



IGNORANTIA NOCET

Entyvio[®] (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
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 wpływu na system ochrony zdrowia 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 2016r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Zdefiniowanie populacji; ⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊗ Aspekty etyczne i społeczne; ⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊗ Ocena kosztów; ⊗ Wnioski końcowe.

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

Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	13
2. Analiza wpływu na budżet	13
2.1. Metodyka analizy	13
2.2. Horyzont czasowy	14
2.3. Perspektywa	15
2.4. Populacja.....	15
2.4.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	15
2.4.2. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	19
2.4.3. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	20
2.4.4. Populacja docelowa oraz populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	20
2.4.5. Podsumowanie oszacowania wielkości populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach.....	27
2.5. Scenariusze porównywane.....	28
2.6. Analiza kosztów.....	31
2.6.1. Koszt leków.....	32
2.6.2. Koszt podania leków	35
2.6.3. Koszt diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego	35
2.6.4. Koszt leczenia standardowego.....	35
2.6.5. Koszt stanów zdrowia oraz zabiegów chirurgicznych	36
2.6.6. Całkowity koszt różniący	38
2.7. Podsumowanie danych wejściowych	43

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy	45
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	45
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe	46
3. Metodyka analizy wrażliwości	55
4. Analiza wrażliwości.....	56
5. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	61
6. Aspekty etyczne i społeczne	61
7. Założenia i ograniczenia	64
8. Podsumowanie i wnioski końcowe	65
9. Załączniki.....	67
9.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej	67
9.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w projekcie programu lekowego, uwzględniającym technologię wnioskowaną	68
9.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	70
9.4. Liczba opakowań technologii wnioskowanej	72
10. Spis tabel	74
11. Spis rysunków	77
12. Bibliografia	77

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
anty-TNF	ang. <i>tumor necrosis factor inhibitor</i> – inhibitor czynnika martwicy nowotworów
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AW	jednokierunkowa analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna AOTMiT
ChLC	Choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CsA	cyklosporyna
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
INF	infliksymab
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PL	program lekowy
█	█
WED	Wedolizumab
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Streszczenie

CEL I ZAKRES

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 azatiopryną¹ lub
- ⊗ po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa definiowanym jako brak odpowiedzi, utrata odpowiedzi klinicznej lub wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia².

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

Populację docelową dla technologii wnioskowanej, określoną na podstawie wniosku refundacyjnego, stanowią dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10 K51) w dwóch opisanych wcześniej podgrupach. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z okresowych *sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał lat 2009-2016* oraz danych dostarczonych przez *Wnioskodawcę* dotyczących badań klinicznych prowadzonych w Polsce, obejmujących

¹ 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

² 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

chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) oraz ChLC (choroba Leśniowskiego-Crohna).

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której wedolizumab (WED) nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w rozpatrywanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której WED stosowany w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) będzie finansowany ze środków publicznych. Finalnie wyznaczono inkrementalne wydatki płatnika publicznego, czyli różnicę pomiędzy scenariuszem prognozowanym (nowym) a scenariuszem istniejącym. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

Całkowite koszty (wynikające z kosztów różniących leczenia), są tożsame z kategoriami kosztowymi analizowanymi w *Analizie ekonomicznej*, która stanowi integralną część raportu oceny technologii medycznej. Są to następujące kategorie kosztowe:

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

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. Cenę jednostkową WED przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od *Wnioskodawcy*. W obliczeniach analizy uwzględniono ponadto

[Redacted text block]


Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę NFZ i pacjenta). Przyjęto trzyletni horyzont czasowy, obejmujący okres od początku lipca 2017 do końca czerwca 2020 roku.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości zakładającą zmienność najbardziej istotnych parametrów populacyjnych oraz kosztowych.

WYNIKI


Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej są zbliżone. Z tego powodu w streszczeniu zaprezentowano jedynie wyniki z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy wspólnej przedstawiono w odpowiednim rozdziale dokumentu (opisującym wyniki analizy).



Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego, WED w porównaniu z infliksymabem – indukcja i leczenie podtrzymujące

Prognozowana łączna liczba chorych rozpoczynających leczenie indukcyjne w populacji docelowej wynosi w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) 










Wydatki inkrementalne

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych WED, w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego nastąpi wzrost inkrementalnych wydatków płatnika publicznego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Prognozowana łączna liczba chorych rozpoczynających leczenie indukcyjne w populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa wynosi w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce, decyzji o zakwalifikowaniu leku Entyvio® (wedolizumab) do finansowania leczenia dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów, w dwóch podgrupach:

- ⊕ chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego;

- ⊕ chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa,

w ramach *Programu lekowego: wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*.

W wyniku podjęcia decyzji refundacyjnej zostanie utworzony nowy standard leczenia chorych z WZJG w Polsce. W kolejnych latach refundacji WED około [REDACTED] chorych rocznie będzie mogło skorzystać z nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej i korzystnym profilu bezpieczeństwa. Spośród tej grupy około [REDACTED] chorych, to pacjenci, którzy do tej pory nie posiadali dostępu do żadnej dedykowanej im terapii aktywnej (chorzy stosujący BSC), natomiast około [REDACTED] chorych uzyska dostęp do terapii skuteczniejszej względem tej, która wyznacza obecny standard postępowania.

Decyzja o finansowaniu ze środków publicznych technologii wnioskowanej spowoduje [REDACTED] wydatków płatnika zarówno w przypadku populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego jak i w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, wzrost wydatków związanych z refundacją leku Entyvio® jest spowodowany [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.

Mając na uwadze racjonalizację środków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie refundacji leków, [REDACTED]

[REDACTED]

Podkreślić należy, że 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 wedolizumabu w sposób istotny wpłynie na poprawę opieki zdrowotnej świadczonej dla chorych na WZJG, przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego i tym samym umożliwi specjalistom wybór terapii najkorzystniejszej dla określonego chorego.

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku *Entyvio*® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów, w dwóch podgrupach:

- ⊕ chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego;
- ⊕ chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa

w ramach *Programu lekowego: wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)* (zwanego dalej *Programem lekowym*).

Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku *Entyvio*® w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2010, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń i wartości poszczególnych parametrów.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie odnalezionych źródeł danych: zapisy *Programu lekowego* [10], dane z okresowych sprawozdań NFZ [31], dane dostarczone przez Wnioskodawcę dotyczące badania klinicznego GEMINI LTS (badanie obejmujące polskich chorych na WZJG i ChLC) [10].
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od lipca 2017 roku. Wyszczególniono liczebność populacji chorych przystępujących do leczenia indukcyjnego oraz liczebność populacji chorych kontynuujących leczenie w ramach terapii podtrzymującej po indukcji.

3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
4. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika, w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika, w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
8. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1]* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (zwanym dalej Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań) [27]*, horyzont czasowy analizy wpływu na budżet

powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od początku lipca 2017 do końca czerwca 2020 roku. W przypadku programów lekowych, gdzie występują ściśle określone reguły kwalifikacji do leczenia chorych, stabilizacji należy oczekiwać we względnie krótkim okresie. W związku z powyższym zasadnym jest założenie, że równowaga powinna zostać ustalona w ciągu 3 lat.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [27] analiza została przeprowadzona 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 (NFZ) [38]). Dodatkowo przedstawiono wyniki z perspektywy wspólnej (przedstawiającej wydatki chorego i płatnika publicznego).

2.4. Populacja

2.4.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Aby wyznaczyć populację, w której WED może być stosowany, wykorzystano najbardziej aktualne dane dotyczące zarejestrowanych wskazań dla leku *Entyvio*®.

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Entyvio*® [7], preparat ten może być stosowany w leczeniu:

- ⊕ dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF α);
- ⊕ dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie

tolerują leczenia konwencjonalnego lub antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF α).

Zgodnie z aktualnym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia* [21] lek *Entyvio*® nie jest refundowany.

Biorąc pod uwagę zapisy ChPL dla leku *Entyvio*® przyjęto, że najbardziej wiarygodne oszacowanie populacji chorych, którzy będą mogli być leczeni lekiem *Entyvio*® jest możliwe do uzyskania na podstawie szacunku liczebności chorych leczonych w obecnych programach lekowych dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) i Leśniowskiego-Crohna (ChLC) oraz uwzględniając liczbę chorych leczonych WED w ramach badania klinicznego GEMINI LTS w Polsce, którzy spełnialiby kryteria kwalifikacji do tych programów lekowych [22, 10] (chorzy leczeni w badaniach klinicznych pomniejszają liczebność populacji obecnie leczonej w ramach programów lekowego). W analizie przyjęto, że populacja chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego (chorzy rozpoczynający leczenie w programach lekowych) jest leczona antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF α). Następnie przyjęto (konserwatywnie), że po leczeniu tym u wszystkich chorych (finalnie) nastąpi niepowodzenie leczenia. W związku z powyższym, roczna liczebność populacji po niepowodzeniu terapią TNF α jest równa liczebności populacji zakwalifikowanej w trakcie całego roku do terapii TNF α w ramach programów lekowych (powiększonej o liczebność chorych oszacowanych na podstawie badania GEMINI LTS). Z powyższym założeniem wiąże się pewne ograniczenie. Z uwagi na uwzględniony trend wzrostowy odnośnie liczebności populacji po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego, liczebność populacji chorych po niepowodzeniu terapii TNF α powinna być w danym roku mniejsza (i osiągnąć liczebność populacji po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego dopiero w kolejnych latach, gdy chorzy doświadczą już niepowodzenia terapii TNF α). Przyjęto jednak, że szacunki takie byłyby nieprzejrzyste, nieprecyzyjne i trudne do wykonania (brak wystarczających danych). Z tej przyczyny założono, że populacje te będą równoliczne. Podejście to uznano za konserwatywne (wpływa na wzrost oszacowania populacji i potencjalnych wydatków) i bezpieczne z perspektywy płatnika publicznego, zwłaszcza w sytuacji braku danych z polskiego rynku odnośnie terapii podtrzymującej infliksymabem (terapia podtrzymująca w leczeniu WZJG refundowana jest dopiero od stycznia 2017 roku).

Populację chorych na WZJG oraz ChLC, którzy mają chorobę oporną na leczenie standardowe wyznaczono na podstawie *okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 roku* [31]. Na dzień przeprowadzania analizy, były dostępne dane z *okresowego sprawozdania z działalności Narodowego*

Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 roku, jednak sposób ich prezentacji uniemożliwił ich praktyczne wykorzystanie w niniejszej analizie (prezentacja danych z podziałem na produkt rozliczeniowy, a nie jak poprzednio z podziałem na poszczególne oddziały). W związku z tym, liczbę chorych na WZJG, którzy mogliby zostać poddani leczeniu wedolizumabem oszacowano na podstawie liczby chorych leczonych w 2015 roku w ramach programu lekowego na podstawie pozycji *Program Lekowy - Indukcja Remisji Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*. Liczbę chorych na ChLC, którzy mogliby zostać poddani leczeniu wedolizumabem oszacowano na podstawie liczby chorych leczonych w 2015 roku w ramach programu lekowego na podstawie pozycji *Program Lekowy – Leczenie Choroby Leśniowskiego - Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)*. W oszacowaniu nie wzięto pod uwagę chorych leczonych w placówkach/oddziałach pediatrycznych. Do oszacowania dodano również wszystkich chorych leczonych w Polsce w ramach badania GEMINI LTS.

Tabela 1.
Liczebność populacji leczonej w programach lekowych leczenia WZJG i ChLC w 2015 roku oraz w ramach badań klinicznych

Kategoria	Liczba chorych
WZJG (leczenie w programie lekowym)	284
ChLC (leczenie w programie lekowym)	1 237
WZJG + ChLC (leczenie w ramach GEMINI LTS)	■
Łącznie	■

W związku z tym łączna liczba chorych leczonych w programach lekowych WZJG i ChLC w 2015 roku oraz w ramach badań klinicznych wynosi ■.

Aby uzyskać oszacowanie populacji, u której dana technologia może zostać zastosowana, do populacji leczonej w ramach programów lekowych oraz w ramach badań klinicznych dodano populację po niepowodzeniu terapią anti-TNF α (równoliczną z populacją po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego).

Tabela 2.
Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana

Kategoria	Liczba chorych
Chorzy leczeni w ramach programów lekowych	1521
Chorzy z badań klinicznych	■
Łącznie populacja po niepowodzeniu leczenia standardowego	■

Kategoria	Liczba chorych
Chorzy po niepowodzeniu terapią anti-TNF α	■
Łącznie	■

W związku z tym przyjęto, że technologia wnioskowana może zostać zastosowana u ■ chorych w Polsce.

Obecny program lekowy dotyczący chorych na WZJG obejmuje chorych z oceną >6 punktów w pełnej skali Mayo, co pokrywa się z punktacją uwzględnioną w kryteriach włączenia wnioskowanego *Programu lekowego*. Na podstawie interpretacji skali Mayo przedstawionej w Wytycznych Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego [12] należy przyjąć, że oba programy lekowe obejmują chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG. Badanie GEMINI LTS również obejmowało chorych na WZJG w stanie umiarkowanym lub ciężkim, co oznacza pokrycie z populacją wnioskowaną. W przypadku chorych na ChLC program lekowy dotyczy jedynie chorych z ciężką postacią (bez postaci umiarkowanej), było to jednak jedyne wiarygodne źródło danych, które pozostawałoby w zgodzie z metodyką szacowania populacji dla pozostałych grup chorych. Ponadto z uwagi na brak refundacji jakiegokolwiek terapii w postaci umiarkowanej ChLC (po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego) możliwość oceny liczebności tej populacji jest ograniczona, a prawdopodobieństwo zastosowania w tej populacji chorych WED jest niewielkie.

Celem spełnienia minimalnych wymagań dla analiz oceny technologii medycznych w akapicie poniżej przedstawiono szacunki populacji badanej w oparciu o dane literaturowe.

Zgodnie z Białą Księgą gastroenterologii [15] opublikowaną w styczniu 2017 roku liczba chorych na WZJG szacowana jest na 35-40 tys., zaś na ChLC 10-15 tys. Zdecydowana większość, tj. około 80-90% rzutów choroby ma nasilenie łagodne do umiarkowanego, natomiast około 46% rzutów choroby jest klasyfikowana jako umiarkowane do ciężkich [19]. Na tej podstawie oszacowano wielkość populacji chorych z nasileniem umiarkowanym lub ciężkim WZJG oraz ChLC w Polsce. Wynosi ona około 23 000 chorych (zakres od 20 700 do 25 300).

Tabela 3.
Oszacowanie liczebności chorych na WZJG i ChLC z nasileniem umiarkowanym lub ciężkim w Polsce na podstawie Białej Księgi gastroenterologii

	Liczba chorych na WZJG	Liczba chorych na ChLC	Odsetek chorych z postacią umiarkowaną lub ciężką	Liczba chorych na WZJG z postacią umiarkowaną lub ciężką	Liczba chorych na ChLC z postacią umiarkowaną lub ciężką	Łącznie z postacią umiarkowaną lub ciężką
Wariant minimalny	35 000	10 000	46%	16 100	4 600	20 700
Wariant prawdopodobny	37 500	12 500		17 250	5 750	23 000
Wariant maksymalny	40 000	15 000		18 400	6 900	25 300

Powyższe oszacowanie uwzględnia wyłącznie ciężkość choroby, jednak nie uwzględnia odsetka chorych, którzy nie tolerują lub nie odpowiadają na leczenie konwencjonalne. Zgodnie z publikacją *Holtmann 2004* [16] u około 15-30% chorych, choroba ma charakter przewlekłe aktywny. Pacjenci nie przechodzą w stan remisji pomimo intensywnej terapii steroidami trwającej ponad 6 miesięcy (steroidooporność) lub choroba nasila się po zmniejszeniu dawki kortykosteroidów (steroidozależność). W poniższej tabeli zaprezentowano liczbę chorych steroidoopornych lub steroidozależnych.

Tabela 4.
Alternatywne oszacowanie liczebności chorych w populacji badanej (chorzy na WZJG i ChLC z nasileniem umiarkowanym lub ciężkim po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej) na podstawie danych epidemiologicznych

	Liczba chorych na ChLC lub WZJG z postacią umiarkowaną lub ciężką	Odsetek chorych ze steroidoopornością lub steroidozależnością	Liczba chorych na ChLC lub WZJG z postacią umiarkowaną lub ciężką ze steroidoopornością lub steroidozależnością
Wariant minimalny	20 700	15,00%	3 105
Wariant prawdopodobny	23 000	22,5%	5 175
Wariant maksymalny	25 300	30,00%	7 590

2.4.2. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Obecnie WED nie jest w Polsce refundowany, a mając na uwadze wysokie koszty terapii można przyjąć, że niewielu chorych stosuje to leczenie. Z tego powodu, na potrzeby niniejszej analizy założono, że liczebność populacji leczonej obecnie WED jest równa liczebności populacji leczonej WED w ramach badania klinicznego GEMINI LTS [10]. W związku z tym, populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana obejmuje [REDACTED]

2.4.3. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji terapii WED, lek *Entyvio*® nie będzie stosowany w rozważanej populacji docelowej.

2.4.4. Populacja docelowa oraz populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dotyczy dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów, w dwóch podgrupach:

- ⊕ chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego;
- ⊕ chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Do oszacowania populacji chorych, w której wnioskowana technologia będzie stosowana wykorzystano dane z okresowych sprawozdań NFZ [31] oraz dane dostarczone przez Wnioskodawcę dotyczące liczby chorych leczonych w Polsce w ramach badania klinicznego GEMINI LTS [10].




W pierwszej kolejności oszacowano populację chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, a następnie na podstawie tej wielkości oszacowana została wielkość populacji po niepowodzeniu inhibitorem TNF-alfa.






Biorąc pod uwagę zapisy ChPL dla leku *Entyvio*® przyjęto, że najbardziej wiarygodne oszacowanie populacji docelowej chorych jest możliwe do uzyskania na podstawie szacunku liczebności chorych leczonych w obecnym programie lekowym dla wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) oraz uwzględniając liczbę chorych leczonych WED w ramach badania klinicznego GEMINI LTS w Polsce, którzy spełnialiby kryteria kwalifikacji do programu lekowego [22, 10] (chorzy leczeni w badaniach klinicznych pomniejszają obecnie populację leczoną w ramach programów lekowego).

Obecnie funkcjonujący program lekowy dotyczący leczenia chorych na WZJG obejmuje chorych z oceną >6 punktów w pełnej skali Mayo, co pokrywa się z punktacją uwzględnioną w kryteriach włączenia wnioskowanego *Programu lekowego*. Na podstawie interpretacji skali

Mayo przedstawionej w Wytycznych Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego należy przyjąć, że oba programy lekowe obejmują chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG. Ponadto podkreślenia wymaga, że zarówno obowiązujący, jak i wnioskowany *Program lekowy* adresowane są do chorych z niedostateczną odpowiedzią, nietolerancją lub przeciwwskazaniami do leczenia standardowego, natomiast żaden z nich nie jest przeznaczony dla pacjentów, u których z dobrym skutkiem mogłaby być stosowana cyklosporyna. Terapia cyklosporyną w leczeniu WZJG traktowana jest przede wszystkim jako terapia ratunkowa, dla której brak jest wystarczających danych klinicznych dotyczących jej skuteczności w leczeniu podtrzymującym. Mając na uwadze ten fakt należy uznać, że pomimo tego, że nie zawarto tego aspektu w kryteriach włączenia do wnioskowanego programu, to i tak chorzy kwalifikujący się do leczenia cyklosporyną nie stanowią populacji docelowej dla leczenia wedolizumabem.

W wariancie prawdopodobnym oszacowania populacji docelowej przyjęto, że liczba chorych leczonych w ramach programu lekowego B55: *Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)* (do końca roku 2016 roku B55: *Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*) będzie w kolejnych latach systematycznie rosła analogicznie do wzrostu liczby chorych zaobserwowanego na podstawie okresowych sprawozdań NFZ za IV kwartał w roku 2015 w stosunku do roku poprzedniego. Wzrost ten kształtował się na poziomie około 16,6% rocznie. W związku z tym w analizie przyjęto, że wzrost liczby chorych będzie utrzymywał się na stałym poziomie i z roku na rok, populacja chorych leczonych w ramach programu lekowego będzie rosła o około 16,6%.

W badaniu GEMINI LTS brali udział chorzy na WZJG oraz ChLC z Polski  . Jest to kontynuacja leczenia chorych z badań GEMINI I, GEMINI II oraz GEMINI III. W związku z tym, że nie jest znany odsetek chorych z WZJG wśród chorych leczonych w ramach badania GEMINI LTS, w analizie przyjęto, że odsetek tych chorych będzie odpowiadał odsetkowi możliwemu do wyliczenia w oparciu o liczebności chorych z WZJG i ChLC w badaniach GEMINI I, GEMINI II i GEMINI III. 

██████████ Stanowi to ograniczenie analizy. Liczba chorych z badania GEMINI LTS wprowadzona do analizy była testowana w analizie wrażliwości (rozważano wariant nieuwzględniający chorych z badań klinicznych).

Wielkość populacji po leczeniu standardowym w wariacie minimalnym i maksymalnym została oszacowana z wykorzystaniem danych z okresowych sprawozdań NFZ dla zbliżonej do WZJG jednostki chorobowej jaką jest choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC). Na podstawie danych dotyczących liczby chorych leczonych w ramach programu lekowego B32: *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)* wyznaczono trend liczby chorych. Można zaobserwować, iż w początkowych latach istnienia programu lekowego, przyrost chorych był powolny, zaś w kolejnych latach nastąpił jego szybszy wzrost. W związku z powyższym, w wariacie minimalnym oszacowania populacji chorych na WZJG przyjęto systematyczny wzrost liczebności chorych leczonych w ramach tego programu lekowego zgodny ze wzrostem zaobserwowanym dla programu terapeutycznego leczenia ChLC w latach 2009-2011. W wariacie maksymalnym oszacowania populacji docelowej przyjęto systematyczny wzrost chorych leczonych w ramach programu lekowego zgodny ze wzrostem zaobserwowanym dla ChLC w latach 2013-2015³. W obu scenariuszach przyjęto, że chorzy z badania GEMINI LTS powiększają oszacowanie populacji docelowej wyznaczone w oparciu o liczebność chorych leczonych w ramach programu lekowego (analogicznie jak w wariacie podstawowym). Oszacowanie populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego w wariantach prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym dla kolejnych lat analizy zostało zaprezentowane w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Populacja docelowa po niepowodzeniu leczenia standardowego

██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	████	████	████
██████████	████	████	████
██████████	████	████	████

³ Rok 2012 był rokiem, w którym miała miejsce zmiana programów terapeutycznych na lekowe, w związku z tym istnieje ryzyko występowania niespójności w danych ze sprawozdań, z tego względu rok 2012 nie został uwzględniony w obliczeniach

W związku z przyjętym w niniejszej analizie założeniem, że finalnie u wszystkich chorych stosujących inhibitory TNF alfa następuje niepowodzenie leczenia przyjęto, że roczna liczebność populacji po niepowodzeniu terapią anty-TNF-alfa jest równa liczebności populacji zakwalifikowanej w trakcie całego roku do terapii inhibitorami TNF-alfa w ramach programów lekowych (powiększonej o liczebność chorych oszacowanych na podstawie badania GEMINI LTS). Z powyższym założeniem wiąże się pewne ograniczenie, które opisano już w rozdziale dotyczącym populacji badanej. Mianowicie z uwagi na uwzględniony trend wzrostowy odnośnie liczebności populacji po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego, liczebność populacji chorych po niepowodzeniu terapii TNF α powinna być w danym roku mniejsza (i osiągnąć liczebność populacji po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego dopiero w kolejnych latach, gdy chorzy doświadczą już niepowodzenia terapii TNF α). Przyjęto jednak, że szacunki takie byłyby nieprzejrzyste, nieprecyzyjne i trudne do wykonania (brak wystarczających danych). Z tej przyczyny założono, że populacje te będą równoliczne. Podejście to uznano za konserwatywne (wpływa na wzrost oszacowania populacji i kalkulowanych wydatków) i bezpieczne z perspektywy płatnika publicznego, zwłaszcza w sytuacji braku danych z polskiego rynku odnośnie terapii podtrzymującej infliksymabem (terapia podtrzymująca refundowana jest dopiero od stycznia 2017 roku).

Tabela 6.
Populacja docelowa po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa

W poniższej tabeli przedstawiono łączną liczebność populacji docelowej stanowiącą sumę subpopulacji wyszczególnionych w tabelach (Tabela 5., Tabela 6.).

Tabela 7.
Oszacowanie populacji docelowej

Prognozowana liczba chorych kwalifikująca się do leczenia podtrzymującego uzależniona jest od skuteczności leczenia. Skuteczność leczenia zależy z kolei od zastosowanej terapii

oraz od podgrupy chorych w ramach populacji docelowej (chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego vs chorzy po niepowodzeniu terapii anty-TNF).

Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego

Produkt leczniczy *Entyvio*® w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie stanowił alternatywę dla dotychczas stosowanego leczenia z wykorzystaniem infliksymabu.

[REDACTED]

[REDACTED] Biorąc pod uwagę silną pozycję infliksymabu (który jest jedynym lekiem obecnie refundowanym i dostępny jest dla tej grupy chorych już od 2014 roku) jest to założenie konserwatywne, zwłaszcza w pierwszych latach refundacji WED.

W poniższych tabelach zaprezentowana została liczebność populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego leczonych zarówno w indukcji (Tabela 8), jak i leczeniu podtrzymującym (Tabela 9). Odsetek chorych leczonych w ramach indukcji przechodzących na leczenie podtrzymujące przyjęto na podstawie wyników modelowania części ekonomicznej [5]. Poniższe oszacowanie zostało przeprowadzone dla wariantu podstawowego w oparciu o przyjęte w analizie parametry skuteczności oraz udziały w rynku. Poniższe wartości stanowią jedynie wynik obliczeń przeprowadzonych na podstawie modelu ekonomicznego i stanowią wartość wynikową. Nie jest to parametr przyjęty do kalkulacji w ramach analizy.

**Tabela 8.
Populacja chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego leczonych w ramach leczenia indukcyjnego z podziałem na zastosowane leczenie**

[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]

Odsetek chorych leczonych w ramach indukcji przechodzących na leczenie podtrzymujące przyjęto na podstawie modelowanych w ramach *Analizy ekonomicznej* danych z badań uwzględnionych w *Analizie klinicznej* [18, 5].

Tabela 9.
Populacja chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego kwalifikująca się do leczenia podtrzymującego

[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]

Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa

Produkt leczniczy *Entyvio*® w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie stanowił jedyną interwencję, która pozwoli na aktywne leczenie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Należy zatem przyjąć, że WED przejmie tym samym 100% udziałów rynku w pierwszym roku. W kolejnych latach WED będzie przejmował 100% udziałów wyłącznie w populacji, która w latach poprzednich nie była leczona WED. Spójnie z dotychczasowymi założeniami może to być około [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Można przyjąć, że oba powyższe założenia częściowo się znoszą (mniej niż 100% chorych będzie doświadczało progresji rok rocznie, jednocześnie doświadczać jej mogą nie tylko chorzy, którzy stosowali INF w roku poprzednim, ale również w latach poprzedzających ostatni rok). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W poniższych tabelach zaprezentowana została liczebność populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego leczonych zarówno w indukcji (Tabela 10) jak i leczeniu podtrzymującym (Tabela 11). W przypadku leczenia podtrzymującego tabela zawiera wyłącznie informację o liczbie chorych leczonych z wykorzystaniem WED (reszta chorych kontynuuje leczenie konwencjonalne).

Tabela 10.
Populacja chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa leczonych w ramach leczenia indukcyjnego z podziałem na zastosowane leczenie

[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]

Odsetek chorych leczonych w ramach indukcji przechodzących na leczenie podtrzymujące przyjęto na podstawie modelowanych w ramach *Analizy ekonomicznej* danych z badań uwzględnionych w *Analizie klinicznej* [18, 5].

Tabela 11.
Populacja chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa leczonych w ramach leczenia podtrzymującego z zastosowaniem WED

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

2.4.5. Podsumowanie oszacowania wielkości populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

W poniższej tabeli posumowane zostały oszacowania populacji zdefiniowanych w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań* [27].

Tabela 12.
Podsumowanie oszacowań rocznej wielkości populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

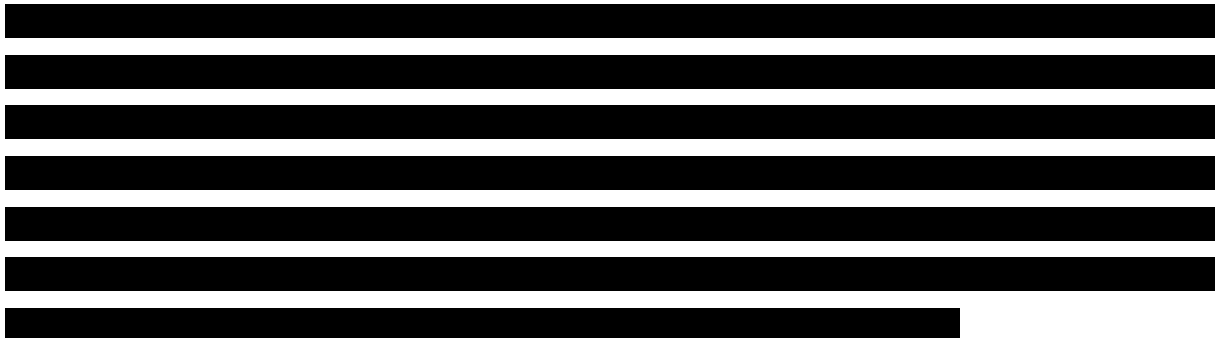
Populacja	Oszacowanie liczebności populacji	Usytuowanie opisu
Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	Liczba chorych: [REDACTED]	Rozdział 2.4.1
Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	Liczba chorych: [REDACTED]	Rozdział 2.4.2
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	Liczba chorych: 0	Rozdział 2.4.3
Populacja docelowa	[REDACTED]	Rozdział 2.4.4
	[REDACTED]	Rozdział 2.4.4
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją – populacja po niepowodzeniu leczenia standardowego	[REDACTED]	Rozdział 2.4.4

2.5.Scenariusze porównywane

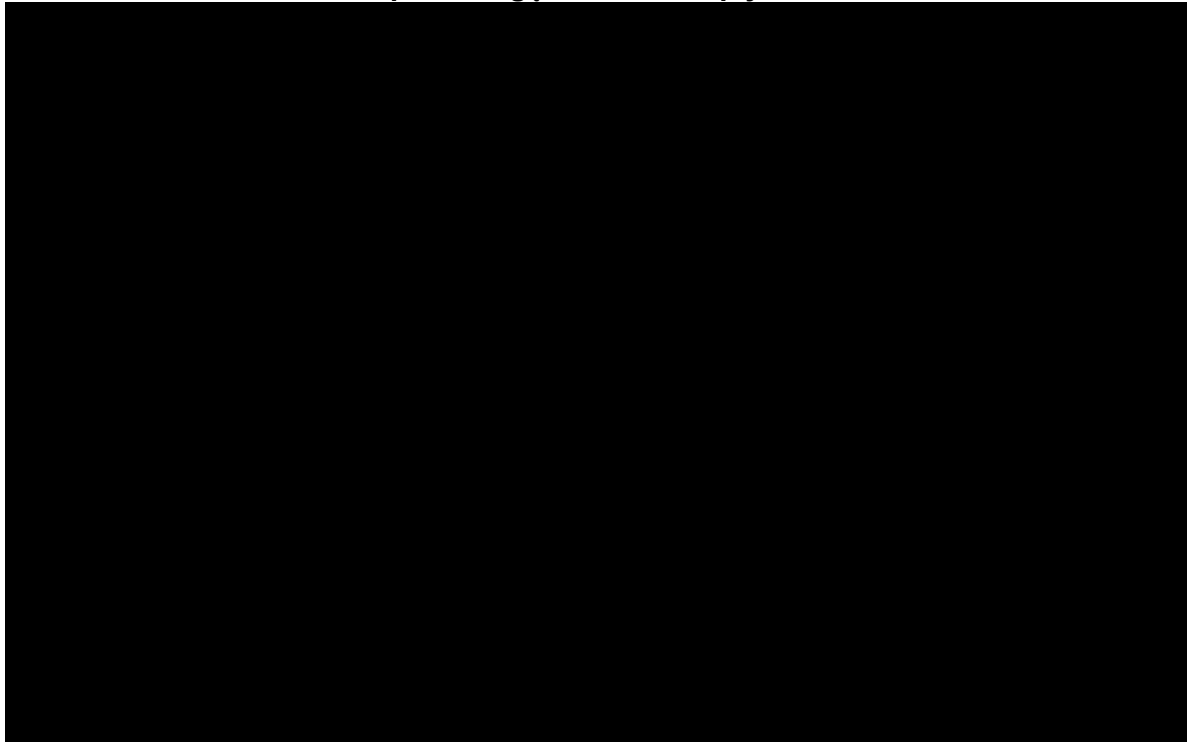
W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (na podstawie aktualnego *Obwieszczenia Ministra Zdrowia* [21]).

W scenariuszu nowym przedstawiono sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu WZJG w ramach *Programu Lekowego* [10]. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w ramach nowej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 9.1).

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od oszacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy odpowiadającymi sobie wariantami scenariusza istniejącego i nowego.



Rysunek 1.
Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



W tabeli poniżej podsumowano założenia przyjmowane w poszczególnych scenariuszach oszacowania populacji.

Tabela 13.
Podsumowanie założeń przyjętych w poszczególnych scenariuszach szacowania populacji docelowej

Zmienna	Wariant minimalny	Wariant prawdopodobny	Wariant maksymalny	Uzasadnienie
Roczny wzrost liczebności populacji	ChLC 2009-2011 9,20%	Program WZJG 2014-2015 16,6%	ChLC 2013-2015 23,1%	Oszacowanie przyrostu na podstawie historycznych danych dotyczących WZJG oraz zbliżonej jednostki chorobowej - ChLC
Przejęcie rynku przez WED - populacja po niepowodzeniu leczenia standardowego	[REDACTED]			Założenie przyjęte w scenariuszu nowym
Przejęcie rynku przez WED - populacja po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	[REDACTED]			Będzie to jedyna dostępna interwencja pozwalająca na kontynuowanie aktywnego leczenia w przypadku chorych po leczeniu inhibitorami TNF-alfa w pierwszym roku refundacji, w kolejnych latach z wykorzystaniem WED będą leczeni chorzy, którzy w poprzednim roku byli leczeni z wykorzystaniem infliksymabu

Zmienna	Wariant minimalny	Wariant prawdopodobny	Wariant maksymalny	Uzasadnienie
Kontynuacja leczenia podtrzymującego – populacja po niepowodzeniu leczenia standardowego	[REDACTED]			Kalkulacje analizy ekonomicznej na podstawie danych z badań <i>GEMINI-I</i> [14], <i>ULTRA-1</i> [24], <i>ULTRA-2</i> [29], <i>ACT-1</i> , <i>ACT-2</i> [26] oraz <i>PURSUIT-SC</i> [30]
Kontynuacja leczenia podtrzymującego – populacja po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	[REDACTED]			Kalkulacje analizy ekonomicznej dla WED na podstawie danych z badania <i>GEMINI-I</i> ; Analogiczna kalkulacja dla BSC nie ma uzasadnienia, chorzy kontynuują leczenie konwencjonalne bez względu na rezultaty – nie można tu wyszczególnić indukcji i leczenia podtrzymującego (dyskontynuacja podawania PLC w badaniu nie może zostać uwzględniona, ponieważ PLC nie jest w praktyce podawane)

W analizie założono także, iż obecnie nie występuje akumulacja chorych, którzy potencjalnie kwalifikują się na leczenie wedolizumabem, w związku z czym w modelu założono stopniowe (liniowe) włączenie pacjentów w ciąg każdego roku analizy – w każdym cyklu przyjętym w analizie wpływu na budżet (tj. w każdym 4-tygodniowym odstępie czasu) włączana do programu jest identyczna liczba pacjentów (około 1/13 populacji oszacowanej na dany rok).

2.6. Analiza kosztów

Wszystkie koszty uwzględnione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia modelowane są w oparciu o model ekonomiczny wykorzystywany w ramach *Analizy ekonomicznej* [5]. Z tego powodu, w analizie wpływu na system ochrony zdrowia prezentowane są koszty odpowiadające kosztom oraz zużyciu zasobów z analizy ekonomicznej (jedyną różnicą jest brak uwzględnienia dyskontowania w stosunku do kosztów implementowanych w analizie BIA). Zgodnie z powyższym, w niniejszej analizie rozpatrywano kategorie kosztowe tożsame z kategoriami analizowanymi w ramach *Analizy ekonomicznej*, w której zamieszczono również szczegółowe informacje dotyczące wykonanych oszacowań. W poniższych tabelach zamieszczono zestawienie kosztów różniących analizowane terapie w cyklu leczenia w zależności od wybranej perspektywy [REDACTED]. Cykl przyjęty w analizie wpływu na system ochrony zdrowia zarówno w indukcji jak i leczeniu podtrzymującym trwa 4-tygodnie (w *Analizie ekonomicznej* przyjęto, że cykl modelowania w indukcji trwa 6 tygodni, a w leczeniu podtrzymującym 8 tygodni). W związku z tym, wszystkie koszty zostały obliczone w przeliczeniu na cykle zgodne z *Analizą ekonomiczną*, a następnie zostały na potrzeby

analizy wpływu na budżet przeliczone na okresy 4-tygodniowe za pomocą przemnożenia kosztów z cyklu przyjętego w *Analizie ekonomicznej* (odpowiednio przemnożenie przez 4/6 w przypadku leczenia indukcyjnego oraz 4/8 w przypadku cyklu leczenia podtrzymującego).

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* [18] oraz weryfikacji procesu przebiegu leczenia rozważanymi technologiami lekowymi, w analizie z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej uwzględniono wszystkie analizowane kategorie kosztowe, z wyjątkiem kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych.

Tabela 14.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

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

W kolejnych podrozdziałach szczegółowo opisano jedynie koszt leków. Pozostałe kategorie kosztowe opisano skrótowo, ponieważ opis precyzyjny znajduje się już w dokumencie *Analizy ekonomicznej*.

2.6.1. Koszt leków

2.6.1.1. Dawkowanie leków

Wedolizumab

Dawkowanie leków ustalono na podstawie zapisów *Programu lekowego* [10] 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 15.
Dawkowanie wedolizumabu w indukcji oraz leczeniu podtrzymującym po indukcji

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

* Liczba fiolek w indukcji rozumianej jako cały okres leczenia indukcyjnego, czyli obejmujący po jednej dawce w 0., 2. i 6. tygodniu

**Po zakończeniu leczenia indukcyjnego, podawana jest jedna dawka co 8 tygodni (czyli jedna dawka na dwa 4-tygodniowe cykle uwzględniane w modelu BIA)

Infliksymab

Dawkowanie INF przyjęto zgodnie programem lekowym B55: *Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)* [22]. Wielkość dawek wyznaczono z wykorzystaniem średniej masy ciała chorych z badań *GEMINI-I* [14], *ULTRA-1* [24], *ULTRA-2* [29], *ACT-1*, *ACT-2* [26] oraz *PURSUIT-SC* [30]. Wynosiła ona 76,62 kg z

odchyleniem standardowym wynoszącym 17,18 kg. 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 [8]. 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 16.
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 17.
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 leczeniu podtrzymującym*	Liczba mg w 1 cyklu leczenia podtrzymującym
100,00	5,00	12,99*	1 299,27	4,33	433,09

* Liczba fiolek w indukcji rozumianej jako cały okres leczenia indukcyjnego, czyli obejmujący okres 0., 2. i 6. tygodnia; średnia liczba zużytych fiolek leku została wyznaczona na podstawie dystrybuanty rozkładu normalnego wagi chorych

**Po zakończeniu leczenia indukcyjnego, podawana jest jedna dawka co 8 tygodni (czyli jedna dawka na dwa 4-tygodniowe cykle uwzględniane w modelu BIA)

2.6.1.2. 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 *Analizy ekonomicznej*). Charakterystyka kosztowa preparatu Entyvio® została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 18.

Charakterystyka kosztowa preparatu Entyvio® uwzględniona w analizie

Tabela 19.

Charakterystyka kosztowa preparatu Entyvio® uwzględniona w analizie

Infliksymab

Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających infliksymab przedstawiona została w poniższej tabeli (ceny wyznaczone na podstawie *Danych DGL* [11]). W leczeniu WZJG stosowane są jedynie preparaty Remsima® i Inflectra®.

Tabela 20.

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	0,45	11,30
Remsima®	1 839 409,45	1 628,21	11,30	0,55	

Autorzy zaobserwowali rozbieżności pomiędzy kosztami wynikającymi z cen zamieszczonych w *Obwieszczeniu MZ*, a kosztami leków wyznaczonymi na podstawie danych refundacyjnych DGL [11]. 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 21.
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	

2.6.2. Koszt podania leków

Koszt podania leków oraz przyjmowane założenia potrzebne do określenia tych kosztów zostały szczegółowo przedstawione w dokumencie *Analizy ekonomicznej* [5].

Koszt podania INF wyznaczono na podstawie wyceny świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” [16] o wartości 9 pkt., czyli 468,00 PLN. W przypadku leczenia standardowego konserwatywnie przyjęto zerowy koszt podania leków (przepisanie leków odbywa się w ramach wizyt/konsultacji u specjalisty – rozdział 2.6.5.)

2.6.3. 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 [39].

2.6.4. Koszt leczenia standardowego

Koszt leczenia standardowego oraz wszelkie przyjmowane założenia na potrzeby oszacowania wartości tego kosztu zostały szczegółowo przedstawione w dokumencie *Analizy*

ekonomicznej [5]. W poniższej tabeli zestawiony został koszt leczenia standardowego w przeliczeniu na 4-tygodniowy cykl analizy wpływu na system ochrony zdrowia zarówno w przypadku aktywnego leczenia z wykorzystaniem leków biologicznych jak i w przypadku braku aktywnego leczenia.

Tabela 22.

Koszt leczenia standardowego w cyklu analizy wpływu na system ochrony zdrowia w zależności od terapii

	Koszt w cyklu 4-tygodniowym w przypadku braku aktywnego leczenia – perspektywa płatnika publicznego (PLN)	Koszt w cyklu 4-tygodniowym w przypadku braku aktywnego leczenia – perspektywa wspólna (PLN)	Koszt w cyklu 4-tygodniowym w przypadku aktywnego leczenia – perspektywa płatnika publicznego (PLN)	Koszt w cyklu 4-tygodniowym w przypadku aktywnego leczenia – perspektywa wspólna (PLN)
Koszt leczenia standardowego	84,04	107,27	42,02	53,64

2.6.5. Koszt stanów zdrowia oraz zabiegów chirurgicznych

Koszt stanów zdrowia oraz zabiegów chirurgicznych został szczegółowo opisany w dokumencie *Analizy ekonomicznej* [5]. A analizie jako koszt stanów zdrowia chorych na WZJG przyjęto koszt wynikający z hospitalizacji, wizyt u specjalistów oraz wykonywanych zabiegów kolonoskopii.

Oszacowanie przeciętnego kosztu hospitalizacji w cyklu analizy BIA oraz rocznego kosztu dla poszczególnych stanów zdrowia zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.

Oszacowanie kosztów hospitalizacji dla poszczególnych stanów zdrowia

	Nazwa grupy JGP	Koszt pojedynczej hospitalizacji (PLN)	Częstość hospitalizacji	Koszt roczny (PLN)	Koszt w cyklu* (PLN)
Remisja	F58: choroby zapalne jelit	4 285,49	■	21,43	1,64
Łagodne nasilenie choroby			■	75,00	5,75
Ostre nasilenie choroby			■	1 017,80	78,02
Remisja pooperacyjna			■	0,00	0,00
Powikłania pooperacyjne			■	117,85	9,03

*W analizie wpływu na system ochrony zdrowia cykl trwa 4 tygodnie

Przeciętna liczba konsultacji specjalistycznych wraz z ich kosztem w cyklu analizy BIA dla poszczególnych stanów zdrowia została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Przeciętna liczba oraz koszt wizyt u specjalistów w poszczególnych stanach zdrowia chorych

	Nazwa grupy JGP	Wycena punktowa	Średnia cena punktu (PLN)	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	12,37
Łagodne nasilenie choroby				█	72,59	22,26
Ostre nasilenie choroby				█	96,79	29,68
Remisja pooperacyjna				█	16,13	4,95
Powikłania pooperacyjne				█	64,53	19,79

*W analizie wpływu na system ochrony zdrowia cykl trwa 4 tygodnie

Koszt endoskopii z podziałem na stan zdrowia chorego w cyklu analizy BIA przedstawia poniższa tabela.

Tabela 25.
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	58,58
Łagodne nasilenie choroby				█	382,06	117,16
Ostre nasilenie choroby				█	611,30	187,45
Remisja pooperacyjna				█	0,00	0,00
Powikłania pooperacyjne				█	382,06	117,16

*W analizie wpływu na system ochrony zdrowia cykl trwa 4 tygodnie

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 26.
Łączny koszt związany z poszczególnymi stanami zdrowia chorych

	Koszt w cyklu* (PLN)
Remisja	█

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

*W analizie wpływu na system ochrony zdrowia cykl trwa 4 tygodnie

Ryzyko wykonania u chorego kolektomii było przedmiotem modelowania części ekonomicznej. W związku z powyższym nie jest możliwe precyzyjne określenie tego kosztu w cyklu analizy. Z tego powodu przedstawiono jednostkowy koszt kolektomii, u chorego, u którego kolektomia zostaje wykonana w horyzoncie analizy.

Tabela 27.
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

2.6.6. Całkowity koszt różniący

Niniejsza analiza została przeprowadzona w oparciu o założenie o stopniowym włączaniu chorych do leczenia terapią z wykorzystaniem WED – w każdym cyklu przyjętym w analizie wpływu na budżet (tj. w każdym 4-tygodniowym odstępie czasu) włączana do programu jest identyczna liczba pacjentów (1/13 populacji oszacowanej na dany rok). W poniższej tabeli zestawiony został koszt terapii WED w pierwszym, drugim i trzecim roku terapii.

Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego

W poniższej tabeli zestawiony został koszt terapii WED w pierwszym, drugim i trzecim roku terapii dla populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego.

Tabela 28.
Koszt terapii WED w ciągu trzech lat w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego

	■	■	■	■
	■	■	■	■

W poniższej tabeli zestawiony został średni koszt terapii INF w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego w zależności od roku, w którym rozpoczęto terapię.

Tabela 31.
Średni koszt terapii INF w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego w zależności od roku w którym rozpoczęto terapię

Interpretacja powyższej tabeli jest analogiczna jak w przypadku tabeli dotyczącej WED (Tabela 29).

Chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa

W poniższej tabeli zestawiony został koszt terapii WED w pierwszym, drugim i trzecim roku terapii dla populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 32.
Koszt terapii WED w ciągu trzech lat w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa

■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				

W poniższej tabeli zestawiony został średni koszt terapii WED w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w zależności od roku, w którym rozpoczęto terapię.

Tabela 33.
Średni koszt terapii WED w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w zależności od roku w którym rozpoczęto terapię

Analogiczne tabele dla terapii z wykorzystaniem BSC zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 34.
Koszt terapii BSC w ciągu trzech lat w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa

I				
I				
I				
II				
II				
II				
II				
II				
II				
II				
II				
II				
II				
II				
II				
II				
II				
II				
II				
II				

W poniższej tabeli zestawiony został średni koszt terapii BSC w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w zależności od roku, w którym rozpoczęto terapię.

Tabela 35.
Średni koszt terapii BSC w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w zależności od roku w którym rozpoczęto terapię

	I			
	I			

Interpretacja powyższej tabeli jest analogiczna jak w przypadku tabeli dotyczącej WED w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego (Tabela 29).

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Dane wejściowe niniejszej analizy są spójne z danymi wejściowymi jakie zostały wykorzystane w *Analizie ekonomicznej* [5]. Kluczowe dane dla analizy BIA zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr	Wartość	Referencje
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Dane od Zamawiającego
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Dane od Zamawiającego
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Kalkulacje wykonane w ramach analizy
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Kalkulacje wykonane w ramach analizy
Liczba mg WED używana w pojedynczej dawce	300	Projekt Programu lekowego [10]
Koszt 1 mg IFN (PLN)	11,30	Dane DGL [11]
Liczba mg INF używana w pojedynczej dawce*	433,09	Program lekowy: Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51) oraz badania GEMINI-I [14], ULTRA-1 [24], ULTRA-2 [29], ACT-1, ACT-2 [26] oraz PURSUIT-SC [30]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Badania GEMINI-I, ULTRA-1, ULTRA-2, ACT-1, ACT-2 oraz PURSUIT-SC
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Badania GEMINI-I, ULTRA-1, ULTRA-2, ACT-1, ACT-2 oraz PURSUIT-SC
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Zarządzenie prezesa NFZ w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [39] oraz CHPL Entyvio® [7]
Koszt podania IFN (PLN)	468,00	Zarządzenie prezesa NFZ w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [39] oraz ChPL Remsima® [8]
Czas trwania leczenia w ramach PL (lata)	1,00	Projekt Programu lekowego [10], program lekowy: Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51) [21]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Badania GEMINI-I, ULTRA-1, ULTRA-2, ACT-1, ACT-2 oraz PURSUIT-SC
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Badania GEMINI-I, ULTRA-1, ULTRA-2, ACT-1, ACT-2 oraz PURSUIT-SC
Koszt diagnostyki w ramach PL (PLN)	832,00	Zarządzenie prezesa NFZ w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [39]
Koszty leczenia standardowego (PLN)	Tabela 22.	Oszacowania Analizy ekonomicznej

Parametr	Wartość	Referencje
Koszt przypisany do poszczególnych stanów zdrowia (PLN)	Tabela 26.	Oszacowania <i>Analizy ekonomicznej</i>
Koszty operacji (PLN)	Tabela 27.	Oszacowania <i>Analizy ekonomicznej</i>

* 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-1*, *ULTRA-1*, *ULTRA-2*, *ACT-1*, *ACT-2* oraz *PURSUIT-SC*

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej analizowano biorąc pod uwagę rozpatrywane kategorie kosztowe oraz obecnie refundowane w omawianym wskazaniu technologii. Obecnie w omawianym wskazaniu refundowana jest terapia infliksymabem (w ramach programu lekowego: *Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*). Zgodnie z założeniami *Analizy ekonomicznej* [5] część chorych będących w stanie umiarkowanym ciężkim wymaga wykonania zabiegu chirurgicznego i w związku z tym generuje koszty związane z operacją oraz stanami pooperacyjnymi. Dokładny opis modelowania oraz wycenę tych stanów zawarto w odpowiednich rozdziałach *Analizy ekonomicznej*.

Aktualne wydatki budżetowe oszacowano uwzględniając udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego. [REDACTED]

[REDACTED]


Obecnie *Entyvio*® nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych. Koszt leku jest zatem zerowy.

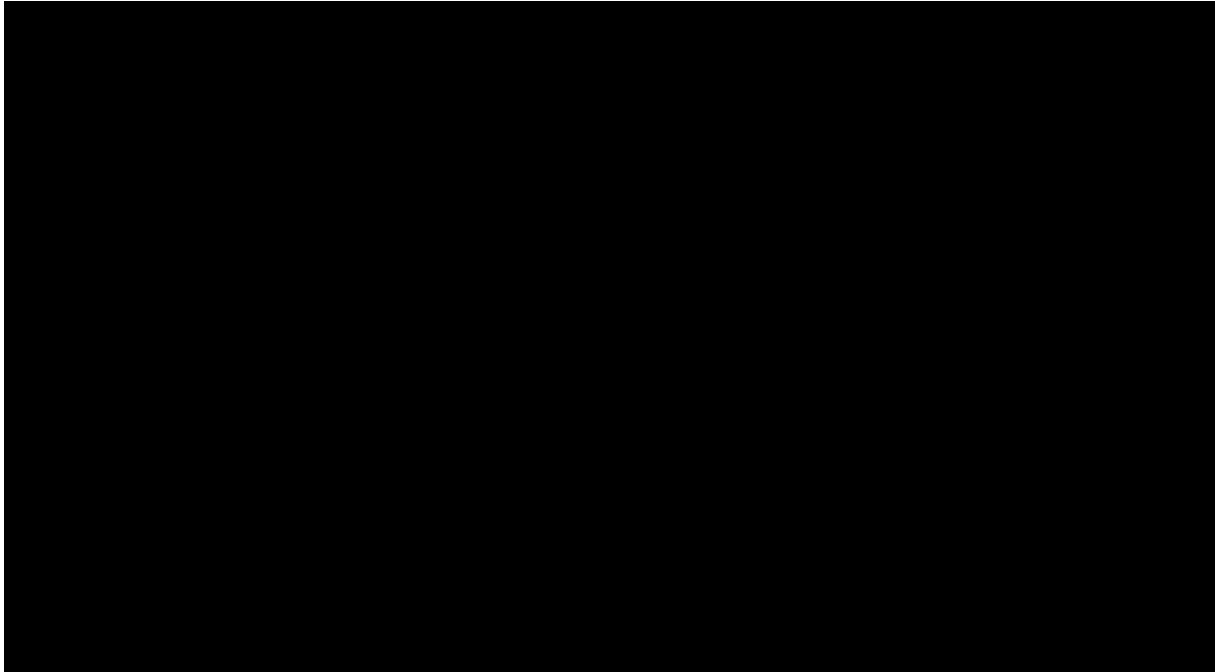
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe


Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej. [REDACTED] oraz w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny). Wyniki zestawiono w poniższych tabelach.

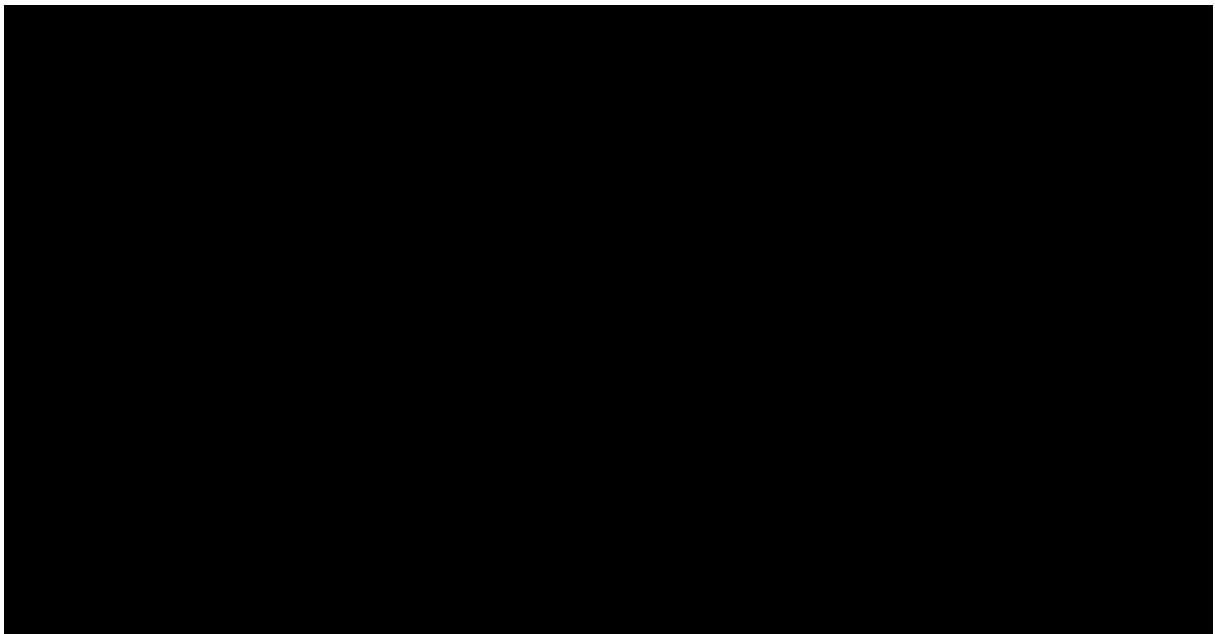
Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego, WED w porównaniu z infliksymabem – indukcja i leczenie podtrzymujące

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Rysunek 2.
Wyniki analizy wpływu na budżet (koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, 



Rysunek 3.
Wyniki analizy wpływu na budżet (koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, 



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


[Redacted text block]

[Redacted text block]


[Redacted text block]

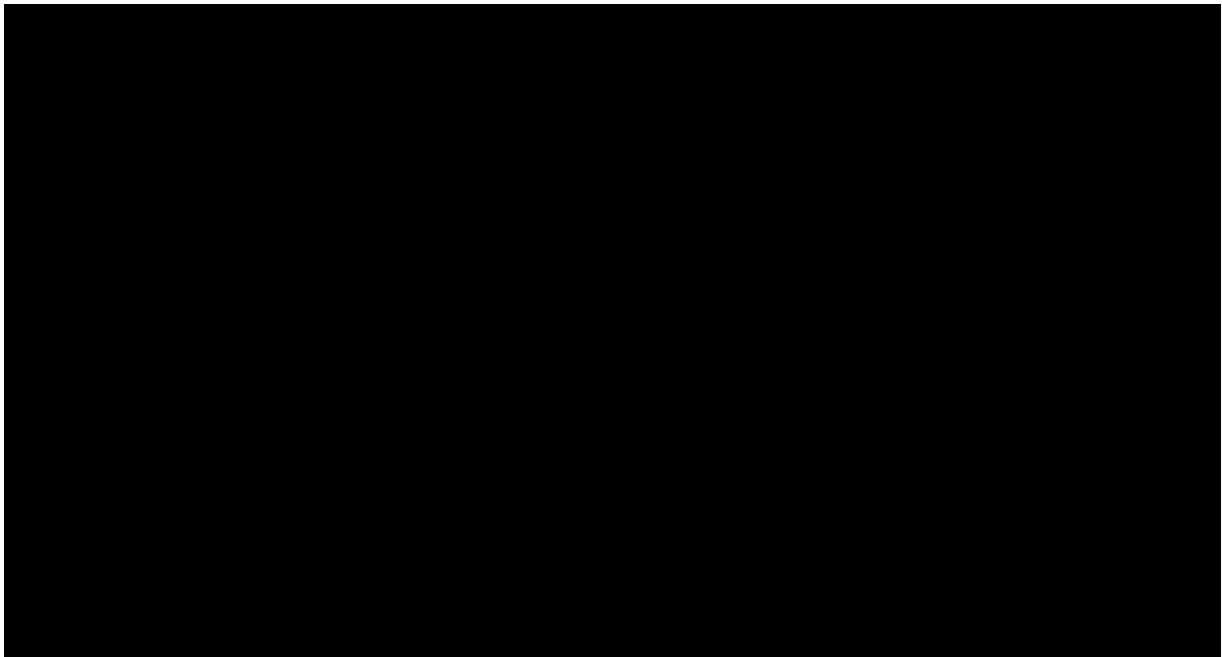
[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rysunek 4.
Wyniki analizy wpływu na budżet (koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, 



Rysunek 5.
Wyniki analizy wpływu na budżet (koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, 



3. Metodyka analizy wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności i źródła danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Parametry testowane w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności		Źródło danych
		Wariant	Wartość	
				Badania <i>GEMINI-I</i> [14], <i>ULTRA-1</i> [24], <i>ULTRA-2</i> [29], <i>ACT-1</i> , <i>ACT-2</i> [26] oraz <i>PURSUIT-SC</i> [30]
Uwzględnienie chorych z badań klinicznych	TAK	Min	NIE	Założenie
Koszt leczenia standardowego w leczeniu biologicznym				Założenie
Udział WED w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego				Założenie
Udział WED w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego				Założenie
Cena INF** (PLN/mg)	11,30	Max	15,08	Obwieszczenie Ministra Zdrowia [21]

*Przeciętna masa ciała chorych oraz odchylenie standardowe przyjęte na podstawie danych z badań *GEMINI-I*, *ULTRA-1*, *ULTRA-2*, *ACT-1*, *ACT-2* oraz *PURSUIT-SC*, w analizie założono, że rozkład masy ciała jest rozkładem normalnym.

** Testowany tylko dla porównania WED vs. INF.

Z uwagi na brak znaczących różnic w wynikach pomiędzy perspektywą płatnika publicznego i perspektywą wspólną w analizie wrażliwości przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy płatnika publicznego (wnioskowanie dla perspektywy wspólnej jest analogiczne).

4. Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższych tabelach. Przy zmianie każdego parametru wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie.

Chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego, WED w porównaniu z infliksymabem – indukcja i leczenie podtrzymujące

5. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja dotycząca refundacji produktu *Entyvio*® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów, w dwóch podgrupach:

- ⊗ chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego;
- ⊗ chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa

w ramach *Programu lekowego* [10] nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych. Lek ma zbliżony profil bezpieczeństwa względem obecnie refundowanego w leczeniu WZJG, na zbliżonych do wnioskowanych zasadach, infliksymabu [18]. Również sposób podania leku (wlew dożylny) nie będzie wymagał przeszkolenia personelu medycznego, ponieważ jest to standardowa procedura niewyróżniająca WED od innych leków podawanych dożylnie.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

6. Aspekty etyczne i społeczne

Objawy WZJG mają znaczny wpływ na zdolność do pracy i jakość życia chorego. Dla chorych, którzy przestali reagować na leczenie standardowe lub nie tolerują leczenia standardowego jedyną skuteczną i zalecaną opcją terapeutyczną są leki biologiczne, do których zalicza się m.in. WED. Podobnie u chorych, u których leczenie inhibitorami TNF-alfa zakończyło się niepowodzeniem (obecnie w leczeniu WZJG refundowany jest wyłącznie infliksymab) zalecana jest terapia innym lekiem biologicznym, którym może być m.in. wedolizumab.

Decyzja dotycząca refundacji produktu *Entyvio*® (wedolizumab) w analizowanym wskazaniu w ramach *Programu lekowego* [10], dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co

zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne. Ponadto w wyniku objęcia leku refundacją dostęp do skutecznej terapii aktywnej otrzymają chorzy, którzy obecnie nie mają dostępu do żadnej skutecznej terapii (subpopulacja chorych po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF alfa).

Terapia WED pozwala chorym na utrzymanie długotrwałej remisji choroby. Bez terapii WED wielu chorych pozostawałoby w ciężkim stanie bezpośrednio zagrażającym życiu, lub wymagającym interwencji chirurgicznej, trwale okaleczającej chorego. Na podstawie *Analizy klinicznej* [18], stwierdzić można, że wnioskowana technologia poprawia jakość życia chorego, co równoznaczne jest z generowaniem istotnych z klinicznego punktu widzenia dodatkowych efektów zdrowotnych.

O ogromnym wpływie WZJG na zdolność chorych do pracy świadczą dane zaprezentowane w Białej Księdze gastroenterologii [15]. Zgodnie z raportem, w 2014 roku wydatki ponoszone ze środków Funduszu Ubezpieczeń Społecznych (FUS), budżetu państwa oraz środków własnych pracodawców na świadczenia związane z niezdolnością do pracy w obszarze realizowanym przez ZUS (Zakład Ubezpieczeń Społecznych) na chorych z WZJG wyniosły 36,3 mln PLN. W kwocie tej największy udział stanowiły renty z tytułu niezdolności do pracy, które stanowiły ponad połowę ogółu wydatków (51,9% łącznych wydatków) i kształtowały się na poziomie 18,9 mln PLN. Drugą po rentach, pozycję w wydatkach zajmują wydatki związane z absencją chorobową, które stanowiły 36,7% łącznych wydatków na WZJG. Pozostałe wydatki stanowiły renty socjalne (7,2%) oraz świadczenia rehabilitacyjne (7,2%).

W 2014 roku z tytułu niezdolności do pracy spowodowanej wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wypłacano renty 1 633 osobom w Polsce. Przeciętna kwota wypłaty na renty z tytułu niezdolności do pracy przyznanej z tytułu zachorowania na WZJG w przeliczeniu na jednego rencistę w skali roku wynosiła wówczas 11 549,79 PLN. W tym samym roku, WZJG spowodowało 218,5 tys. dni absencji chorobowej. Przeciętna długość zaświadczenia lekarskiego wydanego w związku z WZJG wyniosła 13,38 dnia, zaś liczba ubezpieczonych, którym zostało w roku 2014 wystawione co najmniej jedno zaświadczenie wyniosła 7,5 tys. osób. Przeciętna absencja skumulowana dla analizowanego schorzenia wyniosła aż 29,06 dnia. W 2014 roku orzeczenia przyznające świadczenie rehabilitacyjne przysługujące przez okres niezbędny do przywrócenia zdolności do pracy, jednak nie dłużej niż 12 miesięcy otrzymało łącznie 309 osób z WZJG (w tym 157 osób otrzymało orzeczenie pierwszorazowe, zaś 152 ponowne [15]).

Ponieważ jak udowodniono w analizie, terapia WED pozwala uzyskać chorym długotrwałą remisję (w tym chorym z najcięższą postacią WZJG), należy zakładać, że również w wielu przypadkach pozwoli przywrócić tym chorym zdolność do pracy. Będzie to miało zarówno istotny wpływ na redukcję kosztów pośrednich, jak i na ograniczenie świadczeń transferowych wypłacanych chorym.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela (Tabela 50.) przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 50.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych;	Nie
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Tak
Należy rozważyć czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
Konieczne jest też przeanalizowanie, czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Należy określić, czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie

Warunek	Wartość
potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

7. Założenia i ograniczenia

Wszystkie ograniczenia *Analizy ekonomicznej* [5] są również ograniczeniami niniejszej analizy.

Nie jest znana dokładna liczba chorych na WZJG leczonych w Polsce w ramach badania GEMINI LTS [10]. W związku z tym, w analizie przyjęto, że odsetek chorych z WZJG wśród wszystkich chorych leczonych w ramach badania GEMINI LTS wynosi [REDACTED]. Jest to odsetek, jaki stanowili chorzy z WZJG wśród wszystkich chorych z Polski, którzy uczestniczyli w badaniach GEMINI I, GEMINI II oraz GEMINI III (badanie GEMINI LTS stanowi kontynuację tych badań). Założenie to stanowi ograniczenie analizy.

Prognoza dotycząca wielkości populacji docelowej została przeprowadzona na podstawie danych historycznych dotyczących liczby chorych na WZJG (wariant prawdopodobny) oraz danych refundacyjnych dotyczących analogicznej jednostki chorobowej, jaką jest choroba Leśniowskiego-Crohna (wariant minimalny i maksymalny oszacowań). Stanowi to ograniczenie analizy, jednak obserwując jak kształtuje się rynek dla leczenia biologicznego w zbliżonych jednostkach chorobowych, nie ma przesłanek, które sugerowałyby inny trend.

W analizie przyjęto, że populacja chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego (chorzy rozpoczynający leczenie w programach lekowych) jest leczona antagonistami czynnika martwicy nowotworów-alfa (TNF α). Następnie przyjęto (konserwatywnie), że po leczeniu tym ostatecznie u wszystkich chorych nastąpi niepowodzenie leczenia. W związku z tym, roczna liczebność populacji po niepowodzeniu terapią TNF α jest równa liczebności populacji zakwalifikowanej w trakcie całego roku do terapii TNF α w ramach programów lekowych. Założenie to wpływa bezpośrednio na oszacowanie łącznej populacji docelowej chorych. Nie istnieją żadne dane wskazujące na potencjalną liczebność populacji chorych po niepowodzeniu terapii INF, w związku z czym założenie takie było konieczne.

Produkt leczniczy *Entyvio*® w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie stanowił jedyną interwencję, która pozwoli na aktywne leczenie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Oszacowanie populacji docelowej (grupa po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF) leczonej WED zależy więc będzie pośrednio od tego jakie udziały w rynku osiągnie WED w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia terapią standardową (podział rynku pomiędzy WED i INF). Należy zaobserwować, że mechanizm zdobywania rynku przez WED w 1 linii po niepowodzeniu leczenia standardowego wpłynie na możliwą wielkość potencjalnej populacji w jakiej WED będzie mógł być zastosowany w kolejnej linii. Następuje tu swego rodzaju samoregulacja. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8. Podsumowanie i wnioski końcowe

W wyniku podjęcia decyzji refundacyjnej zostanie utworzony nowy standard leczenia chorych z WZJG w Polsce. W kolejnych latach refundacji leku Entyvio® około [REDACTED] chorych rocznie będzie mogło skorzystać z nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej i korzystnym profilu bezpieczeństwa. Spośród tej grupy około [REDACTED] chorych do tej pory nie posiadało dostępu do żadnej dedykowanej im terapii aktywnej (chorzy stosujący BSC), natomiast około [REDACTED] chorych uzyska dostęp do terapii skuteczniejszej względem tej, która wyznacza obecny standard postępowania.

Zgodnie z szacunkami wykonanymi w analizie prawdopodobnie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Decyzja o finansowaniu ze środków publicznych technologii wnioskowanej spowoduje [REDACTED] zarówno w przypadku populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego jak i w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]. W populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, [REDACTED]
[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. Ponadto terapia WED wpływa korzystnie na poprawę stanu zdrowia chorych pozwalając im na uzyskanie długotrwałej remisji. Należy oczekiwać, że przełoży się to na zmniejszenie świadczeń transferowych (np. wypłacane renty) oraz redukcję kosztów społecznych wynikających z niezdolności do pracy chorych z WZJG. Nieskuteczne leczenie WZJG w sposób niekorzystny wpływa na produktywność, a WZJG przeważnie dotyka ludzi młodych, w wieku produkcyjnym. Chorzy często uzyskują renty, a jeśli pracują zawodowo omijają wiele dni obecności w pracy z powodu przykrych dolegliwości związanych z chorobą. Skuteczne leczenie pozwoli zwiększyć produktywność chorych, a także ograniczyć wydatki Zakładu Ubezpieczeń Społecznych na świadczenia rehabilitacyjne i rentowe.

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

WED jest lekiem innowacyjnym, skutecznym i bezpiecznym. Zgodnie z zapisami wnioskowanego *Programu lekowego* terapia dedykowana jest chorym, którzy obecnie mają ograniczony dostęp do leczenia. Analiza wpływu na budżet nie wykazała znaczącego obciążenia płatnika publicznego w horyzoncie czasowym analizy, mimo porównania z brakiem leczenia lub z lekiem biologicznym, który posiada już swój tańszy odpowiednik (lek biopodobny). Powyższe stanowią podstawę do wnioskowania o opłacalności kosztowej związanej z refundacją leku Entyvio®.

9. Załączniki

9.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Wedolizumab jest lekiem biologicznym z nowej grupy molekuł działających jako antagoniści receptorów integrynowych. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Entyvio®, wedolizumab charakteryzuje się zupełnie innym mechanizmem działania względem refundowanego komparatora (oraz względem innych nierefundowanych komparatorów). Odmienny mechanizm działania wedolizumabu pozwala na selektywne działanie leku w obrębie jelita, co potencjalnie umożliwia zapobieganiu immunosupresji układowej. Zgodnie z analizą weryfikacyjną dla wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Simponi® (golimumab) [3] 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.

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

9.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 51.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.4.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.4.4.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.4.2.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.4.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych	TAK, rozdział 2.8.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
7.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.5
8.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 7.
8.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 9.2
9.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
10.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
11.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
11.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
12.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
12.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> • w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) • w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 9.1

10. Spis tabel



Tabela 1. Liczebność populacji leczonej w programach lekowych leczenia WZJG i ChLC w 2015 roku oraz w ramach badań klinicznych.....	17
Tabela 2. Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana	17
Tabela 3. Oszacowanie liczebności chorych na WZJG i ChLC z nasileniem umiarkowanym lub ciężkim w Polsce na podstawie Białej Księgi gastroenterologii.....	19
Tabela 4. Alternatywne oszacowanie liczebności chorych w populacji badanej (chorzy na WZJG i ChLC z nasileniem umiarkowanym lub ciężkim po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej) na podstawie danych epidemiologicznych.....	19
Tabela 5. Populacja docelowa po niepowodzeniu leczenia standardowego	22
Tabela 6. Populacja docelowa po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.....	23
Tabela 7. Oszacowanie populacji docelowej	23
Tabela 8. Populacja chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego leczonych w ramach leczenia indukcyjnego z podziałem na zastosowane leczenie	24
Tabela 9. Populacja chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego kwalifikująca się do leczenia podtrzymującego	25
Tabela 10. Populacja chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa leczonych w ramach leczenia indukcyjnego z podziałem na zastosowane leczenie.....	26
Tabela 11. Populacja chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa leczonych w ramach leczenia podtrzymującego z zastosowaniem WED	26
Tabela 12. Podsumowanie oszacowań rocznej wielkości populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach	27
Tabela 13. Podsumowanie założeń przyjętych w poszczególnych scenariuszach szacowania populacji docelowej.....	30
Tabela 14. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	32
Tabela 15. Dawkowanie wedolizumabu w indukcji oraz leczeniu podtrzymującym po indukcji.....	32
Tabela 16. Liczba fiolek (na infuzję) w zależności od masy ciała chorego	33
Tabela 17. Dawkowanie INF w indukcji oraz leczeniu podtrzymującym.....	33
Tabela 18. Charakterystyka kosztowa preparatu Entyvio® uwzględniona w analizie 	34
Tabela 19. Charakterystyka kosztowa preparatu Entyvio® uwzględniona w analizie 	34

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej [REDACTED]	
[REDACTED]	48
Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej [REDACTED]	
[REDACTED]	48
Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED]	
[REDACTED]	51
Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED]	
[REDACTED]	51
Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej [REDACTED]	
[REDACTED]	52
Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej [REDACTED]	
[REDACTED]	52
Tabela 45. Parametry testowane w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	55
Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED]	
[REDACTED]	57
Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED]	
[REDACTED]	58
Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED]	59
Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED]	
[REDACTED]	60
Tabela 50. Aspekty społeczne i etyczne	63
Tabela 51. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	70
Tabela 52. Określenie rocznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku	72
Tabela 53. Określenie miesięcznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku, wariant prawdopodobny oszacowania analizy	72
Tabela 54. Określenie rocznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku	73
Tabela 55. Określenie miesięcznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku, wariant prawdopodobny oszacowania analizy	73

11. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet.....	29
Rysunek 2. Wyniki analizy wpływu na budżet (koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, ██████████.....	50
Rysunek 3. Wyniki analizy wpływu na budżet (koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, ██████████.....	50
Rysunek 4. Wyniki analizy wpływu na budżet (koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, ██████████.....	54
Rysunek 5. Wyniki analizy wpływu na budżet (koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, ██████████.....	54

12. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych*, wersja 3.0., sierpień 2016, Warszawa
2. Analiza weryfikacyjna AOTM: Nr: AOTM-OT-4351-46/2015 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD10: K51)”
3. Analiza weryfikacyjna AOTM: Nr: AOTM-DS-4351-3/2013 „Leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”
4. Bielawski W., Butruk E., Gibiński K. i in, Nieswoiste zapalne choroby jelit w Polsce i na świecie, *Pol.Arch.Med. Wewn*, 1983, 70
5. ██████████. *Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego – analiza ekonomiczna*
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego AZATHIOPRINE®
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio®
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf (data dostępu: 15.05.2017r.)
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego MERCAPTOPURINUM VIS®
10. Dane dostarczone przez Zamawiającego

11. Dane refundacyjne NFZ za styczeń-luty 2017 <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6998.html> (data dostępu: 25.05.2017r.)
12. 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.
13. Feagan B.G., Rutgeerts P. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. The New England Journal of Medicine 2013, 369;8
14. 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
15. Gastroenterologia – finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej ze szczególnym uwzględnieniem choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, Uczelnia Łazarskiego, Warszawa 2017
16. Holtmann M.H., Galle P.R., Current concept of pathophysiological understanding and natural course of ulcerative colitis, Langenbecks Arch Surg (2004) 389:341–349
17. Informator o umowach NFZ na rok 2016
18. [REDACTED] *Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Analiza kliniczna, MAHTA 2017*
19. [REDACTED] *Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2017*
20. Loftus E.V., Delgado D.J. i in. Colectomy and the Incidence of Postsurgical Complications Among Ulcerative Colitis Patients With Private Health Insurance in the United States American Journal of Gastroenterology 2008;103:1737–1745
21. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2017.51) <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> (data dostępu 7.05.2017 r.)
22. Program lekowy: indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51), <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe/> (data dostępu: 28.08.2016r.)

-
23. Program lekowy: Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51), <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe/> (data dostępu: 24.05.2017r.)
 24. 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.
 25. Rencz F., Pentek M., Bortlik M. i in., Biological therapy in inflammatory bowel diseases: access in Central and Eastern Europe. *World J Gastroenterol*. 2015 Feb 14;21(6):1728-37.
 26. Rutgeerts P., Sandborn W.J. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *The New England Journal of Medicine* 2005, 353:2462-76.
 27. 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: 31.05.2016 r.)
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. *Sprawozdania okresowe z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV okres lat 2014-2016*
 32. 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.
 33. Statystyki JGP, <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx> (data dostępu: 9.09.2016r.)
-

-
34. Strona internetowa <http://www.globalrph.com/corticocalc.htm>
 35. Strona internetowa <http://j-elita.org.pl/leczenie/leczenie-chirurgiczne/> (data dostępu: 10.10.2016r.)
 36. Tsai H.H., Punekar 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
 37. 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.)
 38. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
 39. 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)
 40. 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
-