



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
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, 29.11.2018 r.

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 wpływu na system ochrony zdrowia 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.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Zdefiniowanie populacji; ◦ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ◦ Opracowanie możliwych scenariuszy; ◦ Opracowanie możliwych scenariuszy; ◦ Ocena kosztów; ◦ Wnioski końcowe.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Aspekty etyczne i społeczne; ◦ Ocena kosztów.

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	5
Streszczenie	6
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia	13
2. Analiza wpływu na budżet.....	13
2.1. Metodyka analizy	13
2.2. Horyzont czasowy	14
2.3. Perspektywa.....	15
2.4. Populacja	15
2.4.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.....	15
2.4.2. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	16
2.4.3. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją....	17
2.4.4. Populacja docelowa oraz populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	17
2.4.5. Podsumowanie oszacowania wielkości populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach	26
2.5. Scenariusze porównywane	28
2.6. Analiza kosztów	29
2.6.1. Koszt leków.....	31
2.6.2. Koszt leczenia standardowego	35
2.6.3. Całkowity koszt różniący.....	36
2.7. Podsumowanie danych wejściowych	40
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy	40
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	40
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe	41
3. Metodyka analizy wrażliwości	54

4. Analiza wrażliwości	59
5. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	88
6. Aspekty etyczne i społeczne	88
7. Założenia i ograniczenia.....	90
8. Podsumowanie i wnioski końcowe	91
9. Załączniki.....	92
9.1. Uzasadnienie refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.....	92
9.2. Prognoza liczebności chorych na ChLC leczonych w ramach programu lekowego ..	93
9.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	94
9.4. Liczba opakowań technologii wnioskowanej.....	96
10. Spis tabel	98
11. Spis rysunków.....	101
12. Bibliografia	102

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADA	Adalimumab
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CDAI	ang. <i>Crohn's Disease Activity Index</i> – klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
ChLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
INF	Inflixymab
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PL	program lekowy
■	■
TNF-alfa	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – inhibitor czynnika martwicy nowotworu alfa
WED	Wedolizumab
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w Polsce leku Entyvio® (WED, wedolizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik w skali CDAI¹ >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*).

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

METODYKA

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał z okresu obejmującego lata 2013-2017, analizy weryfikacyjnej dla leku Remsima® [4], prezentacji Ouyang [18] oraz danych dostarczonych przez Zamawiającego [9].

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której WED nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w rozpatrywanym wskazaniu. W scenariuszu tym chorzy z ciężką postacią ChLC stosują leczenie przy pomocy leków refundowanych obecnie w *Programie lekowym* tj. adalimumabu (ADA), gdzie maksymalny czas leczenia to 12 miesięcy lub infliksymabu (INF), gdzie maksymalny czas leczenia to 24 miesiące. W przypadku chorych z umiarkowaną postacią ChLC chorzy otrzymują wyłącznie leczenie standardowe. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której WED stosowany w leczeniu ChLC będzie finansowany ze środków publicznych, przejmując udziały rynkowe od ADA, INF i leczenia standardowego. Finalnie wyznaczono inkrementalne wydatki płatnika publicznego,

¹ ang. Crohn's Disease Activity Index – klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna

czyli różnicę pomiędzy scenariuszem prognozowanym (nowym) a scenariuszem istniejącym. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny. Ze względu na fakt, że populacja docelowa obejmuje dwie subpopulacje: populację dorosłych z ciężką postacią ChLC (wynik w skali CDAI >300 punktów) oraz populację dorosłych z umiarkowaną postacią ChLC (wynik w skali CDAI od 220 do 300 punktów) w dalszej części analizy wpływu na system ochrony zdrowia część opisów będzie różniła się w zależności od populacji.

Populacja chorych z ciężką postacią choroby (wynik w skali CDAI >300 punktów)

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

- 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.

Populacja chorych z umiarkowaną postacią choroby (wynik w skali CDAI od 220 do 300 punktów)

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

- 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.

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w *Programie lekowym (Program lekowy: leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna wedolizumabem (ChLC) (ICD-10 K50))* i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Cenę jednostkową za opakowanie leku Entyvio® 300 mg proszek do sporządzania roztworu przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od

Wnioskodawcy. [REDACTED]

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę NFZ i pacjenta). Przyjęto dwuletni horyzont czasowy, obejmujący okres od początku stycznia 2019 do końca grudnia 2020 roku.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości zakładającą zmienność najbardziej istotnych parametrów populacyjnych oraz kosztowych. Jednym z wariantów analizy wrażliwości jest uwzględnienie perspektywy świadczeniodawcy – testowano w nim wpływ na wyniki analizy uwzględnienia straty infliksymabu wynikającego 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 infliksymabem chorych na ChLC (Świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom. Niewykorzystana część leku nie podlega rozliczeniu).

WYNIKI

Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej (łącznie z postacią umiarkowaną lub ciężką) rozpoczynających leczenie w pierwszym roku refundacji wynosi w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych WED, nastąpi [Redacted text block]

Populacja chorych z ciężką postacią choroby (wynik w skali CDAI >300 punktów)

[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]

Populacja chorych z umiarkowaną postacią choroby (wynik w skali CDAI od 220 do 300 punktów)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu leku Entyvio® (wedolizumab) do finansowania ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. 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).

Obecnie standardem postępowania w przypadku chorych z umiarkowaną postacią ChLC standardem jest stosowanie leczenia standardowego. W leczeniu ChLC po niepowodzeniu leczenia standardowego jest podawanie inhibitorów TNF-alfa, refundowanych w ramach *Programu lekowego*. Obecnie refundowanymi i stosowanymi w praktyce klinicznej inhibitorami TNF-alfa są infliksymab i adalimumab.

Objęcie pozytywną decyzją refundacyjną leku wedolizumabu pozwoli na szerszy dostęp do leczenia biologicznego chorych na ChLC oraz umożliwi aktywne leczenie podgrupy chorych,

którzy do tej pory byli jej pozbawieni (umiarkowana postać 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.

W wyniku podjęcia decyzji refundacyjnej zostanie utworzony nowy standard leczenia chorych z ChLC w Polsce. W kolejnych dwóch latach refundacji WED, odpowiednio [REDACTED] chorych rocznie będzie mogło skorzystać z terapii innowacyjnym lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej i korzystnym profilu bezpieczeństwa.

Decyzja o finansowaniu ze środków publicznych technologii wnioskowanej spowoduje

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

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

[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 analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku *Entyvio*® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) 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, ang. *tumor necrosis factor alpha*) w ramach *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)*.

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2016, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń i wartości poszczególnych parametrów.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie odnalezionych źródeł danych: zapisy *Programu lekowego* [9], dane z okresowych sprawozdań NFZ [24], analiza weryfikacyjna dla leku *Remsima*® [4], prezentacja Ouyang [18] oraz dane dostarczone przez Zamawiającego [9].
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od stycznia 2019 roku.
3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.

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

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) [21], horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.*

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od początku stycznia 2019 do końca grudnia 2020 roku. W przypadku programów lekowych, gdzie występują ściśle określone reguły kwalifikacji do leczenia chorych, stabilizacji należy oczekiwać we względnie

krótkim okresie. W związku z powyższym zasadnym jest założenie, że równowaga powinna zostać ustalona w ciągu 2 lat. Wskazany horyzont czasowy jest ponadto wystarczający do wskazania trendu w zakresie chorobowości i wydatków przeznaczanych na leczenie chorych na ChLC.

2.3.Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [21] analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) [25]). Dodatkowo przedstawiono wyniki z perspektywy wspólnej (przedstawiającej wydatki chorego i płatnika publicznego). Ponadto, w ramach analizy wrażliwości testowano również perspektywę świadczeniodawcy (uwzględnienie, że świadczeniodawca ponosi koszty niewykorzystania pełnych fiolek infliksymabu w terapii chorego – ang. *wastage*).

2.4.Populacja

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

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

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Entyvio*® [5], preparat ten może być stosowany w leczeniu:

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

Zgodnie z aktualnym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia* [18] lek *Entyvio*® jest refundowany od 1 maja 2018 r. w programie lekowym B55: *Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*.

Zgodnie z Białą Księgą gastroenterologii [11] opublikowaną w styczniu 2017 roku liczba chorych na WZJG szacowana jest na 35-40 tys., zaś z ChLC 10-15 tys. Zdecydowana większość, tj. około 80-90% rzutów choroby ma nasilenie łagodne do umiarkowanego, natomiast około 46% rzutów choroby jest klasyfikowana jako umiarkowane do ciężkich [11]. Na tej podstawie oszacowano wielkość populacji chorych z nasileniem umiarkowanym lub ciężkim WZJG oraz ChLC w Polsce. Wynosi ona około 23 000 chorych (zakres od 20 700 do 25 300). Podkreślić należy, że taki sposób oszacowania wskazuje wyłącznie ciężkość choroby, jednak nie uwzględnia odsetka chorych, którzy nie reagują na leczenie konwencjonalne lub inhibitorami TNF-alfa.

Tabela 1.
Oszacowanie liczebności chorych na WZJG i ChLC z nasileniem umiarkowanym lub ciężkim w Polsce na podstawie Białej Księgi gastroenterologii

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

2.4.2. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Obecnie WED jest w Polsce refundowany w leczeniu chorych na WZJG. Z uwagi na fakt, że *Program lekowy* został uruchomiony dopiero w maju 2018

[REDACTED]

[REDACTED]

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

W przypadku braku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji terapii WED, lek *Entyvio*® nie będzie stosowany w rozważanej populacji docelowej, będzie natomiast stosowany w populacji chorych na WZJG. Prawdopodobną liczebność populacji chorych na WZJG leczoną WED przedstawiono w analizie weryfikacyjnej AOTMiT [3]. Zgodnie z szacunkami Wnioskodawcy przedstawionymi w przytaczanym dokumencie, z terapii WED będzie korzystało od 538 do 704 chorych rocznie.

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

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dotyczy dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) 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, ang. *tumor necrosis factor alpha*). Tak określona populacja obejmuje w warunkach polskich chorych z ciężką postacią choroby, którzy obecnie mogą być leczeni w ramach aktualnego *Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)* oraz chorych z umiarkowaną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna. Z tego też względu, oszacowanie populacji docelowej podzielone zostało na dwie subpopulacje: populację chorych z ciężką postacią choroby (wynik w skali CDAI >300 punktów) oraz populację chorych z umiarkowaną postacią choroby (wynik w skali CDAI od 220 do 300 punktów). Do oszacowania populacji chorych, w której wnioskowana technologia będzie stosowana wykorzystano dane z okresowych sprawozdań NFZ [24], analizy weryfikacyjnej dla leku Remsima® [4], prezentacji Ouyang [18] oraz danych dostarczonych przez Zamawiającego [9].

Populacja chorych z ciężką postacią choroby (wynik w skali CDAI >300 punktów)

Biorąc pod uwagę zapisy ChPL dla leku *Entyvio*® przyjęto, że najbardziej wiarygodne oszacowanie populacji chorych z ciężką postacią ChLC jest możliwe do uzyskania na

podstawie szacunku liczebności chorych leczonych w obecnym programie lekowym dla choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC). Szczegóły dotyczące przeprowadzonej prognozy liczebności chorych na ChLC leczonych w ramach programu lekowego zawarte zostały w rozdziale 9.2. Uwzględniając horyzont czasowy obejmujący okres od stycznia 2019 roku do grudnia 2020 roku, oszacowano liczebność chorych leczonych w PL w kolejnych latach analizy – zostały one zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Oszacowanie liczebności populacji chorych z ciężką postacią choroby – scenariusz podstawowy

Rok	Liczba chorych		
	Minimalny	prawdopodobny	maksymalny
I rok analizy	■	■	■
II rok analizy	■	■	■

Populacja chorych z umiarkowaną postacią choroby (wynik w skali CDAI od 220 do 300 punktów)

Wariant prawdopodobny oszacowania populacji

Na podstawie analizy weryfikacyjnej dla leku Remsima® [4] możliwe jest wskazanie liczby dorosłych chorych z rozpoznaniem ICD-10 K50 oraz liczby dorosłych chorych leczonych w ramach programu lekowego w latach 2013-2017 (nie uwzględniono danych z roku 2012, gdyż był to moment zmiany programów terapeutycznych na lekowe, w związku z tym istnieje ryzyko występowania niespójności w danych ze sprawozdań oraz danych z 2018 roku, gdyż dostępne były dane wyłącznie z okresu styczeń-czerwiec). Dane te zostały zaprezentowane w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 K50 oraz liczba chorych leczonych w ramach programu lekowego B.32 w latach 2012-2018

Rok	Liczba dorosłych chorych z rozpoznaniem ICD-10 K50	Liczba dorosłych chorych z rozpoznaniem ICD-10 K50 leczonych w ramach obecnego PL B.32 (postać ciężka)
2013	18 133	758
2014	19 197	968
2015	19 680	1 099

Rok	Liczba dorosłych chorych z rozpoznaniem ICD-10 K50	Liczba dorosłych chorych z rozpoznaniem ICD-10 K50 leczonych w ramach obecnego PL B.32 (postać ciężka)
2016	20 304	1 177
2017	20 814	1 298

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

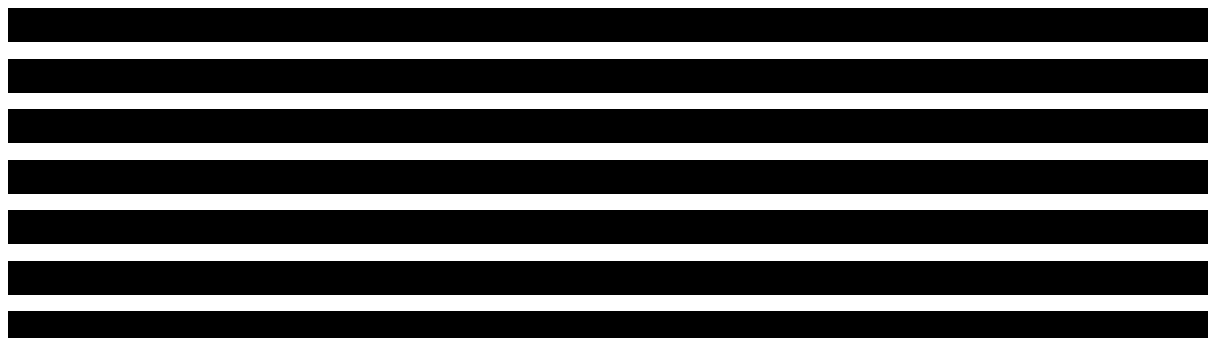
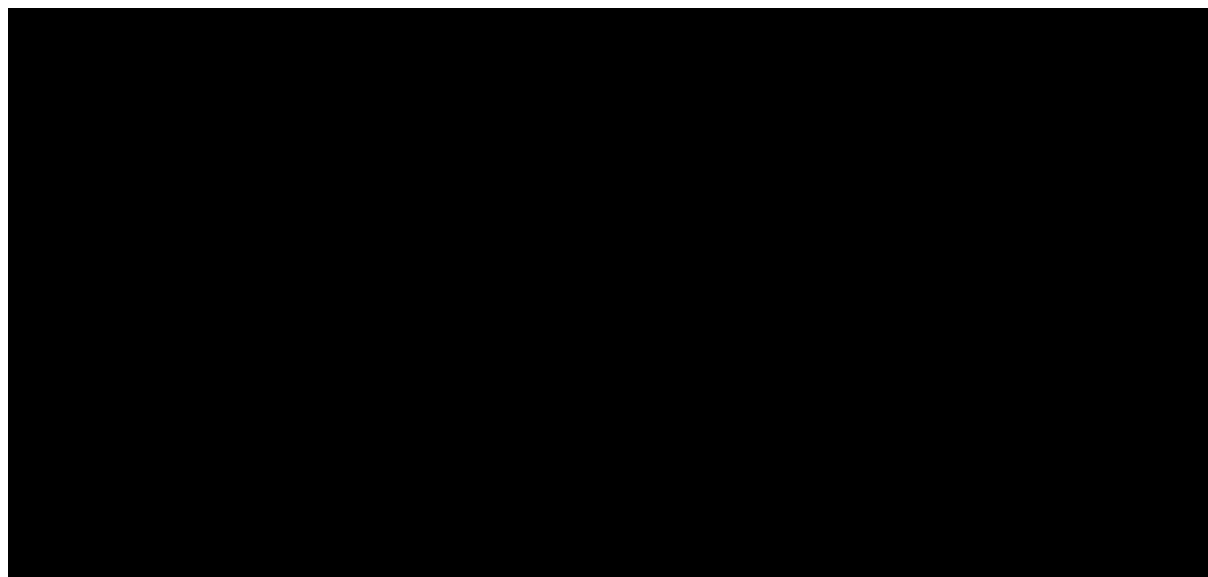
Tabela 4.
Szacunkowa liczba dorosłych chorych z rozpoznaniem ICD-10 K50 z podziałem na postać choroby (zgodnie z danymi literaturowymi) – prawdopodobny wariant oszacowania

[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]

Na podstawie danych dotyczących liczby chorych na ChLC z postacią umiarkowaną z danych literaturowych przeprowadzono prognozę liczby chorych w latach 2018-2020.

Rysunek 1.
Liczba chorych na ChLC z umiarkowaną postacią choroby



Wartości te przyjęto w niniejszej analizie jako prawdopodobny wariant oszacowania liczebności populacji z umiarkowaną postacią ChLC. Zostały one zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Oszacowanie liczebności populacji chorych z umiarkowaną postacią choroby – wariant prawdopodobny

Rok	Liczba chorych w wariacie prawdopodobnym
I rok analizy	█
II rok analizy	█

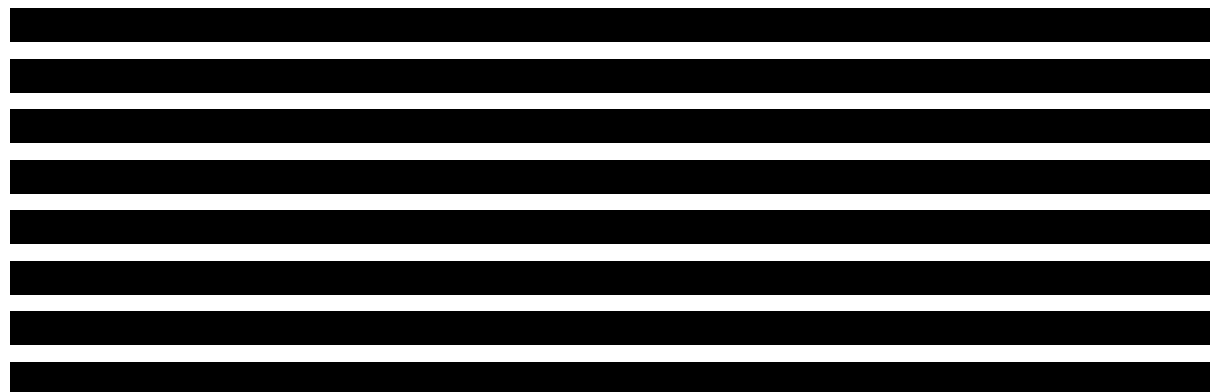
Wariant minimalny oszacowania populacji

W minimalnym wariacie szacowania populacji chorych z postacią umiarkowaną ChLC, wykorzystano dane dotyczące liczby dorosłych chorych z rozpoznaniem ICD-10 K50 z analizy

weryfikacyjnej dla leku Remsima® oraz uwzględniono na podstawie prezentacji Ouyang, że odsetek chorych na ChLC z umiarkowaną lub ciężką postacią wynosi 83,9% (50,5% chorych z postacią umiarkowaną i 33,4% chorych z postacią ciężką). Na tej podstawie możliwe było oszacowanie liczby dorosłych chorych z rozpoznaniem ICD-10 K50 z postacią umiarkowaną lub ciężką ChLC (przemnażając liczbę dorosłych chorych w każdym roku przez 83,9%).

Tabela 6.
Liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 K50 oraz szacunkowa liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 K50 z postacią umiarkowaną lub ciężką

Rok	Liczba dorosłych chorych z rozpoznaniem ICD-10 K50	Szacunkowa liczba dorosłych chorych z rozpoznaniem ICD-10 K50 z postacią umiarkowaną lub ciężką choroby
2013	18 133	15 214
2014	19 197	16 106
2015	19 680	16 512
2016	20 304	17 035
2017	20 814	17 463



Oszacowanie to zostało przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Szacunkowa liczba dorosłych chorych z rozpoznaniem ICD-10 K50 z podziałem na postać choroby (zgodnie z danymi literaturowymi) – minimalny wariant oszacowania

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wartości te przyjęto w niniejszej analizie jako minimalny wariant oszacowania liczebności populacji z umiarkowaną postacią ChLC.

Wariant maksymalny oszacowania populacji

W maksymalnym wariantcie oszacowania populacji docelowej wykorzystano dane dotyczące liczby chorych leczonych w ramach obecnego programu lekowego B.32 z analizy weryfikacyjnej dla leku Remsima® (dane te dotyczą chorych z ciężką postacią ChLC). Na podstawie danych z lat 2013-2017 dokonano prognozy na kolejne lata: 2018-2020. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 2.
Liczba chorych na ChLC z ciężką postacią choroby

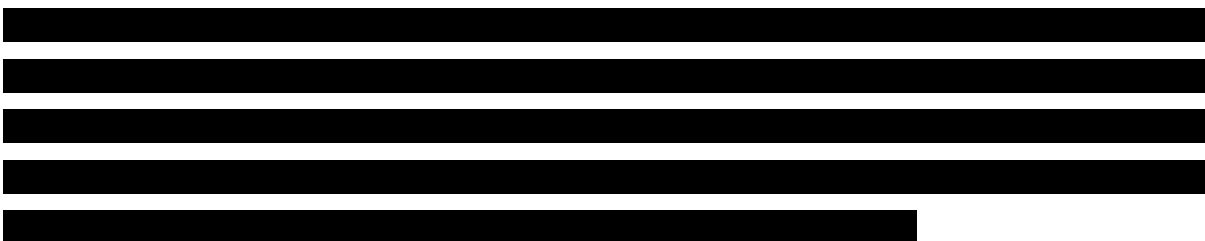
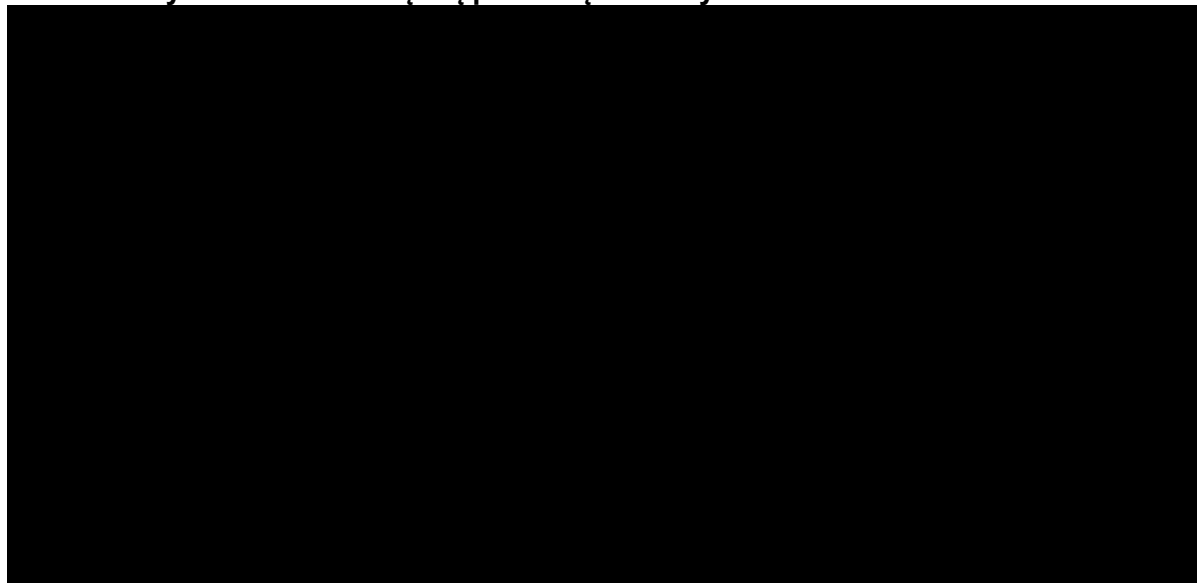


Tabela 8.
Szacunkowa liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 K50 z postacią ciężką i umiarkowaną – wariant maksymalny oszacowania

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

W poniższej tabeli zestawiono oszacowanie liczebności populacji chorych z umiarkowaną postacią choroby.

Tabela 9.
Oszacowanie liczebności populacji chorych z umiarkowaną postacią choroby

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

W niniejszej analizie przyjęto założenie o stopniowym włączaniu chorych do leczenia terapią z wykorzystaniem WED – w każdym cyklu przyjętym w analizie wpływu na budżet włączana do programu jest identyczna liczba pacjentów. Mechanizm ten opisany jest w rozdziale 2.6.3.

Biorąc pod uwagę wskazane kryteria włączenia i wykluczenia chorych z nowego *Programu lekowego* oraz uwzględniając aktualną sytuację rynkową oszacowano udziały w rynku technologii wnioskowanej.

2.4.4.1. Udziały w rynku

Populacja chorych z ciężką postacią choroby (wynik w skali CDAI >300 punktów)

Produkt leczniczy *Entyvio*® w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie stanowił interwencję, która będzie mogła być stosowana na równi z obecnie refundowanymi w ramach programu lekowego infliksymabem oraz adalimumabem. Wedolizumab zgodnie z wnioskowanym *programem lekowym* ma być stosowany u chorych przez okres nie dłuższy niż 24 miesiące, stąd należy spodziewać się, że jego udział w rynku będzie większy w porównaniu z adalimumabem, który można stosować w ramach programu przez okres nie dłuższy niż 12 miesięcy (jako uzasadnienie należy wskazać przejmowanie udziałów od adalimumabu przez infliksymab odkąd ten drugi uzyskał refundację w leczeniu trwającym do 24 miesięcy). Należy również spodziewać się, że wedolizumab osiągnie wyższe udziały rynkowe od infliksymabu, ze względu na wygodniejszą względem INF drogę podania. W przypadku WED wlew trwa 30 min, podczas gdy wlew INF standardowo trwa 2 godziny. Ponadto podczas wykonywania infuzji INF dostępny musi być zestaw reanimacyjny, taki jak adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Dodatkowo, wedolizumab jest lekiem innowacyjnym, działającym selektywnie (w obrębie jelit). Selektywne działanie wedolizumabu potencjalnie umożliwi zapobieganie immunosupresji układowej, przez co uzyskany efekt terapeutyczny powinien być długotrwały. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

Alternatywne warianty przejęcia udziałów (minimalny i maksymalny) testowano w analizie wrażliwości.

Populacja chorych z umiarkowaną postacią choroby (wynik w skali CDAI od 220 do 300 punktów)

Produkt leczniczy *Entyvio*® w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie stanowił jedyną interwencję, która pozwoli na aktywne leczenie chorych z umiarkowaną, postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI od 220 do 300 punktów).

[Redacted content]

2.4.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 2.4.4.1) oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.4.4) oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną.

Populacja chorych z ciężką postacią choroby (wynik w skali CDAI >300 punktów)

Zgodnie z przyjętymi założeniami odnośnie przejęcia udziałów w rynku przez wedolizumab, w analizie podstawowej, w scenariuszu nowym, [REDACTED] chorych z postacią ciężką będzie leczonych z wykorzystaniem wedolizumabu.

Tabela 10.
Oszacowanie populacji chorych z ciężką postacią choroby leczonych technologią wnioskowaną

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

Populacja chorych z umiarkowaną postacią choroby (wynik w skali CDAI od 220 do 300 punktów)

Zgodnie z przyjętymi założeniami odnośnie przejęcia udziałów w rynku przez wedolizumab, w analizie podstawowej, w scenariuszu nowym, [REDACTED]


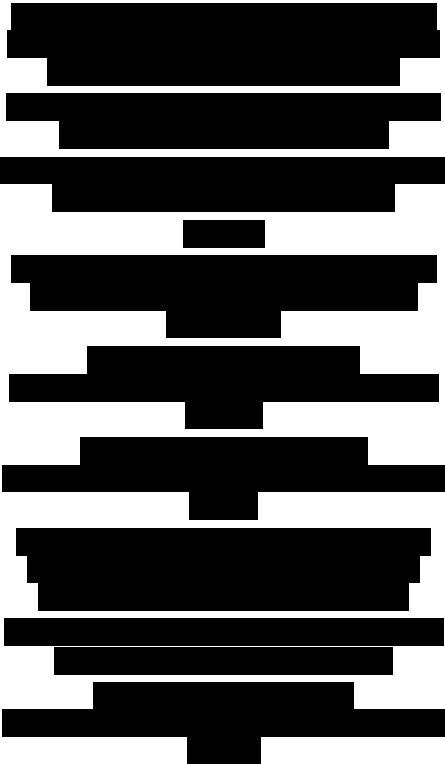
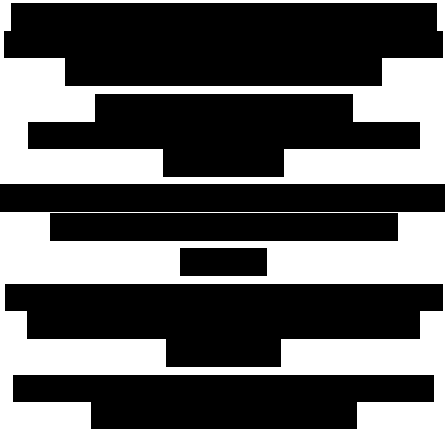
Tabela 11.
Oszacowanie populacji chorych z umiarkowaną postacią choroby leczonych technologią wnioskowaną

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

2.4.5. Podsumowanie oszacowania wielkości populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

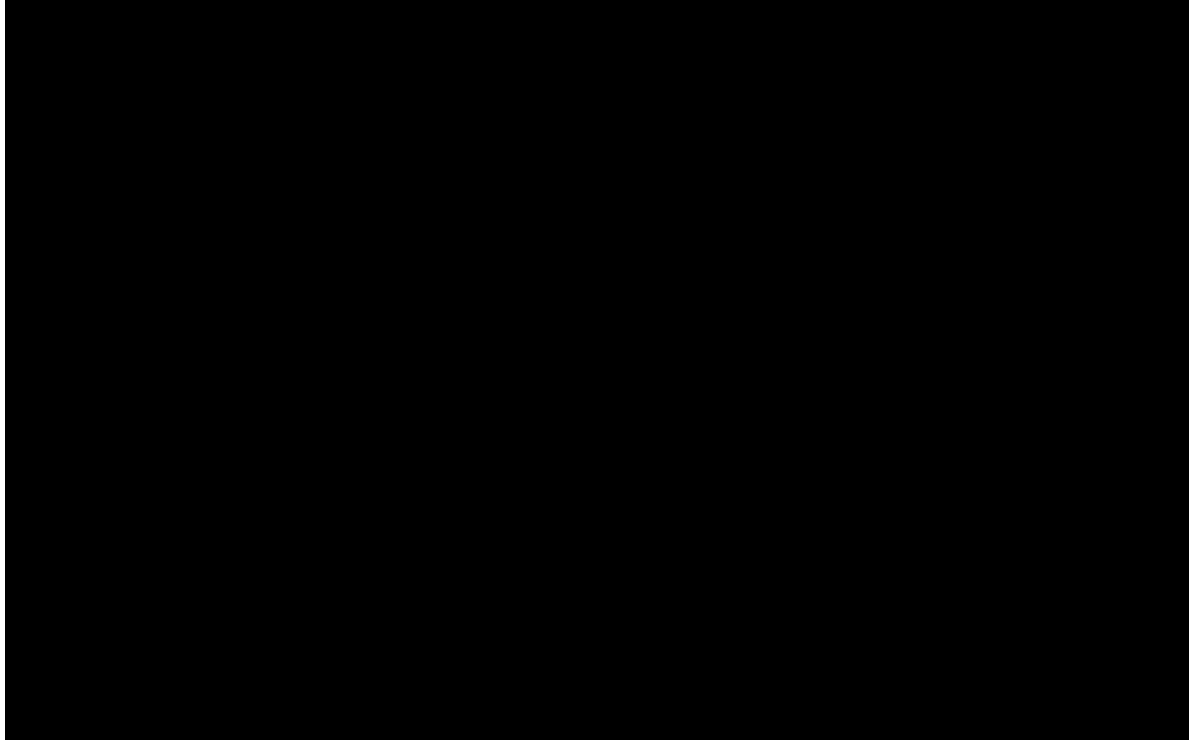
W poniższej tabeli posumowane zostały oszacowania populacji zdefiniowanych w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań [21].

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

Populacja	Oszacowanie liczebności populacji	Usytuowanie opisu
Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	I rok refundacji: wariant prawdopodobny: 23 000 (min: 20 700, max: 25 300) II rok refundacji: wariant prawdopodobny: 23 000 (min: 20 700, max: 25 300)	Rozdział 2.4.1
Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	Liczba chorych: 	Rozdział 2.4.2
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	Populacja docelowa ChLC: Liczba chorych: 0 Populacja chorych na WZJG: Liczba chorych: od 538 do 704	Rozdział 2.4.3
Populacja docelowa		Rozdział 2.4.4
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją		Rozdział 2.4.4

Rysunek 3.

Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



W analizie założono także, iż obecnie nie występuje akumulacja chorych, którzy potencjalnie kwalifikują się na leczenie wedolizumabem (chorzy otrzymują obecnie refundowane leczenie), w związku z czym w modelu założono stopniowe (liniowe) włączenie pacjentów w ciąg każdego roku analizy – w każdym cyklu przyjętym w analizie wpływu na budżet włączana do programu jest identyczna liczba pacjentów.

2.6. Analiza kosztów

Wszystkie koszty uwzględnione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia modelowane są w oparciu o model ekonomiczny wykorzystywany w ramach *Analizy ekonomicznej* [14]. Z tego powodu, w analizie wpływu na system ochrony zdrowia prezentowane są koszty odpowiadające kosztom oraz zużyciu zasobów z analizy ekonomicznej (jedyną różnicą jest brak uwzględnienia dyskontowania w stosunku do kosztów implementowanych w analizie BIA). Zgodnie z powyższym, w niniejszej analizie rozpatrywano kategorie kosztowe tożsame z kategoriami analizowanymi w ramach *Analizy ekonomicznej*, w której zamieszczono również szczegółowe informacje dotyczące wykonanych oszacowań. Ze względu na dwie subpopulacje wchodzące w skład populacji docelowej: populację chorych z umiarkowaną postacią choroby (wynik w skali CDAI od 220 do 300 punktów) oraz populację chorych z ciężką

postacią choroby (wynik w skali CDAI >300 punktów), analiza wpływu na budżet również została przeprowadzona z podziałem na subpopulacje chorych.

Populacja chorych z ciężką postacią choroby (wynik w skali CDAI >300 punktów)

Cykl przyjęty w analizie wpływu na system ochrony zdrowia trwa 4 tygodnie (w *Analizie ekonomicznej* przyjęto, że cykl modelowania trwa 2 tygodnie).

W *Analizie ekonomicznej* a więc i w niniejszej analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie kosztowe, jako najbardziej istotne z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych:

- 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.

Populacja chorych z umiarkowaną postacią choroby (wynik w skali CDAI od 220 do 300 punktów)

Cykl przyjęty w analizie wpływu na system ochrony zdrowia trwa 2 tygodnie.

W *Analizie ekonomicznej* a więc i w niniejszej analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie kosztowe, jako najbardziej istotne z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych:

- 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 infliksymabu 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 13) przedstawiono zasadność kwalifikacji kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 13.
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 znamiennej różnicy w odniesieniu do częstości występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych, a także zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem [11].

Metodyka kosztowa została szczegółowo opisana w *Analizie ekonomicznej*. W analizie wpływu na system ochrony zdrowia zaprezentowany zostanie wyłącznie koszt leków, jako najbardziej istotny koszt z punktu widzenia wydatków płatnika publicznego.

2.6.1. Koszt leków

2.6.1.1. Dawkowanie leków

Wedolizumab

Dawkowanie wedolizumabu ustalono na podstawie zapisów *Programu lekowego* [9] stanowiącego podstawę niniejszej analizy. W badaniu *GEMINI I* 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*® [5] 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 14.
Dawkowanie wedolizumabu w leczeniu ChLC

Zawartość fiołki (mg)	Liczba fiołek 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 dożyłnej 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 [6]. Wielkość dawek wyznaczono z wykorzystaniem średniej masy ciała chorych z badania *GEMINI-II* [22] 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* [23], 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 15.
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.

2.6.1.2. 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 oddzielnej, istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie ekonomicznej* [14].

[Redacted text block]

Charakterystyka kosztowa preparatu Entyvio® została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 16.

Charakterystyka kosztowa preparatu Entyvio® uwzględniona w analizie [Redacted]

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

[Redacted text block]

Tabela 17.

Charakterystyka kosztowa preparatu Entyvio® uwzględniona w analizie

Inflixymab

Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających infliksymab przedstawiona została w poniższej tabeli (ceny wyznaczone na podstawie *Danych DGL* [17]). W leczeniu ChLC stosowane są preparaty Flixabi®, Remsima®, Remicade® oraz Inflectra®. Wszystkie spośród wymienionych prezentacji leku zawierają 100 mg infliksymabu w opakowaniu.

Tabela 18.

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* [18], a kosztami leków wyznaczonymi na podstawie danych refundacyjnych DGL [17].

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

Tabela 19.
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 20.
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 <i>Obwieszczenia</i>	Koszt INF (PLN/mg) – z <i>Obwieszczenia</i>
3 326,76	41,58	4 363,63	54,55

2.6.2.Koszt leczenia standardowego

Koszt leczenia standardowego oraz wszelkie przyjmowane założenia na potrzeby oszacowania wartości tego kosztu zostały szczegółowo przedstawione w dokumencie *Analizy ekonomicznej* [14]. Koszt leczenia standardowego oszacowano na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych. Wskazali oni, iż koszt ten będzie się różnił w zależności od stanu chorego.

W poniższej tabeli zestawiony został koszt leczenia standardowego w przeliczeniu na cykl analizy wpływu na system ochrony zdrowia (odpowiednio 2 tygodnie lub 4 tygodnie) z podziałem na perspektywę NFZ oraz wspólną.

Tabela 21.
Koszt leczenia standardowego w 4-tygodniowym cyklu analizy wpływu na budżet z podziałem na perspektywę oraz aktywne leczenie biologiczne bądź jego brak* - postać ciężka choroby

	Perspektywa NFZ (PLN)	Perspektywa wspólna (PLN)
Koszt leczenia standardowego (4-tygodniowy) po terapii biologicznej	■	■
Koszt leczenia standardowego (4-tygodniowy) w trakcie terapii biologicznej	■	■

* W analizie wpływu na system ochrony zdrowia w populacji chorych z ciężką postacią ChLC cykl trwa 4 tygodnie

Tabela 22.
Koszt leczenia standardowego w 2-tygodniowym cyklu analizy wpływu na budżet z podziałem na aktywność choroby* - postać umiarkowana choroby

	Koszt terapii standardowej w ramieniu WED w cyklu 2-tygodniowym (PLN)		Koszt terapii standardowej w ramieniu komparatora w cyklu 2-tygodniowym (PLN)	
	Perspektywa NFZ (PLN)	Perspektywa wspólna (PLN)	Perspektywa NFZ (PLN)	Perspektywa wspólna (PLN)
Remisja (CDAI<150)	■	■	■	■
Aktywność łagodna (CDAI od 150 do 220)	■	■	■	■
Aktywność umiarkowana do ciężkiej (CDAI od 220 do 600)	■	■	■	■

* W analizie wpływu na system ochrony zdrowia w populacji chorych z umiarkowaną postacią ChLC cykl trwa 2 tygodnie

2.6.3. Całkowity koszt różniący

Populacja chorych z ciężką postacią choroby (wynik w skali CDAI >300 punktów)

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

Tabela 23.
Koszt terapii WED w ciągu dwóch lat terapii

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Dane wejściowe niniejszej analizy są spójne z danymi wejściowymi jakie zostały wykorzystane w *Analizie ekonomicznej* [14]. Kluczowe dane dla analizy BIA, które nie zostały uwzględnione w analizie ekonomicznej zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 29).

Tabela 29.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

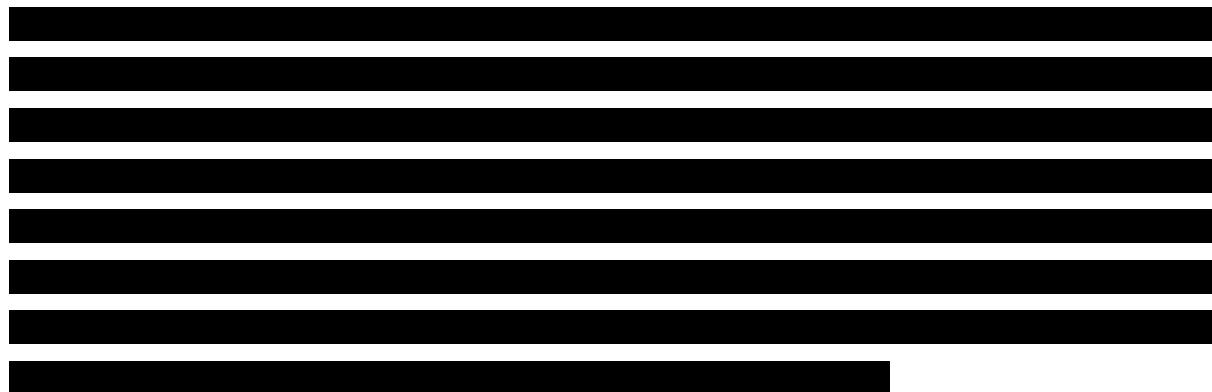
Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy BIA	styczeń 2019 - grudzień 2020	Założenie zgodne z zapisami Ustawy o refundacji [25]
Populacja chorych z ciężką postacią choroby (wynik w skali CDAI >300 punktów)		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Długość cyklu (tygodnie)	4	Parametr techniczny
Populacja chorych z umiarkowaną postacią choroby (wynik w skali CDAI od 220 do 300 punktów)		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Długość cyklu (tygodnie)	2	Parametr techniczny

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej analizowano biorąc pod uwagę rozpatrywane kategorie kosztowe oraz obecnie refundowane w omawianym wskazaniu technologie. Obecnie w omawianym wskazaniu refundowana jest terapia infliksymabem oraz adalimumabem (w ramach programu lekowego: *Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)*).

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



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

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej. [redacted]



[redacted] Wyniki zestawiono w poniższych tabelach.

Populacja chorych z ciężką postacią choroby (wynik w skali CDAI >300 punktów)

Tabela 30.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego

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

Tabela 33.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]


[Redacted text block]

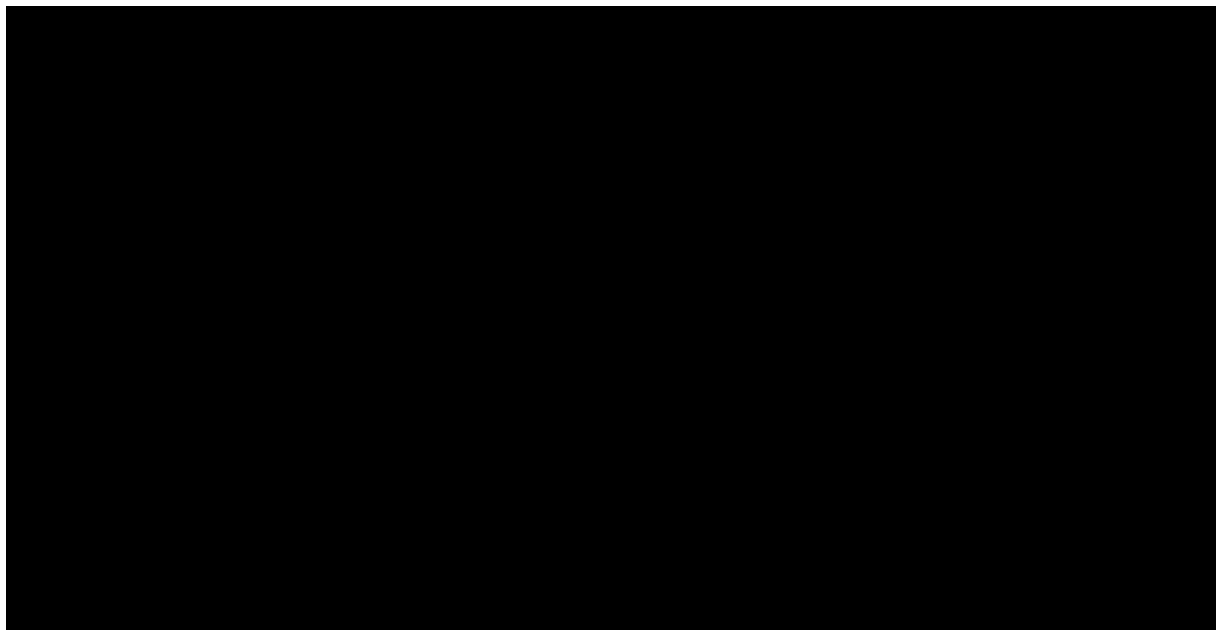
[Redacted text block]


[Redacted text block]

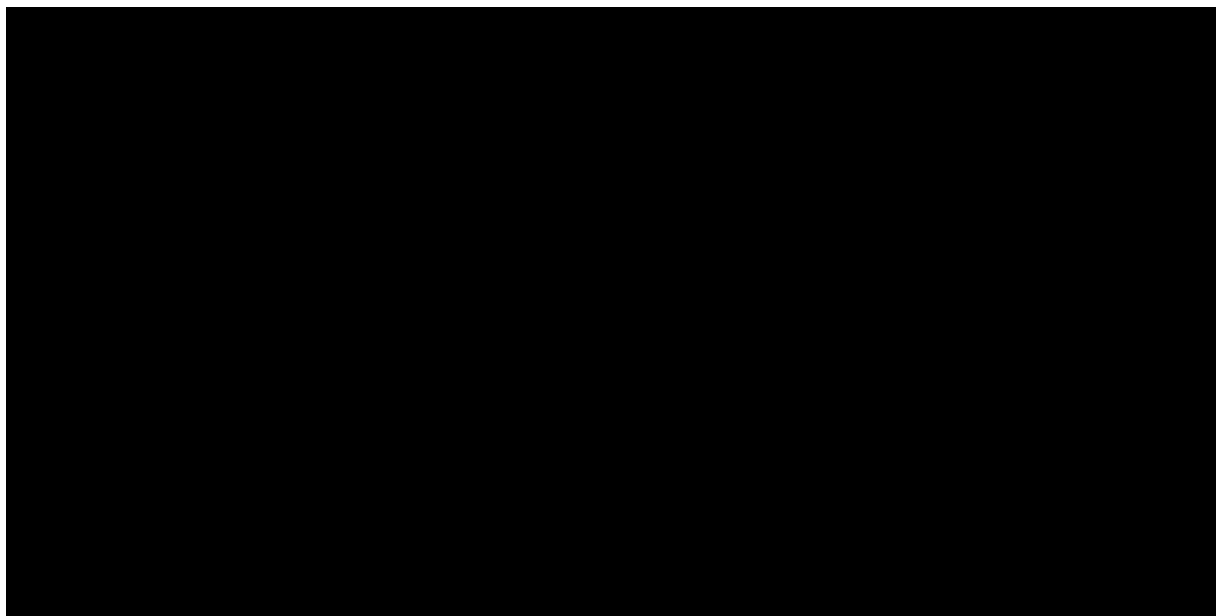
[Redacted text block]



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

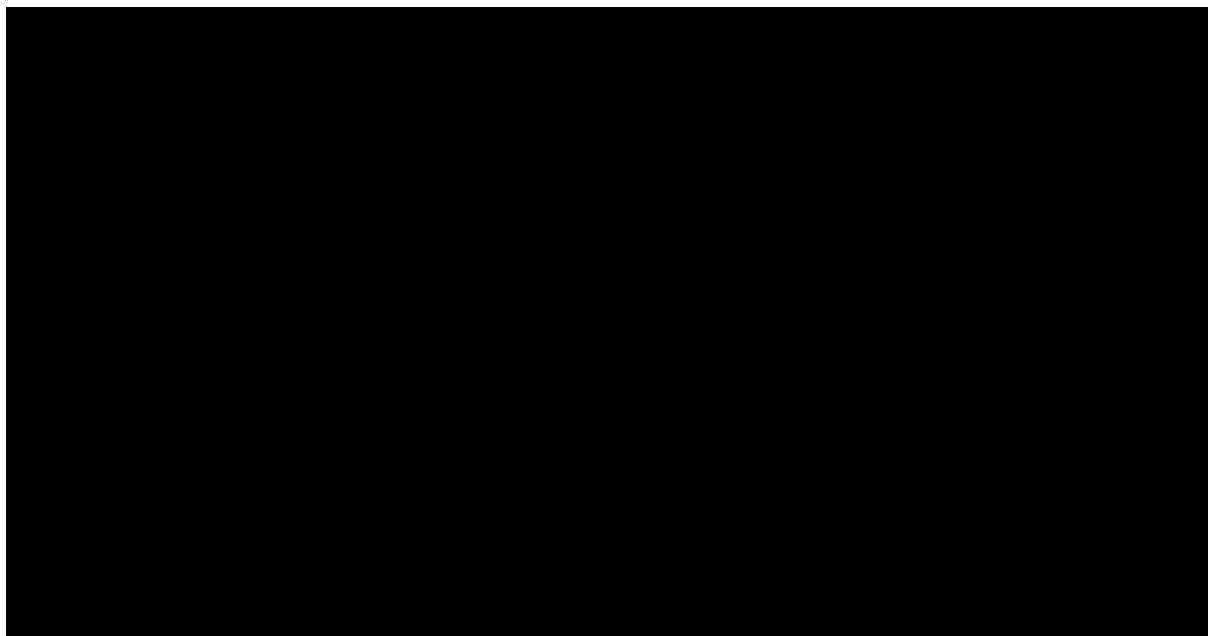


Rysunek 5.
Wyniki analizy wpływu na budżet (koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, 



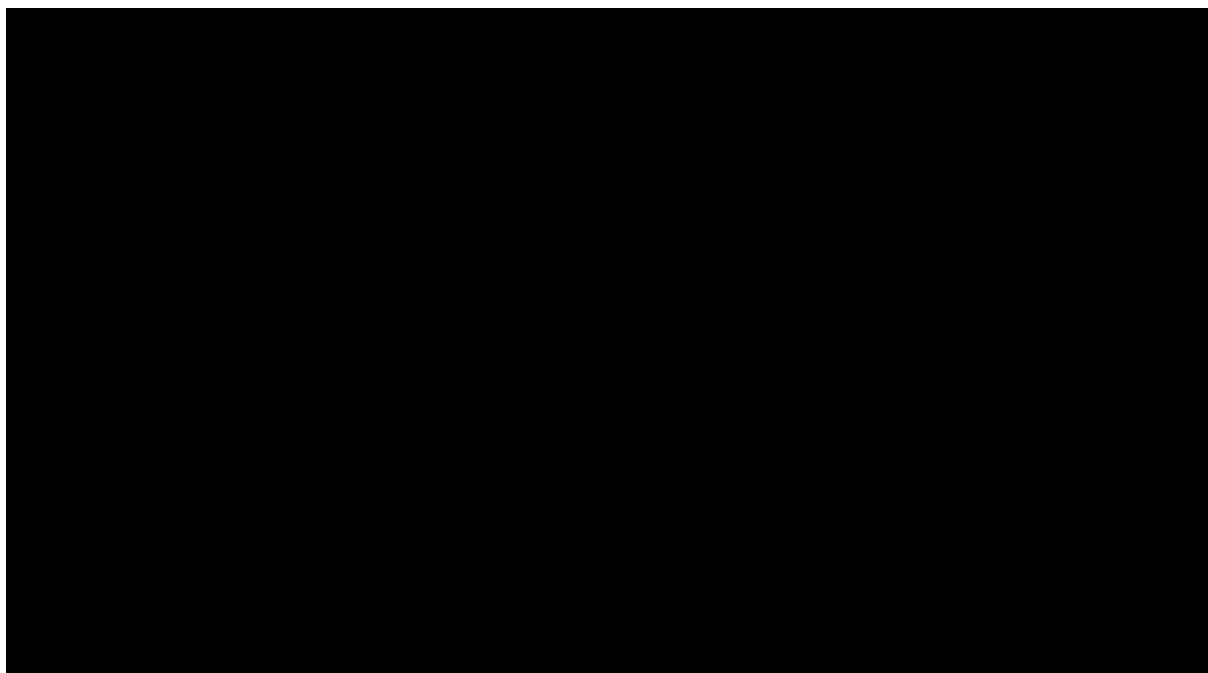
Rysunek 6.

Wyniki analizy wpływu na budżet (koszty inkrementalne) z perspektywy wspólnej, ■



Rysunek 7.

Wyniki analizy wpływu na budżet (koszty inkrementalne) z perspektywy wspólnej, ■



Populacja chorych z umiarkowaną postacią choroby (wynik w skali CDAI od 220 do 300 punktów)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3. Metodyka analizy wrażliwości

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

Populacja chorych z ciężką postacią choroby (wynik w skali CDAI >300 punktów)

Tabela 38.

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

Parametr	Wartość z analizy podstawowej	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Wiek chorego (lata)	36,10	min	24,00	Przyjęto średni wiek z badania GEMINI II (<i>Sandborn 2013</i>) dla wszystkich chorych; w AW testowano wariant uwzględniający +/- odchylenie standardowe
	36,10	max	48,20	
Koszt podania WED (PLN)	108,16	min	0,00	Zarządzenie nr 25/2018/DGL PREZESA NFZ [26]
	108,16	max	486,72	
Rozkład uwzględniony w modelowaniu	■	■	■	Założenie
	■	■	■	
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
		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

Parametr	Wartość z analizy podstawowej	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
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	ChPL Entyvio® [5]
Odpowiedź na leczenie 52 tyg w modelu	■	alter	0,49	Założenie
Odpowiedź na leczenie indukcyjne w modelu	■	alter	0,461	Założenie
	■	min	0,456	
Uwzględnienie wstęgi dla INF	NIE	alter	TAK	Założenie
Populacja	Mieszana	alter	Wcześniej nieleczona anty-TNF alfa	Założenie
■	■	■	■	Założenie
	■	■	■	
Dane DGL wykorzystane do wyznaczenia cen komparatorów	styczeń 2018	alter	styczeń-sierpień 2018	Założenie

Populacja chorych z umiarkowaną postacią choroby (wynik w skali CDAI od 220 do 300 punktów)

Tabela 39.
Parametry testowane w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr ²	Wartość z analizy podstawowej	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności ³	Źródło danych do zakresu zmienności
Średnia masa ciała chorych (kg)	69,80	min	67,10	GEMINI II (Sandborn 2013) [22]
		max	71,30	
Koszt leczenia standardowego w 1 cyklu leczenia podtrzymującego - Remisja	████	██	████	Obwieszczenie MZ [21]
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	████	██	████	
		██	████	
Koszt leczenia standardowego w 1 cyklu leczenia podtrzymującego - Aktywność umiarkowana do ciężkiej w leczeniu z WED)	████	██	████	
Koszt podania WED	108,16	alter	486,72	Zarządzenie nr 25/2018/DGL PREZESA NFZ [26]
Koszty świadczeń w 1 cyklu leczenia podtrzymującego (do 65 r.ż.) - Remisja	████	██	████	Wyniki badania ankietowego [11]
		██	████	

² Kategorie kosztowe w jednostce PLN, użyteczności w skali EQ-5D

³ W niniejszej tabeli przedstawiono zakres zmienności kategorii kosztowych dla perspektywy płatnika publicznego

Parametr ²	Wartość z analizy podstawowej	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności ³	Źródło danych do zakresu zmienności
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	■	■	■	
		■	■	
Średni koszt leczenia operacyjnego	■	■	■	Zarządzenie nr 119/2017/DSOZ PREZESA NFZ [27]
		■	■	
Zmiana dawkowania leczenia standardowego w wyniku dodania do niego leczenia WED	■	■	■	Wyniki badania ankietowego [10]
		■	■	
Zmiana odsetka chorych stosujących leki w leczeniu standardowym w wyniku dodania do niego leczenia WED	■	■	■	
		■	■	
Koszt leczenia powikłań pooperacyjnych - infekcja rany	46,08	min	44,09	Obwieszczenie MZ [18], Zarządzenie nr 119/2017/DSOZ PREZESA NFZ [27]
		max	46,43	
Koszt leczenia powikłań pooperacyjnych - niedrożność jelita cienkiego	7 289,69	min	5 971,00	
		max	8 443,83	

Parametr ²	Wartość z analizy podstawowej	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności ³	Źródło danych do zakresu zmienności
Koszt leczenia powikłań pooperacyjnych - wewnątrz brzuszny ropień	7 289,69	min	5 971,00	
		max	8 443,83	
Koszt leczenia powikłań pooperacyjnych - anastomotyczny wyciek	3 138,31	min	44,09	
		max	6 490,00	
Średni czas leczenia powikłań pooperacyjnych (dni)	7,00	min	5,00	ChPL Ceroxim [8]
		max	10,00	
Średni wiek rozpoczęcia leczenia (lata)	36,10	min	24,00	GEMINI II (Sandborn 2013) [22]
		max	48,20	
Odsetek mężczyzn	46,60%	min	43,50%	GEMINI II (Sandborn 2013) [22]
Prawdopodobieństwo zabiegu chirurgicznego w cyklu (indukcja)	2,03%	min	1,38%	Frolkis 2013 [13]
		max	2,99%	
Prawdopodobieństwo zabiegu chirurgicznego w cyklu (leczenie podtrzymujące)	2,69%	min	1,84%	
		max	3,97%	
Odsetek nieremitujących wśród chorych z odpowiedzią w stanie aktywności choroby od umiarkowanej do ciężkiej	■	■	■	Dane od Zamawiającego [9]
Prawdopodobieństwo dyskontynuacji (indukcja)	■	■	■	Założenie
		■	■	

Parametr ²	Wartość z analizy podstawowej	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności ³	Źródło danych do zakresu zmienności
Prawdopodobieństwo dyskontynuacji (leczenie podtrzymujące)	■	■	■	
		■	■	
Względne ryzyko śmierci - Aktywność łagodna	1,266	alter	1,097	Lichtenstein 2006 [16]
Względne ryzyko śmierci - Aktywność umiarkowana do ciężkiej	2,256	alter	1,989	
Względne ryzyko śmierci - operacja	3,223	alter	1,676	


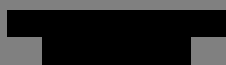




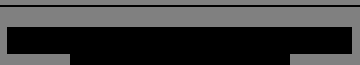


* cykl leczenia indukcyjnego trwa 6 tygodni, zaś leczenia podtrzymującego 8 tygodni

4. Analiza wrażliwości

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

Populacja chorych z ciężką postacią choroby (wynik w skali CDAI >300 punktów)

Tabela 47.
Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej 

5. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja dotycząca refundacji produktu *Entyvio*® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) 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, ang. *tumor necrosis factor alpha*) w ramach *Programu lekowego* [9] nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

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

6. Aspekty etyczne i społeczne

Objawy ChLC mają znaczny wpływ na zdolność do pracy i jakość życia chorego. Dla dorosłych chorych z ciężką postacią ChLC (wynik w skali CDAI >300 punktów) po niepowodzeniu leczenia standardowego i/lub leczenia inhibitorami TNF-alfa jedyną skuteczną i zalecaną opcją terapeutyczną są leki biologiczne, do których zalicza się wedolizumab. W przypadku chorych z umiarkowaną postacią ChLC (wynik w skali CDAI od 220 do 300 punktów), wedolizumab stanie się jedyną technologią medyczną zapewniającą aktywne leczenie.

Decyzja dotycząca refundacji produktu *Entyvio*® (wedolizumab) w analizowanym wskazaniu w ramach *Programu lekowego* [9], dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

O ogromnym wpływie ChLC na zdolność chorych do pracy świadczą dane zaprezentowane w Białej Księdze gastroenterologii [11]. Zgodnie z raportem, w 2014 roku wydatki ponoszone ze środków Funduszu Ubezpieczeń Społecznych (FUS), budżetu państwa oraz środków własnych pracodawców na świadczenia związane z niezdolnością do pracy w obszarze

realizowanym przez ZUS (Zakład Ubezpieczeń Społecznych) na chorych z ChLC wyniosły 19,9 mln PLN. W kwocie tej największy udział stanowiły renty z tytułu niezdolności do pracy, które stanowiły niemal połowę ogółu wydatków (47,0% łącznych wydatków) i kształtowały się na poziomie 9,4 mln PLN. Drugą po rentach, pozycję w wydatkach zajmują wydatki związane z absencją chorobową, które stanowiły 30,4% łącznych wydatków na ChLC. Pozostałe wydatki stanowiły renty socjalne (10,7%) oraz świadczenia rehabilitacyjne (11,9%).

W 2014 roku z tytułu niezdolności do pracy spowodowanej chorobą Leśniowskiego-Crohna wypłacano renty 834 osobom w Polsce. Przeciętna kwota wypłaty na renty z tytułu niezdolności do pracy przyznanej z tytułu zachorowania na ChLC w przeliczeniu na jednego rencistę w skali roku wynosiła wówczas 11 237,53 PLN. W tym samym roku, ChLC spowodowało 102,5 tys. dni absencji chorobowej. Przeciętna długość zaświadczenia lekarskiego wydanego w związku z ChLC wyniosła 14,24 dnia, zaś liczba ubezpieczonych, którym zostało w roku 2014 wystawione co najmniej jedno zaświadczenie wyniosła 3,2 tys. osób. Przeciętna absencja skumulowana dla analizowanego schorzenia wyniosła aż 32,41 dnia. W 2014 roku orzeczenia przyznające świadczenie rehabilitacyjne przysługujące przez okres niezbędny do przywrócenia zdolności do pracy, jednak nie dłużej niż 12 miesięcy otrzymało łącznie 232 osoby z ChLC (w tym 123 osób otrzymało orzeczenie pierwszorazowe, zaś 109 ponowne [11]).

Ponieważ terapia z wykorzystaniem wedolizumabu jest zalecana w przypadku chorych z ChLC, należy zakładać, że również w wielu przypadkach pozwoli przywrócić tym chorym zdolność do pracy. Będzie to miało istotny wpływ na ograniczenie świadczeń transferowych wypłacanych chorym.

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

Poniższa tabela (Tabela 48.) przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 48.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne

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

7. Założenia i ograniczenia

Wszystkie ograniczenia *Analizy ekonomicznej* [14] są również ograniczeniami niniejszej analizy.

Prognoza dotycząca wielkości populacji docelowej została przeprowadzona na podstawie danych historycznych dotyczących liczby chorych na ChLC (wariant minimalny, prawdopodobny oraz maksymalny). Nie jest znana dokładna liczba chorych leczonych na ChLC w kolejnych latach analizy. Z tego powodu zdecydowano się w oszacowaniu populacji docelowej przyjąć 3 warianty oszacowania, zgodnie z trzema różnymi trendami wzrostu liczby chorych. Przyjęty sposób oszacowania liczebności populacji ogranicza niepewność wyników analizy.

Produkt leczniczy *Entyvio*® w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie stanowił interwencję, która będzie mogła być stosowana na równi z obecnie refundowanymi w ramach programu lekowego infliksymabem oraz adalimumabem (w przypadku chorych z ciężką postacią choroby). Ze względu na jego przewagę względem komparatorów (względem ADA na korzyść WED przemawia dłuższy czas stosowania, zaś względem INF dogodniejsza forma podania) w analizie założono, że WED [REDACTED]

[REDACTED] Stanowi to źródło niepewności w analizie, dlatego też alternatywne wartości parametru były testowane w ramach AW. W przypadku chorych z umiarkowaną postacią ChLC, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej produkt leczniczy *Entyvio*® będzie stanowił jedyną interwencję pozwalającą na aktywne leczenie chorego. [REDACTED]

8. Podsumowanie i wnioski końcowe

W wyniku podjęcia decyzji refundacyjnej zostanie zwiększone spektrum terapeutyczne i tym samym specjaliści uzyskają możliwość wyboru terapii najkorzystniejszej dla określonego chorego z ChLC w Polsce. W kolejnych latach refundacji leku *Entyvio*® od [REDACTED] (łącznie w postaci umiarkowanej i ciężkiej ChLC) chorych rocznie będzie mogło skorzystać z nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej i korzystnym profilu bezpieczeństwa.

Decyzja o finansowaniu ze środków publicznych technologii wnioskowanej w populacji chorych na ciężką postać ChLC spowoduje [REDACTED]

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

[REDACTED] WED jest lekiem innowacyjnym, skutecznym i bezpiecznym. Zgodnie z zapisami wnioskowanego *Programu lekowego* terapia dedykowana jest chorym, którzy obecnie mogą być leczeni z

wykorzystaniem INF lub ADA oraz chorym, którzy obecnie pozbawieni są dostępu do terapii aktywnej. Analiza wpływu na budżet wykazała

[REDACTED]

9. Załączniki

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

Lek Entyvio® jest obecnie refundowany w leczeniu chorych na WZJG w ramach grupy limitowej 1176.0, Wedolizumab. Rozszerzenie zakresu wskazań dla leku (objęcie refundacją leczenia chorych na ChLC) nie wpłynie na zmianę grupy limitowej (nie ma przepisów prawa, które by na to wskazywały), lek niezmiennie będzie refundowany w ramach tej samej grupy.

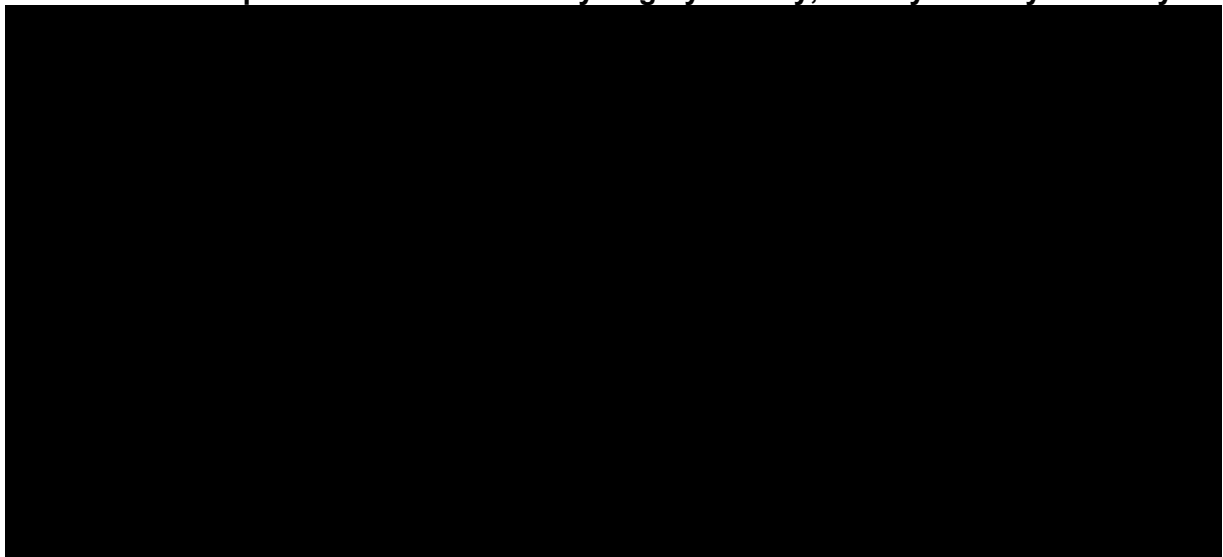
Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Entyvio® nie można zakwalifikować do żadnej innej istniejącej grupy limitowych [18]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji 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.

9.2. Prognoza liczebności chorych na ChLC leczonych w ramach programu lekowego

Na podstawie danych pochodzących ze sprawozdań NFZ za IV kwartał z okresu obejmującego lata 2013-2017 dotyczących liczby chorych leczonych na ChLC w ramach programu lekowego: *Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)* dokonano prognozy liczby chorych leczonych w kolejnych latach. W tym celu sprawdzono dopasowanie kilku standardowych linii trendu do posiadanych danych (trend liniowy, logarytmiczny, wykładniczy). Na rysunku poniżej (Rysunek 8) przedstawione zostały dane historyczne wraz z dopasowanym do nich trendem, na podstawie którego prognozowano następnie liczebności chorych w kolejnych latach.

Rysunek 8.

Dane historyczne dotyczące liczby chorych na ChLC leczonych w programie lekowym w Polsce oraz dopasowane do nich trendy: logarytmiczny, liniowy oraz wykładniczy



W wariacie prawdopodobnym zdecydowano się przyjąć trend liniowy, zaś pozostałe trendy (trend logarytmiczny oraz wykładniczy) ze względu na ich dobre dopasowanie do danych empirycznych, uwzględnione zostały w analizie wrażliwości. W wariacie minimalnym dokonano oszacowania liczebności chorych leczonych w ramach programu lekowego z wykorzystaniem trendu logarytmicznego, zaś w wariacie maksymalnym z wykorzystaniem trendu wykładniczego. W poniższej tabeli zestawione zostały estymowane liczebności chorych na ChLC leczonych w programie lekowym w latach 2018-2021 za pomocą różnych funkcji trendu.

Tabela 49.

Warianty oszacowania liczebności populacji chorych na ChLC leczonych w programie lekowym w latach 2018-2021

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

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

Tabela 50.

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

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.
7.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.5
8.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 7.
8.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 9.1
9.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
10.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
11.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
11.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
12.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
12.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> • w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) • w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 9.1

10. Spis tabel

Tabela 1. Oszacowanie liczebności chorych na WZJG i ChLC z nasileniem umiarkowanym lub ciężkim w Polsce na podstawie Białej Księgi gastroenterologii	16
Tabela 2. Oszacowanie liczebności populacji chorych z ciężką postacią choroby – scenariusz podstawowy.....	18
Tabela 3. Liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 K50 oraz liczba chorych leczonych w ramach programu lekowego B.32 w latach 2012-2018	18
Tabela 4. Szacunkowa liczba dorosłych chorych z rozpoznaniem ICD-10 K50 z podziałem na postać choroby (zgodnie z danymi literaturowymi) – prawdopodobny wariant oszacowania	19
Tabela 5. Oszacowanie liczebności populacji chorych z umiarkowaną postacią choroby – wariant prawdopodobny	20
Tabela 6. Liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 K50 oraz szacunkowa liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 K50 z postacią umiarkowaną lub ciężką.....	21
Tabela 7. Szacunkowa liczba dorosłych chorych z rozpoznaniem ICD-10 K50 z podziałem na postać choroby (zgodnie z danymi literaturowymi) – minimalny wariant oszacowania	21
Tabela 8. Szacunkowa liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 K50 z postacią ciężką i umiarkowaną – wariant maksymalny oszacowania	23
Tabela 9. Oszacowanie liczebności populacji chorych z umiarkowaną postacią choroby.....	23
Tabela 10. Oszacowanie populacji chorych z ciężką postacią choroby leczonych technologią wnioskowaną.....	26
Tabela 11. Oszacowanie populacji chorych z umiarkowaną postacią choroby leczonych technologią wnioskowaną.....	26
Tabela 12. Podsumowanie oszacowań rocznej wielkości populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach.....	27
Tabela 13. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne.....	31
Tabela 14. Dawkowanie wedolizumabu w leczeniu ChLC.....	32
Tabela 15. Liczba fiolek INF (na infuzję) w zależności od masy ciała chorego	32
Tabela 16. Charakterystyka kosztowa preparatu Entyvio® uwzględniona w analizie [REDACTED] [REDACTED]	33
Tabela 17. Charakterystyka kosztowa preparatu Entyvio® uwzględniona w analizie [REDACTED] [REDACTED]	34

















Tabela 18. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających infliksymab wyznaczona na podstawie danych DGL (styczeń 2018).....	34
Tabela 19. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających infliksymab wyznaczona na podstawie danych DGL (styczeń 2018) oraz aktualnego <i>Obwieszczenia MZ</i> 35	
Tabela 20. Charakterystyka kosztowa preparatów zawierających adalimumab wyznaczona na podstawie danych DGL (styczeń 2018) oraz aktualnego <i>Obwieszczenia MZ</i> 35	
Tabela 21. Koszt leczenia standardowego w 4-tygodniowym cyklu analizy wpływu na budżet z podziałem na perspektywę oraz aktywne leczenie biologiczne bądź jego brak* - postać ciężka choroby.....	35
Tabela 22. Koszt leczenia standardowego w 2-tygodniowym cyklu analizy wpływu na budżet z podziałem na aktywność choroby* - postać umiarkowana choroby.....	36
Tabela 23. Koszt terapii WED w ciągu dwóch lat terapii.....	36
Tabela 24. Średni koszt terapii WED w zależności od roku, w którym rozpoczęto terapię....	37
Tabela 25. Koszt terapii INF w ciągu dwóch lat terapii	38
Tabela 26. Średni koszt terapii INF w zależności od roku w którym rozpoczęto terapię	38
Tabela 27. Koszt terapii ADA w ciągu dwóch lat terapii.....	39
Tabela 28. Średni koszt terapii ADA w zależności od roku w którym rozpoczęto terapię.....	39
Tabela 29. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	40
Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego  	42
Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego  	43
Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej  	44
Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej  	45
Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego  	49
Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego  	50
Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej  	51
Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej  	52

Tabela 38. Parametry testowane w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	54
Tabela 39. Parametry testowane w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	55
Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED]	60
Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] [REDACTED]	62
Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej [REDACTED]	64
Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej [REDACTED]	66
Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED]	68
Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED]	73
Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej [REDACTED]	78
Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej [REDACTED]	83
Tabela 48. Aspekty społeczne i etyczne	89
Tabela 49. Warianty oszacowania liczebności populacji chorych na ChLC leczonych w programie lekowym w latach 2018-2021	94
Tabela 50. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	94
Tabela 51. Określenie rocznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku – postać ciężka ChLC..	96
Tabela 52. Określenie rocznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku – postać umiarkowana ChLC.....	96
Tabela 53. Określenie miesięcznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku, wariant prawdopodobny, postać ciężka ChLC	96
Tabela 54. Określenie miesięcznej wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku, wariant prawdopodobny, postać umiarkowana ChLC	97

11. Spis rysunków

Rysunek 1. Liczba chorych na ChLC z umiarkowaną postacią choroby.....	20
Rysunek 2. Liczba chorych na ChLC z ciężką postacią choroby.....	23
Rysunek 3. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet.....	29
Rysunek 4. Wyniki analizy wpływu na budżet (koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, [REDACTED].....	47
Rysunek 5. Wyniki analizy wpływu na budżet (koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED].....	47
Rysunek 6. Wyniki analizy wpływu na budżet (koszty inkrementalne) z perspektywy wspólnej, [REDACTED].....	48
Rysunek 7. Wyniki analizy wpływu na budżet (koszty inkrementalne) z perspektywy wspólnej, [REDACTED].....	48
Rysunek 8. Dane historyczne dotyczące liczby chorych na ChLC leczonych w programie lekowym w Polsce oraz dopasowane do nich trendy: logarytmiczny, liniowy oraz wykładniczy.....	93

12. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych*, wersja 3.0., sierpień 2016, Warszawa
2. Analiza weryfikacyjna AOTM: Nr: AOTM-DS-4351-3/2013 „*Leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*”
3. Analiza weryfikacyjna AOTM: Nr: AOTM-OT-4351.10.2017 „*Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)*”
4. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTMiT-OT-4351-4/2015 „*Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)*”
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio®, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128514/anx_128514_pl.pdf (data dostępu: 12.04.2018r.)
6. 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.)
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007100932109/anx_32109_pl.pdf (data dostępu: 12.05.2018r.)
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ceroxim [http://leki.urpl.gov.pl/files/Ceroxim tabl dwiedawki.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Ceroxim_tabl_dwiedawki.pdf) (data dostępu: 18.11.2018r.)
9. Dane dostarczone przez Zamawiającego
10. ██████████ i in., *Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna – Analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA 2018
11. Gastroenterologia – finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej ze szczególnym uwzględnieniem choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, Uczelnia Łazarskiego, Warszawa 2017
12. ██████████ i in., *Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna – Analiza kliniczna*, MAHTA 2018
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. ██████████ Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna – analiza ekonomiczna MAHTA 2018
 15. Langan R.C. i in., *Ulcerative colitis: diagnosis and treatment*, Am Fam Physician. 2007 Nov 1;76(9):1323-30
 16. 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
 17. 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)
 18. 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-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2018> (data dostępu 16.05.2018 r.)
 19. Ouyang Q. i in., *Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in China*, http://www.dr.falkpharma.com/fileadmin/media/presentationen/fs163/S1_P4.pdf (data dostępu: 13.11.2018r.)
 20. Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczyca Plackowatej, <http://www.nfz.gov.pl/dla-swiadczeniodawcy/zespoły-koordynujace/luszczyca-plackowata-protokoly,10.html> (data dostępu: 22.05.2018r.)
 21. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (data dostępu: 5.02.2018 r.)
 22. 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
-

-
23. 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
 24. *Sprawozdania okresowe z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV okres lat 2013-2017*
 25. 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.)
 26. 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)
 27. 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
-