



IGNORANTIA NOCET

# Entyvio<sup>®</sup> (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Analiza ekonomiczna  
Wersja 1.0.

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:  
Takeda Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 20 czerwca 2017

## Osoby do kontaktu:

[Redacted contact information]

## MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516  
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 20 czerwca 2017 r. analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji OT.4351.10.2017.PW.3. Pierwotnie analiza została zakończona 21 grudnia 2016 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych;</li> <li>⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych;</li> <li>⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Modelowanie;</li> <li>⊗ Analiza wrażliwości;</li> <li>⊗ Opracowanie wyników;</li> <li>⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy;</li> <li>⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;</li> <li>⊗ Wnioski i dyskusja;</li> <li>⊗ Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych;</li> <li>⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych;</li> <li>⊗ Wnioski i dyskusja.</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted]

### Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Takeda Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Streszczenie .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>14</b>
<b>2. Strategia analityczna .....</b>	<b>15</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>15</b>
<b>4. Horyzont czasowy .....</b>	<b>16</b>
<b>5. Ocena wyników zdrowotnych.....</b>	<b>16</b>
5.1. Skuteczność kliniczna .....	16
5.2. Profil bezpieczeństwa .....	18
<b>6. Technika analityczna.....</b>	<b>19</b>
<b>7. Analiza kosztów.....</b>	<b>20</b>
7.1. Koszt leków.....	21
7.1.1. Dawkowanie leków.....	21
7.1.2. Ceny leków .....	22
7.2. Koszt podania leków .....	24
7.3. Koszt diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego .....	25
7.4. Koszt leczenia standardowego.....	25
7.5. Koszt stanów zdrowia oraz zabiegów chirurgicznych .....	29
7.6. Całkowity koszt różniący .....	32
<b>8. Modelowanie.....</b>	<b>35</b>
8.1.1. Założenia i dane wejściowe.....	35

---

---

8.1.2. Struktura modelu.....	38
8.1.3. Dyskontowanie.....	56
8.1.4. Jakość życia.....	56
8.2. Walidacja modelu.....	58
<b>9. Metodyka analizy progowej i analizy wrażliwości.....</b>	<b>60</b>
9.1. Analiza progowa.....	60
9.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	60
<b>10. Wyniki analizy.....</b>	<b>62</b>
10.1. Wyniki analizy kosztów-użyteczności.....	62
10.2. Zestawienie kosztów i konsekwencji analizy użyteczności kosztów.....	65
<b>11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....</b>	<b>68</b>
11.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości dla analizy CUA.....	68
<b>12. Ograniczenia i założenia.....</b>	<b>95</b>
12.1. Założenia i ograniczenia w analizie kosztów-użyteczności.....	95
<b>13. Podsumowanie i wnioski końcowe.....</b>	<b>97</b>
<b>14. Dyskusja.....</b>	<b>98</b>
<b>15. Załączniki.....</b>	<b>102</b>
15.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	102
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	102
15.1.2. Strategia wyszukiwania.....	103
15.1.3. Selekcja badań.....	104

---

---

15.1.4. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	106
15.2. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych .....	108
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych .....	109
15.2.2. Strategia wyszukiwania .....	109
15.2.3. Selekcja badań.....	110
15.2.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy .....	112
15.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych .....	112
15.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	115
15.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	115
<b>16. Spis tabel .....</b>	<b>119</b>
<b>17. Spis rysunków .....</b>	<b>126</b>
<b>18. Bibliografia.....</b>	<b>127</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5-ASA	ang. <i>5-aminosalicylic acid</i> – kwas 5-aminosalicylowy
anty-TNF	ang. <i>tumor necrosis factor inhibitor</i> – inhibitor czynnika martwicy nowotworów
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AW	jednokierunkowa analiza wrażliwości
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CH	cena hurtowa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CEA	ang. <i>cost effectiveness analysis</i> , analiza kosztów-efektywności
CsA	Cyklosporyna
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> , analiza kosztów użyteczności
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> - inkrementalny współczynnik kosztów - użyteczności
INF	Infliksymab
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
M	stan chorego, w którym ma on łagodne nasilenie choroby
MS	stan chorego, w którym ma on umiarkowane do ciężkiego nasilenie choroby
m.c.	masa ciała
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PLC	Placebo
PSC	stan chorego, w którym ma on komplikacje pooperacyjne
PSR	stan chorego, w którym ma on remisję pooperacyjną
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
R	stan chorego, w którym ma on remisję nasilenie choroby
■	■

---

Skrót	Rozwinięcie
S	stan chorego, w którym jest on poddawany zabiegowi chirurgicznemu
TNF-alfa	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa
UCZ	urzędowa cena zbytu
WED	Wedolizumab
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce wedolizumabu (Entyvio®) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów w dwóch podgrupach:

- ⊗ z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, nietolerujących leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną<sup>1</sup> lub
- ⊗ po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa definiowanym jako brak odpowiedzi, utrata odpowiedzi klinicznej lub wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia<sup>2</sup>.

### METODYKA

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w *Programie lekowym (Program lekowy: wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51))* i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie wedolizumab (WED) porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj:

- ⊗ w przypadku chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, WED porównano z infliksymabem (INF) stosowanym zarówno w indukcji jak i leczeniu podtrzymującym;
- ⊗ w przypadku chorych po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa, WED porównano z leczeniem standardowym, zarówno w indukcji jak i leczeniu

---

<sup>1</sup> dla większej przejrzystości populacja w dalszych częściach analizy określana będzie jako dorośli chorzy na czynne WZJG z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów z niepowodzeniem leczenia standardowego

<sup>2</sup> dla większej przejrzystości populacja w dalszych częściach analizy określana będzie jako dorośli chorzy na czynne WZJG z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów z niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa



podtrzymującym. W skład leczenia standardowego wchodzi aminosalicylany, azatiopryna, kortykosteroidy oraz tiopuryny.

W obu porównaniach do oceny opłacalności stosowania WED względem komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów (CUA). Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością (QALY). Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych adaptowano do warunków polskich dostarczony przez Wnioskodawcę model Markowa, uprzednio weryfikowany przez brytyjską Agencję Oceny Technologii Medycznych (NICE). Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Do wyznaczenia QALY skorzystano z oszacowania efektów zdrowotnych opracowanych w *Analizie klinicznej* oraz z danych o użyteczności stanów zdrowia oszacowanych za pomocą metod zalecanych w *Wytycznych AOTMiT*.

W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących):

- ⊗ koszt leku;
- ⊗ koszt podania leku;
- ⊗ koszt leczenia standardowego;
- ⊗ koszt diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego;
- ⊗ koszty zależne od stanu zdrowia oraz zabiegów chirurgicznych.

Cenę jednostkową leku Entyvio® przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od Wnioskodawcy. Ponadto, w obliczeniach kosztowych uwzględniono

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

## WYNIKI

### Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, WED w porównaniu z INF – indukcja i leczenie podtrzymujące

#### Wyniki analizy ekonomicznej [REDACTED]

[REDACTED]

#### Wyniki analizy ekonomicznej [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, WED w porównaniu z leczeniem standardowym – indukcja i leczenie podtrzymujące

Wyniki analizy ekonomicznej [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W analizie wykazano, że koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu WED zamiast INF (populacja po niepowodzeniu leczenia standardowego) są [REDACTED]

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie WED zamiast komparatorów wiąże się z generowaniem dodatkowego wyniku zdrowotnego QALY. Dodatkowo, terapia z wykorzystaniem WED wydłuża czas przebywania chorych w stanie remisji oraz przebywania w stanach łagodniejszego nasilenia choroby. Ponadto, chorzy stosujący WED mają mniejsze ryzyko wystąpienia ostrych rzutów choroby wymagających podjęcia leczenia operacyjnego.

Analiza wykazała, że stosowanie WED zamiast INF w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego spowoduje [REDACTED]

[REDACTED] Stosowanie WED zamiast BSC w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorem TNF spowoduje [REDACTED]

[REDACTED] Należy jednak zaznaczyć, że w obu podgrupach zastosowanie WED w miejsce komparatorów wpływa na obniżenie kosztów świadczeń opieki zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych takich jak koszty operacji czy koszty stanów pooperacyjnych.

Wedolizumab jest lekiem działającym selektywnie (w obrębie jelit), w odróżnieniu od infliksymabu, który działa układowo. Selektywne działanie wedolizumabu potencjalnie umożliwi zapobieganie immunosupresji układowej. Dzięki innowacyjnemu działaniu, wedolizumab jest alternatywą dla inhibitorów TNF-alfa (w leczeniu chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego) oraz stanowi odpowiedź na niezaspokojoną

---

potrzebę chorych w przypadku niepowodzenia terapii inhibitorami TNF-alfa. Podsumowując, finansowanie terapii WED daje możliwość efektywnego klinicznie oraz ekonomicznie leczenia dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego z wynikiem w skali Mayo >6 punktów. Objęcie refundacją leku Entyvio<sup>®</sup> jest więc etycznie i ekonomicznie uzasadnione.

---

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce wedolizumabu (Entyvio®) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

### Populacja:

Dorośli chorzy na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego, z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów, w dwóch podgrupach:

- ⊗ z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub z przeciwwskazaniami do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną<sup>3</sup>
- ⊗ po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa definiowanym jako brak odpowiedzi, utrata odpowiedzi klinicznej lub wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia<sup>4</sup>.

### Interwencja:

- ⊗ wedolizumab (WED).

### Komparatory:

- ⊗ infliksymab (INF) (chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego);
- ⊗ leczenie standardowe (populacja po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa).

---

<sup>3</sup> dla większej przejrzystości populacja w dalszych częściach analizy określana będzie jako dorośli chorzy na czynne WZJG z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów z niepowodzeniem leczenia standardowego

<sup>4</sup> dla większej przejrzystości populacja w dalszych częściach analizy określana będzie jako dorośli chorzy na czynne WZJG z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów z niepowodzeniem leczenia inhibitorami TNF-alfa

## Wyniki:

- ⊗ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊗ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
  - ⊗ odpowiedzi na leczenie w skali Mayo;
  - ⊗ lat życia skorygowanych o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w analizowanej populacji [28].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej* [28, 29].

## 2. Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostarczonego przez Wnioskodawcę modelu, który uwzględniał możliwość porównania pośredniego dla WED i INF oraz porównania bezpośredniego dla WED i leczenia standardowego. Model adoptowano do warunków polskich, poprzez wprowadzenie danych kosztowych odzwierciedlających realia polskiej praktyki klinicznej i strukturę polskiego systemu ochrony zdrowia. W zakresie skuteczności i bezpieczeństwa model oparto na wynikach *Analizy klinicznej* [29].

## 3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [41], jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊗ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [41])
- ⊗ oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [41].

Wyniki zostały zaprezentowane zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej.



---

## 4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* [1] oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [41], horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu chorego.

W analizie przyjęto dożywni horyzont czasowy. Przeciętny wiek chorych dla populacji włączanej do modelu wynosi 40,59 lat. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że 63-letni horyzont czasowy odpowiada dożywniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej. Przyjęty horyzont czasowy jest zgodny z uwagami NICE do analizy ekonomicznej rozpatrywanego problemu zdrowotnego [17]. Alternatywne wartości dla horyzontu czasowego były testowane w ramach analizy wrażliwości [11]. W analizie przyjęto, że rok ma 365,25 dnia.

## 5. Ocena wyników zdrowotnych

### 5.1. Skuteczność kliniczna

#### Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego, WED w porównaniu z INF – indukcja

W ramach porównania pośredniego wedolizumabu oraz infliksymabu stosowanych w indukcji oceniono, że leki wykazują równoważną skuteczność w każdej z analizowanych podgrup, niezależnie od przyjętego okresu obserwacji dla WED (6 tyg. lub 10 tyg.) – odpowiedź kliniczna wystąpiła u 52-65% chorych z grupy WED i 63-67% z grupy INF. Równoważną skuteczność odnotowano również w częstości występowania remisji klinicznej w 6. i 10. tyg. u chorych leczonych WED i chorych leczonych INF niemal we wszystkich analizowanych wariantach. Ponadto, stwierdzono równoważną skuteczność w częstości występowania wygojenia błony śluzowej w grupie WED i grupie INF w każdym z analizowanych wariantów.

---

### **Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego, WED w porównaniu z INF – indukcja + leczenie podtrzymujące**

Remisja kliniczna w 52. tygodniu leczenia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie przyjmującej WED (44-46%) w porównaniu do grupy stosującej infliksymab (35%) w subpopulacji chorych z nieodnotowanym niepowodzeniem terapii inhibitorami TNF-alfa oraz nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa. Trwałą remisję kliniczną ocenianą po 52. tygodniach leczenia odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie WED w porównaniu z infliksymabem (22% vs 20%). Częstość występowania trwałej odpowiedzi klinicznej na leczenie wedolizumabem w porównaniu z infliksymabem była znamienne statystycznie wyższa (62-65% vs 39%). Wygojenie błony śluzowej występowało istotnie statystycznie częściej w grupie WED niż w grupie INF wśród chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa.

Szczegółowe wyniki znajdują się w *Analizie klinicznej* [28].

### **Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, WED w porównaniu z leczeniem standardowym – indukcja**

Odpowiedź kliniczna występowała istotnie statystycznie częściej w grupie WED niż w grupie PLC (39-46% vs 21-27%) zarówno w 6., jak i w 10. tygodniu (oprócz wyniku na podstawie danych jednostkowych, które umożliwiały ocenę odpowiedzi klinicznej w 10. tygodniu w pierwotnej populacji przydzielonej do grupy leczonej wedolizumabem lub placebo w ramach populacji ITT). U chorych w podgrupach istotną statystycznie różnicę na korzyść WED odnotowano jedynie w przypadku chorych z utratą odpowiedzi na leczenie inhibitorem TNF-alfa. Wśród chorych z niewystarczającą odpowiedzią oraz z brakiem tolerancji na leczenie inhibitorami TNF-alfa nie obserwowano istotnych statystycznie różnic.

Remisja kliniczna występowała istotnie statystycznie częściej w grupie przyjmującej WED w 10. tygodniu leczenia (12% vs 3%). W pozostałych przypadkach (w tym także w podgrupach chorych w zależności od rodzaju niepowodzenia leczenia inhibitorami TNF-alfa) nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między WED a PLC.

Częstość wygojenia błony śluzowej była istotnie statystycznie wyższa w podgrupie z utratą odpowiedzi na leczenie inhibitorem TNF-alfa (34% vs 12%). W pozostałych podgrupach oraz w populacji ogółem po niepowodzeniu inhibitorami TNF-alfa nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między WED a PLC.

Wszystkie wyniki w podgrupach należy interpretować z ostrożnością ze względu na niską liczebność chorych. Należy także mieć na uwadze, że wyniki w 6. tygodniu leczenia dotyczą jedynie dwóch zamiast trzech dawek wedolizumabu, a zatem nie są w pełni miarodajne i mogą być zaniżone.

### **Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, WED w porównaniu z leczeniem standardowym – indukcja + leczenie podtrzymujące**

Remisja kliniczna oraz trwała odpowiedź kliniczna występowała istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej wedolizumabem w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 37% vs 5% oraz 47% vs 16%). Trwałą remisję kliniczną oraz remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów również obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej wedolizumabem niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 21% vs 3% oraz 23% vs 4%). Również częstość występowania gojenia błony śluzowej była istotnie statystycznie wyższa w grupie przyjmującej wedolizumab w porównaniu z grupą przyjmującą PLC (42% vs 8%).

Szczegółowe wyniki znajdują się w *Analizie klinicznej* [28].

## **5.2. Profil bezpieczeństwa**

### **Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu po niepowodzeniu leczenia standardowego lub inhibitorami TNF-alfa w porównaniu z infliksymabem – indukcja + leczenie podtrzymujące**

W trakcie trwającego 52 tygodnie leczenia nie odnotowano zgonów w żadnej z grup. Podobne wyniki uzyskano w przypadku 54-tygodniowej terapii infliksymabem, w związku z czym ryzyko wystąpienia zgonu podczas leczenia wedolizumabem lub infliksymabem nie różniło się w sposób istotny statystycznie. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w obu grupach. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między wedolizumabem a infliksymabem w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zakażeń. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między wedolizumabem a infliksymabem podawanymi w ramach indukcji i leczenia podtrzymującego w odniesieniu do występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Dla zdecydowanej większości zdarzeń niepożądanych, których zestawienie możliwe było w ramach porównania pośredniego wedolizumabu z infliksymabem (tj. zakażenia dróg oddechowych, zapalenie zatok, niedokrwistość, ból głowy, zaostrzenie objawów wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, ból

brzucha, nudności, bóle stawów, reakcje związane z wlewem, zmęczenie, gorączka), nie wykazano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania. Niemniej, wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść wedolizumabu w odniesieniu do częstości występowania zakażeń.

### Ocena bezpieczeństwa wedolizumabu po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa w porównaniu z terapią standardową – indukcja oraz indukcja + leczenie podtrzymujące

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych. W czasie całego okresu leczenia do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych należało zaostrzenie objawów WZJG. Częstość występowania tego zdarzenia w grupie WED nie przekroczyła 3% i nie różniła się znamienne statystycznie w porównaniu z grupą PLC. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wśród chorych przyjmujących wedolizumab nie różniła się istotnie statystycznie w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo w czasie indukcji, jednak w czasie całego okresu leczenia zdarzenia te występowały znamienne statystycznie częściej w grupie badanej. W czasie 52 tygodni zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 98% w grupie WED oraz u 84% w grupie PLC. W przypadku poszczególnych zdarzeń nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami zarówno w czasie indukcji, jak i indukcji połączonej z leczeniem podtrzymującym. W czasie pełnego okresu leczenia do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie WED zaliczono zapalenie nosogardzieli (26%), zapalenie oskrzeli (16%), zaostrzenie objawów WZJG (16%), zakażenie górnych dróg oddechowych (14%) oraz ból głowy (12%). Pozostałe zdarzenia niepożądane występowały nie częściej niż u 10% chorych.

## 6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r.*

o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych<sup>5</sup> (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Uzasadnienie dla przyjętej techniki analitycznej stanowią informacje przedstawione w rozdziałach 5.1. oraz 5.2 na podstawie *Analizy klinicznej*.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi AOTMiT* wybór jednej techniki analitycznej nie wyklucza użycia innej, więc jako uzupełniająca względem analizy kosztów-użyteczności przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

W niniejszej analizie założono, że wnioskowana technologia nie ma bezpośrednio istotnego wpływu na całkowity czas przeżycia chorego. W związku z tym, nie modelowano całkowitego przeżycia chorych, zaś jedynie prawdopodobieństwa przejść chorych do poszczególnych stanów, które były utożsamiane z progresją choroby. Następnie tym stanom przyporządkowano jakości życia. Z tego też powodu nie została przeprowadzona analiza kosztów efektywności (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*).

## 7. Analiza kosztów

W analizie ekonomicznej rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie najbardziej istotnych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych:

- ⊗ koszt leku;
- ⊗ koszt podania leku;
- ⊗ koszt diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego;
- ⊗ koszt leczenia standardowego;
- ⊗ koszt leczenia zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ koszty zależne od stanu zdrowia oraz zabiegów chirurgicznych.

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* [28] oraz weryfikacji procesu przebiegu leczenia rozważanymi technologiami lekowymi, w analizie z perspektywy płatnika

---

<sup>5</sup> Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

publicznego i z perspektywy wspólnej uwzględniono wszystkie analizowane kategorie kosztowe, z wyjątkiem kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych.

**Tabela 1.**  
**Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne**

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorami w zakresie zdarzeń niepożądanych w stopniu III-IV

Poszczególne koszty lub zużycie zasobów prezentowano najczęściej w okresie odpowiadającym 1 cyklowi leczenia podtrzymującego (8 tygodni). W przypadku kosztu leków z uwagi na ich odmienne dawkowanie w okresie indukcji i leczenia podtrzymującego, konieczne było wyszczególnienie odrębnych wartości w okresie leczenia indukcyjnego (6 tygodni) i podtrzymującego (8 tygodni).

## 7.1. Koszt leków

### 7.1.1. Dawkowanie leków

#### Wedolizumab

Dawkowanie leków ustalono na podstawie zapisów *Programu lekowego* [14] stanowiącego podstawę niniejszej analizy. W badaniu *GEMINI I* stosowano dawkowanie WED zgodne z zapisami *Programu lekowego* oraz ChPL. Stosowane dawki (w indukcji i leczeniu podtrzymującym po indukcji) zestawiono w poniższej tabeli. Jedna fiolka WED stanowi podawaną jednorazowo dawkę leku.

**Tabela 2.**  
**Dawkowanie wedolizumabu w indukcji oraz leczeniu podtrzymującym**

Zawartość fiolki (mg)	Liczba fiolek wykorzystywanych w indukcji	Liczba fiolek wykorzystywanych w 1 cyklu leczenia podtrzymującego*	Liczba mg wykorzystywana w indukcji	Liczba mg wykorzystywana w 1 cyklu leczenia podtrzymującego*
300,00	3,00	1,00	900,00	300,00

\*Cykl w leczeniu indukcyjnym trwa 6 tygodnie, zaś w leczeniu podtrzymującym 8 tygodni.

## Infliksymab

Dawkowanie INF przyjęto zgodnie z programem lekowym B55: *Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)* [36]. Wielkość dawek wyznaczono z wykorzystaniem średniej masy ciała chorych z badań *GEMINI-I* [21], *ULTRA-1* [40], *ULTRA-2* [44], *ACT-1*, *ACT-2* [42] oraz *PURSUIT-SC* [45]. Wynosiła ona 76,62 kg z odchyleniem standardowym wynoszącym 17,18 kg [19]. Infliksymab podawany jest w infuzji dożylniej w dawce 5 mg/kg m.c. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg m.c., a następnie co 8 tygodni [12]. W analizie założono, że rozkład masy ciała jest normalny i na tej podstawie oszacowano prawdopodobieństwo konieczności zastosowania danej liczby fiolek leku. W obliczeniach liczbę wykorzystanych fiolek zaokrąglano w górę, w celu uwzględnienia rzeczywistej ilości leku jaka zostanie wykorzystana w terapii.

**Tabela 3.**  
**Liczba fiolek (na infuzję) w zależności od masy ciała chorego**

Liczba fiolek	1	2	3	4	5	6	7
Masa	[0,20]	(20, 40]	(40,60]	(60,80]	(80,100]	(100,120]	(120,300]
Prawdopodobieństwo	0,00	0,02	0,15	0,41	0,34	0,08	0,01

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę fiolek wykorzystywanych zarówno w indukcji jak i leczeniu podtrzymującym.

**Tabela 4.**  
**Dawkowanie INF w indukcji oraz leczeniu podtrzymującym**

Zawartość fiołki (mg)	Dawka jednostkowa (mg/kg mc)	Liczba fiolek w indukcji	Liczba mg w indukcji	Liczba fiolek w cyklu leczenia podtrzymującego	Liczba mg w cyklu leczenia podtrzymującego
100,00	5,00	12,99*	1 299,27	4,33	433,09

\* średnia liczba zużytych fiolek leku została wyznaczona na podstawie dystrybuanty rozkładu normalnego wagi chorych

### 7.1.2. Ceny leków

#### Wedolizumab

WED nie jest obecnie refundowany w Polsce. Analiza została przeprowadzona w oparciu o jednostkową cenę zbytu netto WED wskazaną przez Wnioskodawcę. Wyznaczono cenę hurtową oraz wysokość limitu finansowania leku biorąc pod uwagę finansowanie w nowej

grupie limitowej (uzasadnienie w rozdziale 15.3). Charakterystyka kosztowa preparatu Entyvio® została przedstawiona w poniższej tabeli.

**Tabela 5.**  
Charakterystyka kosztowa preparatu Entyvio® uwzględniona w analizie [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**Tabela 6.**  
Charakterystyka kosztowa preparatu Entyvio® uwzględniona w analizie [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### Infliksymab

Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających infliksymab przedstawiona została w poniższej tabeli (ceny wyznaczone na podstawie *Danych DGL* [36]). W leczeniu WZJG stosowane są jedynie preparaty Remsima® i Inflectra®.

**Tabela 7.**  
Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających infliksymab wyznaczona na podstawie danych DGL (styczeń – luty 2017)

Nazwa handlowa	Kwota refundacji	Liczba zrefundowanych opakowań	Cena na podstawie danych DGL (PLN/mg)	Udział w rynku	Koszt na podstawie DGL NFZ/mg
Inflectra®	1 462 411,30	1 294,43	11,30	0,44	11,30
Remsima®	1 839 409,45	1 628,21	11,30	0,56	



Autorzy niniejszego opracowania zaobserwowali rozbieżności pomiędzy kosztami wynikającymi z cen zamieszczonych w *Obwieszczeniu MZ*, a kosztami leków wyznaczonymi na podstawie danych refundacyjnych DGL [34]. W wariantcie podstawowym analizy wykorzystano ceny wyznaczone na podstawie *Danych DGL*. W analizie wrażliwości wykorzystano ceny wyznaczone na podstawie *Obwieszczenia MZ*. W tabeli poniżej zamieszczono ceny leków zawierających infliksymab wyznaczone na podstawie aktualnego *Obwieszczenia MZ*.

**Tabela 8.**  
**Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających infliksymab wyznaczona na podstawie aktualnego *Obwieszczenia MZ***

Nazwa handlowa	CZN	UCZ	CH	Wysokość limitu finansowania	Koszt NFZ/mg
Inflectra®	1 330,00	1 436,40	1 508,22	1 508,22	15,08
Remsima®	1 330,00	1 436,40	1 508,22	1 508,22	

## 7.2. Koszt podania leków

Koszt podania leków wyznaczono na podstawie *Zarządzenia nr 28/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2017 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)* [61] oraz *Informatora o umowach NFZ* [26]. Z każdego oddziału NFZ wybrano po dwóch świadczeniodawców o najwyższej kwocie kontraktu i zapisano dla nich sumaryczną liczbę kontraktu oraz sumaryczną kwotę kontraktu.

WED oraz INF podawane są we wlewie dożylnym. Na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych [10, 12] można stwierdzić, że podanie INF jest procesem bardziej skomplikowanym od podania WED. Wlew WED trwa 30 min, podczas gdy wlew INF trwa 2 godziny (może być skrócony do 1h jeśli chory dobrze toleruje wlewy, lub wydłużony jeśli występują reakcje związane z wlewem). Ponadto podczas wykonywania infuzji INF dostępny musi być zestaw reanimacyjny, taki jak adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania.



██████████ Koszt podania INF wyznaczono na podstawie wyceny świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” [26] o wartości 9 pkt., czyli 468,00 PLN. Uwzględnienie hospitalizacji na potrzeby rozliczenia kosztu podania INF należy uznać za zasadne w świetle danych przedstawionych w sprawozdaniu NFZ za IV kwartał 2016 r., gdzie wskazano, że wśród świadczeń wykonywanych u chorych leczonych INF zdecydowanie dominują hospitalizacje. Świadczenia ambulatoryjne były realizowane stosunkowo rzadko (hospitalizacje związane z wykonaniem programu 431, hospitalizacje w trybie jednodniowym 415, przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym 36) [47]. W analizie wrażliwości sprawdzono jaki wpływ na wyniki analizy ma przyjęcie równej wyceny podania dla obu interwencji. Wpływ wyceny sprawdzono w ramach obu świadczeń. W przypadku leczenia standardowego konserwatywnie przyjęto zerowy koszt podania leków (przepisanie leków odbywa się w ramach wizyt/konsultacji u specjalisty – rozdział 7.5.).

### 7.3. Koszt diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego

W analizie przyjęto, że chorzy leczeni WED będą mieli wykonywany zbliżony zestaw badań diagnostycznych co chorzy w ramieniu INF. Koszt diagnostyki i monitorowania został wyceniony na podstawie ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym: leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) i w okresie rocznym wynosi 832,00 PLN [61]. Koszt naliczany jest w populacji chorych leczonych INF lub WED w okresie aktywnej terapii.

### 7.4. Koszt leczenia standardowego

Koszt leczenia standardowego odpowiada kosztowi stosowanych leków. W badaniu *GEMINI I* [19] w ramach leczenia standardowego stosowano następujące leki:

- ⊗ preparaty 5-ASA,
- ⊗ steroidy,
- ⊗ immunosupresanty.

#### Preparaty 5-ASA

W badaniu *GEMINI I* 74% chorych (odsetek w populacji włączonej do badania) przyjmowało stałe dawki preparatów 5-ASA (sulfasalazyna, mesalazyna) [21]. Dodatkowo wpływ

stosowania 5-ASA na wyniki analizy testowano w szerokim zakresie (od 0 do 100% stosujących 5-ASA) w analizie wrażliwości. Odsetek stosujących mesalazynę lub sulfasalazynę wyznaczono na podstawie danych refundacyjnych NFZ z okresu styczeń-luty 2017 roku [34]. Konserwatywnie przyjęto, że 5-ASA będą stosowane w takim samym stopniu niezależnie od stosowanej farmakoterapii. Odsetki chorych stosujących leczenie 5-ASA i wynikające z nich przeciętne dawkowanie zebrano w poniższej tabeli.

**Tabela 9.**  
**Oszacowanie odsetka chorych stosujących preparaty 5-ASA**

	Dawka dobową z ChPL (mg)	Udziały w rynku 5-ASA	Odsetek chorych stosujących 5-ASA	Odsetek stosujących do modelu
Mesalazyna	2 000,00	0,66	0,74	0,49
Sulfasalazyna	2 000,00	0,34		0,25

Ceny preparatów 5-ASA wyznaczono na podstawie aktualnego *Obwieszczenia MZ* [36]. Oszacowanie dobowego kosztu stosowania 5-ASA zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10.**  
**Oszacowanie kosztu stosowania preparatów 5-ASA**

	Dawka dobową (mg)	Dobowy koszt w perspektywie NFZ (PLN)	Dobowy koszt w perspektywie wspólnej (PLN)
Mesalazyna	2 000,00	3,03	3,59
Sulfasalazyna	2 000,00	1,68	2,40

### Kortykosteroidy

W badaniu *GEMINI I* chorzy mogli przyjmować do 30 mg steroidów (dawki wyrażane w przeliczeniu na prednizon) [25]. Mediana wielkości stosowanej dawki steroidów wynosiła 20 mg w każdym z ramion badania *GEMINI I*. Przyjęto stałe dawkowanie steroidów w całym horyzoncie analizy. Biorąc pod uwagę, że chorzy utrzymujący remisję mają stopniowo zmniejszane dawki steroidów jest to założenie konserwatywne [19]. W obliczeniach przyjęto dawki steroidów stanowiące ekwiwalent 20 mg prednizonu.

**Tabela 11.**  
**Oszacowanie odsetka chorych stosujących kortykosteroidy wraz z przeciętnymi dawkami**

	Dawka dobową (mg)	Udziały w rynku kortykosteroidów	Odsetek chorych stosujących kortykosteroidy	Odsetek stosujących do modelu
Prednizon	20,00	0,18	0,54	0,09

	Dawka dobowa (mg)	Udziały w rynku kortykosteroidów	Odsetek chorych stosujących kortykosteroidy	Odsetek stosujących do modelu
Prednizolon	20,00	0,01		0,00
Metyloprednizolon	16,00	0,80		0,43
Hydrokortyzon	80,00	0,02		0,01

Ceny kortykosteroidów wyznaczono na podstawie aktualnego *Obwieszczenia MZ* [36]. Oszacowanie dobowego kosztu stosowania kortykosteroidów zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12.**  
**Oszacowanie kosztu stosowania steroidów**

	Dawka dobowa (mg)	Dobowy koszt w perspektywie NFZ (PLN)	Dobowy koszt w perspektywie wspólnej (PLN)
Prednizon	20,00	0,95	1,31
Prednizolon	20,00	2,11	2,75
Metyloprednizolon	16,00	0,84	1,41
Hydrokortyzon	80,00	1,73	2,47

### Immunosupresanty

W badaniu *GEMINI I* chorzy mogli przyjmować stałe dawki immunosupresantów (azatiopryna, merkaptopuryna). Odsetek chorych stosujących immunosupresanty przyjęto na podstawie badania *GEMINI I*, a odsetki chorych stosujących azatioprynę lub merkaptopurynę przyjęto na podstawie udziału w rynku, jakie mają dane preparaty (na podstawie danych DGL) [34]. Dawki przyjęto na podstawie odpowiednich ChPL oraz polskich wytycznych leczenia WZJG [11, 9, 16].

**Tabela 13.**  
**Oszacowanie odsetka chorych stosujących preparaty immunosupresyjne**

	Dawka jednostkowa (mg/kg mc)	Udziały w rynku immunosupresantów	Odsetek chorych stosujących immunosupresanty	Odsetek stosujących do modelu	Dawka dobową* (mg)
Azatiopryna	2,25	0,95	0,34	0,33	165,15
Merkaptopuryna	1,25	0,05		0,02	91,75

\*do obliczenia dawki dobowej immunosupresantów przyjęto przeciętną masę ciała równą 76,62 kg.

Koszty immunosupresantów oszacowano na podstawie aktualnego *Obwieszczenia MZ* [36]. Koszty leczenia immunosupresantami zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 14.**  
**Oszacowanie kosztu stosowania immunosupresantów**

	Dawka jednostkowa (mg/kg mc)	Dawka dobową (mg)	Dobowy koszt w perspektywie NFZ (PLN)	Dobowy koszt w perspektywie wspólnej (PLN)
Azatiopryna	2,25	172,40	1,82	2,06
Merkaptopuryna	1,25	95,78	1,58	1,78

**Tabela 15.**  
**Łączny koszt leczenia standardowego w cyklu leczenia podtrzymującego**

	Odsetek chorych	Dobowy koszt w perspektywie NFZ (PLN)	Dobowy koszt w perspektywie wspólnej (PLN)	Średni koszt na cykl perspektywa NFZ (PLN)	Średni koszt na cykl w perspektywie wspólnej (PLN)
Mesalazyna	0,49	3,03	3,59	168,07	214,54
Sulfazalazyna	0,25	1,68	2,40		
Azatiopryna	0,33	1,82	2,06		
6-merkaptopuryna	0,02	1,58	1,78		
Prednizon	0,09	0,95	1,31		
Prednizolon	0,00	2,11	2,75		
Metyloprednizolon	0,43	0,84	1,41		
Hydrokortyzon	0,01	1,73	2,47		

Koszt leczenia standardowego zawarty w powyższej tabeli (Tabela 15.) dotyczy wyłącznie chorych, którzy nie są leczeni aktywnie z wykorzystaniem leków biologicznych. W analizie założono, że w przypadku chorych leczonych z wykorzystaniem WED lub INF (leczenie biologiczne) zużycie leków wchodzących w skład leczenia standardowego będzie o połowę mniejsze niż w przypadku braku aktywnego leczenia. Potwierdzeniem przyjęcia takiego założenia może być publikacja *Amiot* 2016 [2], zgodnie z którą odpowiedź w 14. tygodniu bez konieczności stosowania kortykosteroidów miało 50% badanych. Należy podkreślić, że jednym z celów zastosowania terapii biologicznej jest redukcja dawki sterydów i immunosupresantów, czyli leków o szczególnie niekorzystnym długookresowym profilu bezpieczeństwa. W związku z powyższym koszt leczenia standardowego chorych leczonych w ramach programu lekowego będzie równy połowie kosztu leczenia chorego poza programem lekowym. Rozwiązanie testowano w analizie wrażliwości.

## 7.5. Koszt stanów zdrowia oraz zabiegów chirurgicznych

Leczenie zaostrzeń WZJG o aktywności małej do średniej może się odbywać w warunkach ambulatoryjnych pod ścisłym nadzorem lekarskim. Chorzy cierpiący z powodu ostrego rzutu WZJG zgodnie z wytycznymi powinni być hospitalizowani [16]. Częstość hospitalizacji chorych na WZJG w poszczególnych stanach zdrowia określono na podstawie informacji otrzymanych od ekspertów-klinicystów przy pomocy przeprowadzonej ankiety [29]. W analizie wrażliwości testowano częstość hospitalizacji chorych na WZJG przyjętą na podstawie publikacji *Samuel 2013* [43]. W publikacji nie przedstawiono wyników w zależności od stopnia nasilenia choroby. Częstość hospitalizacji spowodowanych przez WZJG (bez uwzględnienia hospitalizacji związanych z zabiegami chirurgicznymi) wyniosła 58/1000 pacjentolat. Z powodu braku odpowiednich danych przyjęto taką samą częstość hospitalizacji dla chorych z chorobą o nasileniu łagodnym i ostrym. Dla stanu remisji i remisji pooperacyjnej przyjęto zerową częstość hospitalizacji. Podejście to było stosowane w innych analizach ekonomicznych dla WZJG [52]. Część chorych poddawana jest kolektomii. Przeprowadzenie kolektomii wiąże się z możliwością wystąpienia powikłań pooperacyjnych.

Koszt pojedynczej hospitalizacji przyjęto zgodnie z wyceną grupy *JGP F58: choroby zapalne jelit*. Odsetek liczby hospitalizacji przypadającej na chorych z WZJG wyniósł 15,24% wśród wszystkich rozpoznań w tej grupie. Oszacowanie przeciętnego, rocznego kosztu hospitalizacji dla poszczególnych stanów zdrowia zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 16.**  
**Oszacowanie kosztów hospitalizacji dla poszczególnych stanów zdrowia**

	Nazwa grupy JGP	Koszt pojedynczej hospitalizacji (PLN)	Częstość hospitalizacji	Koszt roczny (PLN)	Koszt w cyklu leczenia podtrzymującego* (PLN)
Remisja	F58: choroby zapalne jelit	4 285,49	■	21,43	3,29
Łagodne nasilenie choroby			■	75,00	11,50
Ostre nasilenie choroby			■	1 017,80	156,05
Remisja pooperacyjna			■	0,00	0,00
Powikłania pooperacyjne			■	117,85	18,07

\*Cykl w leczeniu indukcyjnym trwa 6 tygodni, zaś w leczeniu podtrzymującym 8 tygodni.

Chorzy na WZJG korzystają również z wizyt u specjalistów oraz mają wykonywane zabiegi endoskopii. Przeciętna liczba wizyt chorych oraz zabiegów endoskopii w zależności od stanu zdrowia została określona przez ekspertów-klinicystów. Koszt wizyty u specjalisty wyznaczono w oparciu o koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11) zgodnie z *Zarządzeniem NFZ 62/2016/DSOZ* [62]. Wycenę punktu z zakresu ambulatoryjna opieka specjalistyczna wykonano w oparciu o Informator o umowach [26]. W tym celu z każdego wojewódzkiego oddziału NFZ wybrano dwóch świadczeniodawców o najwyższej sumarycznej kwocie kontraktu dla świadczeń w zakresie gastroenterologii. Na tej podstawie wyznaczono średni koszt punktu wraz z jego odchyleniem standardowym. Przeciętna liczba wizyt wraz z ich kosztem dla poszczególnych stanów zdrowia została przedstawiona w poniższej tabeli.

**Tabela 17.**

**Przeciętna liczba oraz koszt wizyt u specjalistów w poszczególnych stanach zdrowia chorych w cyklu leczenia podtrzymującego**

	Nazwa Grupy JGP	Wycena punktowa	Średnia cena punktu	Liczba wizyt (w okresie 3 miesięcy)	Koszt w okresie 3 miesięcy (PLN)	Koszt w cyklu (PLN)
Remisja	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu 5.30.00.0000011	3,50	9,22	■	40,33	24,73
Łagodne nasilenie choroby				■	72,59	44,52
Nasilenie umiarkowane do ostrego				■	96,79	59,36
Remisja pooperacyjna				■	16,13	9,89
Powikłania pooperacyjne				■	64,53	39,57

Koszt endoskopii wyznaczono w oparciu o średni koszt dwóch świadczeń z zakresu *badania endoskopowe przewodu pokarmowego – kolonoskopia*: 5.06.00.0000902 – kolonoskopia diagnostyczna oraz 5.06.00.0000902 – kolonoskopia diagnostyczna z biopsją (uwzględnione bad. hist.-pat.) zgodnie z *Zarządzeniem NFZ 62/2016/DSOZ*. Wartość punktowa dla przyjętych świadczeń została zaprezentowana w tabeli poniżej.

**Tabela 18.**  
**Wartość punktowa świadczeń uwzględnionych w oszacowaniu kosztu endoskopii**

Nazwa produktu kontraktowego	Wycena punktowa - kolonoskopia diagnostyczna 5.06.00.0000902	Wycena punktowa - kolonoskopia diagnostyczna z biopsją 5.06.00.0000903	Średnia wartość punktowa
Badania endoskopowe przewodu pokarmowego – kolonoskopia	30,00	40,00	35,00

Wycenę punktu z zakresu ambulatoryjna opieka specjalistyczna wykonano w oparciu o *Informator o umowach* [26] w sposób analogiczny jak w przypadku wizyt specjalistycznych, jednak jako średnią cenę punktu przyjęto w tym wypadku średnią cenę świadczenia *Badania endoskopowe przewodu pokarmowego – kolonoskopia*. Koszt endoskopii z podziałem na stan zdrowia chorego przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 19.**  
**Przeciętna liczba oraz koszt kolonoskopii w poszczególnych stanach zdrowia chorych**

	Nazwa produktu kontraktowego	Średnia wartość punktowa	Średnia cena punktu (PLN)	Liczba zabiegów w okresie 3 miesięcy	Koszt w okresie 3 miesięcy (PLN)	Koszt w cyklu (PLN)
Remisja	Badania endoskopowe przewodu pokarmowego - kolonoskopia	35,00	8,73	■	191,03	117,16
Łagodne nasilenie choroby				■	382,06	234,31
Ostre nasilenie choroby				■	611,30	374,90
Remisja pooperacyjna				■	0,00	0,00
Powikłania pooperacyjne				■	382,06	234,31

W związku z powyższym, w analizie jako koszt stanów zdrowia chorych na WZJG przyjęto koszt wynikający z hospitalizacji, wizyt u specjalistów oraz endoskopii. Łączny koszt stanów zdrowia został przedstawiony w tabeli poniżej.



**Tabela 20.**  
**Łączny koszt związany z poszczególnymi stanami zdrowia chorych**

	Koszt w cyklu (PLN)
Remisja	■
Łagodne nasilenie choroby	■
Nasilenie umiarkowane do ostrego	■
Remisja pooperacyjna	■
Powikłania pooperacyjne	■

U części chorych na WZJG pojawi się konieczność przeprowadzenia zabiegu operacji kolektomii. Wycenę tego zabiegu przyjęto na podstawie grupy JGP F51: kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit. Jest to zgodne ze statystykami JGP [46], zgodnie z którymi zabieg totalnej śródbrzuszej kolektomii stanowi 64,15% wszystkich hospitalizacji w ramach tej grupy. Koszt pojedynczej operacji wynosi wówczas 13 191,84 PLN.

Odtwórcze usunięcie jelita grubego i zespolenie zbiornikowo-odbytowe rozkłada się na okres kilku miesięcy (leczenie kilkietapowe) [49]. Odsetki chorych, którzy przeszli zabieg kolektomii jednoetapowo, dwuetapowo oraz trzyetapowo zostały przyjęte na podstawie informacji uzyskanych z ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów-klinicystów. Zgodnie z nimi, u 70% chorych z WZJG zabieg kolektomii przeprowadzony jest dwuetapowo, zaś u 30% trzyetapowo.

**Tabela 21.**  
**Oszacowanie średniego kosztu operacji.**

	Koszt pojedynczego zabiegu (PLN)	Odsetek chorych, u których operacja przebiega jednoetapowo	Odsetek chorych, u których operacja przebiega dwuetapowo	Odsetek chorych, u których operacja przebiega trzyetapowo	Średni koszt operacji (PLN)
Operacja	13 191,84	0,00%	70,00%	30,00%	30 341,23

W związku z tym, w analizie koszt operacji naliczono każdemu choremu, który przeszedł operację dwukrotnie lub trzykrotnie.

## 7.6. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli.

**Tabela 22.**

**Całkowite koszty różniące w perspektywie NFZ,** [REDACTED]

Kategorie kosztowe	Koszt 8-tygodniowego cyklu w leczeniu podtrzymującym	Całkowity koszt indukcji
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt INF	4 892,79	14 678,37
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania INF	468,00	1 404,00
Koszt diagnostyki w programie lekowym	127,56	95,67
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt stanu zdrowia – remisja	145,17	108,88
Koszt stanu zdrowia – remisja pooperacyjna	9,89	7,42
Koszt stanu zdrowia – łagodne nasilenie choroby	290,33	217,75
Koszt stanu zdrowia – nasilenie umiarkowane do ostrego	590,31	442,73
Koszt stanu zdrowia – operacja	30 341,23	22 755,92
Koszt stanu zdrowia – powikłania pooperacyjne	291,95	218,96

**Tabela 23.**

**Całkowite koszty różniące w perspektywie NFZ,** [REDACTED]

Kategorie kosztowe	Koszt 8-tygodniowego cyklu w leczeniu podtrzymującym	Całkowity koszt indukcji
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt INF	4 892,79	14 678,37
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania INF	468,00	1 404,00
Koszt diagnostyki w programie lekowym	127,56	95,67
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt stanu zdrowia – remisja	145,17	108,88

Kategorie kosztowe	Koszt 8-tygodniowego cyklu w leczeniu podtrzymującym	Całkowity koszt indukcji
Koszt stanu zdrowia – remisja pooperacyjna	9,89	7,42
Koszt stanu zdrowia – łagodne nasilenie choroby	290,33	217,75
Koszt stanu zdrowia – nasilenie umiarkowane do ostrego	590,31	442,73
Koszt stanu zdrowia – operacja	30 341,23	22 755,92
Koszt stanu zdrowia – powikłania pooperacyjne	291,95	218,96

Tabela 24.

Całkowite koszty różniące w perspektywie wspólnej, [REDACTED]

Kategorie kosztowe	Koszt 8-tygodniowego cyklu w leczeniu podtrzymującym	Całkowity koszt indukcji
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt INF	4 892,79	14 678,37
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania INF	468,00	1 404,00
Koszt diagnostyki w programie lekowym	127,56	95,67
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt stanu zdrowia – remisja	145,17	108,88
Koszt stanu zdrowia – remisja pooperacyjna	9,89	7,42
Koszt stanu zdrowia – łagodne nasilenie choroby	290,33	217,75
Koszt stanu zdrowia – nasilenie umiarkowane do ostrego	590,31	442,73
Koszt stanu zdrowia – operacja	30 341,23	22 755,92
Koszt stanu zdrowia – powikłania pooperacyjne	291,95	218,96

Tabela 25.

Całkowite koszty różniące w perspektywie wspólnej, [REDACTED]

Kategorie kosztowe	Koszt 8-tygodniowego cyklu w leczeniu podtrzymującym	Całkowity koszt indukcji
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategorie kosztowe	Koszt 8-tygodniowego cyklu w leczeniu podtrzymującym	Całkowity koszt indukcji
Koszt INF	4 892,79	14 678,37
██████████	██████	██████
Koszt podania INF	468,00	1 404,00
Koszt diagnostyki w programie lekowym	127,56	95,67
████████████████████	██████	██████
████████████████████	██████	██████
Koszt stanu zdrowia – remisja	145,17	108,88
Koszt stanu zdrowia – remisja pooperacyjna	9,89	7,42
Koszt stanu zdrowia – łagodne nasilenie choroby	290,33	217,75
Koszt stanu zdrowia – nasilenie umiarkowane do ostrego	590,31	442,73
Koszt stanu zdrowia – operacja	30 341,23	22 755,92
Koszt stanu zdrowia – powikłania pooperacyjne	291,95	218,96

## 8. Modelowanie

Do oceny opłacalności stosowania WED względem przyjętych komparatorów w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa posłużono się ekonomicznym modelem deterministycznym dostarczonym przez *Wnioskodawcę* i dostosowanym do polskiej praktyki klinicznej. Model został wykonany w programie MS Excel 2010.

### 8.1.1. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

**Tabela 26.**

**Charakterystyka danych wejściowych do modelu i przyjęte założenia**

Parametr	Wartość	Referencje
Stopa dyskonta kosztów	5%	<i>Rozporządzenie MZ dotyczące minimalnych wymagań [32]</i>

Parametr	Wartość	Referencje
Stopa dyskonta efektów zdrowotnych	3,5%	Rozporządzenie MZ dotyczące minimalnych wymagań [32]
Horyzont czasowy	Dożywni (technicznie przyjęto 63,00 lata)	Założenie na podstawie wytycznych AOTMiT [1], z uwzględnieniem komentarza NICE do pierwotnej wersji modelu globalnego [35]
Liczba mg WED używana w pojedynczej dawce	300	Projekt Programu lekowego [14]
		Dane od Zamawiającego
		Dane od Zamawiającego
		Dane od Zamawiającego
		Dane od Zamawiającego
Koszt 1 mg INF* (PLN)	11,30	Dane DGL [36]
Liczba mg INF używana w pojedynczej dawce**	433,09	Program lekowy: Leczenie pacjentów z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51) [36] oraz badania GEMINI-I [21], ULTRA-1 [40], ULTRA-2 [44], ACT-1, ACT-2 [42] oraz PURSUIT-SC [45]
		badania GEMINI-I, ULTRA-1, ULTRA-2, ACT-1, ACT-2 oraz PURSUIT-SC
		badania GEMINI-I, ULTRA-1, ULTRA-2, ACT-1, ACT-2 oraz PURSUIT-SC
		Zarządzenie prezesa NFZ w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [61] oraz ChPL Entyvio® [10]
Koszt podania INF (PLN)	468,00	Zarządzenie prezesa NFZ w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [61] oraz CHPL Remsima® [10]
Czas trwania leczenia w ramach PL (lata)	1,00	Projekt Programu lekowego [14], program lekowy: Leczenie pacjentów z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51) [36]
		badania GEMINI-I, ULTRA-1, ULTRA-2, ACT-1, ACT-2 oraz PURSUIT-SC
		badania GEMINI-I, ULTRA-1, ULTRA-2, ACT-1, ACT-2 oraz PURSUIT-SC

Parametr	Wartość	Referencje
Koszt diagnostyki w ramach PL (PLN)	832,00	Zarządzenie prezesa NFZ w zakresie programu zdrowotne (lekowe) [61]
Próg opłacalności (PLN)	130 002,00	Ustawa refundacyjna [52] oraz dane GUS [37]
Jakość życia	Tabela 49	Punekar 2010 [39]
Koszty terapii standardowej	Tabela 15	GEMINI I [19], Obwieszczenie MZ [36], Dane DGL [36]
Koszty operacji i leczenia jej powikłań	Tabela 21	Statystyki JGP [46], ankieta przeprowadzona wśród ekspertów-klinicyistów
Prawdopodobieństwa przejść między stanami	Rozdział 8.1.2	Referencje zamieszczone w stosownym rozdziale

\* Do szacowania liczby mg INF zużywanych w pojedynczej dawce wykorzystano założenie, że rozkład masy ciała chorych jest rozkładem normalnym ze średnią oraz odchyleniem standardowym masy ciała z badań GEMINI-I, ULTRA-1, ULTRA-2, ACT-1, ACT-2 oraz PURSUIT-SC

\*\*Zaprezentowano koszt (brutto z uwzględnieniem VAT i marży hurtowej) za mg INF w miejsce cen poszczególnych prezentacji leku Remsima® i Inflectra® co pozwoliło na uniknięcie prezentowania wielkości pośrednich, czyli parametrów cenowych i udziałów w rynku dla leków (wielkości w opisach poszczególnych rozdziałów kosztowych)

Jednym z istotnych założeń analizy jest fakt przyjęcia, że rozkład masy ciała jest normalny. Następnie na tej podstawie została oszacowana liczba fiolek INF konieczna do zastosowania w leczeniu wraz z prawdopodobieństwem zajścia takiego zdarzenia.

Podstawę modelowania indukcji dla WED w subpopulacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego stanowiły dane z badania GEMINI I dotyczące populacji chorych, u których nie stosowano wcześniej inhibitorów TNF-alfa, a ocena odpowiedzi na leczenie w indukcji była dokonana w 10 tygodniu od podania pierwszej dawki WED. Uwzględniono jedynie zaślepioną próbę chorych z badania GEMINI I (szerszy opis w *Analizie klinicznej* [28]).

W przypadku obu porównań (vs INF w subpopulacji po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz vs BSC w subpopulacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorem TNF-alfa) dla modelowania indukcji zdecydowano o wykorzystaniu danych z oceny wykonanej w 10 tygodniu od podania 1 dawki (w przypadku INF wykorzystano dane po 8 tygodniach obserwacji, wyjaśnienie znajduje się w *Analizie klinicznej*). O wyborze tych danych zdecydował fakt, że w ramach *Programu lekowego* ocena chorych na podstawie, której kwalifikowani są do leczenia podtrzymującego po indukcji jest dokonywana w 10. tygodniu (ocena efektywności terapii indukcyjnej w 10 tygodniu od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo; W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ciągu 10 tygodni należy dokładnie

rozważyć kontynuację leczenia) [29]. Jednocześnie wykorzystanie danych z grupy zaślepionej pozwala uniknąć potencjalnego zawyżenia efektów zdrowotnych po fazie indukcji.

### 8.1.2. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [1]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Zgodnie z uwagami NICE [17] przyjęto, że najbardziej odpowiedni dla danej analizy jest dożywotni horyzont czasowy. W wariancie podstawowym przyjęto, że horyzont dożywotni będzie odpowiadał 63 latom. Po tym okresie w ramieniu chorych leczonych WED przeżycie wynosi około 1%.

W modelu chory może być leczony z wykorzystaniem następujących terapii:

- ⊗ leczenie indukcyjne i leczenie podtrzymujące wedolizumabem (zarówno w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, jak i w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa);
- ⊗ leczenie indukcyjne i leczenie podtrzymujące infliksymabem (w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego);
- ⊗ leczenie z wykorzystaniem terapii standardowej (w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa).

W modelu terapie WED i INF stanowią terapie dodane do standardowej farmakoterapii (preparaty 5-ASA, kortykosteroidy, immunosupresanty).

Modelowanie, z uwagi na sposób prezentowanie danych w badaniach klinicznych (a w konsekwencji w *Analizie klinicznej* [28]) oraz dawkowanie leków w terapii aktywnej (WED i INF) można podzielić na dwie fazy:

- ⊗ modelowanie indukcji - pierwszy cykl modelowania,
- ⊗ modelowanie podtrzymania remisji – pozostałe cykle.

Cykl modelowania w indukcji trwa 6 tygodni, a cykl modelowania leczenia podtrzymującego trwa 8 tygodni.

Wszyscy chorzy wchodzą do modelu w stanie umiarkowanym do ciężkiego (MS) nasilenia choroby. W wyniku skutecznej indukcji chorzy zmieniają stan na odpowiadający bardziej łagodnemu nasileniu choroby, tj. remisja (R) lub łagodne nasilenie choroby (M). Niektórzy chorzy odpowiadający na leczenie mogą również pozostać w stanie umiarkowanym do ciężkiego, (chorzy z wysokim wyjściowym Mayo), co wciąż pozwala na zakwalifikowanie ich do terapii podtrzymującej po indukcji (MS z odpowiedzią na leczenie). Pozostali chorzy pozostają w stanie MS (nie odpowiadają na leczenie indukcyjne) lub zostają poddani zabiegowi chirurgicznemu (S) lub przechodzą do stanu „ZGON”. Odsetki chorych w poszczególnych stanach po fazie indukcji zestawiono w tabeli (Tabela 31). Prawdopodobieństwo zgonu i zabiegu chirurgicznego wyznaczono na podstawie danych literaturowych (opis w poniższych podrozdziałach). W modelu przyjęto odsetek chorych odpowiadających na leczenie i ich rozkład w poszczególnych stanach na podstawie danych z badań klinicznych opracowanych w *Analizie klinicznej*. Należy podkreślić, że choć cykl indukcji w modelu określono jako 6 tygodni, przyjęta skuteczność indukcji odpowiada ocenie tego parametru dla okresu obserwacji 10 tygodni (WED oraz BSC<sup>6</sup>) oraz 8 tygodni (INF). Nie ma to istotnego wpływu na wyniki oszacowania modelu i jest zabiegiem technicznym (przydzielone odsetki chorych do poszczególnych stanów oraz odpowiadające im użyteczności odpowiadają okresowi 6-14 tygodni w modelu, przy czym dla oszacowania QALY wykonana jest korekta połowy cyklu). Poza tym leki rzeczywiście podawane są w okresie 6 tygodni, natomiast ocena po 10 tygodniach jest w stanie realnie uchwycić efekt kliniczny ostatniej dawki indukcji (ocena po 6 tygodniu nie byłaby w stanie uchwycić tego efektu). Poniżej zaprezentowano dane z badań klinicznych, jakie wykorzystano w modelowaniu analizy ekonomicznej w rozbiciu na subpopulacje chorych (po niepowodzeniu leczenia standardowego i po niepowodzeniu leczenia inhibitorem TNF-alfa).

### **Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego**

W przypadku chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego wykorzystano dane kliniczne dotyczące prawdopodobieństw remisji oraz odpowiedzi na leczenie pochodzące z badania *GEMINI-I* [14] (w ramieniu WED) oraz z badań *ACT-1* i *ACT-2* [42] (w ramieniu INF). Zostały one zestawione w tabelach poniżej.

---

<sup>6</sup> BSC jako interwencja w populacji po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF-alfa



**Tabela 27.**

**Prawdopodobieństwo remisji oraz odpowiedzi na leczenie w fazie indukcji w przypadku chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego – dane z badania GEMINI-I**



**Tabela 28.**

**Prawdopodobieństwo remisji oraz odpowiedzi na leczenie w fazie indukcji w przypadku chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego – dane z badań ACT-1, ACT-2**



Następnie wartości pochodzące z badania klinicznego zostały skorygowane w oparciu o zbiorcze dane „pooled placebo” (korekta odpowiadająca metodzie Buchera, niwelująca różnice wynikające ze wspólnej referencji – w tym przypadku PLC), które uwzględniają dane z badań klinicznych dla interwencji (WED) oraz komparatora (INF). Dane dotyczące remisji oraz odpowiedzi na leczenie dla „pooled placebo” po uwzględnieniu danych z badań GEMINI-I oraz ACT-1 i ACT-2 zostały zaprezentowane w tabeli poniżej.

**Tabela 29.**

**Prawdopodobieństwo remisji oraz odpowiedzi na leczenie w fazie indukcji – dane łączne z badań GEMINI-I, ACT-1, ACT-2**



Korekta dokonana w oparciu o dane „pooled placebo” została wykonana zgodnie ze wzorem:

$$\frac{\text{[redacted]}}{\text{[redacted]}}$$

gdzie:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Wartości uzyskane dla WED i INF po opisanej powyżej korekcie zostały zaprezentowane w tabeli poniżej.

**Tabela 30.**

**Prawdopodobieństwo remisji oraz odpowiedzi na leczenie w fazie indukcji – dane z badań GEMINI-I, ACT-1 oraz ACT-2 skorygowane o wartości z danych łącznych**

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 31.**

**Wzór oraz wektor przejść pomiędzy stanami w fazie indukcji w poszczególnych ramionach w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego**

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

**Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa**

W przypadku porównania WED z leczeniem standardowym w populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa uwzględnione zostały dane pochodzące wprost z badania klinicznego, nie były one dodatkowo korygowane o wartości z badań łącznych („pooled placebo”) jak w przypadku porównania z infliksymabem. W przypadku chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa wykorzystano dane kliniczne dotyczące prawdopodobieństw remisji oraz odpowiedzi na leczenie pochodzące z badania *GEMINI-I*. Zostały one zestawione w tabelach poniżej.

**Tabela 32.**  
**Prawdopodobieństwo remisji oraz odpowiedzi na leczenie w fazie indukcji w przypadku chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa – dane z badania *GEMINI-I***



Do oszacowania wektora przejść pomiędzy stanami modelu w fazie indukcji zarówno w ramieniu WED jak i ramieniu leczenia standardowego wykorzystano wzory analogiczne do tych zaprezentowanych w poprzednim podrozdziale (służące do obliczenia wektora przejść w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego).

Odsetek chorych odpowiadających na leczenie w stanie MS został przyjęty na podstawie danych z badania *GEMINI-I* dla chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa i wynosił [redacted] (odsetek obliczony na podstawie danych klinicznych data on file zaimplementowanych w modelu ekonomicznym). Dla BSC został on przyjęty na tym samym poziomie.

Poniżej przedstawiono odsetki dla chorych leczonych w poszczególnych schematach leczenia w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

**Tabela 33.**  
**Wektor przejść pomiędzy stanami w fazie indukcji w ramieniu WED w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa**



**Tabela 34.**  
**Wektor przejść pomiędzy stanami w fazie indukcji w ramieniu leczenia standardowego w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa**

	■	■	■■■■■	■	■
■	■■■	■	■■■	■	■■■

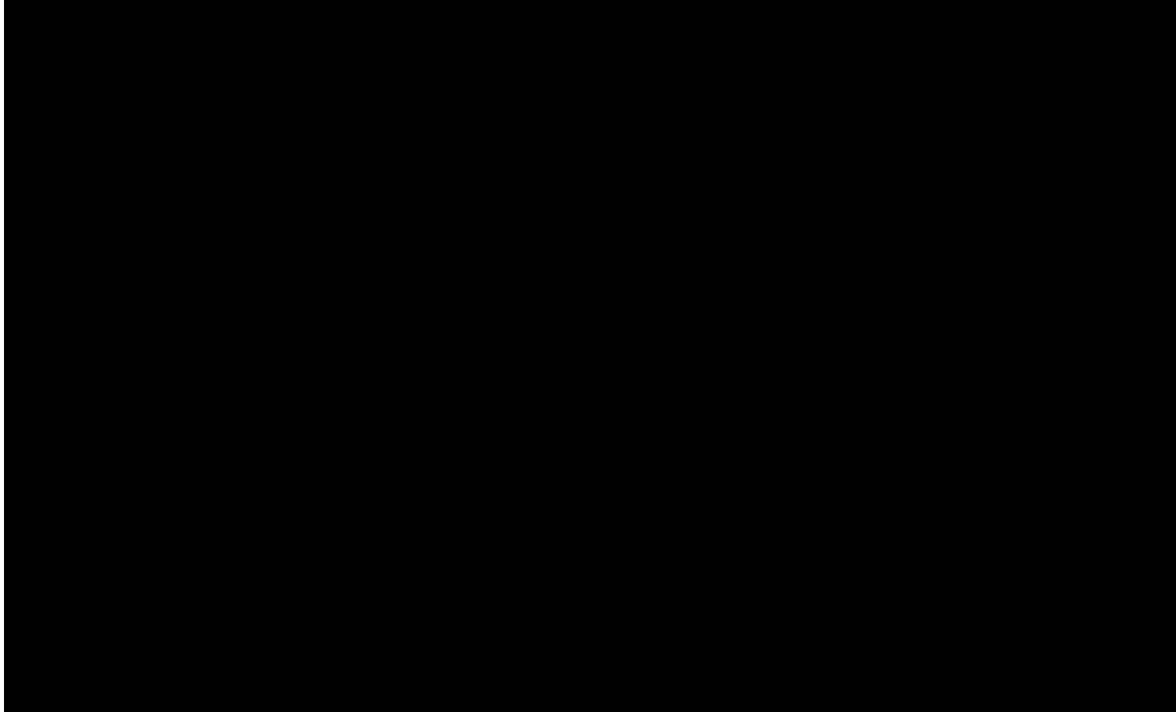
Podane wektory przejść stanowią jednocześnie rozkład wejściowy chorych do fazy modelowania w leczeniu podtrzymującym następującym po indukcji (z pominięciem odsetka chorych, którzy umierają w fazie indukcji i przechodzą do stanu zgon).

### Modelowanie leczenia podtrzymującego

Poniższy rysunek (**Rysunek 1.**) przedstawia możliwe przejścia pomiędzy stanami w ramieniu WED. Chorzy znajdujący się w następujących stanach: R, M i MS z odpowiedzią na indukcję, mogą w kolejnych cyklach modelowania doświadczyć niepowodzenia terapii i przerwać leczenie (kontynuują wówczas jedynie leczenie standardowe). Niepowodzenie terapii WED definiowane jest jako utrata skuteczności leczenia lub wystąpienie działań niepożądanych<sup>7</sup>.

<sup>7</sup> Pacjenci, u których stwierdzono działania niepożądane związane ze stosowaniem leków, prowadzące do przerwania leczenia w ramach badania.

**Rysunek 1.**  
**Możliwe przejścia pomiędzy terapiami w modelu**



Stany w modelu można podzielić na dwie grupy: grupa stanów przedoperacyjnych oraz grupa stanów pooperacyjnych, do której trafiają chorzy, którzy byli przynajmniej raz poddani interwencji chirurgicznej z powodu WZJG.

**Prawdopodobieństwa przejść w stanach przedoperacyjnych**

**Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego**

Przejścia pomiędzy stanami, w jakich znajdują się chorzy przed zabiegiem chirurgicznym bądź zgonem w modelu (który jest stanem pochłaniającym), opisują jednorodne macierze przejść: pierwsza reprezentuje prawdopodobieństwa przejść między stanami dla terapii WED, druga prawdopodobieństwa przejść w terapii standardowej, zaś trzecia prawdopodobieństwa przejść w terapii INF. Chorzy leczeni przy pomocy WED lub INF, którzy tracą odpowiedź na leczenie przechodzą do części modelu, w której przypisywane są im prawdopodobieństwa przejść między stanami właściwe dla terapii standardowej. Do wyznaczenia macierzy przejść wykorzystano odsetki chorych znajdujących się w poszczególnych stanach po zakończonej sukcesem indukcji (sukces indukcji obejmuje chorych w stanach R, M oraz MS z odpowiedzią na indukcję) oraz po roku badania *GEMINI I*. Wykorzystane odsetki chorych po roku badania *GEMINI I* to odsetki chorych

utrzymujących odpowiedź kliniczną oraz mających remisję WZJG w 52 tygodniu trwania badania. Wektor odsetków dla stanów w jakich znajdują się chorzy po fazie indukcji znajduje się w tabeli (Tabela 31.). Odsetki chorych w poszczególnych stanach z 52 tygodnia dla WED oraz INF w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego pochodzą z badania *GEMINI-I* [14] (w ramieniu WED) oraz z badania *ACT-1* [42] (w ramieniu INF). Zostały one zestawione w tabelach poniżej.

**Tabela 35.**

**Prawdopodobieństwo remisji oraz odpowiedzi na leczenie w fazie leczenia podtrzymującego w przypadku chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego – dane z badania *GEMINI-I***



**Tabela 36.**

**Prawdopodobieństwo remisji oraz odpowiedzi na leczenie w fazie leczenia podtrzymującego w przypadku chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego – dane z badania *ACT-1***



Następnie wartości pochodzące z badania klinicznego zostały skorygowane w oparciu o zbiorcze dane „pooled placebo”, analogicznie jak w przypadku leczenia indukcyjnego. Dane dotyczące remisji oraz odpowiedzi na leczenie obliczone w oparciu o dane łączne zostały zaprezentowane poniżej.

**Tabela 37.**

**Prawdopodobieństwo remisji oraz odpowiedzi na leczenie w fazie leczenia podtrzymującego w przypadku chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego – dane łączne z badań *GEMINI-I* oraz *ACT-1***



Wartości dla WED i INF uzyskane po skorygowaniu o dane „pooled placebo” zostały zaprezentowane w tabeli poniżej.

**Tabela 38.**

**Prawdopodobieństwo remisji oraz odpowiedzi na leczenie w fazie leczenia podtrzymującego - dane z badań GEMINI-I oraz ACT-1 skorygowane o wartości z danych łącznych**



Na podstawie powyższych wartości wyznaczono odsetki chorych w stanie R i M.

Ponieważ chorzy mający chorobę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego mogli być poddawani operacji, w procesie wyznaczania macierzy przejść uwzględniono również prawdopodobieństwo operacji. Przyjęte dla wszystkich ramion prawdopodobieństwo wykonania zabiegu chirurgicznego przedstawiono w dalszej części rozdziału. Zestawienie uzyskanych wartości dla stanów R i M w 52 tygodniu zawiera poniższa tabela.

**Tabela 39.**

**Wzór oraz odsetki chorych znajdujących się w stanach R i M w 52. tygodniu – populacja po niepowodzeniu leczenia standardowego**



Macierz przejść wyznaczono z wykorzystaniem algorytmu GRG zaimplementowanego w module Solver stanowiącym część programu Excel 2010. Funkcje celu stanowiła suma kwadratów różnic między odsetkami chorych w stanach R oraz M w 52 tygodniu (Tabela 39), a odsetkami wyznaczonymi przez model Markowa. Istniała możliwość porównania wartości z badań jedynie ze wspomnianymi dwoma wartościami generowanymi przez model. Przyjęto, że nie istnieje możliwość bezpośredniego przejścia ze stanu remisji do stanu ostrego nasilenia choroby i odwrotnie. Oznacza to, że 7 wartości prawdopodobieństw przejść w macierzy (wartości w wierszach macierzy przejść muszą sumować się do jedności) zostało wyznaczone na podstawie dwóch znanych wartości z badań klinicznych (Tabela 40). Stanowi to ograniczenie analizy, ponieważ można przyjąć, że w przyjętym układzie istnieje wiele możliwych wartości macierzy spełniających wymagane założenia. Biorąc pod uwagę, że do optymalizacji wykorzystano algorytm deterministyczny, znalezione przez niego

rozwiązanie optymalne będzie zależało od przyjętych wartości początkowych. Z powodu braku dostatecznych danych pozwalających na rzetelne uzasadnienie wyboru wartości początkowych oraz biorąc pod uwagę nieprzewidywalną dla analityka trajektorię pracy algorytmu przyjęcie takich samych wartości początkowych pracy algorytmu dla obu macierzy przejść uznano za zasadne.

**Tabela 40.**  
**Prawdopodobieństwa przejść wyznaczone przez algorytm optymalizacyjny**

	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

### Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa

Przejścia pomiędzy stanami, w jakich znajdują się chorzy przed zabiegiem chirurgicznym bądź zgonem w modelu (który jest stanem pochłaniającym), opisują jednorodne macierze przejść: pierwsza reprezentuje prawdopodobieństwa przejść między stanami dla terapii WED, druga prawdopodobieństwa przejść w terapii standardowej. W przypadku chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, chorzy, którzy leczą się WED w chwili utraty odpowiedzi na leczenie przechodzą do części modelu, w której przypisywane są im prawdopodobieństwa przejść między stanami właściwe dla terapii standardowej. W drugim ramieniu chorzy od samego początku są leczeni z wykorzystaniem leczenia standardowego. Do wyznaczenia macierzy przejść wykorzystano odsetki chorych znajdujących się w poszczególnych stanach po zakończonej sukcesem indukcji (sukces indukcji obejmuje chorych w stanach R, M oraz MS z odpowiedzią na indukcję) oraz po roku badania *GEMINI I*. Wykorzystane odsetki chorych po roku badania *GEMINI I* to odsetki chorych utrzymujących ciągłą odpowiedź kliniczną oraz mających remisję WZJG w 52 tygodniu trwania badania. Wektor odsetków dla stanów w jakich znajdują się chorzy po fazie indukcji znajduje się w tabeli (Tabela 33). Odsetki chorych w poszczególnych stanach z 52 tygodnia dla WED oraz leczenia standardowego w populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa pochodzą z badania *GEMINI-I* [14]. W przypadku porównania WED z leczeniem standardowym w populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa uwzględnione zostały dane pochodzące wprost z badania klinicznego, nie były one dodatkowo korygowane





[Redacted text]

**Tabela 43.**  
**Prawdopodobieństwa przejść wyznaczone przez algorytm optymalizacyjny**

	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

**Prawdopodobieństwo pozostania w remisji po zakończeniu terapii aktywnej w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego**

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Rysunek 2.**  
**Utrzymanie wyniku zdrowotnego po zakończeniu indukcji WED**

[Redacted figure area]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Prawdopodobieństwo przeprowadzenia operacji

Prawdopodobieństwo zabiegu chirurgicznego w modelu globalnym wyznaczono na podstawie danych zawartych w publikacji *Frolkis 2013* [22]. Prawdopodobieństwo zabiegu chirurgicznego (S) w cyklu modelowania wyznaczono na podstawie rocznego ryzyka wyznaczonego dla chorych, u których WZJG zdiagnozowano po 1955 roku, z wykorzystaniem wzoru użytego do wyznaczania prawdopodobieństwa przerwania leczenia (dokładne wyliczenia zawarto w dokumencie Excel dołączonym do analizy). Założono, że operacji mogli być poddawani tylko chorzy w stanie umiarkowanym do ciężkiego. Stan S jest stanem tunelowym, co oznacza, że chory, który wszedł do tego stanu przebywa w nim tylko jeden cykl. Ponadto publikacja *Frolkis 2013* umożliwiła kalkulacje ryzyka dla chorych zdiagnozowanych w okresie późniejszym, zwłaszcza w przypadku danych najbardziej aktualnych po roku 2000.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### **Prawdopodobieństwa przejść między stanami po operacji**

Chory, który przeszedł operację (znajdował się w stanie tunelowym S) może znaleźć się w stanie remisji pooperacyjnej (PSR). Może też doświadczać komplikacji pooperacyjnych (PSC). Chory może doświadczyć komplikacji wczesnych (wówczas bezpośrednio ze stanu tunelowego S przechodzi do PSC) lub komplikacji późnych (wówczas bezpośrednio ze stanu tunelowego S przechodzi do stanu PSR, a następnie do stanu PSC). Ze względu na przyjętą długość cyklu modelowania (8 tygodni) oraz rodzaj komplikacji jakich doświadczają chorzy (ropnie, przetoki, sepsa, nieszczelności zespolenia, infekcje ran [32, 33]) przyjęto, że stan komplikacji pooperacyjnych również będzie stanem tunelowym, z którego chorzy będą mogli przechodzić do stanu remisji pooperacyjnej, lub będą ponownie poddawani operacji (jedynie wariant analizy wrażliwości).

### **Prawdopodobieństwo ponownej operacji**

W niniejszej analizie przyjęto założenie, że chory poddany operacji nie ma możliwości reoperacji, oznacza to, że przyjęto w modelu, iż prawdopodobieństwo przejścia chorego ze stanu PSC do stanu S jest równe 0,00. W analizie wrażliwości testowano jaki wpływ miałyby przyjęcie prawdopodobieństwa ponownej operacji wyznaczonego na podstawie publikacji

*Loftus 2008* [32]. W publikacji tej raportowano odsetek chorych poddanych reoperacji spowodowanej niepowodzeniem pierwszego zabiegu. Chorzy byli obserwowani przez 180 dni po pierwszej operacji. W jednym z wariantów analizy wrażliwości uwzględniono odsetek chorych jaki został poddany ponownej, nieplanowanej operacji (15,3% w przeciągu 180 dni obserwacji). Podane odsetki przeliczono na prawdopodobieństwo w cyklu modelowania z wykorzystaniem wzoru użytego do wyznaczania prawdopodobieństwa przerwania leczenia (dokładne wyliczenia zawarto w dokumencie Excel dołączonym do analizy).

### **Prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji pooperacyjnych**

Prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji pooperacyjnych wyznaczono na podstawie publikacji *Loftus 2008* [32] oraz *Mahadevan 2002* [33].

Wystąpienie wczesnych komplikacji (prawdopodobieństwo przejścia ze stanu S do stanu PSC) wyznaczono na podstawie publikacji *Mahadevan 2002*. Zgodnie z treścią tego badania, odsetek chorych, którzy doświadczyli komplikacji w przeciągu 30 dni od operacji wynosił 31%. W analizie wrażliwości zbadano jaki wpływ na wyniki analizy będzie miało przyjęcie odsetka chorych mających wczesne powikłania operacyjne z publikacji *Loftus 2008*.

Wystąpienie późnych powikłań (przejście ze stanu PSR do stanu PSC) przyjęto na podstawie publikacji *Loftus 2008*. Odsetek chorych, u których wystąpiły powikłania w okresie od 31 do 180 dni po operacji wyniósł 46%.

Podane odsetki przeliczono na prawdopodobieństwo w cyklu modelowania z wykorzystaniem wzoru użytego do wyznaczania prawdopodobieństwa przerwania leczenia (dokładne wyliczenia zawarto w dokumencie Excel dołączonym do analizy).

### **Prawdopodobieństwo wystąpienia remisji pooperacyjnej**

Prawdopodobieństwo wystąpienia remisji pooperacyjnej stanowiło różnicę jedności oraz prawdopodobieństwa wystąpienia komplikacji pooperacyjnych i ponownej operacji (w wariancie analizy wrażliwości).

### **Prawdopodobieństwo zgonu**

Zgon chorego mógł nastąpić w każdym cyklu modelowania. Przejście do stanu "ZGON" było możliwe z każdego z pozostałych stanów. Przypisane chorym ryzyko zgonu wyznaczono







Tabela 48.

Macierz przejść między stanami w ramieniu PLC w fazie leczenia podtrzymującego w populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa

	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■

### 8.1.3. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

W analizie, zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [41], w analizie CUA (analiza dla podtrzymania WZJG) uwzględniono stopy dyskontowe kosztów na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

### 8.1.4. Jakość życia

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych zidentyfikowano siedem publikacji raportujących dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym. Publikacje te opisano w rozdziale 15.2.5. Niektóre z nich zostały wykorzystane w analizie podstawowej, zaś część w analizie wrażliwości. Struktura modelu wymagała przypisania wartości użyteczności w zależności od nasilenia choroby oraz wykonywanych zabiegów chirurgicznych i występujących powikłań. W wariantcie podstawowym analizy przyjęto zestaw użyteczności na podstawie kombinacji wartości pochodzących z publikacji *Punekar 2010* [39] oraz *Tsai 2008* [52]. Podstawowym celem publikacji *Punekar 2010* była analiza kosztów-użyteczności infliksymabu u pacjentów hospitalizowanych z zaostrzeniami WZJG. W publikacji znajdują się wartości użyteczności dla stanów: remisja, choroba aktywna, remisja pooperacyjna oraz komplikacje pooperacyjne.

Nie ma w niej jednak wartości użyteczności dla pozostałych stanów – operacji oraz łagodnego nasilenia choroby. W związku z tym, w wariancie podstawowym niniejszej analizy założono, że użyteczność chorych na WZJG w stanie S jest taka sama jak w przypadku chorych w stanie MS. Wartość użyteczności dla stanu łagodnego nasilenia choroby została natomiast zaczerpnięta z publikacji *Tsai 2008*.

W analizie wrażliwości sprawdzono jaki wpływ na wyniki ma przyjęcie wartości użyteczności na podstawie publikacji *Woehl 2008* [35] (wykorzystano wartości testowane przez NICE) oraz na podstawie publikacji *Swinburn 2012* [51].

Pierwszym z wariantów analizy wrażliwości jest wykorzystanie wartości użyteczności bezpośrednio z publikacji *Woehl 2008*. Publikacja ta nie zawiera wartości użyteczności dla chorych poddawanych operacji oraz w stanie komplikacji pooperacyjnych. Dla chorych poddawanych operacji przyjęto zatem taką samą wartość użyteczności jak dla chorych z umiarkowanym do ciężkiego nasileniem choroby. Wartość użyteczności w stanie komplikacji pooperacyjnych oszacowano poprzez obniżenie wartości użyteczności dla remisji pooperacyjnej o dekrement przypisany komplikacjom operacyjnym, wskazany w publikacji *Arseneau 2006* [5].

W drugim wariancie analizy wrażliwości przyjęto zestaw użyteczności na podstawie publikacji *Swinburn 2012*, której podstawowym celem była ocena wpływu zabiegu chirurgicznego na jakość życia chorych. Do tej publikacji referował NICE w swojej analizie weryfikacyjnej dla WED [35]. Została ona więc pośrednio odnaleziona w ramach przeglądu analiz ekonomicznych (rozdział 15.1.4.). Publikacja zawierała wartości użyteczności (uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D) dla stanów przedoperacyjnych oraz stanu remisji pooperacyjnej. Wykorzystanie homogenicznej populacji do oceny jakości życia w stanach przedoperacyjnych jak i w remisji pooperacyjnej pozwoliło uniknąć przeszacowania/niedoszacowania wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia (przykładowo: wartość użyteczności w stanie remisja powinna przewyższać wartość użyteczności w stanie aktywnej choroby). Wartości użyteczności z publikacji *Swinburn 2012* były testowane w analizie NICE dla WED. Wartość użyteczności dla komplikacji pooperacyjnych oszacowano poprzez obniżenie wartości użyteczności remisji pooperacyjnej o dekrement przypisany komplikacjom pooperacyjnym, raportowany w publikacji *Arseneau 2006* [127]. Wartość użyteczności dla stanu S przyjęto jak dla stanu MS.

Zestaw przyjętych wartości użyteczności przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 49.**

**Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu**

Stan zdrowia	Wariant podstawowy: Punekar 2010	Woehl 2008	Swinburn 2012
Remisja	0,88	0,87	0,91
Łagodne nasilenie	0,76	0,76	0,80
Nasilenie umiarkowane do ciężkiego	0,42	0,41	0,55
Operacja	0,42	0,41	0,55
Remisja pooperacyjna	0,60	0,71	0,59
Komplikacje pooperacyjne	0,42	0,54	0,42

W przypadku wystąpienia zgonu, w analizie przyjęto zerową wartość użyteczności.

## 8.2. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną wykonanego kalkulatora kosztów w celu porównania WED z komparatorami. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powoduje błędów. Modele dla wszystkich przeprowadzonych porównań były analogiczne, w związku z tym walidacji poddany został tylko model dla jednego porównania – w porównaniu z leczeniem standardowym w wersji z RSS.



Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.1. Kierunek zmian wartości inkrementalnej kosztów i efektów zdrowotnych po wprowadzeniu wartości alternatywnych parametrów był za każdym razem zgodny z oczekiwaniem analityków.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Do wyników tych analiz odniesiono się w dyskusji (rozdział 14). Podstawowym elementem walidacji zewnętrznej modelu było jego sprawdzenie i uzupełnienie zgodnie z uwagami do modelu *Wnioskodawcy* wskazanymi przez NICE [35], które zostały wyszczególnione w dyskusji. Autorzy niniejszej analizy wprowadzili większość uwag NICE.

## 9. Metodyka analizy progowej i analizy wrażliwości

### 9.1. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [41] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [52]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [37]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012—2014* [37] PKB per capita wyniosło w Polsce 43 334 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **130 002 PLN**.

### 9.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze. Parametry użyte w analizie wrażliwości,

wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

**Tabela 51.**  
**Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych**

Parametr	Wariant podstawowy	Wariant analizy wrażliwości	Źródło danych do zakresu zmienności
Stopa dyskonta	5% dla kosztów i wyników zdrowotnych		Wytyczne AOTMiT [1]
	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych		
	0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów		
Horyzont czasowy (lata)	63	10,00	Założenie na podstawie NICE 2014 [35]
[REDACTED]	[REDACTED]	0,00	Zarządzenie nr 28/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2017 r. [61]
		468,00	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	badania GEMINI-I, ULTRA-1, ULTRA-2, ACT-1, ACT-2 oraz PURSUIT-SC
		[REDACTED]	
Odsetek chorych stosujących steroidy	53,70%	0,00%	Feagan 2013 [19]
		100,00%	
Odsetek chorych stosujących preparaty 5-ASA	74,00%	0,00%	GEMINI I [19]
		100,00%	
Odsetek chorych stosujących immunosupresanty	34,40%	0,00%	Feagan 2013 [19]
		100,00%	
Roczna częstość hospitalizacji nieoperacyjnych – remisja	[REDACTED]	[REDACTED]	wyniki badania ankietowego [14]
Roczna częstość hospitalizacji nieoperacyjnych – łagodne nasilenie choroby	[REDACTED]	[REDACTED]	wyniki badania ankietowego [14]
Roczna częstość hospitalizacji nieoperacyjnych – nasilenie umiarkowane do ciężkiego	[REDACTED]	[REDACTED]	wyniki badania ankietowego [14]
Uwzględnienie danych do obliczenia prawdopodobieństwa operacji	Dane po 1955 roku	Dane po 2000 roku	Frolkis 2013 [22]
Prawdopodobieństwo wczesnych powikłań pooperacyjnych w cyklu	49,98%	42,42%	Loftus 2008 [32]

Parametr	Wariant podstawowy	Wariant analizy wrażliwości	Źródło danych do zakresu zmienności
Prawdopodobieństwo ponownego zabiegu chirurgicznego w cyklu	0,00%	5,03%	<i>Loftus 2008 [32]</i>
Koszt leczenia standardowego podczas terapii aktywnej względem braku terapii aktywnej	■	■	<i>Założenie</i>
Wartość użyteczności	<i>Punekar</i>	Woehl	<i>Woehl 2008 [35]</i>
		Swinburn	<i>Swinburn 2012 [51]</i>
Odsetek chorych, u których operacja przebiega dwuetapowo (u pozostałych trzyletowo)	70,00%	0,00%	<i>Założenie</i>
		100,00%	
		50,00%	
Koszt podania INF** (PLN)	468,00	0,00	<i>Zarządzenie nr 28/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2017 r. [61]</i>
		104,00	

\*w analizie założono, że rozkład masy ciała jest rozkładem normalnym

\*\*wariant testowany wyłącznie dla porównania WED z INF w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego

## 10. Wyniki analizy

### 10.1. Wyniki analizy kosztów-użyteczności

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli. W poniższym zestawieniu przedstawiono również całkowite koszty różniące związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, uwzględniane w niniejszej analizie.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki dotyczące porównania efektywności kosztowej leku Entyvio® w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej, ■■■■■







**Tabela 58**

**Wyniki analizy CUA w perspektywie wspólnej**

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

**Tabela 59**

**Wyniki analizy CUA w perspektywie wspólnej**

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

## 10.2. Zestawienie kosztów i konsekwencji analizy użyteczności kosztów

Poniższe tabele przedstawiają zestawienie kosztów i konsekwencji wykonane dla porównania z INF (w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego) i porównania z leczeniem standardowym (w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa) w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

[Redacted]

**Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego**

**Tabela 60**

**Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie NFZ**

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

**Tabela 61**

**Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie NFZ**

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

**Tabela 62**

**Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie wspólnej**

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

**Tabela 63**

**Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie wspólnej**

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

**Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa**

**Tabela 64**

**Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie NFZ**

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

**Tabela 65**

**Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie NFZ**

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

**Tabela 66**

**Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie wspólnej**

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

**Tabela 67**

**Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie wspólnej**

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

---

## **11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości**

### **11.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości dla analizy CUA**

Wyniki analizy wrażliwości porównania terapii produktem Entyvio® z komparatorami 


**Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego**

---





































Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na wartości współczynnika ICUR w sposób nieznaczny (o mniej niż 10%). [REDACTED]

[REDACTED]

**Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, WED w porównaniu z leczeniem standardowym – indukcja + leczenie podtrzymujące**

















Kategoria	Leczenie	Wzrost		Ciężar ciała		Ciepłota		Ciężar ciała	Ciepłota	Ciężar ciała	Ciepłota
		Wzrost	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciepłota				
Kategoria 1	Leczenie 1	Wzrost	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciepłota	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciężar ciała	Ciepłota
		Wzrost	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciepłota	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciężar ciała	Ciepłota
Kategoria 2	Leczenie 1	Wzrost	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciepłota	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciężar ciała	Ciepłota
		Wzrost	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciepłota	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciężar ciała	Ciepłota
Kategoria 3	Leczenie 1	Wzrost	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciepłota	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciężar ciała	Ciepłota
		Wzrost	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciepłota	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciężar ciała	Ciepłota
Kategoria 4	Leczenie 1	Wzrost	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciepłota	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciężar ciała	Ciepłota
		Wzrost	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciepłota	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciężar ciała	Ciepłota
Kategoria 5	Leczenie 1	Wzrost	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciepłota	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciężar ciała	Ciepłota
		Wzrost	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciepłota	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciężar ciała	Ciepłota
Kategoria 6	Leczenie 1	Wzrost	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciepłota	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciężar ciała	Ciepłota
		Wzrost	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciepłota	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciężar ciała	Ciepłota
Kategoria 7	Leczenie 1	Wzrost	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciepłota	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciężar ciała	Ciepłota
		Wzrost	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciepłota	Ciężar ciała	Ciepłota	Ciężar ciała	Ciepłota











Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

[Redacted text block containing several lines of blacked-out information]

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na wartości współczynnika ICUR w sposób nieznaczny (o mniej niż 8%). [Redacted text block]

## 12. Ograniczenia i założenia

Niniejsza analiza została opracowana na podstawie *Analizy klinicznej* [28] w związku z tym wszystkie ograniczenia *Analizy klinicznej* są również ograniczeniami niniejszej analizy.

### 12.1. Założenia i ograniczenia w analizie kosztów-użyteczności

W analizie uwzględniono dożywotni horyzont czasowy, który technicznie określono na około 63 lata. W analizie wrażliwości testowano krótszy, 10 letni horyzont czasowy.

Z faktu, że leczenie biologiczne ma za zadanie ograniczyć stosowanie leczenia standardowego obejmującego między innymi leczenie kortykosteroidami, któremu przy długotrwałym stosowaniu towarzyszy wiele działań niepożądanych, w niniejszej analizie założono, że w ramieniu leczenia biologicznego (WED oraz INF) dawkowanie oraz koszt leków wchodzących w skład leczenia standardowego będą niższe niż w przypadku braku aktywnego leczenia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. W ramach analizy wrażliwości testowany był wariant, w którym zasoby leków wchodzących w skład leczenia standardowego są równe w przypadku leczenia biologicznego oraz braku leczenia biologicznego.

[REDACTED]

W analizie uwzględniono prawdopodobieństwo wykonania operacji u chorych zgodne z polskim Rejestrem. Z uwagi na fakt, że dane z rejestru obejmują stosunkowo krótki okres obserwacji (w przypadku chorych, u których wystąpiło zdarzenie był to okres około 16,7 miesiąca od zaostrzenia choroby) uznano za zasadne uwzględnienie dodatkowego prawdopodobieństwa wykonania operacji u chorych, jakie odnaleziono w literaturze (dane dla dłuższego okresu obserwacji chorych). Szczegóły implementacji tych prawdopodobieństw zostały opisane w rozdziale (8.1.2.).

Z powodu braku dostępności odpowiednich danych przyjęto taki sam wzrost ryzyka zgonu dla stanu remisji pooperacyjnej oraz komplikacji pooperacyjnych. Z uwagi na fakt, że

komplikacje pooperacyjne są stanem tunelowym wpływ tego założenia na wyniki analizy jest znikomy.

Ograniczenie analizy stanowi również przyjęcie wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji *Punekar 2010* [39], która prezentuje wartości użyteczności dla stanów: remisja, choroba aktywna, remisja pooperacyjna oraz komplikacje pooperacyjne. Nie prezentowała natomiast wartości użyteczności dla stanów: łagodne nasilenie choroby oraz operacja. W związku z tym, w wariantcie podstawowym niniejszej analizy założono, że użyteczność chorych na WZJG w stanie S jest taka sama jak w przypadku chorych w stanie MS. Wartość użyteczności dla stanu łagodnego nasilenia choroby została natomiast zaczerpnięta z publikacji *Tsai 2008*.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Efekt ten będzie dotyczyć zarówno chorych leczonych WED jak i INF i będzie oznaczał, że prawdopodobieństwo pozostania chorego w stanie remisja będzie inne niż dla chorych, którzy otrzymują BSC (a wcześniej nie otrzymywali WED lub INF, lub otrzymywali te terapie krócej niż rok). Podstawą do takiego wnioskowania są odnalezione dane literaturowe. W wyniku wykonanego przeglądu bazy Medline odnaleziono przegląd systematyczny z 2016 roku (*Gisbert 2016* [24]). W przeglądzie tym przedstawiono dane wskazujące na utrzymywanie się w czasie uzyskanego wyniku zdrowotnego dla terapii biologicznych u chorych na WZJG oraz chorych na ChLC (chorzy głównie naiwni) w przypadku zakończenia rocznej terapii w stanie remisji.

## 13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W analizie wykazano, że przy uwzględnieniu proponowanego przez Podmiot odpowiedzialny RSS koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu WED zamiast INF (populacja po niepowodzeniu leczenia standardowego) są nieznacznie wyższe od obowiązującego progu opłacalności, zaś przy zastosowaniu WED zamiast BSC (populacja po niepowodzeniu leczenia inhibitorem TNF-alfa) są niższe od obowiązującego progu opłacalności.

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie WED zamiast komparatorów wiąże się z generowaniem dodatkowego wyniku zdrowotnego QALY. Dodatkowo, terapia z wykorzystaniem WED wydłuża czas przebywania chorych w stanie remisji oraz przebywania w stanach łagodniejszego nasilenia choroby. Ponadto, chorzy stosujący WED mają mniejsze ryzyko wystąpienia ostrych rzutów choroby wymagających podjęcia leczenia operacyjnego.

Analiza wykazała, że stosowanie WED zamiast INF 











Wedolizumab jest lekiem działającym selektywnie (w obrębie jelit), w odróżnieniu od infliksymabu, który działa układowo. Selektywne działanie wedolizumabu potencjalnie umożliwia zapobieganie immunosupresji układowej. Dzięki innowacyjnemu działaniu, wedolizumab jest alternatywą dla inhibitorów TNF-alfa (w leczeniu chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego) oraz stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę chorych w przypadku niepowodzenia terapii inhibitorami TNF-alfa. Podsumowując, finansowanie terapii WED daje możliwość efektywnego klinicznie oraz ekonomicznie leczenia dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego z wynikiem w skali Mayo >6 punktów. Objęcie refundacją leku Entyvio® jest więc etycznie i ekonomicznie uzasadnione.

## 14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT [1]) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny przedstawiony w rozdziale 15.1.

W przeglądzie nie odnaleziono publikacji opisujących inne analizy ekonomiczne, w których porównywano WED z wybranymi komparatorami. W przeglądzie odnaleziono natomiast publikacje National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [35] oraz *Essat 2015* [17], które stanowią weryfikację modelu wykorzystanego w niniejszej analizie oraz weryfikację wykonanych porównań opłacalności dla WED stosowanego w leczeniu WZJG. W modelu ocenianym w publikacji NICE wykazano, że w populacji mieszanej (leczonych uprzednio lekami anti-TNF bądź nie) zastosowanie wedolizumabu pozwala na osiągnięcie współczynnika ICUR dla tego porównania na poziomie 33 297,00 £/QALY, co w przeliczeniu na PLN daje ICUR w wysokości 164 986,64 PLN/QALY.

Dostarczony przez Zamawiającego model poddany został ocenie NICE. Poza dostosowaniem modelu do polskich warunków, uwzględniono również najważniejsze uwagi NICE. Uwagi te wymieniono w rozdziale 15.1.4. Między innymi, w stosunku do modelu centralnego, zmienione zostały prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami choroby.

Wyniki analizy przedstawiono w tabeli poniżej (przedstawiono wyłącznie wyniki dla technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej dla populacji TNF-naive, uwzględnianej w niniejszej analizie, tj. WED vs. INF oraz wyniki dla populacji TNF-failure dla porównania WED vs. leczenie standardowe).

**Tabela 76.**

**Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej w populacji TNF-failure**

Technologia medyczna	ICUR (na QALY)
Leczenie standardowe	64 999 £=322 070,05 PLN

\*biorąc pod uwagę średni kurs wymiany walut z dnia 10.04.2017r. publikowany przez Narodowy Bank Polski:

1 GBP = 4,9550 PLN

Źródło: opracowanie własne na podstawie

<http://www.nbp.pl/home.aspx?c=/ascx/ArchWal.ascx&111161017161017070216>

**Tabela 77.**  
**Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej w populacji TNF-naive**

Publikacja	Technologia medyczna	ICUR (na QALY)
<i>NICE 2014</i>	INF	WED dominuje
<i>Wilson 2017</i>	INF	WED dominuje

\*biorąc pod uwagę średni kurs wymiany walut z dnia 10.04.2017r. publikowany przez Narodowy Bank Polski:

1 GBP = 4,9550 PLN, 1 USD = 3,9956 PLN

Źródło: opracowanie własne na podstawie

<http://www.nbp.pl/home.aspx?c=/ascx/ArchWal.ascx&111161017161017070216>

Wyniki przedstawione w publikacji NICE można odnieść do wyników niniejszej analizy mając jednak na uwadze różnice pomiędzy porównywanymi modelami. Istnieją różnice pomiędzy wersją model 2014 ocenioną przez NICE oraz załączonym modelem, w związku z modyfikacjami, jakie wprowadzono do modelu podczas jego adaptacji.

Cechy modelu adaptowanego Polsce oraz modelu 2014 ocenianego przez NICE przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 78.**  
**Różnice poszczególnych modeli omawianych w ramach dyskusji**

model	<i>model 2014 (oceniony przez NICE)</i>	<i>model polski</i>
<i>Horyzont czasowy</i>	10	dożywotni
<i>Źródło użyteczności</i>	GEMINI+Woehl 2008	<i>Punekar 2010</i>
<i>Operacje</i>	<i>Frolkis 2013</i>	Polski Rejestr + skorygowane dane z <i>Frolkis 2013</i>
<i>Dyskontynuacja terapii aktywnej podczas podtrzymania</i>	NIE	TAK
<i>Reoperacje</i>	TAK	NIE
<i>Modelowanie pozostania w stanie remisja po zakończeniu rocznego okresu terapii biologicznej</i>	NIE	TAK

Ponadto w adaptacji modelu zrezygnowano z wykorzystania parametru reoperacji (testowano jedynie w AW), w związku z zastrzeżeniami NICE. Autorzy niniejszego opracowania również uznali, że w horyzoncie czasowym analizy parametr ten prowadził do generowania zbyt dużego prawdopodobieństwa wykonania operacji (w przeliczeniu na jednego chorego). W oparciu o odnaleziony przegląd systematyczny *Gisbert 2016* [24] w analizie przyjęto założenie o okresowym utrzymaniu skuteczności leczenia biologicznego po zakończeniu leczenia. W końcu model adaptowany uwzględnia inne koszty leków (w tym zaproponowany payback) oraz inną stopę dyskonta kosztów.



Wykonano analizę progową, która wykazała, że dla porównania WED z INF (populacja po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego) w perspektywie **płatnika publicznego** ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Entyvio® jest niższa niż:

[Redacted]

[Redacted]

W przypadku **perspektywy wspólnej** analiza progowa wykazała, że ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Entyvio® jest niższa niż:

[Redacted]

[Redacted]

Dla porównania WED z BSC w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorem TNF-alfa, w perspektywie **płatnika publicznego** ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Entyvio® jest niższa niż:

[Redacted]

[Redacted]

W przypadku **perspektywy wspólnej** analiza progowa wykazała, że ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Entyvio® jest niższa niż:

[Redacted]

[Redacted]

## 15. Załączniki

### 15.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

#### 15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające zdefiniowane poniżej kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

##### Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy na umiarkowaną do ciężkiej postać WZJG;
- **interwencja:** wedolizumab, Entyvio<sup>®</sup>;
- **komparatory:** infliksymab, terapia standardowa;
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

##### Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

## 15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

**Tabela 79.**

**Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych**

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Data ostatniego wyszukiwania: 11.04.2017

Dodatkowo, na potrzeby analizy przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz bazę *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 80.**

**Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych**

■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

Data ostatniego wyszukiwania: 11.04.2017

**Tabela 81.**

**Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych**

■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

Data ostatniego wyszukiwania: 11.04.2017

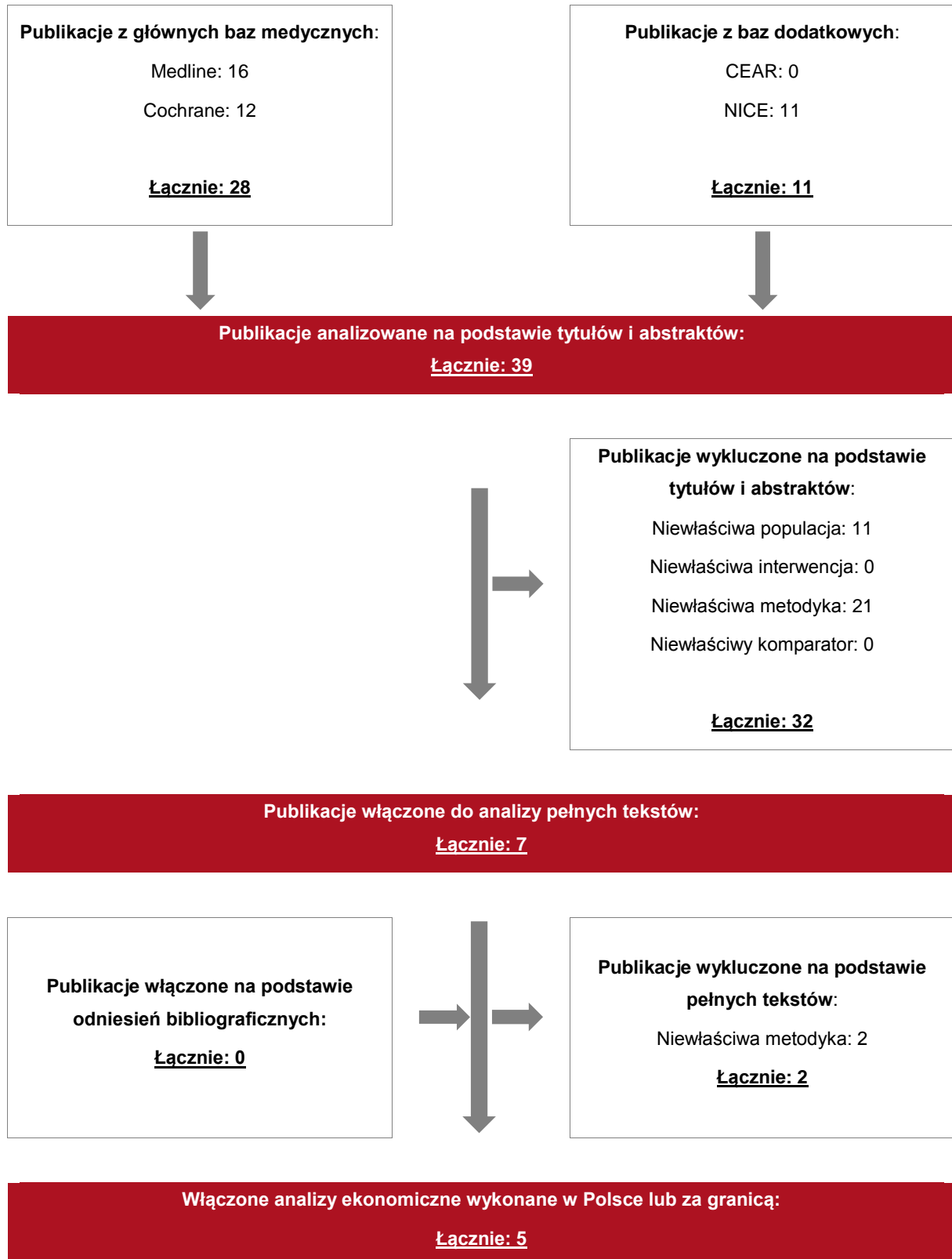
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji w stosunku do zdefiniowanych komparatorów.

### **15.1.3. Selekcja badań**

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i abstraktów, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (DŁ, AZ). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (GB) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.1.1. Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

**Rysunek 3.**

**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą**



### 15.1.4. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

W wyniku systematycznego przeglądu literatury odnaleziono 5 publikacji spełniających założone kryteria: *NICE 2014* [35], *Tsai 2016* [54], *Yokomizo 2016* [60], *Wilson 2017* [56] oraz *Essat 2015* [17].

**Tabela 82.**

**Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej w populacji TNF-failure**

Technologia medyczna	ICUR (na QALY)
Leczenie standardowe	64 999 £=322 070,05 PLN

\*biorąc pod uwagę średni kurs wymiany walut z dnia 10.04.2017r. publikowany przez Narodowy Bank Polski:  
1 GBP = 4,9550 PLN

Źródło: opracowanie własne na podstawie

<http://www.nbp.pl/home.aspx?c=/ascx/ArchWal.ascx&111161017161017070216>

**Tabela 83.**

**Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej w populacji TNF-naive**

Publikacja	Technologia medyczna	ICUR (na QALY)
<i>NICE 2014</i>	INF	WED dominuje
<i>Wilson 2017</i>	INF	WED dominuje

W publikacji *NICE 2014* zaprezentowano założenia modelu wnioskodawcy kalkulującego opłacalność WED we wnioskowanej jednostce chorobowej zarówno w leczeniu indukcyjnym jak i podtrzymującym. Jako główny komparator w analizie dotyczącej populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa przyjęto leczenie standardowe w postaci preparatów 5-ASA, kortykosteroidów oraz leków immunosupresyjnych, zaś w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego infliksymab. Jest to podejście zgodne z badaniem *GEMINI I* [19] oraz z aktualnymi wytycznymi NICE dla UK. W badaniu *GEMINI I* chorzy otrzymywali WED lub leczenie standardowe obejmujące preparaty 5-ASA, kortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne, stąd właśnie te leki przyjęte zostały jako główny komparator we wniosku. Dodatkowo, w publikacji *NICE 2014* wykonano dodatkowe porównanie WED z adalimumabem, infliksymabem i golimumabem, gdyż są to technologie medyczne zatwierdzone w tym samym wskazaniu co WED. Analiza została wykonana w trzech wariantach: dla populacji chorych, którzy w przeszłości nie byli leczeni antagonistą TNF (*ang. TNF-naive*), u których leczenie nie przyniosło efektu ze względu na niedostateczną

odpowieź, utratę odpowiedzi lub brak tolerancji (*ang. TNF-failure*) oraz w publikacji mieszanej, obejmującej obie grupy pacjentów (zarówno TNF-naïve jak i TNF-failure). Wyniki skuteczności leczenia standardowego oraz WED przyjęto w oparciu o badanie *GEMINI I*. Model zakładał hybrydowe podejście do modelowania. Fazę indukcji modelowano z wykorzystaniem drzewa decyzyjnego, natomiast fazę podtrzymania z wykorzystaniem łańcucha Markowa. Należy zaznaczyć, że drzewo decyzyjne jest szczególnym przypadkiem niehomogenicznego łańcucha Markowa. Wyniki obejmowały koszty i efekty zdrowotne obu faz łącznie. W fazie podtrzymania stany w jakich mógł znajdować się chory były wyznaczone na podstawie skali Mayo. Wykazano, że w populacji mieszanej (leczonych uprzednio lekami anti-TNF bądź nie) zastosowanie wedolizumabu pozwala na osiągnięcie współczynnika ICUR na poziomie 33 297,00 £/QALY. Wynik ten został przeliczony na walutę polską z wykorzystaniem średniego kursu GBP na dzień 11 kwietnia 2017 r. korzystając ze strony Narodowego Banku Polskiego [30]. Średni kurs za ten okres wynosił 4,9550, co w przeliczeniu na PLN daje ICUR w wysokości 164 986,64 PLN/QALY.

W publikacji *Essat 2015* przedstawiono analizę modelu ocenianego w publikacji *NICE 2014*. Jednym z obszarów kwestionowanych przez autorów *Essat 2015* jest przeszacowanie kosztów i niedoszacowanie efektów zdrowotnych związanych z kolektomią oraz zbyt duże prawdopodobieństwo wykonania ponownej operacji. Autorzy wskazali również, że dla chorych w stanie remisji pooperacyjnej przypisano zbyt niską wartość użyteczności. Założono, że jakość życia w stanie remisji pooperacyjnej jest niższa niż w przypadku choroby umiarkowanej i ciężkiej, co może sugerować, że wykonywanie kolektomii jest nielogiczne. Istotna uwaga dotyczyła również metody obliczania macierzy prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami. Do oszacowania 7 wartości macierzy wykorzystano zaledwie 2 znane wartości pochodzące z badania *GEMINI I*, co powoduje duże ryzyko nadmiernego dopasowania modelu. Kwestionowano również dobór początkowych wartości dla szacowanych w macierzy parametrów (punkty startowe, konieczne do określenia w celu późniejszego oszacowania ostatecznych wartości macierzy) oraz ograniczeń wykorzystanych w procesie szacowania wartości macierzy. Autorzy publikacji zasugerowali konieczność wykorzystania danych jednostkowych z badania *GEMINI I* do wyznaczenia omawianej macierzy.

Publikacja *Tsai 2016* [54] jest przeglądem systematycznym dotyczącym efektywności kosztowej wedolizumabu. W ramach przeglądu znaleziona została publikacja *NICE 2014*, której wyniki zostały wcześniej opisane.

W publikacji *Yokomizo 2016* [60] skonstruowano drzewo decyzyjne w oparciu o perspektywę płatnika publicznego w USA, aby oszacować koszt adalimumabu, infliksymabu oraz wedolizumabu w ciągu pierwszego roku lub do momentu osiągnięcia remisji klinicznej oraz wygojenia śluzówki u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG. Prawdopodobieństwa przejść zostały oszacowane na podstawie danych pochodzących z badań ACT, ULTRA oraz GEMINI. Koszty zaczerpnięto ze stawek refundacyjnych Medicare oraz hurtowych cen leków. Dla grupy chorych wcześniej nieleczonych koszt leczenia wedolizumabem wyniósł 301 969\$ za osiągnięte wygojenie śluzówki. Wynik ten został przeliczony na walutę polską z wykorzystaniem średniego kursu USD z dnia 11 kwietnia 2017 r. korzystając ze strony Narodowego Banku Polskiego [31]. Średni kurs za ten okres wynosił 3,9956, co w przeliczeniu na PLN daje koszt w wysokości 1 206 547,34 PLN.

Publikacja *Wilson 2017* [56] zawiera model decyzyjny zbudowany w celu porównania wedolizumabu z innymi lekami biologicznymi (infliksymabem, adalimumabem i golimumabem) w leczeniu pacjentów chorych na WZJG w Wielkiej Brytanii. Dane dotyczące skuteczności uzyskano z metaanalizy sieciowej – jako wspólny komparator użyto leczenie standardowe. Pozostałe wartości wejściowe do modelu (takie jak koszty jednostkowe, śmiertelność czy prawdopodobieństwo konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego) zostały zaczerpnięte z dostępnych publikacji. Analiza uwzględniała pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG z niedostateczną odpowiedzią na leczenie, utratę odpowiedzi lub nietolerancji leczenia standardowego. Populacja obejmowała chorych nie leczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa, ich średni wiek wynosił 40,36 lat, 58% z nich było płci męskiej, zaś średnia waga wynosiła 76,29 kg. Łączny koszt leczenia wedolizumabem wyniósł 199 431,15\$, zaś infliksymabem 206 065,90\$. Różnica w QALY pomiędzy stosowanymi interwencjami wynosi 0,289 QALY.

## 15.2. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.



## 15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na WZJG;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

## 15.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 84.

**Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych**

■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]

■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]

Data ostatniego wyszukiwania: 11.04.2017

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

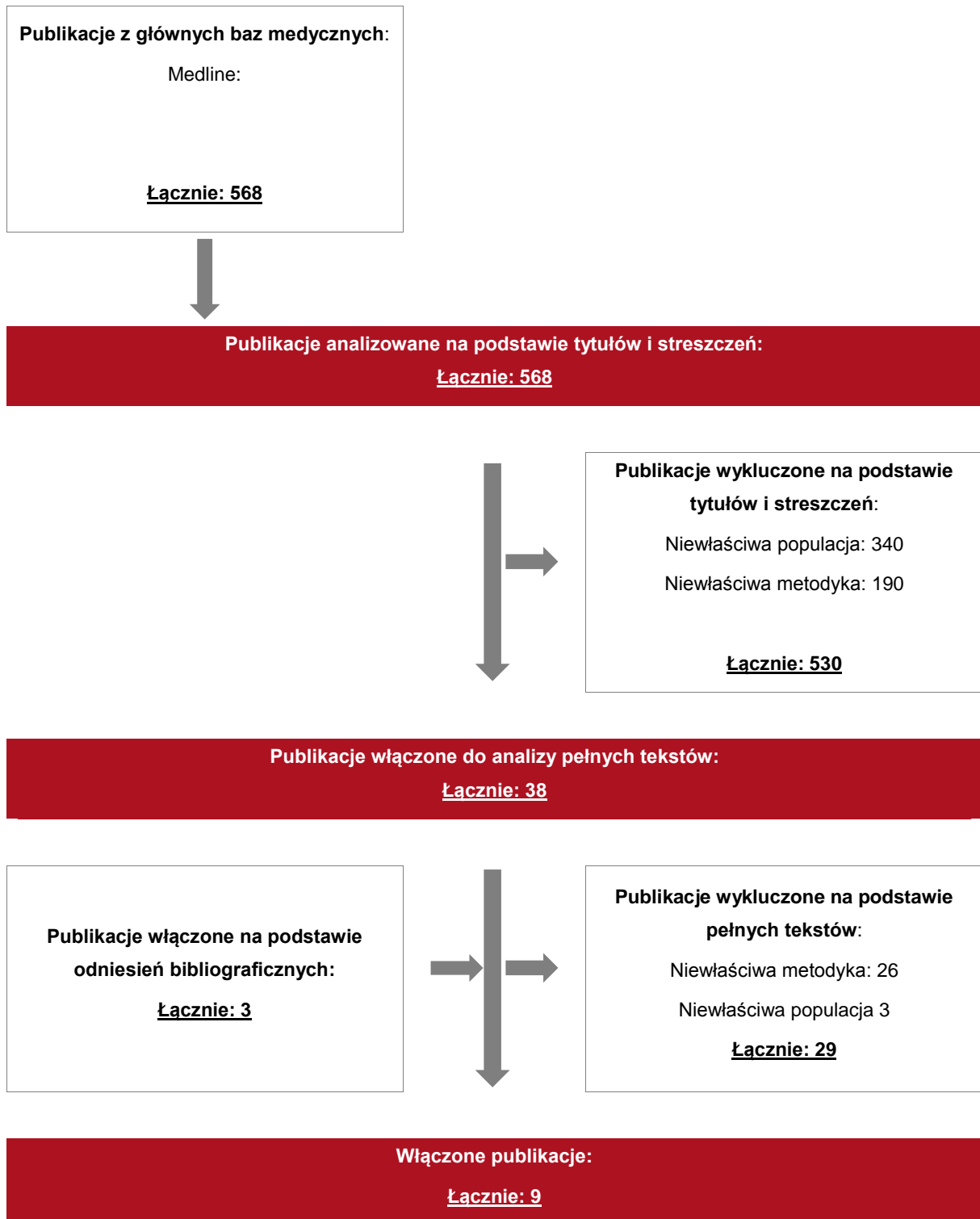
### 15.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (DŁ, AZ). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (GB) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

**Rysunek 4.**

**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu**



#### 15.2.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 568 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 9 publikacji do oceny jakości życia chorych.

#### 15.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 9 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Brown 2015* [7], *Gibson 2014* [23], *Kosmas 2015* [59], *Van der Valk 2015* [59], *Van Asshe 2016* [58], *Swinburn 2012* [51], *Woehl 2008* [55], *Punekar 2010* [39] oraz *Tsai 2008* [52]. Pozostałe publikacje nie zostały uwzględnione ze względu na niewłaściwą metodykę lub populację.

W publikacji *Brown 2015* przedstawiono wyniki dla populacji chorych poddanych leczeniu chirurgicznemu w przeciągu ostatnich 10 lat. W publikacji przedstawiono wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D dla większości stanów modelu. Wartości EQ-5D dla chorych niepoddanych kolektami zaczerpnięto z publikacji *Gibson 2014*.

W publikacji *Gibson 2014* raportowano wartości EQ-5D dla 175 chorych z populacji Australijskiej. Do klasyfikacji aktywności choroby wykorzystano częściową skalę Mayo, co w predysponuje wyniki badania do wykorzystania w niniejszej analizie.

W abstrakcie *Kosmas 2015* jakość życia zbadano u 202 chorych poddanych kolektomii. Raportowano jakość życia dla chorych mających powikłania pooperacyjne oraz mających prawidłową remisję pooperacyjną. Nie odnaleziono tam jednak wartości użyteczności dla pozostałych stanów uwzględnionych w modelu.

W publikacji *Van der Valk 2015* porównywano jakość życia chorych, którzy uzyskali remisję w wyniku leczenia operacyjnego oraz terapii anty-TNF. Badanie obejmowało próbę 915 chorych. Nie odnaleziono tam jednak wartości użyteczności dla pozostałych stanów uwzględnionych w modelu.

W publikacji *Van Assche 2016* badano próbę 253 chorych z czego 44,3% chorych miało punktację w skali Mayo  $\geq 6$  w chwili rekrutacji do badania (pozostali wykazywali taką wartość w przeciągu 12 miesięcy przed rekrutacją). Chorzy nie otrzymywali leczenia biologicznego oraz nie mieli wykonywanych operacji.

Podstawowym celem publikacji *Swinburn 2012* była ocena wpływu zabiegu chirurgicznego na jakość życia chorych. Została ona więc pośrednio odnaleziona w ramach przeglądu analiz ekonomicznych. Publikacja zawiera wartości EQ-5D dla stanów przedoperacyjnych oraz stanu remisji pooperacyjnej. Jakość życia dla komplikacji pooperacyjnych stanowiła wartość przyjęta dla remisji pooperacyjnej skorygowana o spadek jakości życia związany z komplikacjami pooperacyjnymi raportowany w publikacji *Arseneau 2006* [127]. Jakość życia dla stanu S przyjęto jak dla stanu MS.

W publikacji *Woehl 2008* analizowano 180 pacjentów z WZJG, zaś jakość życia była oceniana przy użyciu kwestionariusza EQ-5D. Publikacja prezentowała wartości użyteczności dla stanów przedoperacyjnych oraz dla stanu remisji pooperacyjnej. Wartości użyteczności dla pozostałych stanów uwzględnionych w analizie nie zostały odnalezione. Dane zebrane z omówionych powyżej publikacji zestawia poniższa tabela.

W publikacji *Punekar 2010* [39] zaprezentowano analizę kosztów-użyteczności dla infliksymabu, cyklosporyny oraz leczenia standardowego (obejmującego leczenie przy pomocy kortykosteroidów oraz leczenia immunosupresyjnego) u pacjentów hospitalizowanych z zaostrzeniami WZJG. W tym celu stworzony został model decyzyjny, który miał za zadanie symulować progresję choroby wśród pacjentów leczonych infliksymabem przez okres jednego roku. Publikacji prezentuje wartości użyteczności dla stanów: remisja, choroba aktywna, remisja pooperacyjna oraz komplikacje pooperacyjne. Nie prezentowała natomiast wartości użyteczności dla stanów: łagodne nasilenie choroby oraz operacja.

W publikacji *Tsai 2008* [52] opisana została analiza kosztów-użyteczności dla infliksymabu w porównaniu z leczeniem standardowym (nie obejmującym leczenia biologicznego) wśród pacjentów z postacią umiarkowaną do ciężkiej WZJG. Analiza została przeprowadzona w 10-letnim horyzoncie czasowym i z perspektywy płatnika publicznego. W publikacji tej zostały zaprezentowane wartości użyteczności we wszystkich stanach uwzględnionych w modelu niniejsze analizy.

**Tabela 85.**  
**Zastawienie wartości użyteczności uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D z odnalezionych publikacji z podziałem na stany w modelu**

Publikacja	Stany w modelu						Komentarz
	Remisja	Łagodne nasilenie	Nasilenie ostre	Operacja	Remisja pooperacyjna	Komplikacje pooperacyjne	
<i>Swinburn 2012</i>	0,91	0,80	0,55	brak danych	0,59	brak danych	brak
<i>Woehl 2008</i>	0,87	0,76	0,41	brak danych	0,71	brak danych	brak
<i>Brown 2015</i>	0,81	0,78	0,68	brak danych	0,79	brak danych	Dla stanów przedoperacyjnych przyjęto dane z publikacji <i>Gibson 2014</i>
<i>Gibson 2014</i>	0,81	0,78	0,68	brak danych	brak danych	brak danych	Do oceny stanu zdrowia chorego wykorzystano częściową skalę Mayo.
<i>Kosmas 2015</i>	brak danych	brak danych	brak danych	brak danych	0,90	0,71	brak
<i>Valk 2015</i>	0,84	brak danych	brak danych	brak danych	0,9 dla operacji oszczędzającej, 0,84 dla wytworzenia ileostomii	brak danych	Duża próba chorych. Nie wykazano różnicy w jakości życia chorych z ileostomią a leczonymi farmakologicznie
<i>Van Asshe 2016</i>	0,86	0,80	Nasilenie umiarkowane 0,7; nasilenie ostre 0,60	brak danych	brak danych	brak danych	Badanie dotyczyło populacji z punktacją w skali Mayo $\geq 6$
<i>Punekar 2010</i>	0,88	brak danych	0,42	brak danych	0,6	0,42	chorzy z zaostrzeniem WZJG
<i>Tsai 2008</i>	0,88	0,76	0,42	0,61	0,61	0,55	brak

### 15.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Entyvio®, wedolizumab charakteryzuje się zupełnie innym mechanizmem działania względem refundowanego komparatora (oraz względem innych nier refundowanych komparatorów). Odmienne mechanizmy działania wedolizumabu pozwalają na selektywne działanie leku w obrębie jelita, co potencjalnie umożliwia zapobieganie immunosupresji układowej. Zgodnie z analizą weryfikacyjną dla wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Simponi® (golimumab) [4] w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, obecnie wszystkie inhibitory anty-TNF posiadają odrębne grupy limitowe. W związku z tym utworzenie oddzielnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Entyvio® wydaje się uzasadnione. Zgodnie z zapisami art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy o refundacji, przy stwierdzonym zbliżonym efekcie zdrowotnym analizowanych anty-TNF-alfa, mogłyby one zostać połączone w jedną grupę limitową. Należy jednak zwrócić uwagę, iż leki te stosowane są także w innych wskazaniach (także refundowanych), w przypadku których nie zawsze zachodzi podobna porównywalność efektywności klinicznej, co potwierdza zasadność przyjęcia odrębnej grupy limitowej dla wnioskowanej technologii.

### 15.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 86.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 0. - rozdział 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.1.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii</li> <li>• oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii</li> </ul>	TAK, rozdział 7 oraz 10.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 10.
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	TAK, rozdział 10.
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów	n/d



Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 12.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	n/d.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 11
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 11
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	<p>Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych</p> <p>(jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)</p>	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

## 16. Spis tabel

Tabela 1. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne .....	21
Tabela 2. Dawkowanie wedolizumabu w indukcji oraz leczeniu podtrzymującym .....	21
Tabela 3. Liczba fiolek (na infuzję) w zależności od masy ciała chorego .....	22
Tabela 4. Dawkowanie INF w indukcji oraz leczeniu podtrzymującym .....	22
Tabela 5. Charakterystyka kosztowa preparatu Entyvio <sup>®</sup> uwzględniona w analizie [REDACTED] [REDACTED] .....	23
Tabela 6. Charakterystyka kosztowa preparatu Entyvio <sup>®</sup> uwzględniona w analizie [REDACTED] [REDACTED] .....	23
Tabela 7. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających infliksymab wyznaczona na podstawie danych DGL (styczeń – luty 2017) .....	23
Tabela 8. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających infliksymab wyznaczona na podstawie aktualnego <i>Obwieszczenia MZ</i> .....	24
Tabela 9. Oszacowanie odsetka chorych stosujących preparaty 5-ASA .....	26
Tabela 10. Oszacowanie kosztu stosowania preparatów 5-ASA .....	26
Tabela 11. Oszacowanie odsetka chorych stosujących kortykosteroidy wraz z przeciętnymi dawkami .....	26
Tabela 12. Oszacowanie kosztu stosowania steroidów .....	27
Tabela 13. Oszacowanie odsetka chorych stosujących preparaty immunosupresyjne .....	27
Tabela 14. Oszacowanie kosztu stosowania immunosupresantów .....	28
Tabela 15. Łączny koszt leczenia standardowego w cyklu leczenia podtrzymującego .....	28
Tabela 16. Oszacowanie kosztów hospitalizacji dla poszczególnych stanów zdrowia .....	29
Tabela 17. Przeciętna liczba oraz koszt wizyt u specjalistów w poszczególnych stanach zdrowia chorych w cyklu leczenia podtrzymującego .....	30

---

Tabela 18. Wartość punktowa świadczeń uwzględnionych w oszacowaniu kosztu endoskopii .....	31
Tabela 19. Przeciętna liczba oraz koszt kolonoskopii w poszczególnych stanach zdrowia chorych.....	31
Tabela 20. Łączny koszt związany z poszczególnymi stanami zdrowia chorych.....	32
Tabela 21. Oszacowanie średniego kosztu operacji. ....	32
Tabela 22. Całkowite koszty różniące w perspektywie NFZ, [REDACTED] ...	33
Tabela 23. Całkowite koszty różniące w perspektywie NFZ, [REDACTED] .....	33
Tabela 24. Całkowite koszty różniące w perspektywie wspólnej, [REDACTED] [REDACTED] .....	34
Tabela 25. Całkowite koszty różniące w perspektywie wspólnej, [REDACTED] [REDACTED] .....	34
Tabela 26. Charakterystyka danych wejściowych do modelu i przyjęte założenia .....	35
Tabela 27. Prawdopodobieństwo remisji oraz odpowiedzi na leczenie w fazie indukcji w przypadku chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego – dane z badania <i>GEMINI-I</i> .....	40
Tabela 28. Prawdopodobieństwo remisji oraz odpowiedzi na leczenie w fazie indukcji w przypadku chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego – dane z badań <i>ACT-1</i> , <i>ACT-2</i> .....	40
Tabela 29. Prawdopodobieństwo remisji oraz odpowiedzi na leczenie w fazie indukcji – dane łączne z badań <i>GEMINI-I</i> , <i>ACT-1</i> , <i>ACT-2</i> .....	40
Tabela 30. Prawdopodobieństwo remisji oraz odpowiedzi na leczenie w fazie indukcji – dane z badań <i>GEMINI-I</i> , <i>ACT-1</i> oraz <i>ACT-2</i> skorygowane o wartości z danych łącznych .....	41
Tabela 31. Wzór oraz wektor przejść pomiędzy stanami w fazie indukcji w poszczególnych ramionach w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego .....	41

---

---

Tabela 32. Prawdopodobieństwo remisji oraz odpowiedzi na leczenie w fazie indukcji w przypadku chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa – dane z badania <i>GEMINI-I</i> .....	42
Tabela 33. Wektor przejść pomiędzy stanami w fazie indukcji w ramieniu WED w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.....	43
Tabela 34. Wektor przejść pomiędzy stanami w fazie indukcji w ramieniu leczenia standardowego w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa .....	43
Tabela 35. Prawdopodobieństwo remisji oraz odpowiedzi na leczenie w fazie leczenia podtrzymującego w przypadku chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego – dane z badania <i>GEMINI-I</i> .....	45
Tabela 36. Prawdopodobieństwo remisji oraz odpowiedzi na leczenie w fazie leczenia podtrzymującego w przypadku chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego – dane z badania <i>ACT-1</i> .....	45
Tabela 37. Prawdopodobieństwo remisji oraz odpowiedzi na leczenie w fazie leczenia podtrzymującego w przypadku chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego – dane łączne z badań <i>GEMINI-I</i> oraz <i>ACT-1</i> .....	45
Tabela 38. Prawdopodobieństwo remisji oraz odpowiedzi na leczenie w fazie leczenia podtrzymującego - dane z badań <i>GEMINI-I</i> oraz <i>ACT-1</i> skorygowane o wartości z danych łącznych .....	46
Tabela 39. Wzór oraz odsetki chorych znajdujących się w stanach R i M w 52. tygodniu – populacja po niepowodzeniu leczenia standardowego.....	46
Tabela 40. Prawdopodobieństwa przejść wyznaczone przez algorytm optymalizacyjny .....	47
Tabela 41. Prawdopodobieństwo remisji oraz odpowiedzi na leczenie w fazie leczenia podtrzymującego w przypadku chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa – dane z badania <i>GEMINI-I</i> .....	48
Tabela 42. Odsetki chorych znajdujących się w stanach R i M w 52. Tygodniu – populacja po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa .....	48

---

---

Tabela 43. Prawdopodobieństwa przejść wyznaczone przez algorytm optymalizacyjny .....	49
Tabela 44. Macierz przejść między stanami w ramieniu WED w fazie leczenia podtrzymującego w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego ....	54
Tabela 45. Macierz przejść między stanami w ramieniu PLC w fazie leczenia podtrzymującego w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego ....	55
Tabela 46. Macierz przejść między stanami w ramieniu INF w fazie leczenia podtrzymującego w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego ....	55
Tabela 47. Macierz przejść między stanami w ramieniu WED w fazie leczenia podtrzymującego w populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa .....	55
Tabela 48. Macierz przejść między stanami w ramieniu PLC w fazie leczenia podtrzymującego w populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa .....	56
Tabela 49. Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu.....	58
Tabela 50. Testowanie parametrów w ramach walidacji.....	59
Tabela 51. Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych .....	61
Tabela 52 Wyniki analizy CUA w perspektywie NFZ [REDACTED] [REDACTED] .....	63
Tabela 53 Wyniki analizy CUA w perspektywie NFZ [REDACTED] [REDACTED] .....	63
Tabela 54 Wyniki analizy CUA w perspektywie [REDACTED] [REDACTED] .....	63
Tabela 55 Wyniki analizy CUA w perspektywie wspólnej [REDACTED] [REDACTED] .....	64

---



---

Tabela 69. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości [redacted] [redacted] .....	73
Tabela 70. Wyniki jednokierunkowej analizy [redacted] [redacted] .....	76
Tabela 71. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości [redacted] [redacted] .....	79
Tabela 72. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości [redacted] [redacted] .....	83
Tabela 73. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości [redacted] [redacted] .....	86
Tabela 74. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości [redacted] [redacted] .....	89
Tabela 75. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości [redacted] [redacted] .....	92
Tabela 76. Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej w populacji TNF-failure.....	99
Tabela 77. Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej w populacji TNF-naive.....	99
Tabela 78. Różnice poszczególnych modeli omawianych w ramach dyskusji.....	100
Tabela 79. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....	103
Tabela 80. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....	104
Tabela 81. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....	104
Tabela 82. Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej w populacji TNF-failure.....	106

---



---

Tabela 83. Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej w populacji TNF-naive.....	106
Tabela 84. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	109
Tabela 85. Zastawienie wartości użyteczności uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D z odnalezionych publikacji z podziałem na stany w modelu .....	114
Tabela 86. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	115

---

---

## 17. Spis rysunków

<b>Rysunek 1. Możliwe przejścia pomiędzy terapiami w modelu .....</b>	<b>44</b>
<b>Rysunek 2. Utrzymanie wyniku zdrowotnego po zakończeniu indukcji WED .....</b>	<b>50</b>
<b>Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....</b>	<b>105</b>
<b>Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu .....</b>	<b>111</b>

---

## 18. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych*, wersja 3.0., sierpień 2016, Warszawa
2. Amiot A. i in., Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease, *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 Nov;14(11):1593-1601
3. Analiza weryfikacyjna AOTMiT-OT-4351-32/2015 “Wniosek o objęcie refundacją leku HUMIRA (adalimumab) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10 K.51)
4. Analiza weryfikacyjna AOTM: Nr: AOTM-DS-4351-3/2013 „Leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”
5. Arseneau KO., Sultan S. i in. Do patient preference influence decisions on treatment for patients with steroid-refractory ulcerative colitis? *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006; 4:1135-1142.
6. ██████████ Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego – analiza wpływu na system ochrony zdrowia
7. Brown C., Gibson P.R. i in., Long-term outcomes of colectomy surgery among patients with ulcerative colitis. *SpringerPlus* (2015) 4:573
8. Button L.A., Roberts S.E, Goldacre M.J., Akbari A., Rodgers S.E., Williams J.G. Hospitalized prevalence and 5-year mortality for IBD: Record linkage study. *World J Gastroenterol* 2010; 16(4): 431-438
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego AZATHIOPRINE VIS®, [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Azathioprine\\_VIS\\_tab.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Azathioprine_VIS_tab.pdf) (data dostępu: 15.12.2016r.)
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio®, [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128514/anx\\_128514\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128514/anx_128514_pl.pdf) (data dostępu: 15.12.2016r.)
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego MERCAPTOPURINUM VIS®, [http://leki.urpl.gov.pl/files/Mercaptopurinum\\_VIS\\_50.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Mercaptopurinum_VIS_50.pdf) (data dostępu: 15.12.2016r.)
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002576/WC500150871.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf) (data dostępu: 15.05.2017r.)
13. Dai C., Mucosal healing did not predict sustained clinical remission in patients with IBD after discontinuation of one-year infliximab therapy, *PLoS One.* 2014; 9(10)

14. Dane dostarczone przez Zamawiającego.
15. Dane GUS: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2014-r-2,9.html>
16. Eder P., Łodyga M. i in. Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego Przegląd Gastroenterologiczny 2013; 8 (1) 1-20.
17. Essat M., Tappenden P., i in. Vedolizumab for the Treatment of Adults with Moderate-to-Severe Active Ulcerative Colitis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. Pharmacoeconomics 17 October 2015
18. Farkas K. i in., Predictors of relapse in patients with ulcerative colitis in remission after one-year of infliximab therapy, Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2013; 48: 1394–1398
19. Feagan B.G., Rutgeerts P. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. The New England Journal of Medicine 2013, 369;8
20. Feagan B.G., Patel H. i in., Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomized GEMINI 1 trial, Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 2016.
21. FINAL CLINICAL STUDY REPORT C13006 A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Blinded, Multicenter Study of the Induction and Maintenance of Clinical Response and Remission by Vedolizumab (MLN0002) in Patients with Moderate to Severe Ulcerative Colitis
22. Frolkis A. D., Dykeman j. i in., Risk of Surgery for inflammatory Bowel Diseases Has Decreased Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis of Population-Based Studies Gastroenterology 2013;145:996–1006
23. Gibson P.R., Vaizey C. i in., Relationship between disease severity and quality of life and assessment of health care utilization and cost for ulcerative colitis in Australia: A cross-sectional, observational study. Journal of Crohn's and Colitis (2014) 8, 598–606
24. Gisbert J. P. i in., The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis, Am J Gastroenterol. 2016 May;111(5):632-47
25. <http://www.globalrph.com/corticocalc.htm>
26. Informator o umowach NFZ na rok 2016



- 
38. PRISMA Statement, <http://prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.09.2016 r.)
  39. Puneekar Y.S., Hawkins N., Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis. *European Journal of Health Economics* 2010; 11:67-76.
  40. Reinisch W., Sandborn W.J., Hommes D.W., D'Haens G., Hanauer S., Schreiber S. i in., Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60(6):780-7.
  41. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (data dostępu: 19.09.2016 r.)
  42. Rutgeerts P., Sandborn W.J. infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *The New England Journal of Medicine* 2005, 353:2462-76.
  43. Samuel S., Ingle S.B. i in. Cumulative incidence and risk factors for hospitalization and surgery in a population-based cohort of ulcerative colitis *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19(9): 1858–1866.
  44. Sandborn W.J., Van A.G., Reinisch W., Colombel J.F., D'Haens G., Wolf D.C. i in., Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257-65.
  45. Sandborn W.J., Feagan B.G., Marano C., Zhang H., Strauss R., Johans J. i in., PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):85-95.
  46. Statystyki JGP, <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx> (data dostępu: 5.06.2017r.)
  47. Sprawozdania okresowe z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał, okres 2014-2016
  48. Stawowczyk E., Kawalec P., Pilc A. Cost-Utility Analysis of infliximab with Standard Care versus Standard Care Alone for Induction and Maintenance Treatment of Patients with Ulcerative Colitis in Poland. *Pharmacotherapy*, 2016.
-

- 
49. Strona internetowa <http://j-elita.org.pl/leczenie/leczenie-chirurgiczne/> (data dostępu: 10.10.2016r.)
  50. Suzuki Y., Motoya S., Hanai H., Matsumoto T., Hibi T., Robinson A.M., Mostafa N.M., Chao J., Arora V., Camez A., Thakkar R.B., Watanabe M., Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *J Gastroenterol.* 2014 Feb;49(2):283-94. doi: 10.1007/s00535-013-0922-y. Epub 2013 Dec 24.
  51. Swinburn P., Elwick H. i in. The impact of surgery on health related quality of life in ulcerative colitis. *Gut* 2012; 61:A237.
  52. Tsai H.H., Puneekar Y.S., Morris J., Fortun P. A model of the long-term cost effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for moderate-to-severe ulcerative colitis *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28, 1230–1239
  53. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
  54. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
  55. Tsai H.H., Black Ch., A cost-effectiveness review of vedolizumab for treating moderate-to severely active ulcerative colitis, *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 2016
  56. Wilson M.R., Cost-effectiveness of vedolizumab compared with infliximab, adalimumab, and golimumab in patients with ulcerative colitis in the United Kingdom, *Eur J Health Econ*, 2017
  57. Woehl A, Hawthorne A, McEwan P., The relation between disease activity, quality of life and health utility in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2008; 57(Suppl1):A153.
  58. Van Assche G., Peyrin-Biroulet L. i in. Burden of disease and patient-reported outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis in the last 12 months – Multicenter European cohort study. *Digestive and Liver Disease* (2016)
  59. Van der Valk M.E., , Mangen M.J. I in. Comparison of costs and quality of life in ulcerative colitis patients with an ileal pouch-anal anastomosis, ileostomy and anti-TNF $\alpha$  therapy. *Journal of Crohn's and Colitis Advance Access* published August 7, 2015
  60. Yokomizo L., Limketkai B., Park K.T., Cost-effectiveness of adalimumab, infliximab or vedolizumab as first-line biological therapy in moderate-to-severe ulcerative colitis, *BMJ Open Gastro* 2016.
-

- 
61. Zarządzenie nr 28/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
  62. Zarządzenie nr 62/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
-