with Ustekinumab. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(2):397-401.
87. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, Flourie B, Brixi H, Bourrier A, et al. Subcutaneous Ustekinumab Provides Clinical Benefit for Two-Thirds of Patients With Crohn's Disease Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(2):242-50.
88. Kopylov U, Afif W, Cohen A, Bitton A, Wild G, Bessissow T, et al. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease--the McGill experience. *J Crohns Colitis*. 2014;8(11):1516-22.
89. Khorrami S, Ginard D, Marín-Jiménez I, Chaparro M, Sierra M, Aguas M, et al. Ustekinumab for the Treatment of Refractory Crohn's Disease: The Spanish Experience in a Large Multicentre Open-label Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(7):1662-9.
90. Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, Dieleman LA, Devlin SM, Stern N, et al. Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: real world experience from a multicentre cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(9):1232-1243.
91. Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, Dieleman LA, Devlin SM, Stern N, et al. Long-term Maintenance of Clinical, Endoscopic, and Radiographic Response to Ustekinumab in Moderate-to-Severe Crohn's Disease: Real-world Experience from a Multicenter Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(5):833-839.

92. Macaluso FS, Maida M, Ventimiglia M, Cottone M, Orlando A. Effectiveness and safety of Ustekinumab for the treatment of Crohn's disease in real-life experiences: a meta-analysis of observational studies. *Expert Opin Biol Ther.* 2020;20(2):193-203.
93. Honap S, Meade S, Ibraheim H, Irving PM, Jones MP, Samaan MA. Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2021. DOI: 10.1007/s10620-021-06932-4.
94. Greenup AJ, Rosenfeld G, Bressler B. Ustekinumab use in Crohn's disease: a Canadian tertiary care centre experience. *Scand J Gastroenterol.* 2017; 52(12):1354-1359.
95. Engel T, Kopylov U. Ustekinumab in Crohn's disease: evidence to date and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis.* 2016;7(4):208-14.
96. Armuzzi A, Ardizzone S, Biancone L, et al. Ustekinumab in the management of Crohn's disease: Expert opinion. *Dig Liver Dis.* 2018; DOI: 10.1016/j.dld.2018.02.017.
97. Guillo L, D'Amico F, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Ustekinumab for Extra-intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Literature Review. *J Crohns Colitis.* 2021;15(7):1236-1243.
98. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2018 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2017 r. poz. 129). Dostępne na: www.mz.gov.pl (grudzień 2021 roku).
99. Narodowy Fundusz Zdrowia. Rozporządzenia Prezesa. Dostępne na: www.nfz.gov.pl (grudzień 2021 roku).
100. Péntek M, Lakatos PL, Oorsprong T, Gulácsi L, Pavlova M, Groot W, Rencz F, Brodszky V, Baji P, Crohn's Disease Research Group. Access to biologicals in Crohn's disease in ten European countries. *World J Gastroenterol.* 2017;23(34):6294-6305.
101. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenia. Dostępne na: www.aotmit.gov.pl (grudzień 2021 roku).
102. National Institute for Health and Care Excellence. Guidelines TA456 and TA352. Dostępne na: www.nice.org.uk (grudzień 2021 roku).
103. Huoponen S, Blom M. A Systematic Review of the Cost-Effectiveness of Biologics for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *PLoS One.* 2015; 10(12): e0145087.
104. Loftus E V, Johnson SJ, Yu AP, Wu EQ, Chao J, et al. Cost-effectiveness of adalimumab for the maintenance of remission in patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 21: 1302-9.
105. Bodger K, Kikuchi T, Hughes D. Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 30(3): 265-74.
106. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42(4): 391-405.
107. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(5):632-47.

108. Schneider Y, Saumoy M, Cohen-Mekelburg S, Steinlauf AF, Scherl EJ. The Cost-Effectiveness of Vedolizumab for Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Current Literature. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2016;12(10):617-621.
109. Pillai N, Dusheiko M, Burnand B, Pittet V. A systematic review of cost-effectiveness studies comparing conventional, biological and surgical interventions for inflammatory bowel disease. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185500.
110. Erim DO, Mahendraratnam N, Okafor PN, Wheeler SB. The Value of Vedolizumab as Rescue Therapy in Moderate-Severe Crohn's Disease Patients with Adalimumab Non-response in the USA. *J Crohns Colitis*. 2015; 9(8): 669-75.
111. Rencz F, Gulácsi L, Péntek M, Gecse KB, Dignass A, Halfvarson J, et al. Cost-utility of biological treatment sequences for luminal Crohn's disease in Europe. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017; 17(6):597-606.
112. Baji P, Gulácsi L, Péntek M, Brodszky V, Végh Z, Danese S, et al. Cost-effectiveness of biological treatment sequences for fistulising Crohn's disease across Europe. *United European Gastroenterology Journal*. 2018;6(2):310-321.
113. Rafia R, Scope A, Harnan S, Stevens JW, Stevenson M, Lobo A. Vedolizumab for Treating Moderately to Severely Active Crohn's Disease After Prior Therapy: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2016; 34(12):1241-1253.
114. Hodgson R, Walton M, Biswas M, Mebrahtu T, Woolacott N. Ustekinumab for Treating Moderately to Severely Active Crohn's Disease after Prior Therapy: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2018; 36(4):387-398.
115. Casanova MJ, Chaparro M, García-Sánchez V, Nantes O, Leo E, Rojas-Feria M, et al. Evolution After Anti-TNF Discontinuation in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Long-Term Follow-Up Study. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):120-131.
116. Dohos D, Hanák L, Szakács Z, Kiss S, Párnitzky A, Erőss B, Pázmány P, Hegyi P, Sarlós P. Systematic review with meta-analysis: the effects of immunomodulator or biological withdrawal from mono- or combination therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(2):220-233.
117. Kennedy NA, Warner B, Johnston EL, Flanders L, Hendy P, Ding NS, et al. Relapse after withdrawal from anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease: an observational study, plus systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43(8):910-923.
118. Malinowski KP, Kawalec P. Health utility of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016; 16(4):441-53.
119. Noyes K, Dick AW, Holloway RG. The implications of using US-specific EQ-5D preference weights for cost-effectiveness evaluation. *Med Decis Making*. 2007; 27: 327-34.
120. Bennebroek Evertsz' F, Hoeks CC, Nieuwkerk PT, Stokkers PC, Ponsioen CY, et al. Development of the patient Harvey Bradshaw index and a comparison with a clinician-based Harvey Bradshaw index assessment of Crohn's disease activity. *J Clin Gastroenterol*. 2013; 47: 850-6.
121. Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health*. 2010; 13:289-297.

122. Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2015; 125:18-26.
123. Costa J, Magro F, Caldeira D, Alarcão J, Sousa R, Vaz-Carneiro A. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19:2098-110.
124. Holko P. Comment on: "Forecasting Pharmaceutical Prices for Economic Evaluations When There is No Market: A Review". *Pharmacoeconomics Open.* 2017; 1(1):69-70.
125. Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Feagan BG, Nietert PJ, et al. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology.* 1999; 117(1): 49-57.
126. Odes S, Vardi H, Friger M, Esser D, Wolters F, Moum B, et al. Clinical and economic outcomes in a population-based European cohort of 948 ulcerative colitis and Crohn's disease patients by Markov analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31(7): 735-744.
127. Dretzke J, Edlin R, Round J, Connock M, Hulme C, Czczot J, et al. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. *Health Technol Assess* 2011;15(6):1-244.
128. Kassam Z, Belga S, Roifman I, Hirota S, Jijon H, Kaplan GG, et al. Inflammatory bowel disease cause specific mortality: a primer for clinicians. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20(12): 2483-2492.
129. Jess T, Frisch M, Simonsen J. Trends in overall and cause-specific mortality among patients with inflammatory bowel disease from 1982 to 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:43-48.
130. Jussila A, Virta LJ, Pukkala E, Färkkilä MA. Mortality and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide register study in Finland. *J Crohns Colitis.* 2014; 8(9): 1088-1096.
131. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology.* 2015;148(2):344-54.
132. Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(12):1349-62.
133. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2012;367(16):1519-28.
134. Hindryckx P, Zou GY, Feagan BG, Garg SK, Singh JA, Lobaton T, Singh S, Parker CE, et al. Biologic drugs for induction and maintenance of remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 8. Art. No.: CD012751. DOI: 10.1002/14651858.CD012751.
135. GUS. Trwanie życia w 2016 r. [Internet]. 28.07.2017. Dostępne na: <http://stat.gov.pl/> (grudzień 2021 roku).
136. Holko P, Kawalec P, Mossakowska M. Quality of life related to oral, subcutaneous, and intravenous biologic treatment of inflammatory bowel disease: a time trade-off study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(2):174-180.
137. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics.* 2013; 31(5): 361-367.

138. Vemer P, Corro Ramos I, van Voorn GA, Al MJ3, Feenstra TL. AdViSHE: A Validation-Assessment Tool of Health-Economic Models for Decision Makers and Model Users. *Pharmacoeconomics*. 2016; 34(4):349-361.
139. Ustawa z dnia 27 czerwca 2003 r. o rencie socjalnej (Dz. U. z 2013 r., poz. 982 z późn. zm.).
140. van Linschoten RCA, Visser E, Niehot CD, van der Woude CJ, Hazelzet JA, van Noord D, West RL. Systematic review: societal cost of illness of inflammatory bowel disease is increasing due to biologics and varies between continents. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(3):234-248.
141. Tsai L, Ma C, Dulai PS, Prokop LJ, Eisenstein S, Ramamoorthy SL, Feagan BG, Jairath V, Sandborn WJ, Singh S. Contemporary Risk of Surgery in Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Meta-Analysis of Population-Based Cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(10):2031-2045.e11.
142. Tsai L, Nguyen NH, Ma C, Prokop LJ, Sandborn WJ, Singh S. Systematic Review and Meta-Analysis: Risk of Hospitalization in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease in Population-Based Cohort Studies. *Dig Dis Sci*. 2021. DOI: 10.1007/s10620-021-07200-1.
143. Santiago M, Magro F, Correia L, Portela F, Ministro P, Lago P, Trindade E, Dias CC. Inflammatory Bowel Disease Reoperation Rate Has Decreased Over Time If Corrected by Prevalence. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020;11(9):e00227.
144. Aliyev ER, Hay JW, Hwang C. Cost-Effectiveness Comparison of Ustekinumab, Infliximab, or Adalimumab for the Treatment of Moderate-Severe Crohn's Disease in Biologic-Naïve Patients. *Pharmacotherapy*. 2019;39(2):118-128.
145. Hansson-Hedblom A, Almond C, Borgström F, Sly I, Enksson D, Troelsgaard Buchholt A, Karlsson L. Cost-effectiveness of ustekinumab in moderate to severe Crohn's disease in Sweden. *Cost Eff Resour Alloc*. 2018;16:28.
146. Zhou T, Sheng Y, Guan H. Cost-Effectiveness of Vedolizumab in the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn's Disease in China. *Adv Ther*. 2021;38(8):4233-4245.
147. Guberna L, Nyssen OP, Chaparro M, Gisbert JP. Frequency and Effectiveness of Empirical Anti-TNF Dose Intensification in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review with Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021;10(10):2132.
148. Yao J, Jiang X, You JHS. A Systematic Review on Cost-effectiveness Analyses of Therapeutic Drug Monitoring for Patients with Inflammatory Bowel Disease: From Immunosuppressive to Anti-TNF Therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(2):275-282.

Spis tabel

Tabela 1. Dane bibliograficzne artykułów składających się na rozprawę doktorską.	4
Tabela 2. Pytania badawcze pracy doktorskiej.	19
Tabela 3. Miesięczny koszt pośredni choroby Leśniowskiego-Crohna w zależności od aktywności choroby. Wartości w euro (1€ = 4,2624 PLN) w przeliczeniu na jednego respondenta.	33
Tabela 4. Wyniki analizy podstawowej. Koszty w euro (1€ = 4,27 PLN).	38
Tabela 5. Wykaz potwierdzonych hipotez badawczych odnoszących się do problemów rozprawy doktorskiej (por. tabela 2).	50

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat modelu ekonomicznego.	28
Rysunek 2. Wagi użyteczności uczestników badania oraz osób z populacji generalnej Polski [122].	34
Rysunek 3. Skorygowane (wyniki GLMM) i nieskorygowane różnice między okresem przed i po pierwszym zastosowaniu leku biologicznego w rocznej częstotliwości występowania zabiegów chirurgicznych (A), hospitalizacji z innych powodów (B) oraz roczne zużycie opakowań glikokortykoidów (C) i antybiotyków (D) w zależności od kwintyli okresu ekspozycji na leki biologiczne. Słupki błędów określają 95% przedział ufności wyników GLMM. * $0.05 > p \leq 0.01$; ** $0.01 > p \leq 0.001$; *** $p < 0.001$	36
Rysunek 4. Porównanie prognoz modelu z prawdopodobieństwem kontynuacji leczenia wśród 1393 pacjentów z praktyki klinicznej (infliksymab, 623 pacjentów; adalimumab, 587 pacjentów [2]). W praktyce klinicznej ostatnia dozwolona dawka leków biologicznych była podawana między 322. a 365. dniem leczenia.	37
Rysunek 5. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: wykres punktowy (A) oraz krzywe akceptowalności kosztowej użyteczności (B). Niebieskim kolorem oznaczono wyniki porównania sekwencji z ustekinumabem vs <i>status quo</i> ; czarnym kolorem oznaczono wyniki porównania sekwencji z wedolizumabem vs <i>status quo</i>	40
Rysunek 6. Inkrementalne współczynniki efektywności kosztowej (ICER) w zależności od pozycji ustekinumabu i wedolizumabu w sekwencji leków biologicznych, tj. 1) udziału najlepszej opieki podtrzymującej w ostatniej linii leczenia (trzecia linia dla nowej strategii; druga linia dla <i>status quo</i>); 2) leku stosowanego w 1. Linii leczenia biologicznego (infliksymab na panelach A i B; adalimumab na panelach C i D); oraz 3) udziału wedolizumabu (panele A i C) lub ustekinumabu (panele B i D) w drugiej linii leczenia biologicznego. Szare wypełnienie wskazuje na brak opłacalności (ICER powyżej progu opłacalności).	41
Rysunek 7. Mapy prawdopodobieństwa inkrementalnej korzyści netto (inkrementalna korzyść kliniczna netto wyższa od 0 wskazuje na opłacalność danej sekwencji względem <i>status quo</i>). Porównanie sekwencji z ustekinumabem względem <i>status quo</i> (A) i sekwencji z wedolizumabem względem <i>status quo</i> (B). Ciągłe czarne linie oznaczają średnie wartości inkrementalnej korzyści netto, a kropkowane linie – decyle tej wartości uzyskane w probabilistycznej analizie wrażliwości.	42
Rysunek 8. Diagram tornado dla deterministycznej analizy wrażliwości. Przerywaną linią oznaczono próg opłacalności.	43