



IGNORANTIA NOCET

Entyvio[®] (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

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

Warszawa, 29.11.2018r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

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

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana 29 listopada 2018 roku w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.38.2018.TI.5. Pierwotnie analiza została zakończona 29 maja 2018 roku.

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

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

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	6
Streszczenie	7
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	14
2. Strategia analityczna	15
3. Perspektywa	16
4. Horyzont czasowy	17
5. Ocena wyników zdrowotnych	18
5.1. Skuteczność kliniczna.....	18
5.2. Profil bezpieczeństwa	20
6. Technika analityczna	22
7. Modelowanie.....	23
7.1. Struktura modelu	23
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu.....	30
7.2.1. Faza indukcji.....	31
7.2.2. Faza leczenia podtrzymującego	34
7.2.3. Prawdopodobieństwo zgonu	38
7.3. Jakość życia	39
7.4. Dyskontowanie	42
8. Analiza kosztów	42
8.1. Koszt leków.....	44

8.1.1. Dawkowanie leków	44
8.1.2. Ceny leków	45
8.2. Koszt podania leków	48
8.3. Koszt diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego	49
8.4. Koszt leczenia standardowego	49
8.1. Koszt dodatkowych świadczeń wynikających ze stanu zdrowia chorego	53
8.2. Koszt operacji i leczenia powikłań pooperacyjnych	57
9. Założenia i dane wejściowe	60
10. Wyniki analizy	64
10.1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów	64
10.2. Wyniki analizy kosztów-użyteczności	66
10.3. Zestawienie kosztów i konsekwencji	69
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	72
12. Walidacja modelu	127
12.1. Walidacja wewnętrzna	127
12.2. Walidacja konwergencji	130
12.3. Walidacja zewnętrzna	131
13. Ograniczenia i założenia	131
14. Podsumowanie i wnioski końcowe	136
15. Dyskusja	138
16. Załączniki	140
16.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	140

16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych..	140
16.1.2. Strategia wyszukiwania	141
16.1.3. Selekcja badań	141
16.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	143
16.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	143
16.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	144
16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	144
16.2.2. Strategia wyszukiwania	145
16.2.3. Selekcja badań	146
16.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	148
16.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych	148
16.3. Uzasadnienie refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej	148
16.4. Dane wykorzystane w szacowaniu kosztu leczenia standardowego.....	149
16.5. Liczba zgonów w przedziałach wiekowych (GUS 2016).....	150
16.6. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	151
17. Spis tabel	155
18. Spis rysunków.....	161
19. Bibliografia	162

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADA	adalimumab
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
CDAI	ang. <i>Crohn's Disease Activity Index</i> – klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	ang. <i>cost minimisation analysis</i>
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – iloraz kosztów całkowitych oraz liczby lat życia skorygowanych o jakość
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IBDQ	ang. <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny jakości życia chorych na zapalną chorobę jelit
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
INF	infliksymab
m.c.	masa ciała
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
■	■
TNF-alfa	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa
WED	wedolizumab

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Entyvio® (WED, wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI⁵ >220 punktów), którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują terapii standardowej i/lub inhibitorów czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa, ang. *tumor necrosis factor alpha*).

METODYKA

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie finansowany w ramach *Programu lekowego* i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie porównano wedolizumab (Entyvio®) z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. infliksymabem i adalimumabem, a także leczeniem standardowym, w skład którego wchodziły leki steroidowe oraz leki immunosupresyjne.

Porównanie z leczeniem biologicznym (infliksymabem i adalimumabem)

Ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanego badania klinicznego, umożliwiającego bezpośrednio porównanie technologii wnioskowanej z lekami biologicznymi (infliksymabem i adalimumabem), analizę oparto na wynikach porównania pośredniego interwencji z komparatorami. Z uwagi na brak wykazania istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a adalimumabem i infliksymabem zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost minimisation analysis*), polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatorów, przy braku różnic w wynikach zdrowotnych. Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania, wskazanym w

⁵ ang. Crohn's Disease Activity Index – klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna

Ustawie o refundacji oraz Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań (Art. 5. ust. 3.).

W celu wyznaczenia kosztów opracowano model kalkulacji kosztów oparty o analizę przeżycia. W modelu uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Cenę jednostkową za opakowanie leku Entyvio® 300 mg proszek do sporządzania roztworu przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od *Wnioskodawcy*.

W analizie w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów tj. koszty bezpośrednio medyczne (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących). W analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty leczenia standardowego (w trakcie aktywnej terapii biologicznej oraz po jej zakończeniu);
- koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego.

Ponadto, w obliczeniach uwzględniono

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dwuletnim horyzoncie czasowym, co wynika z zapisów wnioskowanego *Programu lekowego* umożliwiającego leczenie wedolizumabem do 24 miesięcy.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością. Jednym z wariantów analizy wrażliwości jest uwzględnienie perspektywy świadczeniodawcy – testowano w nim wpływ na wyniki analizy uwzględnienia straty infliksymabu wynikającej z różnicy pomiędzy dawką, którą rzeczywiście otrzymuje chory, a zawartością pełnych fiolek – ang. *wastage*. Wariant ten pozwalał na określenie rzeczywistych kosztów ponoszonych w związku z leczeniem chorych

na ChLC infliksymabem (Świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom. Niewykorzystana część leku nie podlega rozliczeniu.).

Porównanie z leczeniem standardowym

Do oceny opłacalności stosowania wedolizumabu (Entyvio®) względem leczenia standardowego wykonano analizę użyteczności kosztów (CUA, ang. *cost-utility analysis*). Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością (QALY, ang. *quality-adjusted life years*).

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) zaadaptowano do warunków polskich dostarczony przez Wnioskodawcę 2-częściowy model będący połączeniem drzewa decyzyjnego oraz modelu Markowa, uprzednio zweryfikowany przez brytyjską Agencję Oceny Technologii Medycznych (NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence*). W modelu zastosowano dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących):

- koszty leku Entyvio®;
- koszty podania leku (WED);
- koszty leczenia standardowego;
- koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego;
- koszty dodatkowych świadczeń wynikających ze stanu zdrowia chorego (w tym: wizyty i konsultacje u specjalistów, hospitalizacje, badania);
- koszty operacji i leczenia powikłań pooperacyjnych.

Ponadto, w obliczeniach uwzględniono

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

WYNIKI

Porównanie z leczeniem biologicznym (infliksymabem i adalimumabem)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Porównanie z leczeniem standardowym

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W analizie wykazano, że [REDACTED]
[REDACTED] stosowanie wedolizumabu zamiast infliksymabu lub
adalimumabu [REDACTED] W przypadku porównania z
leczeniem standardowym, w analizie wykazano, [REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym finansowanie będzie odbywać się w ramach *Programu lekowego: leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna wedolizumabem (ChLC) (ICD-10 K50)* i będzie obejmowało grupę chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI >220 punktów), którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują terapii standardowej i/lub inhibitorów czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa).

Objęcie pozytywną decyzją refundacyjną leku wedolizumab pozwoli na szerszy dostęp do leczenia biologicznego chorych na ChLC. Podkreślić należy, że wedolizumab jest lekiem innowacyjnym, działającym selektywnie (w obrębie jelit). Selektywne działanie wedolizumabu

potencjalnie umożliwia zapobieganie immunosupresji układowej, przez co uzyskany efekt terapeutyczny jest długotrwały.

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

[REDACTED]

Podsumowując, finansowanie wedolizumabu w sposób istotny wpłynie na obniżenie kosztów terapii chorych na ChLC, poprawi poziom opieki zdrowotnej świadczonej dla chorych oraz przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego i tym samym umożliwi specjalistom wybór terapii najkorzystniejszej dla określonego chorego.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne jest określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Entyvio® (wedolizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI >220 punktów), którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują terapii standardowej i/lub inhibitorów czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa).

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

Populacja:

- dorośli chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI >220 punktów), którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują terapii standardowej i/lub inhibitorów czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa).

Interwencja:

- Entyvio® (WED, wedolizumab).

Komparatory:

Postać umiarkowana ChLC (wynik w skali CDAI od 220 do 300 punktów):

- leczenie standardowe.

Postać ciężka ChLC (wynik w skali CDAI >300 punktów):

- adalimumab (ADA);
- infliksymab (INF).

Wyniki:

- koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- efekty zdrowotne mierzono za pomocą (tylko w przypadku porównania a leczeniem biologicznym):

- remisja kliniczna⁶;
- odpowiedź kliniczna na leczenie⁷;
- lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu wnioskowanej populacji chorych. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej* [16, 15].

2. Strategia analityczna

Porównanie z leczeniem standardowym

Analiza ekonomiczna opiera się na uprzednio zweryfikowanym przez NICE i zaadaptowanym do warunków polskich 2-częściowym modelu będącym połączeniem drzewa decyzyjnego oraz modelu Markowa (model otrzymano od Zamawiającego [12]), w którym uwzględniono wyniki porównania terapii WED z leczeniem standardowym w leczeniu chorych na ChLC. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane o jakość (QALY). Obliczenia oparto na wynikach badań odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [15] oraz przeglądu do jakości życia (rozdział 16.1.).

Wyniki opłacalności oszacowane w oparciu o wyżej opisany model zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

Porównanie z leczeniem biologicznym (infliksymabem i adalimumabem)

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw kalkulatorze kosztów (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki porównania terapii wedolizumabem z komparatorami (adalimumabem i infliksymabem) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą

⁶ Na podstawie *Analizy problemu decyzyjnego* przyjęto, że remisja kliniczna definiowana jako uzyskanie wyniku według skali CDAI < 150 punktów.

⁷ Na podstawie *Analizy problemu decyzyjnego* przyjęto, że odpowiedź kliniczna definiowana jako obniżenie wyniku według skali CDAI o ≥ 100 punktów.

Leśniowskiego-Crohna (ChLC). W modelu uwzględniono dane kosztowe odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia oraz uwzględniono wskazane komparatory. Aktualnie infliksymab oraz adalimumab są refundowane z budżetu płatnika publicznego. Ze względu na zbliżoną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa wedolizumabu i komparatorów, analizę wykonano w oparciu o założenie, że wedolizumab będzie refundowany w tak samo zdefiniowanej populacji co infliksymab i adalimumab (w ramach *Programu lekowego*). Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model *de novo* zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*⁸, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza (zarówno porównanie z leczeniem standardowym jak i porównanie z leczeniem biologicznym) została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [39])
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [31].

Ponadto, w ramach analizy wrażliwości w przypadku porównania z leczeniem biologicznym testowano również perspektywę świadczeniodawcy (uwzględnienie, że świadczeniodawca ponosi koszt niewykorzystania pełnych fiolek infliksymabu w terapii chorego – ang. *wastage*)⁹.

⁸ 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

⁹ Świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom. Niewykorzystana część leku nie podlega rozliczeniu

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Zgodnie z zapisami obecnego programu lekowego B32: *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)*, leczenie chorego adalimumabem będzie trwało maksymalnie 12 miesięcy, zaś infliksymabem maksymalnie 24 miesiące. Zgodnie z proponowanym projektem wnioskowanego *Programu lekowego* [12] leczenie chorego wedolizumabem będzie trwało maksymalnie 24 miesiące. Z uwagi na zakładany brak różnic w skuteczności rozpatrywanych technologii medycznych, po zakończeniu refundacji leków przez płatnika publicznego, żadne inne koszty ewentualnego dalszego leczenia ChLC nie będą różniły chorych korzystających z ocenianych technologii medycznych.

W związku z tym w przypadku porównania z leczeniem biologicznym przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Należy podkreślić fakt, że analitycy zdają sobie sprawę z możliwości, iż nie wszyscy chorzy korzystają z refundowanego leczenia w pełnym dostępnym czasie trwania programu lekowego, w związku z czym okres refundacji dla poszczególnych chorych może być różny. Nie ma to jednak żadnego wpływu na wyniki analizy oraz na wnioskowanie, ze względu na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy wnioskowaną interwencją a komparatorami.

W przypadku porównania z leczeniem standardowym przyjęto **dożywotni horyzont czasowy**, który jest zgodny z uwagami NICE do analizy ekonomicznej rozpatrywanego problemu zdrowotnego [23]. Na podstawie danych z badania *GEMINI II (Sandborn 2013* [32]) przyjęto przeciętny wiek chorych dla populacji włączanej do modelu na poziomie 36,1 lat. Biorąc pod uwagę dostępność danych dotyczących przeżycia całkowitego (do ukończenia 100. roku życia) założono, że ok. 63,9-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Indukcja + leczenie podtrzymujące (porównanie bezpośrednie z leczeniem standardowym)

Remisję kliniczną w 52. tygodniu terapii odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej WED w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 39% vs 22%). Ponadto istotnie statystycznie wyższą skuteczność leczenia WED względem PLC w populacji chorych ogółem stwierdzono na podstawie częstości uzyskania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów oraz odpowiedzi klinicznej, a także częstości zamknięcia sączących się przetok. Istotnie statystycznie wyższe odsetki chorych raportowano w grupie WED vs PLC również w ocenie remisji klinicznej oraz odpowiedzi klinicznej w grupie chorych wcześniej nieleczonej inhibitorami TNF-alfa.

Indukcja (porównanie bezpośrednie z leczeniem standardowym)

Remisję kliniczną obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie przyjmującej WED w 6., jak i 10. tygodniu leczenia. Wykonana metaanaliza badań *GEMINI II* i *GEMINI III* również wykazała znamienne statystycznie różnice między grupami w 10. tygodniu leczenia (23% vs 12%). Odpowiedź kliniczną (redukcja CDAI ≥ 100 punktów) stwierdzano istotnie statystycznie częściej w grupie WED względem grupy PLC zarówno w 6., jak i w 10. tygodniu (wyniki metaanaliz badań *GEMINI II* i *GEMINI III*). Stwierdzono również istotną statystycznie różnicę między grupami odnośnie zmiany stężenia CRP u chorych z nieprawidłową wartością początkową dla okresu obserwacji 10 tyg., na korzyść interwencji badanej.

Podobne wyniki uzyskano w grupie chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa, zarówno w ocenie remisji klinicznej, jak i odpowiedzi klinicznej (redukcja CDAI ≥ 100 punktów lub o ≥ 70 punktów).

Indukcja + leczenie podtrzymujące (porównanie pośrednie z lekami biologicznymi)

Analiza skuteczności w populacji ogólnej przeprowadzona na podstawie badań *GEMINI II* oraz *CHARM* wykazała, iż WED wykazuje zbliżoną skuteczność do ADA w odniesieniu do oceny remisji klinicznej, remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów, odpowiedzi klinicznej (definiowanej jako redukcja wyniku w skali CDAI o ≥ 100 punktów względem wartości

początkowych) oraz zamknięcia sączących się przetok. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W populacji wcześniej nieleczonej inhibitorami TNF-alfa zaobserwowano podobne wyniki. Na podstawie porównań wyników dotyczących remisji klinicznej, czy odpowiedzi klinicznej (obniżenie CDAI ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową) z badań *GEMINI II vs CHARM* oraz *GEMINI II vs ACCENT I* nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między interwencją badaną a komparatorami (ADA i INF). Dla INF nie zaobserwowano także znamienych statystycznie różnic w porównaniu z WED dla oceny remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów.

Indukcja (porównanie pośrednie z lekami biologicznymi)

W populacji ogólnej nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi WED i ADA w odniesieniu do oceny remisji klinicznej oraz odpowiedzi klinicznej (obniżenie CDAI ≥ 100 oraz o ≥ 70 punktów w porównaniu z wartością początkową). Ocena przeprowadzona w oparciu o porównanie pośrednie wyników z badań *GEMINI II* i *GEMINI III* (WED vs PLC) z wynikami z badań *Watanabe 2012* oraz *CLASSIC I* (ADA vs PLC).

Porównanie pośrednie wykonane na podstawie metaanalizy ww. badań w populacji chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa również nie wykazało znamienych statystycznie różnic między grupami WED i ADA dla ocenianych punktów końcowych, tj. remisja kliniczna oraz odpowiedź kliniczna.

Długookresowa ocena skuteczności wedolizumabu (badanie jednoramienne)

Na podstawie badania *GEMINI LTS* możliwe było przeprowadzenie długookresowej oceny skuteczności wedolizumabu, tj. w horyzoncie 2- oraz 3-letnim.

W ramach oceny skuteczności przedstawiono wyniki odnoszące się wyłącznie do populacji jak najbardziej zbliżonej do tej omawianej w ramach horyzontu rocznego, w którym wykonano porównanie pośrednie względem przyjętych komparatorów. W związku z powyższym analizie poddano grupę chorych, którzy ukończyli pełną roczną terapię WED w ramach badania *GEMINI II*. Wszyscy chorzy w ramach przedłużenia badania otrzymywali dawkę wedolizumabu co 4 tygodnie, a więc odmiennie w stosunku do podstawowego dawkowania dla WED. Możliwe było wyodrębnienie wyników wyłącznie dla chorych, którzy w ramach pierwszego roku terapii otrzymywali WED w schemacie dawkowania zgodnym z podstawowym schematem

zalecanym w ChPL dla wedolizumabu, tj. WED podawany co 8 tygodni (populację tę włączono do analizy głównej – porównanie pośrednie względem ADA oraz INF).

W populacji ogólnej remisję kliniczną odnotowano u ok. 68% oraz 39% chorych odpowiednio po łącznej terapii WED trwającej 2 oraz 3 lata. Analiza dotyczyła wszystkich chorych, którzy rozpoczęli badanie długookresowe, w tym chorych utraconych oraz chorych, u których do momentu przeprowadzenia analizy nie były dostępne wyniki końcowe.

Z kolei, odpowiedź kliniczną definiowaną jako obniżenie wskaźnika aktywności Harvey'a-Bradshawa (HB, ang. *Harvey-Bradshaw Index*) o co najmniej 3 punkty względem wartości początkowych w populacji ogólnej raportowano u ok. 77% (po 2 latach leczenia WED) oraz u 41% chorych (po 3 latach leczenia WED).

W czasie kolejnych lat terapii raportowano redukcję wskaźnika HB o odpowiednio 8,9 punktów oraz 9,6 punktów dla odpowiednio 2 oraz 3 lat leczenia WED. Zmianę wskaźnika HB w porównaniu do wartości początkowych podano w przeliczeniu na chorych, dla których dostępne były odpowiednie dane.

Zbliżone wyniki otrzymano na podstawie analizy niewielkiej podgrupy chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie porównania bezpośredniego WED względem leczenia standardowego oraz porównania pośredniego WED vs ADA. Nie odnaleziono odpowiednich danych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego WED względem INF. Porównanie WED względem leczenia standardowego, jak również porównanie WED względem ADA wykonano jedynie w oparciu o dane dla populacji ogólnej, z uwagi na brak odpowiednich wyników dla podgrup chorych nieleczonych uprzednio inhibitorami TNF-alfa.

Indukcja (porównanie bezpośrednie WED vs leczenie standardowe)

W czasie 10 tygodni leczenia nie odnotowano żadnych zgonów w badaniu *GEMINI III* w żadnej z grup. Co więcej w grupie WED w porównaniu z grupą PLC nie raportowano znamienych statystycznie różnic w ocenie ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych ogółem. Jediną istotną

statystycznie różnice na niekorzyść WED stwierdzono w występowaniu zakażeń dróg moczowych (3% vs 0%).

Indukcja (porównanie pośrednie WED vs ADA)

Ocena profilu bezpieczeństwa dla populacji ogółem przeprowadzona w oparciu o porównanie pośrednie wyników z badań *GEMINI II* lub *GEMINI III* (WED vs PLC) z wynikami badania *Watanabe 2012* (ADA vs PLC) wykazała brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do częstości występowania zgonów (nie odnotowano zgonów w żadnej z badanych grup), ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zakażeń, a także zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zakażeń ogółem.

Leczenie podtrzymujące (porównanie bezpośrednie WED vs leczenie standardowe)

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami WED i PLC w odniesieniu do częstości występowania zgonów, działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Leczenie podtrzymujące (porównanie pośrednie WED vs ADA)

Ocenę profilu bezpieczeństwa leczenia podtrzymującego wykonano na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego badania *GEMINI II* (WED) oraz badania *CHARM* (ADA). Okres obserwacji w badaniach obejmował wyłącznie okres leczenia podtrzymującego, odpowiednio 46 tygodni i 52 tygodnie (ocena była wykonywana bez uwzględnienia zdarzeń raportowanych w czasie okresu indukcyjnego).

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zakażeń ogółem, jak również zdarzeń niepożądanych ogółem i ocenianych poszczególnych zdarzeń niepożądanych (zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem, zakażeń górnych dróg oddechowych, zapalenia nosogardzieli, zaostrzenia ChLC, zakażeń dróg moczowych, nudności, biegunki, bólu brzucha, bólu stawów, zmęczenia, gorączki, świądu czy bólu głowy).

Długookresowa ocena bezpieczeństwa wedolizumabu (badanie jednoramienne)

Na podstawie badania *GEMINI LTS* przedstawiono długookresową ocenę bezpieczeństwa wedolizumabu (okres obserwacji wynosił do 3 lat) w populacji ogólnej. W ramach analizy

bezpieczeństwa możliwe było wykorzystanie jedynie wyników łącznych dla wszystkich chorych uczestniczących w badaniu (N=1 349 chorych).

Długookresowa analiza profilu bezpieczeństwa wykazała niewielki odsetek stwierdzonych zgonów (<1%) oraz ciężkich działań niepożądanych (około 5%). Działania niepożądane raportowano u 42%, a ciężkie zdarzenia niepożądane u 31% chorych. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono zaostrzenie ChLC (ok. 26%), zapalenie nosogardzieli (ok. 21%), ból stawów (ok. 20%), ból głowy (ok. 19%), ból brzucha (ok. 18%), gorączkę (ok. 13%) oraz zakażenie górnych dróg oddechowych (ok. 12%). Pozostałe raportowane zdarzenia niepożądane zgłaszano nie częściej niż u 11% chorych. Co istotne, nie odnotowano żadnego przypadku postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej.

6. Technika analityczna

Porównanie z leczeniem standardowym

Biorąc pod uwagę wykazane powyżej istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a leczeniem standardowym oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY), w analizie ekonomicznej do porównania WED z leczeniem standardowym zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*¹⁰ (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [31, 40].

Dodatkowo zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [1] opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

¹⁰ Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

Porównanie z leczeniem biologicznym (infliksymabem i adalimumabem)

Z uwagi na fakt, że analiza skuteczności wedolizumabu w porównaniu z adalimumabem oraz infliksymabem wykazała, że korzyści uzyskane ze stosowania tych leków u chorych z ChLC są porównywalne oraz na fakt, że w ramach oceny profilu bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi lekami, a ocena bezpieczeństwa dla wedolizumabu i adalimumabu daje podstawy do wnioskowania o zbliżonych profilach bezpieczeństwa obu leków, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej **techniką minimalizacji kosztów** (CMA, ang. *cost minimisation analysis*) polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora.

Ponadto, w celu spełnienia minimalnych wymagań, z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości WED nad INF oraz ADA (tj. z uwagi na zaistnienie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji*), dodatkowo przedstawiono oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych (wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, dalej QALY) u pacjentów stosujących technologię wnioskowaną oraz technologię opcjonalną. Zastosowano zatem dodatkowo technikę kosztów użyteczności polegającą na wyznaczeniu ilorazu kosztów stosowania i wyników zdrowotnych technologii wnioskowanej oraz opcjonalnej) oraz kalkulację ceny zbytu zgodnie z §5 ust. 6 pkt 3 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania terapii WED względem adalimumabu i infliksymabu w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano model wykonany *de novo*. W modelu uwzględniono dane kosztowe odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia oraz uwzględniono wskazane komparatory. W celu porównania opłacalności stosowania terapii WED względem leczenia standardowego w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano model otrzymany od Zamawiającego [12] i zaadaptowano go do polskiej praktyki klinicznej.

7.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu

modelowanej choroby [1]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Porównanie z leczeniem biologicznym (infliksymbem i adalimumabem)

Wykonany model to prosty kalkulator kosztów generowanych przez chorych w horyzoncie analizy. W modelu przyjęto, że rok ma 365,25 dni, liczba tygodni w roku wynosi 52,18 a liczba tygodni w miesiącu wynosi 4,35. Model wykonano w 24-miesięcznym horyzoncie czasowym, co jest zgodne z proponowanym czasem leczenia w ramach wnioskowanego *Programu lekowego* [12] oraz czasem leczenia infliksymbemem w obecnym programie lekowym (leczenie adalimumabem trwa do 12 miesięcy). Przyjęto, że każdy chory zakwalifikowany do wnioskowanego *Programu lekowego* kontynuuje leczenie przynajmniej do momentu wykonania oceny indukcji leczenia. W przypadku WED we wnioskowanym *Programie lekowym* jako moment oceny wskazano okres 10-14 tygodni od przyjęcia pierwszej dawki (w modelu przyjęto, że ocena będzie odbywała się dokładnie w 14 tygodniu jednak to założenie nie ma wpływu na koszt terapii WED). W przypadku infliksymbabu ocena odbywa się w 6. tygodniu, zaś w przypadku adalimumabu w 12. tygodniu (w analizie wrażliwości testowano wariant, w którym ocena wszystkich stosowanych technologii odbywa się w 14. tygodniu). Po tym okresie, dla każdej technologii następuje ocena odpowiedzi na leczenie, po której w programie lekowym pozostają tylko chorzy z odpowiedzią na leczenie spełniającą wymagania programu lekowego. Chorzy pozostają na aktywnym leczeniu biologicznym do momentu, w którym utrzymują odpowiedź na leczenie, jednak nie dłużej niż 24 miesiące w przypadku wedolizumabu i infliksymbabu oraz nie dłużej niż 12 miesięcy w przypadku adalimumabu. W niniejszej analizie założono, [REDACTED]

[REDACTED] W analizie podstawowej rozkład ten powstał na podstawie danych dla wedolizumabu oraz komparatorów pochodzących z badań *GEMINI-II* [32, 34], *CHARM* [11], *Watanabe 2012* [41]. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Uwzględnione w analizie odsetki zostały zaprezentowane w tabeli poniżej.

Tabela 1.
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie w 14. oraz 52. tygodniu leczenia – dane z badań GEMINI II (Sands 2017 oraz Sandborn 2013), CHARM (Colombel 2007) Watanabe 2012

Parametr	Odsetek
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

W przypadku, gdy chory nie odpowiada na aktywne leczenie biologiczne, kontynuuje terapię z wykorzystaniem leczenia standardowego. Dodatkowo, w modelu założono, że zgon chorego mógł nastąpić w każdym cyklu modelowania. Ryzyko zgonu przypisane chorym wyznaczono bezpośrednio na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [14] dotyczących śmiertelności w populacji generalnej¹¹. Dokładne oszacowania uzyskane w ramach modelowania śmiertelności przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszej analizy.

Przejęcie chorego z aktywnego leczenia do braku aktywnego leczenia, bądź jego śmierć mogło nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić w modelu, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [1] w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano odsetek chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średni odsetek tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu/wyniku zdrowotnego nie dla odsetka chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej. Warto podkreślić, że korektę połowy cyklu zastosowano do oszacowania jakości życia chorych od początku horyzontu czasowego, zaś w przypadku kosztów terapii aktywnej (i związanych z nią kosztów podania leku i monitorowania leczenia) korektę połowy cyklu nie uwzględniono w przypadku cykli poprzedzających leczenie indukcyjne (jest to równoznaczne z założeniem, że do momentu oceny technologii w indukcji, w programie lekowym aktywnie leczeni są wszyscy chorzy). Zasadniczy koszt wszystkich analizowanych technologii medycznych ponoszony jest w fazie indukcji, w związku z czym zastosowanie korekty połowy cyklu mogłoby doprowadzić do uzyskania mylnych i daleko odbiegających od rzeczywistości oszacowań kosztów w pierwszych cyklach modelu.

¹¹ Przyjęto średni odsetek mężczyzn z badania *GEMINI II*.

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości.

Porównanie z leczeniem standardowym

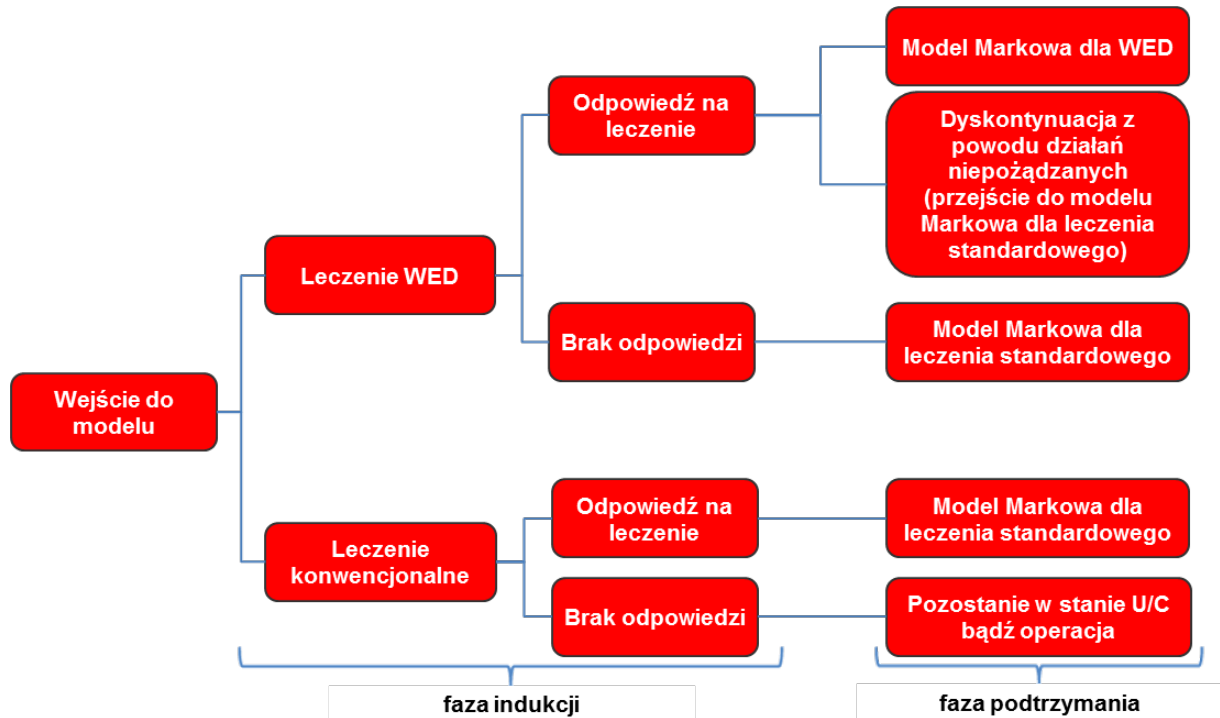
Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym (w wariacie podstawowym przyjęto, że horyzont dożywności będzie odpowiadał okresowi ok. 63,9 lat).

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

Model oparty jest o konstrukcję hybrydową łączącą strukturę drzewa decyzyjnego oraz modelu Markowa. Drzewo decyzyjne wykorzystywane jest w fazie indukcyjnej (okres 6 tygodni) jako punkt wyjścia, z którego chory może przejść na różne ścieżki leczenia w fazie leczenia podtrzymującego, w której to chorzy wędrują pomiędzy stanami w ramach modelu Markowa (z cyklami 8-tygodniowymi). W modelu Markowa wyróżniono stany, w których może znaleźć się chory, w zależności od stopnia aktywności choroby.

Zastosowanie w modelowaniu drzewa decyzyjnego pozwala przedstawić różne potencjalne ścieżki leczenia chorych. W ramach modelowania zastosowanego w niniejszej analizie ekonomicznej chory może znaleźć się na ścieżce leczenia przedstawionej w ramach modelu Markowa z prawdopodobieństwami przejść pomiędzy stanami oszacowanymi dla leczenia biologicznego (WED) bądź dla leczenia standardowego. W obu modelach Markowa (dla obu interwencji) uwzględniono te same stany, ale różne prawdopodobieństwa przejść pomiędzy nimi. Strukturę drzewa decyzyjnego przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 1.
Struktura drzewa decyzyjnego



Zgodnie z wyżej przedstawionym schematem chorzy poddani leczeniu WED mogą odpowiedzieć na leczenie indukcyjne (obniżenie wyniku według skali CDAI o ≥ 100 punktów) bądź nie uzyskać odpowiedzi na leczenie (w tym wypadku chorzy zaprzestają terapii WED i rozpoczynają leczenie standardowe). W wyniku uzyskania odpowiedzi chorzy mogą kontynuować terapię WED i wędrują w fazie leczenia podtrzymującego po stanach modelu Markowa (opis poniżej) lub mogą zaprzestać terapii (pomimo uzyskania odpowiedzi) z powodu wystąpienia działań niepożądanych (w tym wypadku chorzy zaprzestają terapii WED i rozpoczynają leczenie standardowe). Chorzy, którzy rozpoczęli leczenie standardowe mogą odpowiedzieć na leczenie indukcyjne (wówczas wędrują po stanach zgodnie ze strukturą modelu Markowa dla leczenia standardowego) bądź nie uzyskać odpowiedzi (w tym przypadku pozostają w stanie choroby umiarkowanym do ciężkiego i otrzymują leczenie standardowe bądź zostają poddani operacji).

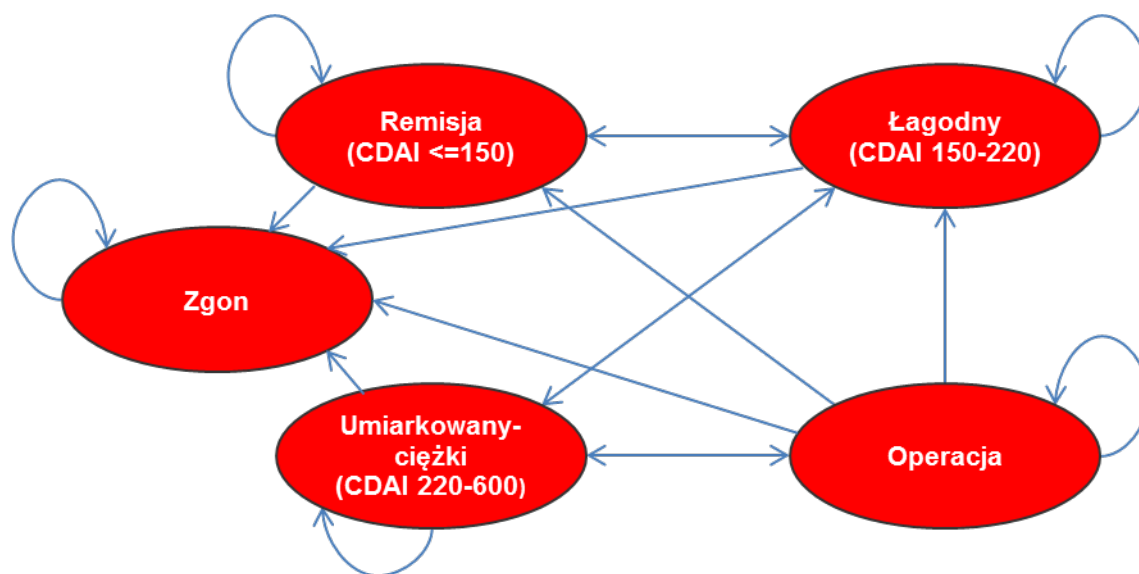
Zgodnie z założeniem, że aktywność choroby Leśniowskiego-Crohna ocenia się na podstawie skali CDAI, wyróżniono następujące stany w modelu Markowa, w których może znaleźć się chory na ChLC:

- Remisja (REM) – w przypadku uzyskania wyniku CDAI < 150 punktów;

- Łagodny (ŁAG) – w przypadku uzyskania wyniku CDAI w przedziale 150-220 punktów;
- Umiarkowany do ciężkiego (U/C) – w przypadku uzyskania wyniku CDAI >220 punktów;
- Operacja (OPE) – w przypadku konieczności wykonania zabiegu operacyjnego;
- Zgon (ZGON).

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 2.
Struktura modelu Markowa uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Chorzy mogą zmienić stan w dowolnym cyklu modelu, przy czym nie więcej niż jedno zdarzenie powodujące zmianę stanu może nastąpić w jednym cyklu. Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem w którym chory pojawia się w modelu, jest stan U/C (zgodnie z zapisami projektu *Programu lekowego* [12]). Chory może przejść bezpośrednio ze stanu U/C do stanu OPE (w przypadku konieczności wykonania operacji), do stanu ŁAG (w przypadku zmiany statusu choroby na łagodny) lub do stanu ZGON (w przypadku śmierci). Stan U/C jest stanem powracającym, co oznacza, że chory po opuszczeniu tego stanu może do niego powrócić (z określonym prawdopodobieństwem). Chory może ponownie trafić do stanu U/C ze stanu ŁAG (w przypadku pogorszenia stanu zdrowia i zmiany statusu choroby z łagodnego na umiarkowany/ciężki) lub ze stanu OPE (po wykonanej operacji – wówczas poddany jest leczeniu standardowemu). W ramach leczenia WED chory może również zaprzestać leczenia biologicznego z powodu wystąpienia działań niepożądanych (zgodnie z

założeniem modelu zwalidowanego przez NICE [23] przyjęto, że zdarzenia te mogą nastąpić jedynie w trakcie aktywnego leczenia WED) bądź z powodu osiągnięcia maksymalnego czasu trwania leczenia (zgodnie z zapisami projektu *Programu lekowego* [12] w analizie podstawowej założono maksymalnie 2 lata leczenia WED). W przypadku dyskontynuacji leczenia WED chory rozpoczyna leczenie standardowe.

Stan ŁAG jest stanem powracającym. Chory może trafić do tego stanu, ale nie musi. Chory może trafić do stanu ŁAG ze stanu U/C (w przypadku poprawy stanu zdrowia i zmiany statusu choroby z umiarkowanego/ciężkiego na łagodny), stanu REM (w wyniku pogorszenia stanu zdrowia i zmiany statusu choroby z remisji na łagodny) lub ze stanu OPE (po wykonanej operacji – wówczas poddany jest leczeniu standardowemu). Chory pozostaje w stanie ŁAG do momentu zmiany statusu choroby – w przypadku pogorszenia stanu zdrowia trafia ze stanu ŁAG do stanu U/C, a w wyniku poprawy przechodzi ze stanu ŁAG do stanu REM. W ramach leczenia WED chory może również zaprzestać leczenia biologicznego z powodu wystąpienia działań niepożądanych bądź z powodu osiągnięcia maksymalnego czasu trwania leczenia. W przypadku dyskontynuacji leczenia WED chory rozpoczyna leczenie standardowe. W przypadku śmierci chory przechodzi bezpośrednio ze stanu ŁAG do stanu ZGON.

Stan REM jest stanem powracającym. Chory może trafić do tego stanu, ale nie musi. Chory może trafić do stanu REM ze stanu ŁAG (w przypadku poprawy stanu zdrowia i zmiany statusu choroby z łagodnego na remisję) lub ze stanu OPE (po wykonanej operacji – wówczas poddany jest leczeniu standardowemu). Chory pozostaje w stanie REM do momentu zmiany statusu choroby – w przypadku pogorszenia stanu zdrowia trafia ze stanu REM do stanu ŁAG. W ramach leczenia WED chory może również zaprzestać leczenia biologicznego z powodu wystąpienia działań niepożądanych bądź z powodu osiągnięcia maksymalnego czasu trwania leczenia. W przypadku dyskontynuacji leczenia WED chory rozpoczyna leczenie standardowe zgodnie z prawdopodobieństwami przejść pomiędzy stanami oszacowanymi dla terapii standardowej. W przypadku śmierci chory przechodzi bezpośrednio ze stanu REM do stanu ZGON.

Stan OPE jest stanem powracającym. Chory może trafić do tego stanu, ale nie musi. Chory może trafić do stanu OPE ze stanu U/C (w przypadku konieczności wykonania operacji chory przerywa aktualne leczenie). Chory może przejść ze stanu OPE do jednego ze stanów: REM, ŁAG, U/C (wówczas leczony jest wyłącznie z wykorzystaniem terapii standardowej) lub w przypadku śmierci do stanu ZGON.

Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy w dowolnym cyklu ze wszystkich pozostałych stanów modelu.

W przypadku dyskontynuacji leczenia WED na dowolnym etapie terapii chory rozpoczyna leczenie standardowe zgodnie z prawdopodobieństwami przejść pomiędzy stanami oszacowanymi dla terapii standardowej.

Założono także, że chorzy poddani wyłącznie leczeniu standardowemu lub leczeniu operacyjnemu nie mogą w późniejszym czasie zostać poddani leczeniu WED.

Zdarzenia polegające na przejściu do innego stanu mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [1] w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu/wyniku zdrowotnego nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej. Warto podkreślić, że korektę połowy cyklu zastosowano do oszacowania jakości życia chorych, kosztów dodatkowych świadczeń wynikających ze stanu zdrowia chorego oraz kosztów operacji, natomiast nie uwzględniono jej w oszacowaniach kosztów terapii aktywnej (i związanej z nią kosztów podania leku i monitorowania leczenia). Zasadniczy koszt WED ponoszony jest w fazie indukcji, w związku z czym zastosowanie korekty połowy cyklu mogłoby doprowadzić do uzyskania mylnych i daleko odbiegających od rzeczywistości oszacowań kosztów w pierwszych cyklach modelu.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 7.3.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

7.2.Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

W ramach modelu Markowa założono, że prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami uwzględnionymi w modelu uzależnione są od aktualnego stanu zdrowia chorego oraz rodzaju przyjmowanej terapii.

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi wyznaczonymi na podstawie wartości w skali CDAI (REM, ŁAG, U/C), opisują jednorodne macierze przejść – jedna prezentuje prawdopodobieństwa przejść dla terapii WED, druga prawdopodobieństwa przejść w terapii standardowej. W przypadku dyskontynuacji leczenia wedolizumabem chorzy przechodzą do części modelu, w której przypisywane są im prawdopodobieństwa przejść między stanami właściwe dla terapii standardowej. Do wyznaczenia macierzy wykorzystano odsetki chorych znajdujących się w poszczególnych stanach oszacowane na podstawie danych z badań klinicznych uwzględnionych w *Analizie klinicznej* [15]:

- metaanalizy badań *GEMINI II* i *GEMINI III* (publikacja *Sands 2017* [34]) (do oszacowania odsetków chorych w poszczególnych stanach po terapii indukcyjnej);
- badania *GEMINI II* (*Sandborn 2013* [32]) (do oszacowania odsetków chorych w poszczególnych stanach w fazie leczenia podtrzymującego po roku od rozpoczęcia terapii).

Prawdopodobieństwo zgonu i zabiegu chirurgicznego wyznaczono na podstawie danych literaturowych (opis w dalszej części rozdziału).

7.2.1. Faza indukcji

Odsetki chorych w poszczególnych stanach po dawce indukcyjnej zestawiono w tabeli (Tabela 3.). Należy podkreślić, że choć długość cyklu indukcji w modelu określono na poziomie 6 tygodni, przyjęta skuteczność indukcji odpowiada ocenie tego parametru dla okresu obserwacji 10 tygodni. Założenie to nie ma istotnego wpływu na wyniki oszacowania modelu i jest zabiegiem technicznym, a wyniki skuteczności leczenia w indukcji wraz z podziałem na odsetki chorych w poszczególnych stanach zostały przedstawione w cyklu odpowiadającemu okresowi między 6. a 14. tygodniem modelowania (przy czym zgodnie z opisem przedstawionym w rozdziale 7.1. dla oszacowania QALY wykonana jest korekta połowy cyklu). Poza tym leki w indukcji rzeczywiście podawane są w okresie pierwszych 6 tygodni terapii, natomiast ocena po 10 tygodniach jest w stanie realnie uchwycić efekt kliniczny ostatniej dawki indukcji (ocena dokonana bezpośrednio po ostatniej dawce indukcyjnej nie byłaby w stanie uchwycić tego efektu). W poniższej tabeli zaprezentowano dane z badań klinicznych, które wykorzystano w modelowaniu wyników skuteczności leczenia indukcyjnego w ramach analizy ekonomicznej.

Tabela 2.
Prawdopodobieństwo remisji oraz odpowiedzi na leczenie po dawce indukcyjnej – dane z metaanalizy badań GEMINI II i GEMINI III (Sands 2017)

Interwencja	Remisja ¹²	Odpowiedź na leczenie ¹³
WED	████	████
Leczenie standardowe	████	████

Zgodnie z opisem przedstawionym w rozdziale 7.1. w momencie rozpoczęcia aktywnej terapii wszyscy chorzy znajdują się w stanie U/C. Po dawce indukcyjnej część chorych uzyskuje odpowiedź na leczenie definiowaną jako obniżenie wyniku według skali CDAI o ≥ 100 punktów – odsetki te przedstawiono w powyższej tabeli (Tabela 2). Spośród chorych z odpowiedzią na leczenie część chorych uzyskuje wynik w skali CDAI, który pozwala im trafić do stanu REM (CDAI < 150 punktów), część przechodzi do stanu ŁAG (CDAI w przedziale 150-220 punktów), a część pozostaje w stanie U/C (CDAI > 220 punktów). Odsetki chorych w stanie REM dla obu porównywanych terapii przedstawiono w powyższej tabeli (Tabela 2). Założono, że wszyscy chorzy, którzy uzyskali remisję, odpowiedzieli jednocześnie na leczenie indukcyjne, w związku z czym różnica między odsetkiem chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie a odsetkiem z remisją z powyższej tabeli (Tabela 2) wyznacza odsetek chorych z odpowiedzią, którzy po indukcji trafiają do stanu ŁAG lub pozostają w stanie U/C (odpowiedź kliniczna bez remisji). Odsetek chorych, którzy w ramach podgrupy chorych z odpowiedzią na leczenie bez remisji pozostali w stanie U/C (*podpowiedź bez remisji w stanie U/C*), został przyjęty na podstawie danych zaimplementowanych do modelu centralnego zwalidowanego przez NICE [23]) ██████████

Spośród chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie po dawce indukcyjnej część chorych pozostaje w stanie choroby U/C i otrzymuje leczenie standardowe (bez względu na rodzaj przyjmowanej terapii w indukcji) a część chorych zostaje poddanych operacji. Prawdopodobieństwo zabiegu chirurgicznego w modelu wyznaczono na podstawie danych zawartych w publikacji *Frolkis 2013* [13]. Biorąc pod uwagę fakt, że w publikacji *Frolkis 2013* roczne ryzyko operacji dla chorych z ChLC zostało oszacowane na poziomie 16,3%, prawdopodobieństwo operacji w cyklu trwającym 6 tygodni wynosi ok. 2,03%, a obliczono je na podstawie wzoru:

¹² W dalszej części dokumentu oznaczana jako p_{REM_i}

¹³ W dalszej części dokumentu oznaczana jako p_{ODP_i}

[REDACTED]

Założono przy tym, że operacji mogli być poddawani tylko chorzy w stanie umiarkowanym do ciężkiego.

Na podstawie tej wartości oraz danych przedstawionych w tabeli (Tabela 2) oszacowano wektory prawdopodobieństw przejść do poszczególnych stanów modelu w fazie indukcji w ramieniu WED oraz w ramieniu leczenia standardowego.

Tabela 3.
Wektory prawdopodobieństw przejść do poszczególnych stanów modelu w fazie indukcji

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

Podane wyżej wektory wyznaczają jednocześnie rozkład wejściowy chorych do fazy modelowania w leczeniu podtrzymującym następującym po indukcji, z pominięciem odsetka chorych, którzy zaprzestają leczenia biologicznego w wyniku wystąpienia działań niepożądanych (wyłącznie w ramieniu WED) oraz chorych, którzy umierają w fazie indukcji i przechodzą do stanu pochłaniającego ZGON (opis modelowania śmiertelności chorych przedstawiono w dalszej części analizy). Na podstawie danych z badania *GEMINI III* (dane zaimplementowane do modelu centralnego zwalidowanego przez NICE [23]) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.2.2. Faza leczenia podtrzymującego

W poniższej tabeli zaprezentowano dane z badań klinicznych, które wykorzystano w modelowaniu wyników skuteczności w fazie leczenia podtrzymującego w ramach analizy ekonomicznej (Tabela 4.).

Tabela 4.
Odsetki chorych utrzymujących odpowiedź kliniczną oraz uzyskujących remisję po 52 tygodniach badania GEMINI II – w populacji chorych z odpowiedzią na leczenie indukcyjne (Sandborn 2013)

Interwencja	Remisja ¹⁴	Odpowiedź na leczenie ¹⁵
WED	■	■
Leczenie standardowe	■	■

Chorzy trafiający z fazy indukcji do fazy leczenia podtrzymującego zgodnie z rozkładem przedstawionym w tabeli (Tabela 3.), mogą wędrować po stanach w modelu według zasad opisanych w rozdziale 7.1. Biorąc pod uwagę wyniki skuteczności leczenia w indukcji (Tabela 2) oraz w fazie leczenia podtrzymującego (Tabela 4.), oszacowano odsetki chorych w stanie REM i ŁAG po roku leczenia WED oraz po roku leczenia standardowego. Zestawienie uzyskanych wartości wraz z odpowiednimi wzorami przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Odsetki chorych znajdujących się w stanach REM i ŁAG po roku leczenia WED oraz po roku leczenia standardowego

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Biorąc pod uwagę fakt, że długość cyklu w leczeniu podtrzymującym wyznaczono na poziomie 8 tygodni, pomiędzy odsetkami z rozkładu chorych w fazie indukcji (Tabela 3.) a wartościami z rozkładu przedstawionego w powyższej tabeli (Tabela 5.) występują braki danych o odsetkach chorych w poszczególnych stanach w kolejnych cyklach leczenia podtrzymującego. W celu wyznaczenia tych wartości oszacowano jednorodne macierze przejść. Wartości z tych macierzy pozwalają określić stałe prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami REM, ŁAG i U/C z cyklu na cykl leczenia podtrzymującego.

¹⁴ W dalszej części dokumentu oznaczana jako p_{REM_52}

¹⁵ W dalszej części dokumentu oznaczana jako p_{ODP_52}

Ponieważ chorzy mogli być w okresie leczenia podtrzymującego poddawani operacji, w procesie wyznaczania macierzy przejść uwzględniono również prawdopodobieństwo operacji. Prawdopodobieństwo zabiegu chirurgicznego w modelu wyznaczono na podstawie danych zawartych w publikacji *Frolkis 2013* [13]. Biorąc pod uwagę fakt, że w publikacji *Frolkis 2013* roczne ryzyko operacji dla chorych z ChLC zostało oszacowane na poziomie 16,3%, prawdopodobieństwo operacji w cyklu trwającym 8 tygodni wynosi ok. 2,69%, a obliczono je na podstawie wzoru:

[Redacted]

Założono przy tym, że operacji mogli być poddawani tylko chorzy w stanie umiarkowanym do ciężkiego.

Zadanie optymalizacyjne, które pozwoliło wyznaczyć macierze przejść pomiędzy stanami, rozwiązano z wykorzystaniem narzędzia analitycznego Solver z programu MS Excel 2016. W ramach zadania szacowano prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami REM, ŁAG i U/C z macierzy o wymiarach 3×3. Prawdopodobieństwa te (przy uwzględnieniu prawdopodobieństwa operacji w cyklu 8-tygodniowym oraz śmiertelności chorych, której modelowanie przedstawiono w dalszej części analizy) pozwalają wyznaczyć odsetki chorych w poszczególnych stanach w kolejnych cyklach leczenia podtrzymującego. Funkcję celu w zadaniu optymalizacyjnym stanowiła suma kwadratu różnicy między odsetkiem chorych w stanie REM po roku leczenia (z Tabela 5.) a odsetkiem chorych w stanie REM po roku leczenia wyznaczonym na podstawie oszacowanej macierzy przejść (przy rozkładzie wejściowym chorych do fazy podtrzymującej z Tabela 3.) oraz kwadratu różnicy między odsetkiem chorych w stanie ŁAG po roku leczenia (z Tabela 5.) a odsetkiem chorych w stanie ŁAG po roku leczenia wyznaczonym na podstawie oszacowanej macierzy przejść (przy rozkładzie wejściowym chorych do fazy podtrzymującej z Tabela 3.). Prawdopodobieństwa w macierzy przejść zostały wyznaczone poprzez minimalizację wartości wyżej opisanej funkcji celu.

W ramach oszacowań w macierzy przejść przyjęto, że nie istnieje możliwość bezpośredniego przejścia ze stanu REM do stanu U/C i odwrotnie (zgodnie z założeniami struktury modelu opisanymi w rozdziale 7.1.). Oznacza to, że pozostałe prawdopodobieństwa przejść w macierzy zostały wyznaczone poprzez minimalizację funkcji celu opartej o wartości dwóch odsetków oszacowanych na podstawie danych z badań klinicznych (p_{REM-p} i $p_{ŁAG-p}$). Stanowi to ograniczenie analizy, ponieważ można przyjąć, że w przyjętym układzie istnieje wiele możliwych wartości macierzy spełniających wymagane założenia. Biorąc pod uwagę, że do optymalizacji wykorzystano algorytm deterministyczny, znalezione przez niego rozwiązanie

optymalne będzie zależało od przyjętych wartości początkowych. Z powodu braku dostatecznych danych pozwalających na rzetelne uzasadnienie wyboru wartości początkowych oraz biorąc pod uwagę nieprzewidywalną dla analityka trajektorię pracy algorytmu, przyjęto wartości początkowe dla obu macierzy przejść na podstawie danych zaimplementowanych do modelu centralnego zwalidowanego przez NICE [23]. Wartości początkowe dla macierzy przejść zostały przedstawione w arkuszu kalkulacyjnym, natomiast założenia i warunki ograniczające oraz wartości wyznaczone na podstawie algorytmu optymalizacyjnego zaprezentowano poniżej.

Tabela 6.
Prawdopodobieństwa przejść wyznaczone przez algorytm optymalizacyjny – ramię WED

Wśród założeń przyjętych przy wyznaczaniu macierzy przejść w ramieniu WED wymienić należy:

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

Tabela 7.
Prawdopodobieństwa przejść wyznaczone przez algorytm optymalizacyjny – ramię leczenia standardowego

Wśród założeń przyjętych przy wyznaczaniu macierzy przejść w ramieniu leczenia standardowego wymienić należy:

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

Prawdopodobieństwa oszacowane w wyniku rozwiązania zadania optymalizacyjnego przedstawiono w tabelach (Tabela 8., Tabela 9.).

Tabela 8.
Macierz przejść między stanami w ramieniu WED w fazie leczenia podtrzymującego

Tabela 9.
Macierz przejść między stanami w ramieniu leczenia standardowego w fazie leczenia podtrzymującego

Przedstawione powyżej oszacowania stanowią ostateczne macierze przejść pomiędzy stanami w fazie leczenia podtrzymującego z pominięciem odsetka chorych, którzy zaprzestają

leczenia biologicznego w wyniku wystąpienia działań niepożądanych (wyłącznie w ramieniu WED) oraz chorych, którzy umierają w fazie indukcji i przechodzą do stanu pochłaniającego ZGON (opis modelowania śmiertelności chorych przedstawiono w dalszej części rozdziału). Na podstawie danych z badania *GEMINI II* (dane zaimplementowane do modelu centralnego zwalidowanego przez NICE [23]) ustalono, że w analizowanej populacji chorych, odsetek chorych zaprzestających leczenia WED z powodu działań niepożądanych [REDACTED]

W macierzy przejść z prawdopodobieństwami dla leczenia standardowego (Tabela 9.) poza rozwiązaniem zadania optymalizacyjnego przedstawiono także oszacowania prawdopodobieństw przejść ze stanu OPE do pozostałych stanów w modelu. Zgodnie z założeniami przedstawionymi w rozdziale 7.1. po operacji chory leczony jest wyłącznie z wykorzystaniem terapii standardowej, w związku z czym nie szacowano prawdopodobieństw przejść ze stanu OPE do pozostałych stanów w modelu dla macierzy przyporządkowanej leczeniu WED (Tabela 8.). Prawdopodobieństwa przejść ze stanu OPE do poszczególnych stanów modelu przyjęto na podstawie obliczeń wykonanych na potrzeby analizy ekonomicznej *Bodger 2009* [3], której wyniki zaimplementowano do modelu centralnego zwalidowanego przez NICE [23].

7.2.3. Prawdopodobieństwo zgonu

W ramach modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej założono, że zgon chorego mógł nastąpić w każdym cyklu modelowania. Ryzyko zgonu przypisane chorym w stanie REM wyznaczono bezpośrednio na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [14] dotyczących śmiertelności w populacji generalnej¹⁶:

- ryzyko zgonu w stanie REM w fazie indukcji oszacowano na podstawie prawdopodobieństwa zgonu wyznaczonego dla grupy wiekowej obejmującej wiek wejścia do modelu (36,1 lat);
- ryzyko zgonu w stanie REM w fazie leczenia podtrzymującego wyznaczono poprzez aproksymację danych GUS [14] rozkładem wykładniczym.

¹⁶ Przyjęto średni ważony odsetek mężczyzn z badania *GEMINI III* dla populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa na poziomie 41,01%.

W ramach analizy uwzględniono zwiększone ryzyko zgonu dla chorych przebywających w stanach: ŁAG, U/C i OPE. Zwiększone ryzyko zgonu wskutek nasilenia objawów choroby przyjęto na podstawie publikacji *Lichtenstein 2006* [19]:

- ryzyko zgonu w stanie ŁAG jest 1,266-krotnie większe niż ryzyko zgonu w stanie REM;
- ryzyko zgonu w stanie U/C jest 2,256-krotnie większe niż ryzyko zgonu w stanie REM;
- ryzyko zgonu w stanie OPE jest 3,223-krotnie większe niż ryzyko zgonu w stanie REM.

Dokładne oszacowania uzyskane w ramach modelowania śmiertelności przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszej analizy.

7.3. Jakość życia

Porównanie z leczeniem biologicznym (infliksymabem i adalimumabem)

Ze względu na wybór techniki analitycznej minimalizacji kosztów, efekty zdrowotne w ramieniu wedolizumabu oraz w ramionach komparatorów są takie same. W analizie przedstawiono jakość życia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w celu spełnienia zapisów *Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Ustawy o refundacji* [31, 40] dotyczących przedstawienia ilorazu kosztów całkowitych oraz liczby lat życia skorygowanych o jakość (ang. *cost-utility ratio* – CUR).

Preferowaną przez AOTMiT (Wytyczne AOTMiT) oraz NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [22]. EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*) jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano przede wszystkim pod uwagę jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych zidentyfikowano cztery publikacje raportujące dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym, jednak tylko na podstawie jednej z nich możliwe było

określenie użyteczności z podziałem na okres aktywnego leczenia biologicznego oraz okres po aktywnym leczeniu biologicznym (kiedy chorzy przechodzą na leczenie standardowe). W analizie przyjęto użyteczności na podstawie publikacji *Buxton 2007* [4]. Celem tej publikacji było określenie wzoru umożliwiającego mapowanie wartości CDAI oraz IBDQ na wartości użyteczności mierzone kwestionariuszami EQ-5D oraz SF-6D. Wzór ten przyjmował postać:

$$EQ - 5D = 0,9168 - 0,0012 \cdot CDAI \quad (1)$$

Chorzy odpowiadający na leczenie pozostają na aktywnym leczeniu biologicznym. W niniejszej analizie przyjęto, że na aktywnej terapii biologicznej pozostawali chorzy z wynikiem CDAI od 0 do 220 punktów (jest to zgodne z uwzględnionymi w analizie badaniami klinicznymi, gdzie punktem odcięcia dla postaci ciężkiej było 220 punktów w skali CDAI), zaś chorzy, którzy zostali wyłączeni z terapii biologicznej charakteryzują się wynikiem CDAI od 220 do 600 punktów. Wartość użyteczności mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D została ustalona na podstawie wartości CDAI równej średniej z wartości krańcowych danego przedziału. Oznacza to, że w trakcie aktywnego leczenia biologicznego obejmującego chorych o CDAI od 0 do 220, we wzorze mapującym wartość CDAI na EQ-5D wstawiono średnią arytmetyczną z liczb 0 i 220 $((0+220)/2=110)$, zatem wartość EQ-5D w stanie aktywnego leczenia obliczono zgodnie ze wzorem: $EQ - 5D = 0,9168 - 0,0012 \cdot 110 \approx 0,7848$. Podobnie w przypadku chorych po aktywnym leczeniu biologicznym obejmującym chorych o CDAI od 220 do 600, we wzorze mapującym wartość CDAI na EQ-5D wstawiono średnią arytmetyczną z liczb 220 i 600 $((220+600)/2=410)$, zatem wartość EQ-5D w stanie aktywnego leczenia obliczono zgodnie ze wzorem: $EQ - 5D = 0,9168 - 0,0012 \cdot 410 \approx 0,4248$. Uzyskane za pomocą wzoru (1) wartości użyteczności chorych w przypadku aktywnego leczenia biologicznego oraz po aktywnej terapii biologicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Wartość użyteczności w zależności od sposobu leczenia chorego

Leczenie	Wartość użyteczności
Aktywne leczenie biologiczne (CDAI<220)	0,7848
Po zakończeniu aktywnego leczenia biologicznego (CDAI od 220 do 600)	0,4248

W przypadku wystąpienia zgonu, w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

Porównanie z leczeniem standardowym

W przypadku porównania WED z leczeniem standardowym również wykorzystano wzór pozwalający na oszacowanie jakości życia z publikacji *Buxton 2007*, jednak liczba stanów modelu w przypadku tego porównania była większa (w związku z tym różnica w wartościach wyniku EQ-5D). Przykładowo stan remisji obejmował chorych o CDAI poniżej 150. Wartość użyteczności mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D została ustalona na podstawie wartości CDAI równej średniej z wartości krańcowych danego przedziału¹⁷. W analizie wrażliwości sprawdzono jaki wpływ na wyniki ma przyjęcie we wzorze na EQ-5D lewych krańców przedziałów wartości CDAI (wariant minimalny) oraz prawych krańców tych przedziałów (wariant maksymalny)**. Ponadto, we wszystkich wariantach przyjęto, że użyteczność dla stanu operacja jest taka sama jak dla choroby umiarkowanej do ciężkiej (CDAI 220-600). Uzyskane za pomocą wzoru (1) wartości użyteczności chorych w poszczególnych stanach zdrowia uwzględnione w analizie podstawowej i analizie wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli:

* Oznacza to, że przykładowo w stanie remisji obejmującym chorych o CDAI od 0 do 150, we wzorze mapującym wartość CDAI na EQ-5D wstawiono średnią arytmetyczną z liczb 0 i 150 $((0+150)/2=75)$, zatem wartość EQ-5D w stanie remisji obliczono zgodnie ze wzorem: $EQ - 5D = 0,9168 - 0,0012 \cdot 75 \approx 0,8268$.

** Oznacza to, że w stanie remisji, we wzorze mapującym wartość CDAI na EQ-5D wstawiono w minimalnym wariancie analizy wrażliwości 0 uzyskując tym samym wartość $EQ - 5D = 0,9168 - 0,0012 \cdot 0 \approx 0,9168$, zaś w maksymalnym wariancie analizy wrażliwości wstawiono wartość 150 uzyskując wartość $EQ - 5D = 0,9168 - 0,0012 \cdot 150 \approx 0,7368$.

Tabela 11.
Wartości użyteczności przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu

Stan zdrowia	Wariant podstawowy (średnia wartość CDAI)	Wariant minimalny (minimalna wartość CDAI)	Wariant maksymalny (maksymalna wartość CDAI)
Remisja (CDAI<150)	0,827	0,737	0,917
Łagodne nasilenie (CDAI od 150 do 220)	0,695	0,653	0,737
Nasilenie umiarkowane do ciężkiego (CDAI od 220 do 600)	0,425	0,197	0,653
Operacja (wartość przyjęta na poziomie użyteczności dla nasilenia umiarkowanego do ciężkiego)	0,425	0,197	0,653

W przypadku wystąpienia zgonu, w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

7.4. Dyskontowanie

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

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1].

8. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* [15] oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia w analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z

perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych.

Porównanie z leczeniem biologicznym (infliksymbem i adalimumabem):

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty leczenia standardowego (w trakcie aktywnej terapii biologicznej oraz po jej zakończeniu);
- koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego.

Porównanie z leczeniem standardowym:

- koszty leku Entyvio®;
- koszty podania leku (WED);
- koszty leczenia standardowego;
- koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego;
- koszty dodatkowych świadczeń wynikających ze stanu zdrowia chorego (w tym: wizyty i konsultacje u specjalistów, hospitalizacje, badania);
- koszty operacji i leczenia powikłań pooperacyjnych.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Koszt wedolizumabu, koszt podania WED oraz koszt diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego są kategoriami wspólnymi dla obu modelu (zarówno w porównaniu z leczeniem biologicznym z wykorzystaniem infliksymbu i adalimumabu jak i w porównaniu z leczeniem standardowym). Dlatego też koszty te opisano wyłącznie raz, zaś są one wartościami wejściowymi dla obu modeli. Pozostałe kategorie kosztowe różnią się w zależności od komparatora, dlatego też zostały zaprezentowane z podziałem na porównanie z leczeniem biologicznym oraz z leczeniem standardowym.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich (koszty leczenia zdarzeń niepożądanych) uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 12) przedstawiono zasadność kwalifikacji kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 12.
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 znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do częstości występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych, a także zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem [15].

8.1. Koszt leków

8.1.1. Dawkowanie leków

Wedolizumab

Dawkowanie wedolizumabu ustalono na podstawie zapisów *Programu lekowego* [12] stanowiącego podstawę niniejszej analizy. W badaniu *GEMINI II* stosowano dawkowanie WED zgodne z zapisami *Programu lekowego* oraz ChPL. Oznacza to, że chorzy otrzymują jedną dawkę leku w tygodniu 0. oraz 2., zaś następnie rozpoczynając od tygodnia 6. lek podawany jest w odstępach co 8 tygodni. Zgodnie z ChPL dla leku *Entyvio*® [8] w przypadku pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna bez widocznej odpowiedzi na leczenie, korzystne może być podanie dodatkowej dawki leku w tygodniu 10. Taki wariant zaprezentowano w analizie wrażliwości. Jedna fiolka WED stanowi podawaną jednorazowo dawkę leku.

Tabela 13.
Dawkowanie wedolizumabu w leczeniu ChLC

Zawartość fiolki (mg)	Liczba fiolek wykorzystanych w jednorazowym podaniu	Liczba mg leku na jedno podanie leku
300,00	1,00	300,00

Infliksymab

Dawkowanie INF przyjęto zgodnie z zapisami programu lekowego B32: *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)*, zgodnie z którym dawkowanie infliksymabu powinno być zgodne z tym zaprezentowanym w ChPL. Infliksymab podawany jest w infuzji dożylniej w dawce 5 mg/kg m.c., a następnie dodatkowo 5 mg/kg m.c. po 2 tygodniach od pierwszego podania. Kolejne infuzje (leczenie podtrzymujące) po 6 tygodniach po podaniu pierwszej dawki, a następnie infuzje co 8 tygodni leku [9]. Wielkość dawek wyznaczono z wykorzystaniem średniej masy ciała chorych z badania *GEMINI-II* [32] i wynosiła ona 69,80 kg

(wówczas jednorazowa dawka wynosi 349 mg infliksymabu). W ramach analizy wrażliwości testowano dodatkowo wartość alternatywną z badania *GEMINI-II* w wysokości 67,10 kg oraz średnią masę ciała chorych z badania *GEMINI-III* [33], która wynosiła 71,30 kg. Pojedyncza fiołka infliksymabu zawiera 100 mg, zaś świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom. Niewykorzystana część leku nie podlega rozliczeniu. Z tego względu, w analizie wrażliwości zbadano jaki wpływ na wynik analizy ma uwzględnienie rzeczywistej liczby mg leku za jaką zobowiązany jest zapłacić świadczeniodawca. W przypadku tym założono, że rozkład masy ciała jest normalny (średnia i odchylenie standardowe przyjęto na podstawie badania *GEMINI-II*) i na tej podstawie oszacowano prawdopodobieństwo konieczności zastosowania danej liczby fiołek leku. W obliczeniach liczbę wykorzystanych fiołek zaokrąglano w górę, w celu uwzględnienia rzeczywistej ilości leku jaka zostanie wykorzystana w terapii.

Tabela 14.
Liczba fiołek INF (na infuzję) w zależności od masy ciała chorego

Liczba fiołek	1	2	3	4	5	6	7
Masa	[0,20]	(20, 40]	(40,60]	(60,80]	(80,100]	(100,120]	(120,300]
Prawdopodobieństwo	0,01	0,06	0,24	0,39	0,24	0,05	0,00

Adalimumab

Dawkowanie ADA przyjęto zgodnie z zapisami programu lekowego B32: *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)*, zgodnie z którym dawkowanie adalimumabu powinno być zgodne z tym zaprezentowanym w ChPL Adalimumab podawany jest w dawce 80 mg w tygodniu 0., a następnie w dawce 40 mg w 2. tygodniu. Następnie zalecana dawka to 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

8.1.2. Ceny leków

Wedolizumab

Obecnie WED nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie finansowany w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach *Programu Lekowego: leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna wedolizumabem (ChLC) (ICD-10 K50)*. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 16.3.

[Redacted text block]

Charakterystyka kosztowa preparatu Entyvio® została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Charakterystyka kosztowa preparatu Entyvio® uwzględniona w analizie [Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 16.
Charakterystyka kosztowa preparatu Entyvio® uwzględniona w analizie [Redacted]

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

Inflixymab

Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających infliksymab przedstawiona została w poniższej tabeli (ceny wyznaczone na podstawie *Danych DGL* [25]). W leczeniu ChLC stosowane są preparaty Flixabi®, Remsima®, Remicade® oraz Inflectra®. Wszystkie spośród wymienionych prezentacji leku zawierają 100 mg infliksymabu w opakowaniu.

Tabela 17.

Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających infliksymab wyznaczona na podstawie danych DGL (styczeń 2018)

Nazwa handlowa	Liczba zrefundowanych opakowań	Kwota refundacji	Liczba zrefundowanych mg	Cena na podstawie danych DGL (PLN/mg)	Udział w rynku
Flixabi®	0,00	0,00	0	n/d	0,00%
Inflectra®	896,99	989 559,75	89 699	11,03	36,68%
Remicade®	91,55	98 782,83	9 155	10,79	3,74%
Remsima®	1 457,06	1 623 832,87	145 706	11,14	59,58%

Autorzy niniejszego opracowania zaobserwowali rozbieżności pomiędzy kosztami wynikającymi z cen zamieszczonych w *Obwieszczeniu MZ* [27], a kosztami leków wyznaczonymi na podstawie danych refundacyjnych DGL [25].

Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających infliksymab przedstawiona została w poniższej tabeli (ceny wyznaczone na podstawie *Danych DGL* oraz *Obwieszczenia MZ*).

Tabela 18.

Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających infliksymab wyznaczona na podstawie danych DGL (styczeń 2018) oraz aktualnego *Obwieszczenia MZ*

Średni koszt opakowania leku- dane DGL	Koszt INF (PLN/mg) – dane DGL	Średni koszt opakowania leku - z <i>Obwieszczenia</i>	Koszt INF (PLN/mg) – z <i>Obwieszczenia</i>
1 109,00	11,09	1 508,22	15,08

Adalimumab

Podobnie jak w przypadku infliksymabu, dla adalimumabu również można zaobserwować rozbieżności pomiędzy kosztami wynikającymi z cen zamieszczonych w *Obwieszczeniu MZ*, a kosztami leków wyznaczonymi na podstawie danych refundacyjnych DGL.

Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających adalimumab przedstawiona została w poniższej tabeli (ceny wyznaczone na podstawie *Danych DGL* oraz *Obwieszczenia MZ*).

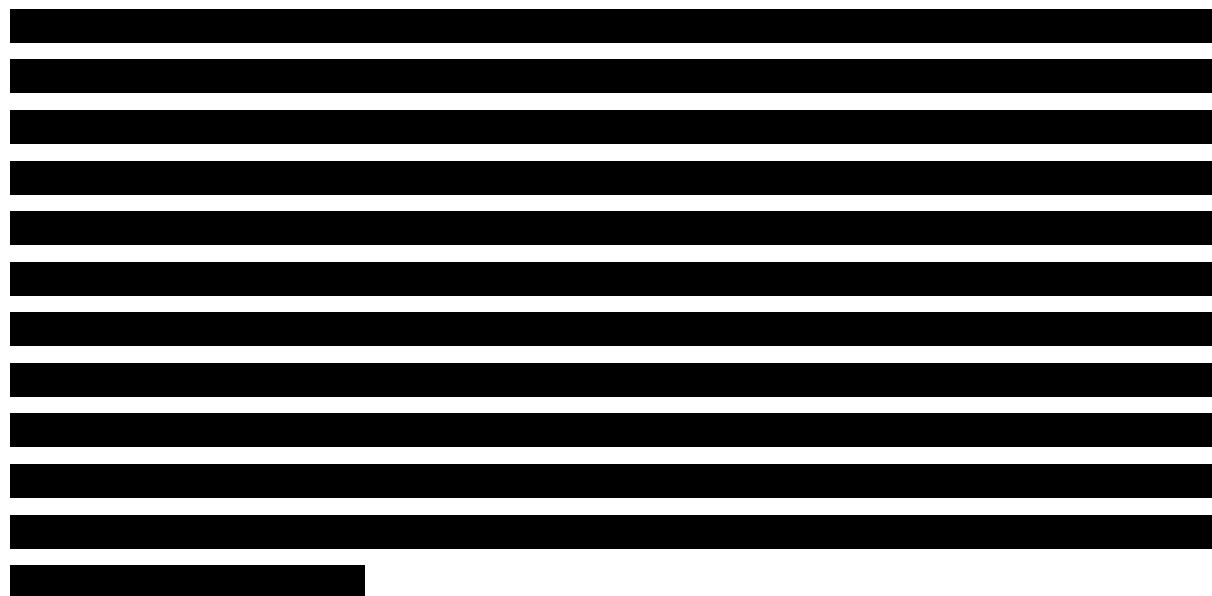
Tabela 19.

Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających adalimumab wyznaczona na podstawie danych DGL (styczeń 2018) oraz aktualnego *Obwieszczenia MZ*

Średni koszt opakowania leku- dane DGL	Koszt INF (PLN/mg) – dane DGL	Średni koszt opakowania leku - z Obwieszczenia	Koszt INF (PLN/mg) – z Obwieszczenia
3 326,76	41,58	4 363,63	54,55

8.2. Koszt podania leków

Na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych [8, 9, 10] można stwierdzić, że podanie INF jest procesem bardziej skomplikowanym od podania WED oraz ADA. ADA podawany jest podskórnym, wlew WED trwa 30 min, podczas gdy wlew INF trwa 2 godziny (może być skrócony do 1h jeśli chory dobrze toleruje wlewy, lub wydłużony jeśli występują reakcje związane z wlewem). Ponadto podczas wykonywania infuzji INF dostępny musi być zestaw reanimacyjny, taki jak adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania.



Podanie INF odbywać się będzie w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”. Potwierdzeniem dla przyjętych założeń są rozliczenia kosztów *Programu lekowego* leczenia ChLC (kolejne sprawozdania kwartalne z działalności NFZ [35]), z których wyraźnie wynika, że liczba hospitalizacji chorych pokrywa się z liczbą

wydania leku INF. [REDACTED]

[REDACTED] W analizie wrażliwości sprawdzono, jaki wpływ na wyniki analizy ma przyjęcie kosztu podania WED na podstawie wyceny świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” o wartości 486,72 PLN. W przypadku leczenia standardowego konserwatywnie przyjęto zerowy koszt podania leków (przepisanie leków odbywa się w ramach wizyt/konsultacji u specjalisty).

8.3. Koszt diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego

W oparciu o *Program lekowy* oraz odpowiednie zapisy w projekcie tego *Programu* dla wnioskowanej technologii lekowej [12] przyjęto, że chorzy leczeni z wykorzystaniem wedolizumabu będą mieli wykonywany identyczny zestaw badań diagnostycznych co chorzy z ChLC leczeni obecnie z wykorzystaniem adalimumabu lub infliksymabu. W związku z tym jako koszt monitorowania dla wnioskowanej interwencji przyjęto wartość punktową taką samą jak w przypadku *diagnostyki w programie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem lub infliksymabem*. Koszt ten w okresie rocznym wynosi 2 920,32 PLN [43] i naliczany jest w populacji chorych leczonych w okresie aktywnej terapii.

8.4. Koszt leczenia standardowego

Porównanie z leczeniem biologicznym (infliksymabem i adalimumabem):

Koszt leczenia standardowego odpowiada kosztowi stosowanych leków. Zgodnie z *Analizą kliniczną* [15], w ramach leczenia standardowego chorzy przyjmują następujące leki:

- aminosalicylany;
- kortykosteroidy;
- tiopuryny (azatiopryna, merkaptopuryna).

Przeciętna dawka oraz odsetek chorych stosujących poszczególne leki zostały wyznaczone na podstawie średniej z odpowiedzi udzielonych przez ekspertów klinicznych. Eksperci dokonali ponadto różnicowania w zależności od stopnia nasilenia choroby określanego za pomocą skali CDAI. W związku z tym, chorym pozostającym na aktywnym leczeniu biologicznym przypisane zostały wartości wskazane przez ekspertów jako odpowiadające chorym z CDAI poniżej 220 punktów (przyjęto średnią z wartości dla CDAI poniżej 150 oraz

wartości dla CDAI od 150 do 220). W przypadku chorych po aktywnym leczeniu biologicznym przyjęto wartość wskazaną przez ekspertów dla grupy chorych o CDAI od 220 do 600 punktów.

Ceny leków wyznaczono na podstawie aktualnego *Obwieszczenia MZ* [27]. W celu wyznaczenia przeciętnego kosztu za mg substancji wykorzystano średnią ważoną udziałami w rynku poszczególnych leków na podstawie danych refundacyjnych z okresu od stycznia do sierpnia 2018 roku [24]. W poniższych tabelach zestawione zostały odsetki chorych, dawkowanie oraz dobowy koszt leczenia w poszczególnych stanach zdrowia.

Tabela 20.

Oszacowanie odsetka chorych, dawkowania oraz kosztu preparatów wchodzących w skład leczenia standardowego w trakcie aktywnego leczenia biologicznego

	Dobowy koszt w perspektywie NFZ (PLN)	Dobowy koszt w perspektywie wspólnej (PLN)	Odsetek stosujących
Mesalazyna	■	■	■
Sulfasalazyna	■	■	■
Azatiopryna	■	■	■
Merkaptopuryna	■	■	■
Metotreksat	■	■	■
Budezonid	■	■	■
Prednizolon	■	■	■

Tabela 21.

Oszacowanie odsetka chorych, dawkowania oraz kosztu preparatów wchodzących w skład leczenia standardowego po aktywnym leczeniu biologicznym

	Dobowy koszt w perspektywie NFZ (PLN)	Dobowy koszt w perspektywie wspólnej (PLN)	Odsetek stosujących
Mesalazyna	■	■	■
Sulfasalazyna	■	■	■
Azatiopryna	■	■	■
Merkaptopuryna	■	■	■
Metotreksat	■	■	■
Budezonid	■	■	■
Prednizolon	■	■	■

W poniższej tabeli zestawiony został koszt leczenia standardowego w przeliczeniu na 2-tygodniowy cykl analizy ekonomicznej zarówno w przypadku aktywnego leczenia z wykorzystaniem leczenia biologicznego jak i po aktywnym leczeniu biologicznym z podziałem na perspektywę NFZ oraz wspólną.

Tabela 22.
Koszt leczenia standardowego w 2-tygodniowym cyklu analizy ekonomicznej z podziałem na perspektywę oraz aktywne leczenie biologiczne bądź jego brak

	Perspektywa NFZ (PLN)	Perspektywa wspólna (PLN)
Koszt leczenia standardowego (2-tygodniowy) po terapii biologicznej	■	■
Koszt leczenia standardowego (2-tygodniowy) w trakcie terapii biologicznej	■	■

Porównanie z leczeniem standardowym

Przeciętna dawka oraz odsetek chorych stosujących poszczególne leki zostały wyznaczone na podstawie średniej z odpowiedzi udzielonych przez ekspertów klinicznych. Eksperti dokonali ponadto zróżnicowania w zależności od stopnia nasilenia choroby określanego za pomocą skali CDAI.

Ceny leków wyznaczono na podstawie aktualnego *Obwieszczenia MZ* [27]. W celu wyznaczenia przeciętnego kosztu za mg substancji wykorzystano średnią ważoną udziałami w rynku poszczególnych leków na podstawie danych refundacyjnych z okresu od stycznia do sierpnia 2018 roku [24]. Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości testowano, jaki wpływ na wyniki analizy będzie miało przyjęcie minimalnego oraz maksymalnego spośród kosztów substancji przypadającej na mg. W poniższych tabelach zestawione zostały odsetki chorych, dawkowanie oraz dobowy koszt leczenia w poszczególnych stanach zdrowia.

Tabela 23.
Oszacowanie odsetka chorych, dawkowania oraz kosztu preparatów wchodzących w skład leczenia standardowego w stanie remisji (CDAI<150)

	Przeciętna dawka dobową (mg)	Odsetek stosujących	Dobowy koszt w perspektywie NFZ (PLN)	Dobowy koszt w perspektywie wspólnej (PLN)
Mesalazyna	■	■	■	■
Sulfasalazyna	■	■	■	■
Azatiopryna	■	■	■	■
Merkaptopuryna	■	■	■	■
Metotreksat	■	■	■	■
Budezonid	■	■	■	■
Prednizolon	■	■	■	■

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

Uwzględniając częstość stosowania poszczególnych świadczeń u chorych w zależności od stanu zdrowia, określony został przeciętny koszt każdego świadczenia w cyklu leczenia z podziałem na stan zdrowia chorych. Po zsumowaniu wszystkich kosztów świadczeń, uzyskano łączny koszt stanów zdrowia chorych. W przypadku chorych leczonych z wykorzystaniem wedolizumabu, część świadczeń przypisanych do stanów zdrowia może pokrywać się ze świadczeniami, które chorzy otrzymują w ramach monitorowania w *Programie lekowym*. Ponieważ nie zidentyfikowano wiarygodnej metody, która mogłaby oddzielić od siebie te dwie grupy kosztów w niniejszej analizie kalkulowano pełny koszt tych dodatkowych świadczeń również dla chorych aktywnie leczonych w *Programie lekowym* (koszty naliczane są zarówno w kosztach monitorowania w ramach PL oraz w kosztach stanów zdrowia). Założenie to jest konserwatywne.

Tabela 29.

Koszt świadczeń w zależności od stanu zdrowia w przeliczeniu na cykl leczenia podtrzymującego oraz łączny koszt stanów zdrowia

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

Tabela 30.

Koszt hospitalizacji w grupach JGP, w ramach których mogą odbywać się operacje specyficzne dla ChLC

Kod grupy JGP	Kod produktu	Nazwa grupy JGP	Koszt hospitalizacji (PLN)
F21	5.51.01.0006021	Kompleksowe zabiegi jelita cienkiego	10 546
F22	5.51.01.0006022	Duże i endoskopowe zabiegi jelita cienkiego	7 409
F31A	5.51.01.0006034	Kompleksowe zabiegi jelita grubego > 17 r.ż.	13 790
F32	5.51.01.0006032	Duże i endoskopowe zabiegi jelita grubego	6 003
F51	5.51.01.0006051	Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	8 274
F52	5.51.01.0006052	Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	6 490
F61	5.51.01.0006061	Kompleksowe zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego	5 624
F62	5.51.01.0006062	Duże i endoskopowe lecznicze zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego	3 515

Na podstawie danych o liczbie poszczególnych zabiegów operacyjnych wykonanych w ramach wymienionych wyżej grup JGP w 2016 roku [37], oszacowano średni ważony koszt tychże zabiegów. Wyniki te przedstawiono w poniższej tabeli wraz z ostatecznym oszacowaniem średniego kosztu zabiegów operacyjnych wykonywanych w ChLC przy uwzględnieniu odsetka chorych, u których stosowane są poszczególne zabiegi.

Tabela 31.

Średni koszt zabiegów operacyjnych stosowanych w ChLC

Świadczenie	Grupy JGP (w ramach katalogu F: choroby układu pokarmowego)	Średnia ważona wycena świadczenia (PLN)	Średni odsetek stosujących (%)	Koszt przy uwzględnieniu odsetka stosujących (PLN)
Miejsowe wycięcie zmiany lub tkanki jelita grubego	F52, F62	6 490,00	6%	383,65
Operacja przetoki okołodbytniczej	F52, F62	6 490,00	21%	1 364,07
Hemikolektomia prawostronna	F31A, F52	13 658,63	16%	2 220,37
Wycięcie kątnicy i końcowego odcinka jelita krętego	F32, F52, F61	6 490,00	27%	1 737,06
Częściowa resekcja jelita cienkiego	F22, F52	7 370,77	13%	950,09

Świadczenie	Grupy JGP (w ramach katalogu F: choroby układu pokarmowego)	Średnia ważona wycena świadczenia (PLN)	Średni odsetek stosujących (%)	Koszt przy uwzględnieniu odsetka stosujących (PLN)
Częściowe wycięcie jelita grubego	F32, F52	6 024,69	4%	212,69
Totalna śródbrzuszna kolektomia	F31A, F51, F61	12 169,34	3%	359,69
Zespolenie jelito cienkie-jelito grube	F21, F51, F61	10 505,38	11%	1 121,26
Przednia resekcja odbytnicy	F31A, F51	13 770,55	0%	0,00
Przednia resekcja odbytnicy z wytworzeniem kolostomii	F31A, F51	13 738,54	0%	0,00
Średni koszt zabiegów operacyjnych w ChLC				8 348,88

Niekiedy operacji towarzyszy występowanie powikłań pooperacyjnych. Eksperti kliniczni wskazali najczęściej pojawiające się powikłania, ich częstotliwość oraz wskazali sposób ich leczenia [16]. Wśród wymienionych sposobów leczenia powikłań znalazły się: antybiotykoterapia, relaparotomia oraz reoperacja. Koszt relaparotomii przyjęto na podstawie średniej wyceny świadczeń: *Laparotomia przez ranę operacyjną w celu opanowania krwotoku* oraz *Laparotomia przez ranę operacyjną w celu nacięcia krwiaka*. Zgodnie z *Zarządzeniem NFZ 119/2017/DSOZ* [44] świadczenia te są rozliczane w ramach 2 grup JGP: *F42: Duże zabiegi jamy brzusznej* oraz *F52: Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit*, których wycena wynosi 6 230,50 PLN. Koszt reoperacji przyjęto na poziomie średniej wyceny zabiegów operacyjnych stosowanych w ChLC (Tabela 31), tj. 8 348,88 PLN.

Zgodnie z publikacją finansowaną przez Ministerstwo Zdrowia dotyczącą stosowania antybiotyków w wybranych zakażeniach skóry i tkanek miękkich [18] w przypadku zakażenia miejsca operowanego (rany pooperacyjnej) w wyborze antybiotyku pierwszego rzutu należy brać pod uwagę sytuację epidemiologiczną oraz opierać się na wynikach barwienia metodą Grama wymazu z rany. W zależności od wyniku można zastosować kloksacylinę, cefazolinę, cefuroksym, glikopeptyd, linezolid, cefalosporyna lub urochinolon. W niniejszej analizie, do wyceny kosztu leczenia zakażeń pooperacyjnych za pomocą antybiotykoterapii, uwzględniono wyłącznie te leki, które jako wskazanie do stosowania miały leczenie lub zapobieganie zakażeniom pooperacyjnym. Ponadto założono, że średni czas leczenia powikłań pooperacyjnych wynosi 7 dni [7]. W poniższej tabeli zestawiono koszt leczenia infekcji pooperacyjnych u chorych na ChLC.

Tabela 32.

Koszt leczenia infekcji pooperacyjnych za pomocą antybiotykoterapii w chorych z ChLC (PLN)

	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Koszt leczenia infekcji pooperacyjnych za pomocą antybiotyków	46,12	107,28

9. Założenia i dane wejściowe

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

Porównanie z leczeniem biologicznym (infliksymabem i adalimumabem)

Tabela 33.

Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Stopa dyskonta kosztów	0,05	Wytyczne AOTMiT [1]
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	0,035	Wytyczne AOTMiT [1]
Liczba dni w roku	365,25	Założenie
Liczba dni w miesiącu	30,44	Założenie
Wiek chorego (lata)	36,10	GEMINI II (Sandborn 2013) [32]
Horyzont czasowy	2 lata	Założenie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt monitorowania (2-tygodniowy)	111,94 PLN	Zarządzenie nr 25/2018/DGL PREZESA NFZ [43]

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt podania WED	108,16 PLN	Zarządzenie nr 25/2018/DGL PREZESA NFZ [43]
Koszt podania ADA	108,16 PLN	Zarządzenie nr 25/2018/DGL PREZESA NFZ [43]
Koszt podania INF	486,72 PLN	Zarządzenie nr 25/2018/DGL PREZESA NFZ [43]
Koszt opakowania ADA	3 326,76 PLN	Obwieszczenie MZ [27] i Dane DGL [25]
Koszt za 1 mg INF	11,09 PLN	Obwieszczenie MZ [27] i Dane DGL [25]
Jakość życia w czasie aktywnego leczenia biologicznego	0,7848	Buxton 2017 [4]
Jakość życia po aktywnym leczeniu biologicznym	0,4248	Buxton 2017 [4]
Średnia masa ciała chorych	69,80 kg	GEMINI II (Sandborn 2013) [32]
Odsetek mężczyzn	46,60%	GEMINI II (Sandborn 2013) [32]
Ocena skuteczności terapii biologicznych w leczeniu indukcyjnym	14 tygodni dla wedolizumabu, 12 tygodni dla adalimumabu i 6 tygodni dla infliksymabu	Program Lekowy [12]
Podanie dodatkowej dawki WED w 10. tygodniu	NIE	ChPL Entyvio® [8]
Uwzględnienie wastage dla INF	NIE	Założenie
Populacja	Mieszana	Założenie
Odpowiedź na leczenie 52 tyg w modelu		
Odpowiedź na leczenie indukcyjne w modelu		

Porównanie z leczeniem standardowym

Parametr	Wartość	Źródło
Stopa dyskonta kosztów	0,05	Wytyczne AOTMiT [1]
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	0,035	Wytyczne AOTMiT [1]
Liczba dni w roku	365,25	Założenie
VAT	8%	Ustawa refundacyjna [40]
Marża hurtowa	5%	Ustawa refundacyjna [40]

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	dożywotni	Założenie
Średni wiek rozpoczęcia leczenia (lata)	36,10	GEMINI II (Sandborn 2013) [32]
Średnia masa ciała chorych (kg)	69,80	GEMINI III (Sands 2014) [33]
Odsetek mężczyzn	46,60%	GEMINI III (Sands 2014) [33]
Maksymalny czas trwania leczenia WED w ramach PL (lata)	2	Wnioskowany Program Lekowy [12]
Próg opłacalności (PLN/QALY)	139 953,00	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. [26]
Zawartość fiołki WED (mg)	300	ChPL Entyvio® [8]
Liczba fiołek WED wykorzystywanych w indukcji	3	ChPL Entyvio® [8]
Liczba fiołek WED wykorzystywanych w 1 cyklu terapii podtrzymującej	1	ChPL Entyvio® [8]
Czas trwania terapii indukcyjnej (tygodnie)	6	ChPL Entyvio® [8]
Częstotliwość podawania WED w terapii podtrzymującej (tygodnie)	8	ChPL Entyvio® [8]
Średni czas leczenia powikłań pooperacyjnych (dni)	7	ChPL Ceroxim® [7]
Koszt leczenia standardowego w 1 cyklu leczenia podtrzymującego (PLN)	Tabela 22.	Obwieszczenie MZ [27] i wyniki badania ankietowego [16]
Koszt diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego w skali roku (PLN)	2 920,32	Zarządzenie nr 25/2018/DGL PREZESA NFZ [43]
Koszt podania WED (PLN)	108,16	Zarządzenie nr 25/2018/DGL PREZESA NFZ [43]
Koszty świadczeń w 1 cyklu leczenia podtrzymującego	Rozdział 8.1	Zarządzenie nr 22/2018/DSOZ [42], wyniki badania ankietowego [16], https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx [37], http://cmlodzianin.pl/cennik.html [5], https://cm.enel.pl/centrum-medyczne/uslugi-medyczne/diagnostyka-laboratoryjna [6]
Koszt leczenia powikłań pooperacyjnych	Rozdział 8.2.	Zarządzenie nr 119/2017/DSOZ PREZESA NFZ [44], Obwieszczenie MZ [27] i wyniki badania ankietowego [16]

Parametr	Wartość	Źródło
Średni koszt leczenia operacyjnego	Tabela 31	Zarządzenie nr 119/2017/DSOZ PREZESA NFZ [44] i https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx [37] i wyniki badania ankietowego [16]
Prawdopodobieństwo zabiegu chirurgicznego w cyklu (indukcja)	2,03%	Frolkis 2013 [13]
Prawdopodobieństwo zabiegu chirurgicznego w cyklu (leczenie podtrzymujące)	2,69%	
Prawdopodobieństwo remisji - WED (indukcja)	23,1%	Metaanaliza badań GEMINI-II (Sands 2017 [34])
Prawdopodobieństwo remisji - leczenie standardowe (indukcja)	12,4%	
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie - WED (indukcja)	42,3%	
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie - leczenie standardowe (indukcja)	25,4%	
Prawdopodobieństwo remisji - WED (leczenie podtrzymujące)	39,0%	Sandborn 2013 [32]
Prawdopodobieństwo remisji - leczenie standardowe (leczenie podtrzymujące)	21,6%	
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie - WED (leczenie podtrzymujące)	43,5%	
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie - leczenie standardowe (leczenie podtrzymujące)	30,1%	
Odsetek nieremitujących wśród chorych z odpowiedzią w stanie aktywności choroby od umiarkowanej do ciężkiej	■	model globalny dostarczony przez Zamawiającego [23]
Prawdopodobieństwo dyskontynuacji (indukcja)	■	model globalny dostarczony przez Zamawiającego [23]
Prawdopodobieństwo dyskontynuacji (leczenie podtrzymujące)	■	model globalny dostarczony przez Zamawiającego [23]
Zmiana dawkowania BSC w wyniku dodania do BSC leczenia WED	■	wyniki badania ankietowego [16]
Zmiana odsetka chorych stosujących leki w BSC w wyniku dodania do BSC leczenia WED	■	wyniki badania ankietowego [16]
Użyteczność - Remisja (CDAI<150)	0,827	Buxton 2007 [4]
Użyteczność - Aktywność łagodna (CDAI 150 -220)	0,695	
Użyteczność - Aktywność umiarkowana do ciężkiej (CDAI 220-600)	0,425	
Użyteczność - operacja	0,425	Założenie
Względne ryzyko śmierci - Remisja	1,000	Lichtenstein 2006 [19]
Względne ryzyko śmierci - Aktywność łagodna	1,266	
Względne ryzyko śmierci - Aktywność umiarkowana do ciężkiej	2,256	

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 40.
Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora i cen progowych leku – perspektywa wspólna [REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 41.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora i cen progowych leku – perspektywa wspólna [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]

10.3. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Porównanie z leczeniem biologicznym (infliksumabem i adalimumabem)

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych we wnioskowanej populacji. Ze względu na brak różnic klinicznych wykazanych w *Analizie klinicznej* [15] konsekwencje zdrowotne między interwencją a komparatorami nie zostały zestawiane. Zakres zmienności kosztu terapii został

określony poprzez wyniki generowane przez model dla alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości (rozdział 11).

Tabela 42
Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie NFZ (PLN)

	Koszty		Korzyści		Wzrost kosztów	
	Wzrost kosztów	Wzrost kosztów	Wzrost kosztów	Wzrost kosztów	Wzrost kosztów	Wzrost kosztów
I						
II						
III						
IV						

Tabela 43
Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie NFZ (PLN)

	Koszty		Korzyści		Wzrost kosztów	
	Wzrost kosztów	Wzrost kosztów	Wzrost kosztów	Wzrost kosztów	Wzrost kosztów	Wzrost kosztów
I						
II						
III						
IV						

Tabela 44
Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie wspólnej (PLN)

	Koszty		Korzyści		Wzrost kosztów	
	Wzrost kosztów	Wzrost kosztów	Wzrost kosztów	Wzrost kosztów	Wzrost kosztów	Wzrost kosztów
I						
II						
III						
IV						

Kategoria	Leczenie standardowe		Leczenie Entyvio		Leczenie Entyvio +	
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost

Tabela 45

Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie wspólnej (PLN)

Kategoria	Leczenie standardowe		Leczenie Entyvio		Leczenie Entyvio +	
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost

Porównanie z leczeniem standardowym

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.

Tabela 46

Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie NFZ

Kategoria	Leczenie standardowe		Leczenie Entyvio	
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost

Tabela 47

Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie NFZ

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

Tabela 48
Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie wspólnej [REDACTED]

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

Tabela 49
Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie wspólnej [REDACTED]

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









11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Porównanie z leczeniem biologicznym (infliksymabem i adalimumabem)

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

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 50.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr ¹⁸	Wartość z analizy podstawowej	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności ¹⁹	Źródło danych do zakresu zmienności
Stopa dyskonta kosztów	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	alter	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Wytyczne AOTMiT [1]
Wiek chorego (lata)	36,10	min	24,00	W analizie podstawowej przyjęto średni wiek z badania GEMINI II (Sandborn 2013) dla wszystkich chorych; w AW testowano wariant uwzględniający +/- odchylenie standardowe
		max	48,20	
Horyzont czasowy AE (w latach)	2,00	min	1,00	Założenie
Koszt podania WED (PLN)	108,16	min	0,00	Zarządzenie nr 25/2018/DGL PREZESA NFZ [43]
		max	486,72	
				Założenie
				
Średnia masa ciała chorych	69,80	min	67,10	Przyjęto średnią masę ciała z badania GEMINI II (Sandborn 2013) dla wszystkich chorych; w AW testowano wartość alternatywną z badania GEMINI II oraz wartość maksymalną z badania GEMINI III
		max	71,30	
Odsetek mężczyzn	46,60%	alter	43,50%	W analizie podstawowej odsetek z badania GEMINI II, w AW testowano odsetek z badania GEMINI III
Ocena skuteczności terapii biologicznych w leczeniu indukcyjnym	Program Lekowy	alter	14 tydzień dla wszystkich technologii	Zgodnie z Programem Lekowym dla poszczególnych technologii ocena leczenia indukcyjnego w przypadku WED była w 14 tygodniu, w przypadku ADA w 12 tygodniu, zaś w przypadku INF w 6 tygodniu. W AW testowano ten sam moment oceny dla wszystkich technologii (14 tygodni)
Podanie dodatkowej dawki WED w 10. tygodniu	NIE	alter	TAK	Założenie na podstawie ChPL Entyvio® [8]
Odpowiedź na leczenie 52 tyg w modelu		alter	0,49	GEMINI II (Sands 2017) [33], Watanabe 2012 [41], ACCENT I [17]
Odpowiedź na leczenie indukcyjne w modelu		alter	0,461	
		alter	0,456	
Uwzględnienie wstęgu dla INF	NIE	alter	TAK	Założenie

¹⁸ Kategorie kosztowe w jednostce PLN, użyteczności w skali EQ-5D

¹⁹ W niniejszej tabeli przedstawiono zakres zmienności kategorii kosztowych dla perspektywy płatnika publicznego

Parametr ¹⁸	Wartość z analizy podstawowej	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności ¹⁹	Źródło danych do zakresu zmienności
Populacja	Mieszana	Alter	Wcześniej nieleczona anty-TNF alfa	Założenie
Dane DGL wykorzystane do wyznaczenia cen komparatorów	styczeń 2018	alter	styczeń-sierpień 2018	Założenie

Wariant analizy wrażliwości uwzględniający przyjęcie danych DGL z okresu styczeń-sierpień 2018 do oszacowania cen komparatorów załączono w ramach niniejszej analizy w odpowiedzi na uwagę Agencji w ramach minimalnych wymagań.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy minimalizacji kosztów oraz kosztów-konsekwencji, zebrano w poniższych tabelach.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Porównanie z leczeniem standardowym

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

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 59.

Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr ²⁰	Wartość z analizy podstawowej	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności ²¹	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Stopa dyskonta kosztów	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	alter	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Wartości z analizy podstawowej i wrażliwości przyjęte na podstawie <i>Wytycznych AOTMiT</i> .	<i>Wytyczne AOTMiT</i> [1]
Średnia masa ciała chorych (kg)	69,80	min	67,10	Przyjęto średnią masę ciała z badania GEMINI II (<i>Sandborn 2013</i>) dla wszystkich chorych; w AW testowano wartość alternatywną z badania GEMINI II oraz wartość maksymalną z badania GEMINI III	<i>GEMINI II (Sandborn 2013)</i> [32]
		max	71,30		
Koszt leczenia standardowego w 1 cyklu leczenia podtrzymującego - Remisja	■	■	■	Koszt poszczególnych leków wchodzących w skład leczenia standardowego został oszacowany na podstawie częstości stosowania leków wskazanej przez ekspertów klinicznych oraz kosztu leku wyznaczonego na podstawie Obwieszczenia MZ. W analizie podstawowej dla każdej substancji przyjęto średni koszt ważony udziałem poszczególnych leków w okresie od stycznia do sierpnia 2018 roku. W analizie wrażliwości testowano wariant uwzględniający minimalny koszt każdej substancji oraz maksymalny koszt.	<i>Obwieszczenie MZ</i> [27]
Koszt leczenia standardowego w 1 cyklu leczenia podtrzymującego - Remisja (w leczeniu z WED)	■	■	■		
Koszt leczenia standardowego w 1 cyklu leczenia podtrzymującego - Aktywność łagodna	■	■	■		
		■	■		
Koszt leczenia standardowego w 1 cyklu leczenia podtrzymującego - Aktywność łagodna w leczeniu z WED)	■	■	■		
		■	■		
Koszt leczenia standardowego w 1 cyklu leczenia podtrzymującego - Aktywność umiarkowana do ciężkiej	■	■	■		
		■	■		
■	■	■	■		













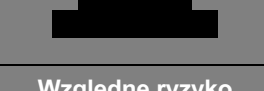



²⁰ Kategorie kosztowe w jednostce PLN, użyteczności w skali EQ-5D

²¹ W niniejszej tabeli przedstawiono zakres zmienności kategorii kosztowych dla perspektywy płatnika publicznego

Parametr ²⁰	Wartość z analizy podstawowej	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności ²¹	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Koszt leczenia standardowego w 1 cyklu leczenia podtrzymującego - Aktywność umiarkowana do ciężkiej w leczeniu z WED)					
Koszt podania WED	108,16	alter	486,72	W analizie podstawowej koszt podania WED oszacowano zgodnie z wyceną świadczenia 5.08.07.0000004 Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu. W analizie wrażliwości testowano koszt zgodny z wyceną świadczenia 5.08.07.0000003 Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu.	Zarządzenie nr 25/2018/DG L PREZESA N FZ [43]
Koszty świadczeń w 1 cyklu leczenia podtrzymującego (do 65 r.ż.) - Remisja				Częstość korzystania przez chorych na ChLC z poszczególnych świadczeń w zależności od stanu zdrowia została wskazana przez ekspertów klinicznych. W analizie podstawowej uwzględniono średnią częstość ze wszystkich odpowiedzi ekspertów. W analizie wrażliwości testowano, jak na kształtowanie się wyników wpłynęły przyjęte wartości minimalnej oraz maksymalnej spośród częstości wskazanej przez ekspertów.	Wyniki badania ankietowego [16]
Koszty świadczeń w 1 cyklu leczenia podtrzymującego (do 65 r.ż.) - Aktywność łagodna					
Koszty świadczeń w 1 cyklu leczenia podtrzymującego (do 65 r.ż.) - Aktywność umiarkowana do ciężkiej					
Koszty świadczeń w 1 cyklu leczenia podtrzymującego (pow. 65 r.ż.) - Remisja					
Koszty świadczeń w 1 cyklu leczenia podtrzymującego (pow. 65 r.ż.) - Aktywność łagodna					
Koszty świadczeń w 1 cyklu leczenia podtrzymującego (pow. 65 r.ż.) - Aktywność umiarkowana do ciężkiej					
Koszty świadczeń w 1 cyklu leczenia podtrzymującego (pow. 65 r.ż.) - Aktywność umiarkowana do ciężkiej					
Koszty świadczeń w 1 cyklu leczenia podtrzymującego (pow. 65 r.ż.) - Aktywność umiarkowana do ciężkiej					

Parametr ²⁰	Wartość z analizy podstawowej	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności ²¹	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Średni koszt leczenia operacyjnego	8 348,88	min	6 637,62	Poszczególne zabiegi operacyjne mogą być przeprowadzane w ramach różnych grup JGP. W analizie podstawowej przyjęto średni ważony koszt operacji na podstawie wycen różnych grup JGP. W analizie wrażliwości testowano przyjęcie minimalnego lub maksymalnego kosztu spośród wycen grup JGP, w ramach których możliwe jest wykonanie danego zabiegu operacyjnego.	Zarządzenie nr 119/2017/DS OZ PREZESA N FZ [44]
		max	8 443,83		
				W analizie podstawowej zarówno zmiana dawkowania leczenia standardowego, jak i zmiana odsetka chorych stosujących leczenie standardowe po dodaniu do leczenia wedolizumabu, określona została na podstawie średniej arytmetycznej z odpowiedzi ekspertów klinicznych. W analizie wrażliwości testowano warianty minimalny i maksymalny spośród odsetków wskazanych przez ekspertów.	Wyniki badania ankietowego [16]
Użyteczność - Remisja (CDAI<150)	0,827	min	0,737	Formułę szacowania użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia chorych określono na podstawie publikacji <i>Buxton 2007</i> . Wartości EQ-5D w tej formule obliczane są na podstawie wyniku CDAI. W analizie podstawowej, jako wynik CDAI dla danego stanu zdrowia, przyjmowano średnią arytmetyczną wartości brzegowych każdego z przedziałów (np. w remisji CDAI <150, więc przyjęto średnią arytmetyczną z liczb 0 i 150). W analizie wrażliwości testowano przyjęcie wyniku CDAI jako krańców przedziału (np. w remisji testowano wariant minimalny dla CDAI=0 oraz maksymalny dla CDAI=150).	<i>Buxton 2007</i> [4]
		max	0,917		
Użyteczność - Aktywność łagodna (CDAI 150 -220)	0,695	min	0,653		
		max	0,737		
Użyteczność - Aktywność umiarkowana do ciężkiej (CDAI 220-600)	0,425	min	0,197		
		max	0,653		
Użyteczność - operacja	0,425	min	0,197		
		max	0,653		
Koszt leczenia powikłań	46,08	min	44,09	Koszt poszczególnych leków wchodzących w skład antybiotykoterapii został oszacowany na podstawie	<i>Obwieszczenie MZ</i> [27], Zarządzenie nr

Parametr ²⁰	Wartość z analizy podstawowej	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności ²¹	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
pooperacyjnych - infekcja rany		max	46,43	Obwieszczenia MZ. W analizie podstawowej dla każdej substancji przyjęto średni koszt ważony udziałem poszczególnych leków w okresie od stycznia do sierpnia 2018 roku. W analizie wrażliwości testowano wariant uwzględniający minimalny oraz maksymalny koszt każdej substancji. Koszt relaparotomii w analizie podstawowej przyjęto na podstawie średniej wyceny hospitalizacji dla grup JGP F42 i F52 (średniej z wyceny hospitalizacji zwykłej oraz jednodniowej). W analizie wrażliwości testowano wariant uwzględniający minimalny oraz maksymalny koszt spośród wyceny hospitalizacji zwykłej oraz jednodniowej. Koszt reoperacji przyjęto na poziomie wyceny zabiegów operacyjnych. W analizie wrażliwości testowano przyjęcie minimalnego lub maksymalnego kosztu spośród wycen grup JGP, w ramach których możliwe jest wykonanie danego zabiegu operacyjnego.	119/2017/DS OZ PREZESA NFZ [44]
Koszt leczenia powikłań pooperacyjnych - niedrożność jelita cienkiego	7 289,69	min	5 971,00		
		max	8 443,83		
Koszt leczenia powikłań pooperacyjnych - wewnątrz brzuszny ropień	7 289,69	min	5 971,00		
		max	8 443,83		
Koszt leczenia powikłań pooperacyjnych - anastomotyczny wyciek	3 138,29	min	44,09		
		max	6 490,00		
Średni czas leczenia powikłań pooperacyjnych (dni)	7,00	min	5,00	Wartość średnią do analizy podstawowej i wartości skrajne do analizy wrażliwości wybrano na podstawie <i>ChPL Ceroxim</i> (lek ten nie jest co prawda uwzględniony w oszacowaniach kosztu leczenia powikłań pooperacyjnych, jednakże inne leki zawierające tę substancję czynną są uwzględnione w oszacowaniach, ale w ich przypadku charakterystyki produktu leczniczego nie zawierają dokładnego wskazania zalecanego czasu leczenia).	<i>ChPL Ceroxim</i> [7]
		max	10,00		
Średni wiek rozpoczęcia leczenia (lata)	36,10	min	24,00	W analizie podstawowej przyjęto średni wiek z badania <i>GEMINI II</i> (w badaniu <i>GEMINI</i>	<i>GEMINI II</i> (Sandborn 2013) [32]

Parametr ²⁰	Wartość z analizy podstawowej	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności ²¹	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
		max	48,20	III podano medianę wieku, dlatego uwzględniono tylko dane o średnich z badania <i>GEMINI II</i>) I. W analizie wrażliwości przyjęto wartości minimalną i maksymalną z 3 podgrup analizowanych w badaniu <i>GEMINI II</i> .	
Odsetek mężczyzn	46,60%	min	43,50%	W analizie podstawowej przyjęto średnią ważoną odsetka mężczyzn z 2 podgrup: leczonych WED oraz terapią standardową. W analizie wrażliwości przyjęto wartości minimalną i maksymalną dla tych podgrup.	<i>GEMINI III (Sands 2014)</i> [33]
Prawdopodobieństwo zabiegu chirurgicznego w cyklu (indukcja)	2,03%	min	1,38%	W przypadku analizy podstawowej prawdopodobieństwo zabiegu chirurgicznego w cyklu szacowano na podstawie średniej wartości rocznego ryzyka operacji z publikacji <i>Frolkis 2013</i> . W analizie wrażliwości w oszacowaniach uwzględniono wartości graniczne 95% przedziału ufności rocznego ryzyka operacji z publikacji <i>Frolkis 2013</i> .	<i>Frolkis 2013</i> [13]
		max	2,99%		
Prawdopodobieństwo zabiegu chirurgicznego w cyklu (leczenie podtrzymujące)	2,69%	min	1,84%		
		max	3,97%		
				W analizie podstawowej uwzględniono wartość uzyskaną na podstawie modelu otrzymanego od Zamawiającego w populacji docelowej. W analizie wrażliwości testowano wartość oszacowaną dla podgrupy chorych z ciężką postacią ChLC.	Dane od Zamawiającego [12]
				W analizie podstawowej uwzględniono wartości uzyskane na podstawie modelu otrzymanego od Zamawiającego. W analizie wrażliwości testowano wartości o 20% większe i mniejsze od wartości uwzględnionych w analizie podstawowej.	Założenie
					
					
Względne ryzyko śmierci - Aktywność łagodna	1,266	alter	1,097	w analizie podstawowej uwzględniono wartości z modelu dopasowanego (ang.	<i>Lichtenstein 2006</i> [19]

Parametr ²⁰	Wartość z analizy podstawowej	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności ²¹	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Względne ryzyko śmierci - Aktywność umiarkowana do ciężkiej	2,256	alter	1,989	<i>adjusted</i>) z publikacji <i>Liechtenstein 2006</i> , zaś w analizie wrażliwości wartości niedopasowane (ang. <i>unadjusted</i>)	
Względne ryzyko śmierci - operacja	3,223	alter	1,676		

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-żyteczności oraz kosztów-konsekwencji, zebrano w poniższych tabelach.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [1] w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

12.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie hipotetycznych wartości np. zerowych lub skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry nieuwzględnione w analizie wrażliwości) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (całkowitych kosztach różniących). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 64).

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. W przypadku porównania z leczeniem biologicznym rozważono równanie: odsetek chorych odpowiadających na leczenie + odsetek chorych nieodpowiadających na leczenie + odsetek chorych umierających = 100% chorych. W przypadku porównania z leczeniem standardowym rozważono równania:

[Redacted content]

12.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonuje się porównania modelu opisywanego w analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach niniejszej analizy dla populacji wskazanej we wniosku (rozdział 16.2) nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej, która porównywałaby wedolizumab z komparatorami (infliksymabem lub adalimumabem) w analizowanej populacji chorych. Odnaleziono jednak jedną publikację *NICE 2015* [30], w której wykonano ocenę opłacalności stosowania WED w porównaniu ze standardową terapią oraz z infliksymabem i adalimumabem przy pomocy metaanalizy sieciowej w populacji, w której

wcześniej nie były stosowane inhibitory TNF-alfa. W publikacji oszacowano współczynnik ICUR, który dla porównania INF z WED wynosił 26 580 GBP/QALY (około 129 748 PLN/QALY, kurs na podstawie tabeli kursów średnich NBP [20]), zaś koszt inkrementalny 917 GBP (około 4 476 PLN) oraz inkrementalne QALY 0,034. W przypadku porównania wedolizumabu z adalimumabem ICUR wynosił 758 344 GBP/QALY (około 3 701 780 PLN/QALY), zaś koszt inkrementalny wynosił 3 497 GBP (około 17 070 PLN) oraz inkrementalne QALY 0,005. W publikacji tej wykonano również ocenę opłacalności stosowania WED w porównaniu ze standardową terapią w grupie chorych, u których wystąpiło niepowodzenie stosowania co najmniej jednego leku TNF (definiowanego jako niewystarczająca odpowiedź na leczenie, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leku) przy uwzględnieniu dożywotniego horyzontu czasowego. W publikacji oszacowano współczynnik ICUR dla WED w porównaniu ze standardową terapią obejmującą preparaty 5-ASA, immunosupresanty oraz steroidy. Wysokość ICUR kształtowała się na poziomie 21 620 GBP/QALY (105 506 PLN/QALY).

Wyniki obu przedstawionych analiz odbiegają od wyników niniejszej analizy, głównie ze względu na przyjętą technikę analityczną oraz znaczne różnice kosztowe świadczeń i inny koszt technologii. Ponadto, analiza została przeprowadzona z wykorzystaniem metaanalizy sieciowej, co dodatkowo wpływa na niższą wiarygodność prezentowanych wyników.

12.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi bądź wynikami badań.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Do wyników tych analiz odniesiono się w dyskusji (rozdział 15.).

13. Ograniczenia i założenia

Porównanie z leczeniem biologicznym (infliksymabem i adalimumabem)

Zgodnie z proponowanym projektem wnioskowanego *Programu lekowego* [12] leczenie chorego wedolizumabem będzie trwało maksymalnie 24 miesiące. Z uwagi na zakładany brak różnic w skuteczności rozpatrywanych technologii medycznych, po zakończeniu leczenia biologicznego, żadne inne koszty ewentualnego dalszego leczenia ChLC nie będą różniły chorych korzystających z ocenianych technologii medycznych. Z tego względu, w niniejszej analizie uwzględniono dwuletni horyzont czasowy. W analizie wrażliwości testowano krótszy, roczny horyzont czasowy.

W niniejszej analizie ekonomicznej w celu porównania opłacalności stosowania terapii WED względem komparatorów w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono dane kosztowe odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W analizie przyjęto następujące założenia związane z modelowaniem rozkładu chorych:

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Ponadto, w analizie ekonomicznej założono, że nie ma żadnych strat leku, co oznacza, że dawka refundowana jest równa dawce rzeczywiście przyjmowanej przez chorego. Jednym z wariantów analizy wrażliwości jest uwzględnienie perspektywy świadczeniodawcy – testowano w nim wpływ na wyniki analizy uwzględnienia straty infliksymabu wynikającej z różnicy pomiędzy dawką, którą rzeczywiście otrzymuje chory, a zawartością pełnych fiolek – ang. *wastage*. Wariant ten pozwalał na określenie rzeczywistych kosztów ponoszonych w związku z leczeniem chorych na ChLC infliksymabem (NFZ refunduje cenę rzeczywiście wykorzystanej części fiołki leku w terapii, świadczeniodawca ponosi koszt niewykorzystanej/utylizowanej części leku).

Ponieważ zestaw badań diagnostycznych wskazany w ramach obecnego *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna* [29] jest identyczny jak badania wykonywane w ramach wnioskowanego *Programu lekowego* [12] przyjęto, że koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia w przypadku leczenia wnioskowaną technologią będzie zgodny z wyceną w ramach istniejącego *Programu lekowego* [29].

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych

Dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości.

Porównanie z leczeniem standardowym

W niniejszej analizie ekonomicznej w celu porównania opłacalności stosowania terapii WED względem leczenia standardowego w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano model otrzymany od Zamawiającego [12] i zaadaptowano go do polskiej praktyki klinicznej. Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym, przy czym w wariancie podstawowym założono, że horyzont dożywności będzie odpowiadał okresowi ok. 63,9 lat. W analizie przyjęto

następujące założenia związane z modelowaniem rozkładu chorych pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowotnymi:

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

[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] Z powodu braku dostatecznych danych pozwalających na rzetelne uzasadnienie wyboru wartości początkowych oraz biorąc pod uwagę nieprzewidywalną dla analityka trajektorię pracy algorytmu, przyjęto wartości początkowe dla obu macierzy przejść na podstawie danych zaimplementowanych do modelu centralnego zwalidowanego przez NICE [23].

W ramach analizy założono także zwiększone ryzyko zgonu dla chorych przebywających w stanach: ŁAG, U/C i OPE w stosunku do chorych w stanie REM, dla których przyjęto ryzyko zgonu z populacji generalnej.

[REDACTED]

W analizie ekonomicznej założono, że płatnik publiczny jest zobligowany do refundacji wyłącznie dawki leku rzeczywiście przyjmowanej przez chorego, a koszt wszelkich

niewykorzystanych resztek produktu leczniczego znajdujących się we fiolkach ponosi szpital, w którym realizowana jest procedura podania leku. Rozważanie potencjalnego kosztu ponoszonego za niewykorzystaną zawartość fiolek wynika z faktu, że zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych podawanych w postaci wlewu leki te powinny być zużyte po otwarciu jak najszybciej lub w specjalnych warunkach w ściśle określonym czasie. Postanowiono jednak nie rozpatrywać scenariusza, w którym płatnik ponosiłby koszty niewykorzystanych resztek produktów leczniczych nawet w analizie wrażliwości. W ramach terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Entyvio® podaje się dawki leku wymagające zużycia dokładnie całej zawartości fiolek (300 mg). [REDACTED]

Ponieważ zestaw badań diagnostycznych wskazany w ramach obecnego *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna* [29] nie różni się w zasadniczych kwestiach od badań wykonywanych w ramach wnioskowanego *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna wedolizumabem* [12] przyjęto, że koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia w przypadku leczenia wnioskowaną technologią będzie zgodny z wyceną w ramach istniejącego *Programu lekowego* [29]. Ponadto, w przypadku chorych leczonych z wykorzystaniem wedolizumabu, część świadczeń przypisanych do stanów zdrowia może pokrywać się ze świadczeniami, które chorzy otrzymują w ramach monitorowania w *Programie lekowym*. Ponieważ nie zidentyfikowano wiarygodnej metody, która mogłaby oddzielić od siebie te dwie grupy kosztów w niniejszej analizie kalkulowano pełny koszt tych dodatkowych świadczeń również dla chorych aktywnie leczonych w *Programie lekowym* (koszty naliczane są zarówno w kosztach monitorowania w ramach PL oraz w kosztach stanów zdrowia). Założenie to jest konserwatywne.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych

Dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości.

14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W analizie ekonomicznej określono opłacalność stosowania terapii WED w leczeniu chorych na ChLC względem adalimumabu i infliksymabu, terapii które stanowią obecnie praktykę kliniczną. W tym celu wykorzystano model wykonany *de novo*. W modelu uwzględniono dane kosztowe odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia oraz uwzględniono wskazane komparatory. Z uwagi na fakt, że *Analiza kliniczna* nie wykazał różnic pomiędzy porównywanymi technologiami ani w skuteczności ani w profilu bezpieczeństwa zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów.

W analizie wykazano, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przeprowadzonej analizie porównującej wedolizumab z leczeniem standardowym wykazano, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Objęcie pozytywną decyzją refundacyjną leku wedolizumabu pozwoli na szerszy dostęp do leczenia biologicznego chorych na ChLC, jak również pozwoli na dostęp do leczenia chorym

z umiarkowaną postacią choroby. Podkreślić należy, że wedolizumab jest lekiem innowacyjnym, działającym selektywnie (w obrębie jelit). Selektywne działanie wedolizumabu potencjalnie umożliwia zapobieganie immunosupresji układowej, przez co uzyskany efekt terapeutyczny jest długotrwały.

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

Podsumowując, finansowanie wedolizumabu w sposób istotny wpłynie na obniżenie kosztów terapii chorych na ChLC, poprawi poziom opieki zdrowotnej świadczonej dla chorych oraz przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego i tym samym umożliwi specjalistom wybór terapii najkorzystniejszej dla określonego chorego.

15. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny przedstawiony w rozdziale 16.2. W przeglądzie nie odnaleziono żadnej publikacji, która pozwoliłaby na porównanie opłacalności wedolizumabu względem adalimumabu lub infliksymabu w populacji docelowej. W przeglądzie odnaleziono natomiast publikację National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [23], która stanowi weryfikację modelu porównującego opłacalność WED z adalimumabem i infliksymabem stosowanych w leczeniu ChLC w populacji TNF-naive (wyniki porównania przedstawiono w rozdziale 12.2.). W publikacji tej znajdują się również wyniki opłacalności WED z leczeniem standardowym w grupie chorych, u których wystąpiło niepowodzenie stosowania co najmniej jednego leku TNF (definiowanego jako niewystarczająca odpowiedź na leczenie, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leku) przy uwzględnieniu dożywotniego horyzontu czasowego. Wyniki publikacji *NICE 2015* odbiegają jednak znacznie od wyników niniejszej analizy z uwagi na uwzględnienie innej populacji chorych, innej techniki analitycznej oraz wykorzystanie metaanalizy sieciowej do wykonania porównania klinicznego. Występują również znaczne różnice w zakresie

modelowania, m.in. w publikacji *NICE 2015* horyzont czasowy był dożywotni (w niniejszej analizie 2-letni w przypadku porównania z leczeniem biologicznym), zaś maksymalny okres stosowania aktywnego leczenia biologicznego wynosił rok (w niniejszej analizie 2 lata).

W niniejszej analizie w przypadku porównania z leczeniem biologicznym przyjmowano założenia, zwłaszcza w zakresie czasu trwania terapii aktywnej. Należy jednak podkreślić, że wszystkie z nich są takie same zarówno w ramieniu wnioskowanej technologii jak i komparatorów (adalimumabu i infliksymabu). Pozwoliło to na przeprowadzenie wiarygodnego porównania dla wszystkich technologii przy założeniu braku istotnych różnic w skuteczności i profilu bezpieczeństwa.

Porównanie z leczeniem biologicznym (infliksymabem i adalimumabem)

Wykonano analizę progową, która wykazała, że **w perspektywie płatnika publicznego z** [REDAKTOWANE] koszt inkrementalny równy jest zero wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku jest niższa niż:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W przypadku **perspektywy płatnika publicznego** [REDAKTOWANE] analiza progowa wykazała, że koszt inkrementalny równy jest zero wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku jest niższa niż:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W przypadku **perspektywy wspólnej** [REDACTED] analiza progowa wykazała, że koszt inkrementalny równy jest zero wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku jest niższa niż:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku **perspektywy wspólnej** [REDACTED] analiza progowa wykazała, że koszt inkrementalny równy jest zero wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku jest niższa niż:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Porównanie z leczeniem standardowym

Wykonano analizę progową, która wykazała, że dla porównania WED z leczeniem standardowym w perspektywie płatnika publicznego ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Entyvio® jest niższa niż [REDACTED]. Dla porównania WED z leczeniem standardowym w perspektywie wspólnej ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Entyvio® jest niższa niż [REDACTED].

16. Załączniki

16.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna o ciężkim nasileniu;
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

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

16.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli

poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 66.

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

■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

Data ostatniego wyszukiwania: 11.05.2018

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

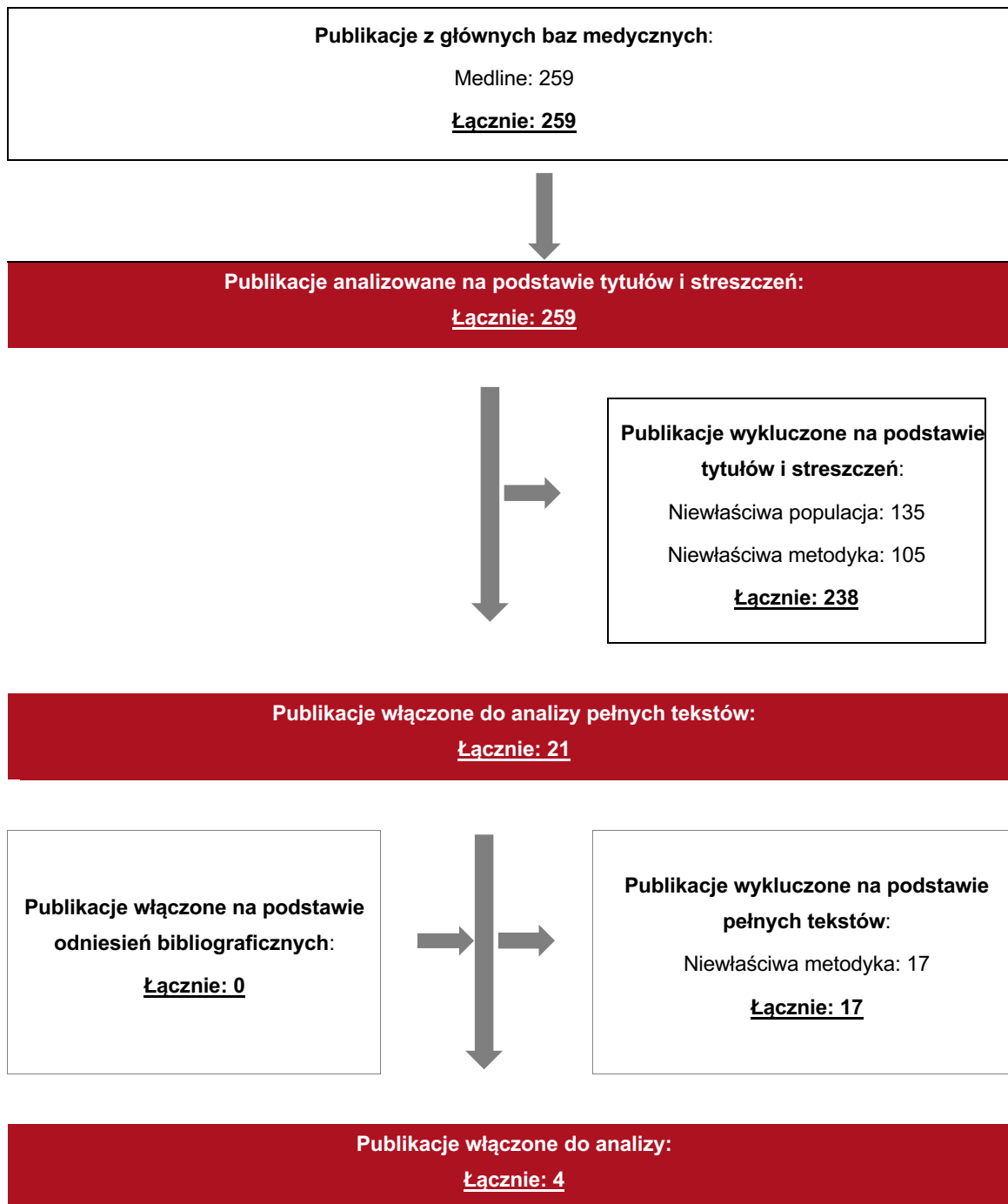
16.1.3. Selekcja badań

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

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

Rysunek 3.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



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

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 259 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 4 publikacji do oceny jakości życia chorych.

16.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 4 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Mozzi 2016* [21], *Petryszyn 2015* [27], *Stark 2010* [36], *Buxton 2007* [4]. Pozostałe publikacje nie zostały uwzględnione ze względu na niewłaściwą populację lub metodykę.

Głównym celem publikacji *Buxton 2007* było zbadanie zależności pomiędzy najbardziej powszechnymi kwestionariuszami wykorzystywanymi w chorobach zapalnych jelit: IBDQ (ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) oraz CDAI (ang. *Crohn's Disease Activity Index*), a wynikami użyteczności prezentowanych przy pomocy EQ-5D oraz SF-6D. Autorzy publikacji, na podstawie przeprowadzonego badania oszacowali algorytm, który pozwala uzyskać wartość jakości życia mierzonych kwestionariuszami EQ-5D oraz SF-6D dzięki mapowaniu wartości posiadanych dla kwestionariuszy IBDQ oraz CDAI. W tym celu zebrany został duży zbiór danych chorych, dla których znane były odpowiedzi badanych mierzone za pomocą wszystkich czterech kwestionariuszy. W publikacji zaprezentowane zostały wzory pozwalające na pozyskanie wartości odpowiadającej kwestionariuszom EQ-5D oraz SF-6D, posiadając wynik kwestionariusza IBDQ lub CDAI.

Badanie opisane w publikacji *Mozzi 2016*, przeprowadzone zostało wśród 552 osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna, jednak ostatecznie w analizie zostało uwzględnionych 500 z nich. Badanie było przeprowadzone we Włoszech od roku 2012 do roku 2013. Do badań włączono chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby, zaś średni wiek chorych to 41 lat. U większości (87%) choroba rozpoczęła się mniej niż 5 lat od momentu badania. Średnia (odchylenie standardowe) wyników EQ-5D dla Włoch, Wielkiej Brytanii i USA wyniosła odpowiednio: 0,81 (0,2), 0,69 (0,32) oraz 0,77 (0,22).

W publikacji *Petryszyn 2015* opisano jakość życia 169 pacjentów w wieku 18-61 lat (średni wiek chorych to 29,9 lat) z zapalną chorobą jelit, w tym 84 z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w Polsce. Średnia wartość jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D

wynosiła $0,829 \pm 0,162$ dla całej grupy chorych oraz z podziałem na grupy 0,821 w przypadku chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna i 0,839 w przypadku chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

W publikacji *Stark 2010* opisano jakość życia 502 chorych z zapalną chorobą jelit, w tym 270 dorosłych (średnia wieku 44 lata) osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna, we wszystkich stadiach choroby. Średnia (odchylenie standardowe) jakości życia przedstawiona za pomocą EQ-5D wynosiła 0,89 (0,13) dla choroby w remisji oraz 0,61 (0,29) dla choroby aktywnej (97 chorych).

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

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

16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu ciężkim, którzy nie reagują wystarczająco, przestali reagować na leczenie lub nie tolerują terapii standardowej i/lub inhibitorów czynnika martwicy nowotworu alfa;
- **interwencja:** Entyvio® (WED, wedolizumab);
- **komparatory:** adalimumam i infliksymab;
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

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

16.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 67.

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

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

Data ostatniego wyszukiwania: 11.05.2018

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

Tabela 68.

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

■	██████████	██████████
■	██████████	■
■	██████████	■

Data ostatniego wyszukiwania: 11.05.2018

Tabela 69.

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

■	██████████	██████████
■	██████████	■
■	██████████	■

Data ostatniego wyszukiwania: 11.05.2018

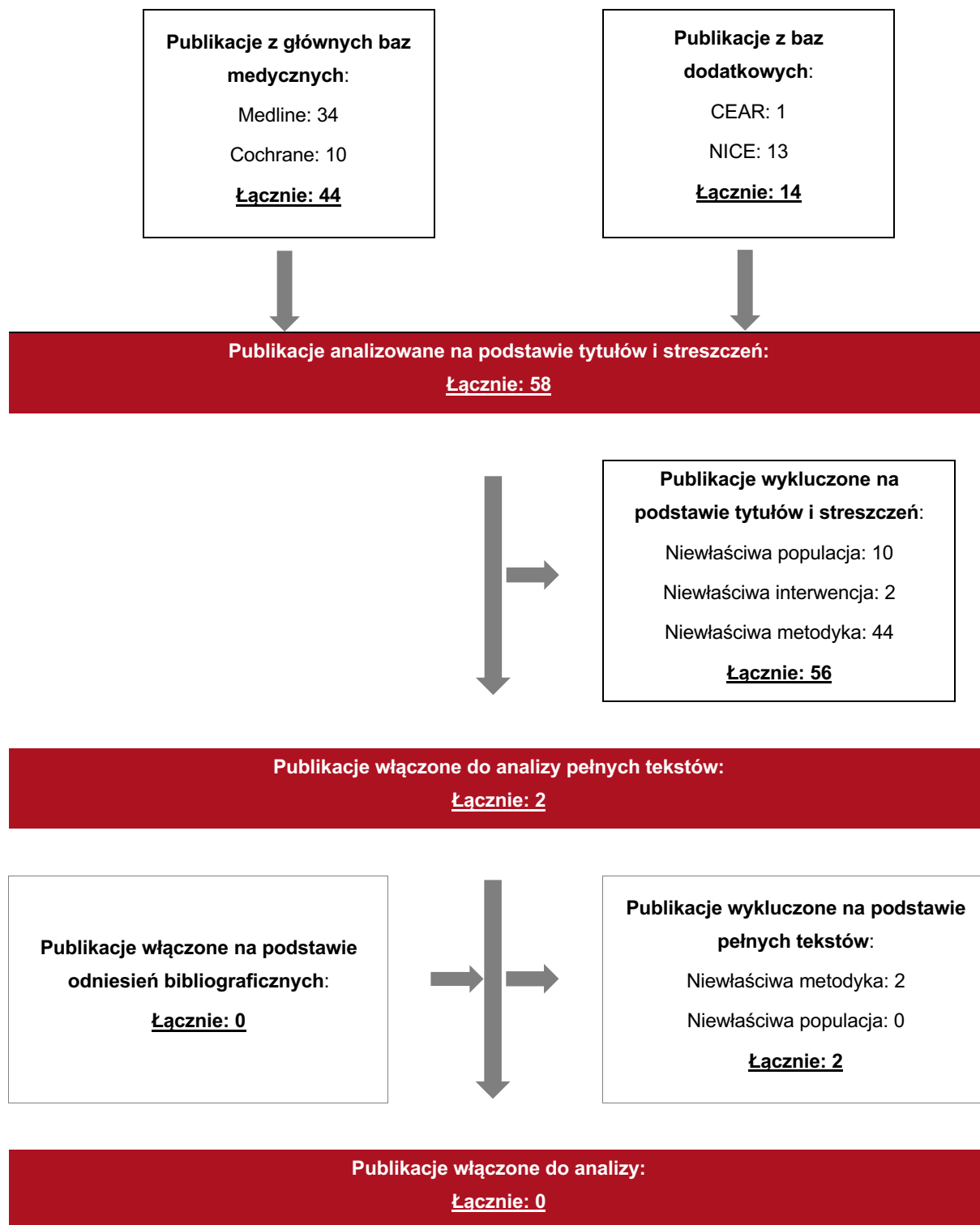
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji w stosunku do zdefiniowanych komparatorów.

16.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (AB, AZ). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (GB) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.2.1. Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 4.

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



16.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 58 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 34 publikacje;
- w bazie Cochrane odnaleziono 10 publikacji;
- w bazie CEAR odnaleziono 1 publikację;
- w bazie NICE odnaleziono 13 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

16.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

W przeglądzie systematycznym nie włączono żadnej analizy ekonomicznej.

16.3. Uzasadnienie refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień składania wniosku refundacyjnego [27] ustalono, że lek Entyvio® jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1176.0. *Wedolizumab*. W związku z powyższym przyjęto, że w przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Entyvio® pozostanie on refundowany w ramach istniejącej już grupy limitowej 1176.0.

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Entyvio® nie można zakwalifikować do żadnej innej istniejącej grupy limitowej [27]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych

samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

16.4. Dane wykorzystane w szacowaniu kosztu leczenia standardowego

Tabela 70.

Leki stosowane u chorych w analizowanym wskazaniu w ramach leczenia standardowego

Nazwa postać i dawka leku	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)
Mesalazinum					
Asamax 250, tabl. dojel., 250 mg	5909991084011	39,96	41,96	49,53	40,18
Asamax 500, tabl. dojel., 500 mg	5909991084110	64,80	68,04	79,30	79,30
Pentasa, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 1 g	5909990855315	133,98	140,68	151,94	80,36
Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1 g	5909990974375	159,18	167,14	179,70	96,43
Pentasa, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 2 g	5909990974184	318,35	334,27	350,83	192,86
Pentasa, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 4 g	5909991273989	318,33	334,25	350,81	192,86
Pentasa, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	5909990662111	132,65	139,28	150,54	80,36
Salofalk 500, tabl. dojel., 500 mg	5909990400119	42,12	44,23	51,80	40,18
Sulfasalzinum					
Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	5909990864423	45,36	47,63	57,20	57,20
Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	5909990864416	24,41	25,63	31,93	30,14
Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	5909990283323	48,28	50,69	60,27	60,27
Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	5909990283316	24,25	25,46	31,76	30,14

Nazwa postać i dawka leku	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)
Sulfasalazin Krka, tabl. powł., 500 mg	5909990283217	22,68	23,81	30,11	30,11
Azathioprinum					
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	5909990232826	13,61	14,29	18,57	17,46
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	5909990232819	22,03	23,13	29,10	29,10
Imuran, tabl. powł., 50 mg	5909990277810	50,11	52,62	61,75	58,20
Mercaptopurinum					
Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	5909990186112	21,06	22,11	27,93	27,93
Methotrexatum					
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	5909990453924	32,36	33,98	41,44	38,65
Methotrexat-Ebewe, tabl., 2.5 mg	5909990453726	8,09	8,49	11,47	9,66
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	5909990453825	16,18	16,99	21,80	19,33
Budesonidum					
Entocort, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 3 mg	5909990430314	246,24	258,55	277,51	277,51
Prednisolonum					
Encortolon, tabl., 5 mg	5909990170715	9,72	10,21	13,75	13,75

16.5. Liczba zgonów w przedziałach wiekowych (GUS 2016)

Przedział wiekowy (lata)	Liczba zgonów	
	Mężczyźni	Kobiety
0-4	520	411
5-9	51	37
10-14	67	41
15-19	237	95
20-24	438	108

Przedział wiekowy (lata)	Liczba zgonów	
	Mężczyźni	Kobiety
25-29	504	133
30-34	659	192
35-39	932	303
40-44	1 461	516
45-49	2 379	894
50-54	3 738	1 496
55-59	5 610	2 425
60-64	7 802	3 715
65-69	9 858	5 346
70-74	11 700	7 428
75-79	13 639	11 054
80-84	14 613	16 582
85-100	25 088	47 207

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

Tabela 71.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 16.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 10.
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 16.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:    	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	[REDACTED]	
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

17. Spis tabel

Tabela 1. Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie w 14. oraz 52. tygodniu leczenia – dane z badań <i>GEMINI II</i> (<i>Sands 2017</i> oraz <i>Sandborn 2013</i>), <i>CHARM</i> (<i>Colombel 2007</i>) <i>Watanabe 2012</i>	25
Tabela 2. Prawdopodobieństwo remisji oraz odpowiedzi na leczenie po dawce indukcyjnej – dane z metaanalizy badań <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i> (<i>Sands 2017</i>)	32
Tabela 3. Wektory prawdopodobieństw przejść do poszczególnych stanów modelu w fazie indukcji	33
Tabela 4. Odsetki chorych utrzymujących odpowiedź kliniczną oraz uzyskujących remisję po 52 tygodniach badania <i>GEMINI II</i> – w populacji chorych z odpowiedzią na leczenie indukcyjne (<i>Sandborn 2013</i>)	34
Tabela 5. Odsetki chorych znajdujących się w stanach REM i ŁAG po roku leczenia WED oraz po roku leczenia standardowego	34
Tabela 6. Prawdopodobieństwa przejść wyznaczone przez algorytm optymalizacyjny – ramię WED	36
Tabela 7. Prawdopodobieństwa przejść wyznaczone przez algorytm optymalizacyjny – ramię leczenia standardowego	37
Tabela 8. Macierz przejść między stanami w ramieniu WED w fazie leczenia podtrzymującego	37
Tabela 9. Macierz przejść między stanami w ramieniu leczenia standardowego w fazie leczenia podtrzymującego	38
Tabela 10. Wartość użyteczności w zależności od sposobu leczenia chorego	41
Tabela 11. Wartości użyteczności przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu .	42
Tabela 12. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	44

Tabela 13. Dawkowanie wedolizumabu w leczeniu ChLC.....	44
Tabela 14. Liczba fiolek INF (na infuzję) w zależności od masy ciała chorego	45
Tabela 15. Charakterystyka kosztowa preparatu Entyvio® uwzględniona w analizie ██████████ ██████████	46
Tabela 16. Charakterystyka kosztowa preparatu Entyvio® uwzględniona w analizie ██████████ ██	46
Tabela 17. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających infliksymab wyznaczona na podstawie danych DGL (styczeń 2018)	47
Tabela 18. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających infliksymab wyznaczona na podstawie danych DGL (styczeń 2018) oraz aktualnego <i>Obwieszczenia MZ</i>	47
Tabela 19. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających adalimumab wyznaczona na podstawie danych DGL (styczeń 2018) oraz aktualnego <i>Obwieszczenia MZ</i>	48
Tabela 20. Oszacowanie odsetka chorych, dawkowania oraz kosztu preparatów wchodzących w skład leczenia standardowego w trakcie aktywnego leczenia biologicznego.....	50
Tabela 21. Oszacowanie odsetka chorych, dawkowania oraz kosztu preparatów wchodzących w skład leczenia standardowego po aktywnym leczeniu biologicznym	50
Tabela 22. Koszt leczenia standardowego w 2-tygodniowym cyklu analizy ekonomicznej z podziałem na perspektywę oraz aktywne leczenie biologiczne bądź jego brak	51
Tabela 23. Oszacowanie odsetka chorych, dawkowania oraz kosztu preparatów wchodzących w skład leczenia standardowego w stanie remisji (CDAI<150)	51




Tabela 24. Oszacowanie odsetka chorych, dawkowania oraz kosztu preparatów wchodzących w skład leczenia standardowego w stanie aktywności łagodnej (CDAI od 150 do 220)	52
Tabela 25. Oszacowanie odsetka chorych, dawkowania oraz kosztu preparatów wchodzących w skład leczenia standardowego w stanie aktywności od umiarkowanej do ciężkiej (CDAI od 220 do 600)	52
Tabela 26. Koszt leczenia standardowego w ramieniu WED oraz komparatora w 8-tygodniowym cyklu z podziałem na stopnie aktywności choroby.....	52
Tabela 27. Roczna częstotliwość stosowania świadczeń w poszczególnych stanach zdrowia w okresach nasilenia objawów ChLC	53
Tabela 28. Koszt pojedynczych świadczeń stosowanych w ChLC u chorych	55
Tabela 29. Koszt świadczeń w zależności od stanu zdrowia w przeliczeniu na cykl leczenia podtrzymującego oraz łączny koszt stanów zdrowia	56
Tabela 30. Koszt hospitalizacji w grupach JGP, w ramach których mogą odbywać się operacje specyficzne dla ChLC	58
Tabela 31. Średni koszt zabiegów operacyjnych stosowanych w ChLC	58
Tabela 32. Koszt leczenia infekcji pooperacyjnych za pomocą antybiotykoterapii w chorych z ChLC (PLN).....	60
Tabela 33. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia.....	60
Tabela 34. Całkowite koszty wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów i koszt inkrementalny – perspektywa płatnika publicznego 	64
Tabela 35. Całkowite koszty wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów i koszt inkrementalny – perspektywa płatnika publicznego 	65
Tabela 36. Całkowite koszty wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów i koszt inkrementalny – perspektywa wspólna 	65

Tabela 37. Całkowite koszty wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów i koszt inkrementalny – perspektywa wspólna [REDACTED].....	66
Tabela 38. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora i cen progowych leku – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	67
Tabela 39. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora i cen progowych leku – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	67
Tabela 40. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora i cen progowych leku – perspektywa wspólna [REDACTED].....	68
Tabela 41. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora i cen progowych leku – perspektywa wspólna [REDACTED].....	69
Tabela 42 Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie NFZ (PLN) [REDACTED].....	70
Tabela 43 Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie NFZ (PLN) [REDACTED].....	70
Tabela 44 Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie wspólnej (PLN) [REDACTED].....	70
Tabela 45 Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie wspólnej (PLN) [REDACTED].....	71
Tabela 46 Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie NFZ [REDACTED].....	71
Tabela 47 Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie NFZ [REDACTED].....	72
Tabela 48 Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie wspólnej [REDACTED].....	72
Tabela 49 Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie wspólnej [REDACTED].....	72
Tabela 50. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	73

Tabela 51. Wyniki analizy wrażliwości - perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	75
Tabela 52. Koszty inkrementalne oraz ceny progowe - perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	77
Tabela 53. Wyniki analizy wrażliwości - perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	79
Tabela 54. Koszty inkrementalne oraz ceny progowe - perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	81
Tabela 55. Wyniki analizy wrażliwości - perspektywa wspólna [REDACTED].....	83
Tabela 56. Koszty inkrementalne oraz ceny progowe - perspektywa wspólna [REDACTED].....	85
Tabela 57. Wyniki analizy wrażliwości - perspektywa wspólna [REDACTED].....	87
Tabela 58. Koszty inkrementalne oraz ceny progowe - perspektywa wspólna [REDACTED].....	89
Tabela 59. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	91
Tabela 60. Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych - perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	97
Tabela 61. Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych - perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	104
Tabela 62. Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych - perspektywa wspólna [REDACTED]	112
Tabela 63. Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych - perspektywa wspólna [REDACTED] [REDACTED].....	119
Tabela 64. Wyniki walidacji wewnętrznej w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED] [REDACTED].....	128
Tabela 65. Wyniki walidacji wewnętrznej w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED] [REDACTED].....	129

Tabela 66. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz do oceny jakości życia	141
Tabela 67. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	145
Tabela 68. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	146
Tabela 69. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	146
Tabela 70. Leki stosowane u chorych w analizowanym wskazaniu w ramach leczenia standardowego	149
Tabela 71. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	151

18. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura drzewa decyzyjnego	27
Rysunek 2. Struktura modelu Markowa uwzględnionego w analizie ekonomicznej	28
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	142
Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	147

19. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
2. Analiza weryfikacyjna AOTM: Nr: AOTM-DS-4351-3/2013 „Leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”
3. Bodger K., Kikuchi T., Hughes D., *Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data*, *Aliment Pharmacol Ther.*, 2009, 30(3)
4. Buxton M., Lacey L., Feagan B. i in., *Mapping from Disease-Specific Measures to Utility: An Analysis of the Relationships between the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire and Crohn's Disease Activity Index in Crohn's Disease and Measures of Utility*, *Value in Health* 2007, Vol. 10, No. 3
5. Cennik usług <http://cmlodzianin.pl/cennik.html> (data dostępu: 12.01.2018r.)
6. Cennik usług <https://cm.enel.pl/centrum-medyczne/uslugi-medyczne/diagnostyka-laboratoryjna/> (data dostępu: 12.01.2018r.)
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ceroxim
http://leki.urpl.gov.pl/files/Ceroxim_tabl_dwiedawki.pdf (data dostępu: 18.11.2018r.)
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji,
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128514/anx_128514_pl.pdf (data dostępu: 12.04.2018r.)
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®,
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf (data dostępu: 15.05.2018r.)
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®,
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007100932109/anx_32109_pl.pdf (data dostępu: 12.05.2018r.)
11. Colombel J. F., Sandborn W. J., Rutgeerts P. i in., *Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial*, *Gastroenterology* 2007, 132: 52-65

12. Dane dostarczone przez Zamawiającego
13. Frolkis A., Dykeman J., Negrón M. i in., *Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies*, *Gastroenterology* 2013, Vol. 145, No. 5
14. Główny Urząd Statystyczny, *Trwanie życia w 2016 r.*
15. ██████████ i in., *Entyvio[®] (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna – Analiza kliniczna*, MAHTA 2018
16. ██████████ i in., *Entyvio[®] (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna – Analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA 2018
17. Hanauer S. B., Feagan B. G., Lichtenstein G. R. i in., *Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial*, *Lancet* 2002, 359: 1541-49
18. Hryniewicz W., Kulig J. i in., *Stosowanie antybiotyków w wybranych zakażeniach skóry i tkanek miękkich*, <http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/rekomendacje-stosowanie-ant-w-wybranych-zak-skory.pdf> (data dostępu: 20.01.2018)
19. Lichtenstein G., Feagan B., Cohen R., i in., *Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT Registry*, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006; 4:621-630
20. Kursy średnie walut obcych, <http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html> (data dostępu 15.01.2018)
21. Mozzi A., Meregaglia M., Lazzaro C. i in., *A comparison of EuroQol 5-Dimension health-related utilities using Italian, UK, and US preference weights in a patient sample*, *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2016:8
22. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Guide to the Methods of Technology Appraisals*. 2008
23. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy*, 2015.
24. NFZ, *Komunikaty DGL - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń 2017 – sierpień 2018)*, <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> (data dostępu: 17.11.2018 r.)

-
25. NFZ, Komunikat DGL: Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń 2018), <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7138.html> (data dostępu: 08.05.2018)
 26. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016
 27. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2018 r., [https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-kwietnia-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2018_\(data_dostepu_16.05.2018_r.\)](https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-kwietnia-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2018_(data_dostepu_16.05.2018_r.))
 28. Petryszyn P., Zachariasz A., Ekk-Cierniakowski P. i in., *Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease in Poland (Application of the Eq-5d and self-assessment of health state)*, Value in health 2015, 18
 29. Program lekowy B.32. Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna <http://onkologia-online.pl/upload/obwieszczenie/2015.10.28/b/b.32.pdf> (data dostępu: 12.01.2018 r.)
 30. Rafia R., Scope A., Harman S. i in., *Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy: An Evidence Review Group perspective of a NICE Single Technology Appraisal*, Pharmacoeconomics 2016
 31. 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
 32. Sandborn W., Feagan B., Rutgeerts P. i in., *Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease*, The new england journal of medicine 2013, Vol. 369 No. 8
 33. Sands B., Feagan B., Rutgeerts P. i in., *Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed*, Gastroenterology 2014, 147:618–627
-

-
34. Sands B. E., Sandborn W. J., Van Assche G. i in., *Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease in Patients Naive to or Who Have Failed Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy*, *Inflamm Bowel Dis.* 2017, 23 (1): 97-106
 35. *Sprawozdania okresowe z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV okres lat 2013-2017*
 36. Stark R. G., Reitmeir P., Leidl R. i in., *Validity, Reliability, and Responsiveness of the EQ-5D in Inflammatory Bowel Disease in Germany*, *Inflamm Bowel Dis* 2010, Vol. 16, No. 1
 37. Strona internetowa <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx> (data dostępu: 10.01.2018 r.)
 38. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 39. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 40. 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.)
 41. Watanabe M., Hibi T., Lomax K. G. i in., *Adalimumab for the induction and maintenance of clinical remission in Japanese patients with Crohn's disease*, *Journal of Crohn's and Colitis* 2012, 6: 160-173
 42. Zarządzenie nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
 43. Zarządzenie Nr 25/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
 44. Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
-