



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza ekonomiczna  
Wersja 1.0

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Modra 90/111  
02 - 661 Warszawa  
Tel. biuro: +48 533 399 146  
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:  
Takeda Pharma sp. z o.o.

Warszawa, 11.02.2020 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 02-661  
ul. Modra 90/111

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

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

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

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Takeda Pharma sp. z o.o., która finansowała pracę.

---

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>6</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>13</b>
<b>2. Strategia analityczna.....</b>	<b>14</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>15</b>
<b>4. Horyzont czasowy .....</b>	<b>15</b>
<b>5. Ocena wyników zdrowotnych.....</b>	<b>16</b>
5.1. Skuteczność kliniczna .....	16
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	19
<b>6. Technika analityczna.....</b>	<b>22</b>
<b>7. Modelowanie.....</b>	<b>23</b>
7.1. Struktura modelu.....	23
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu .....	29
7.3. Oszacowania wskaźników śmiertelności .....	32
7.4. Jakość życia w modelu Markowa .....	32
7.5. Horyzont czasowy w modelu .....	35
7.6. Dyskontowanie.....	36
<b>8. Analiza kosztów.....</b>	<b>37</b>
8.1. Koszty leków .....	38
8.1.1. Wedolizumab .....	38

---

---

8.1.2. Leczenie standardowe .....	40
8.1.3. Infliksymab .....	42
8.1.4. Zestawienie kosztów leków .....	43
8.2. Koszty podania leków.....	43
8.3. Koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego .....	44
8.4. Koszty stanów zdrowia oraz zabiegów chirurgicznych.....	44
8.5. Całkowity koszt różniący .....	48
<b>9. Założenia i dane wejściowe .....</b>	<b>49</b>
<b>10. Wyniki analizy .....</b>	<b>62</b>
10.1. Analiza kosztów-użyteczności .....	62
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji .....	66
<b>11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy .....</b>	<b>69</b>
<b>12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....</b>	<b>87</b>
<b>13. Walidacja modelu .....</b>	<b>87</b>
<b>14. Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>91</b>
<b>15. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>93</b>
<b>16. Dyskusja .....</b>	<b>94</b>
<b>17. Załączniki .....</b>	<b>95</b>
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych .....	95
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych .....	95
17.1.2. Strategia wyszukiwania .....	95
17.1.3. Selekcja badań.....	96

---

---

17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy .....	98
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych .....	98
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	103
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	103
17.2.2. Strategia wyszukiwania .....	104
17.2.3. Selekcja badań.....	105
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	107
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	107
17.3. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach istniejącej grupy limitowej .....	108
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	108
<b>18. Spis tabel .....</b>	<b>111</b>
<b>19. Spis rysunków .....</b>	<b>115</b>
<b>20. Bibliografia.....</b>	<b>116</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5-ASA	ang. <i>5-aminosalicylic acid</i> – kwas 5-aminosalicylowy
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków
anty-TNF	ang. <i>tumor necrosis factor inhibitor</i> – inhibitor czynnika martwicy nowotworów
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AW	jednokierunkowa analiza wrażliwości
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
B_ODP	stan modelu – brak odpowiedzi na leczenie
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CH	cena hurtowa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	ang. <i>C reactive protein</i> – białko C-reaktywne
CSR	ang. <i>Clinical Study Report</i> – raport z badania klinicznego
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EQ-VAS	ang. <i>Euro-QoL-5D – Visual Analogue Scale</i> – część kwestionariusza EQ-5D, służąca do oceny ogólnej jakości życia przez samego chorego, wykorzystująca wizualną skalę analogową
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GUS	Główny Urząd Statystyczny
IBD	ang. <i>inflammatory bowel disease</i> – nieswoiste zapalenie jelit
IBDQ	ang. <i>inflammatory bowel disease questionnaire</i> – kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> - inkrementalny współczynnik kosztów - użyteczności
INF	infliksymab
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy

Skrót	Rozwinięcie
N_ODP	stan modelu – nieodpowiadający na leczenie przed upływem roku I terapii WED
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNT	ang. <i>number needed to treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
ODP	stan modelu – odpowiedź na leczenie
OPE	stan modelu – operacja
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PML	ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i> – postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa
PO_OPE	stan modelu – stan pooperacyjny
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
P-SCCAI	ang. <i>Patient Simple Clinical Colitis Activity index</i> – prosty kliniczny indeks aktywności wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oceniany przez chorego
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RBS	ang. <i>rectal bleeding score</i> – podskala oceny krwawienia z odbytnicy skali Mayo
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SF-36	ang. <i>Short Form (36) Health Survey</i> – kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia
TNF-alfa	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa
U_ODP	stan modelu – utrata odpowiedzi na leczenie
UCEIS	ang. <i>Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity</i> – endoskopowa skala nasilenia WZJG
UCZ	urzędowa cena zbytu
WED	wedolizumab
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego



---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Entyvio® (wedolizumab) u dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego bez ograniczenia czasowego w ramach programu lekowego, umożliwiając chorym w Polsce odpowiednie i skuteczne leczenie. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10 K51) leczeni wedolizumabem przez maksymalny czas, jaki przewidywany jest w obecnym *Programie lekowym WZJG*, u których stwierdza się odpowiedź kliniczną w momencie zakończenia tego leczenia.

W Polsce w ramach *Programu lekowego WZJG* refundowane są wedolizumab oraz infliksymab, jednak czas leczenia ograniczony jest odpowiednio do 54 tygodni oraz 12 miesięcy. Po zakończeniu tego okresu leczenie zostaje przerwane i brakuje zdefiniowanych standardów dalszego postępowania, w związku z czym chorzy zmuszeni są stosować wyłącznie leczenie standardowe, tj. aminosalicylany, kortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne z grupy tiopuryn. Zaprzestanie skutecznej terapii u chorego naraża go na wystąpienie negatywnych konsekwencji zdrowotnych i powstanie dalszych powikłań choroby, a także zwiększa ryzyko konieczności przeprowadzania zabiegów chirurgicznych.

### METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie wedolizumab porównano z komparatorem wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. leczeniem standardowym.

Do oceny opłacalności stosowania wedolizumabu względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością.

---

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykonano model Markowa. W modelu Markowa uwzględniono 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 leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego, koszty zależne od stanu zdrowia oraz zabiegów chirurgicznych. Ponadto w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariancie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

Z uwagi na występujące różnice w ścieżkach leczenia oraz w odpowiedzi klinicznej na wedolizumab u pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa oraz po niepowodzeniu wyłącznie leczenia standardowego, przedstawiono wyniki oddzielnie dla tych dwóch grup pacjentów.

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

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

## WYNIKI

[Redacted content]

[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]

[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]

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

Zastosowanie wedolizumabu we wnioskowanej populacji związane jest z istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość. W przeprowadzonej analizie wykazano ponadto, że stosowanie wedolizumabu zamiast leczenia standardowego jest droższe w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej, ponieważ założono, że wedolizumab jest terapią dodaną do leczenia standardowego. Należy przy tym zwrócić uwagę na fakt, że w obecnej sytuacji chorzy z populacji docelowej pozbawieni są możliwości kontynuowania skutecznej terapii WED, która jest terapią ściśle ukierunkowaną na leczenie chorób zapalnych jelit. Wedolizumab jest lekiem działającym selektywnie (w obrębie jelit), a selektywne działanie wedolizumabu potencjalnie umożliwia zapobieganie immunosupresji układowej. Dzięki innowacyjnemu działaniu wedolizumab jest skuteczną alternatywą dla leczenia standardowego oraz stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę chorych.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia oraz istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej, finansowanie wedolizumabu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

---

Finansowanie wedolizumabu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych na WZJG oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

---

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce wedolizumabu (Entyvio®, WED) u dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10 K51) leczonych wedolizumabem przez maksymalny czas, jaki przewidywany jest w obecnym *Programie lekowym WZJG* i u których stwierdza się odpowiedź kliniczną w momencie zakończenia tego leczenia. Obecnie lek ten jest finansowany w ramach *Programu lekowego WZJG* w wyżej wymienionym wskazaniu maksymalnie przez 54 tygodnie. We wniosku wnosi się o dopuszczenie do stosowania leku Entyvio® w ramach zapisów *Projekt programu lekowego WZJG* bez ograniczenia czasowego (do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie).

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

Populacja:

- ⊕ Dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, leczeni wedolizumabem przez maksymalny czas przewidziany zapisami obecnie obowiązującego *Programu lekowego WZJG* tj. 54 tygodnie, u których stwierdza się odpowiedź kliniczną w momencie zakończenia tego leczenia.<sup>1</sup>

Interwencja:

- ⊕ wedolizumab (WED) 300 mg podawany we wlewie dożylnym jako kontynuacja terapii zgodnie ze schematem leczenia podtrzymującego przedstawionym w *ChPL Entyvio®*; dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy).

---

<sup>1</sup> Pomimo, że populację docelową stanowią dorośli chorzy na WZJG skutecznie leczeni wedolizumabem przez 54 tygodnie zgodnie z zapisami obecnie obowiązującego *Programu lekowego WZJG*, ze względu na proponowane przez wnioskodawcę nowe warunki finansowe dla leku Entyvio® oszacowania analizy ekonomicznej wykonano w horyzoncie czasowym rozpoczynającym się od podania pierwszej dawki indukcyjnej wedolizumabu. Oszacowanie kosztów w tak sprecyzowanym horyzoncie pozwala na uwzględnienie całkowitych kosztów różniących ponoszonych przez płatnika publicznego w przypadku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji wedolizumabu w ramach zapisów *Projekt programu lekowego WZJG*. Dokładny opis struktury modelu oraz przejść pomiędzy stanami i liniami leczenia przedstawiono w rozdziale 7.1.

Komparatory:

- ⊗ leczenie standardowe.

Wyniki:

- ⊗ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊗ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
  - ⊗ odpowiedź na leczenie;
  - ⊗ lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta przede wszystkim na wynikach przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu wnioskowanej populacji [*Analiza kliniczna*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

## 2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki skuteczności WED oraz komparatorów stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej, danych dostarczonych przez Zamawiającego*, danych z literatury oraz badaniach odnalezionych w wyniku przeglądu do jakości życia.

Ze względu na różnicę w ścieżce leczenia oraz w wynikach zdrowotnych pomiędzy dwoma grupami chorych, chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, wyniki modelowano i przedstawiono z podziałem na te dwie podgrupy.

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



### 3. Perspektywa

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

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

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

### 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. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta.

W związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się przez całe życie chorego oraz z uwagi na fakt, że terapia wnioskowaną technologią ma być kontynuowana tak długo jak chory na nią odpowiada, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Przeciętny wiek chorych dla populacji włączanej do modelu wynosi ok. 40 lat. Biorąc pod uwagę powyższe oraz dostępność danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej [*Dane GUS – tablice trwania życia*] przyjęto, że ok. 60-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 7.5.

## 5. Ocena wyników zdrowotnych

### 5.1. Skuteczność kliniczna

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* **długotrwała terapia WED związana jest z utrzymującą się skutecznością leczenia** m.in. w ocenie remisji klinicznej (w tym bez konieczności stosowania kortykosteroidów) oraz odpowiedzi klinicznej u znacznego odsetka chorych zarówno w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, jak i u tych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Podczas terapii wedolizumabem obserwowano także wysoki odsetek chorych, u których wystąpiło wygojenie błony śluzowej.

Wedolizumab jest obecnie finansowany w ramach Programu lekowego B.55 przez maksymalnie 54 tygodnie. **Jak wskazują europejskie wytyczne kliniczne, czas leczenia biologicznego powinien zależeć wyłącznie od uzyskanej odpowiedzi, a leczenie nie powinno zostać przerwane przedwcześnie z uwagi na wysokie ryzyko ponownego zaostrzenia choroby. Należy podkreślić, iż decyzja odnośnie czasu trwania leczenia powinna być indywidualna i powinna należeć do lekarza prowadzącego chorego, tak aby możliwe było zapewnienie optymalnego czasu leczenia w oparciu o jego stan kliniczny i rokowanie.** Kluczową kwestią jest wskazanie, iż określone w programie lekowym 54 tygodnie maksymalnej terapii, stanowi ograniczenie administracyjne i nie znajduje odzwierciedlenia w zaleceniach klinicznych. Zaprzeszczenie skutecznej terapii u chorego, naraża go na wystąpienie negatywnych konsekwencji zdrowotnych i powstania dalszych powikłań choroby, a także zwiększa ryzyko konieczności przeprowadzania zabiegów chirurgicznych.

W związku z powyższym na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest długotrwałe (w czasie dłuższym niż 54 tygodnie) stosowanie wedolizumabu w praktyce klinicznej jako skutecznej terapii u dorosłych chorych na WZJG.

#### **Ocena skuteczności kontynuacji leczenia wedolizumabem w porównaniu z terapią standardową na podstawie badania randomizowanego**

Ocenę skuteczności WED przeprowadzono na podstawie badania *GEMINI I*. W grupie WED, lek podawano chorym przez cały okres terapii, tj. przez okres indukcji oraz leczenia podtrzymującego (52 tyg.). Natomiast wyniki dla grupy PLC uzyskane w czasie 52 tyg. dotyczą chorych, którzy podczas indukcji byli skutecznie leczeni WED, natomiast w leczeniu podtrzymującym przyjmowali PLC. Zatem grupa ta otrzymywała skuteczne leczenie WED,

które następnie zostało przerwane, co odzwierciedla schemat komparatora w niniejszej analizie.

Ocena remisji klinicznej stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *GEMINI I*. Po 52 tygodniach terapii remisję kliniczną obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie badanej (45,8%) niż kontrolnej (19,0%) w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego. Odsetek ten w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa wynosił odpowiednio 37,2% w grupie badanej i 5,3% w grupie kontrolnej, a różnica pomiędzy grupami również była znamienna statystycznie. Niskie wartości parametru NNT, wynoszące dla obu podgrup 4, świadczą o dużej sile badanej interwencji. W badaniu oceniano również trwałą remisję kliniczną (tj. występującą zarówno w 6., jak i w 52. tygodniu badania), którą odnotowywano częściej w grupie WED/WED (22,2%) niż w grupie WED/PLC (12,7%) u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa trwała remisja kliniczna wystąpiła u 20,9% chorych w grupie WED/WED i u 2,6% chorych z grupy WED/PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie, a wartość parametru NNT równa 6 świadczy o dużej sile badanej interwencji. W przypadku oceny remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów istotną statystycznie różnicę między grupami (NNT=6) wskazującą na korzyść terapii WED zaobserwowano w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Trwałą odpowiedź kliniczną (odpowiedź kliniczną na leczenie w tygodniu 6. oraz 52.) obserwowano w badaniu *GEMINI I* u znamienne statystycznie wyższego odsetka chorych w grupie badanej niż kontrolnej, zarówno u chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, jak i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, a niskie wartości parametru NNT, wynoszące odpowiednio 3 i 4, świadczą o dużej sile badanej interwencji.

W badaniu oceniano także wygojenie błony śluzowej, które definiowano jako uzyskanie wyniku w domenie endoskopowej skali Mayo przyjmującego wartość  $\leq 1$ . Także dla tego punktu końcowego zaobserwowano wyższy odsetek chorych w grupie WED/WED (ok. 60%) niż kontrolnej (ok. 24%) w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego. Odsetek ten w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa wynosił ok. 42% w grupie WED/WED i ok. 8% w grupie WED/PLC. W obu analizowanych podgrupach chorych, różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść WED/WED, a niskie wartości parametru NNT, wynoszące w obu podgrupach 3, świadczą o dużej sile badanej interwencji.

W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego terapia wedolizumabem znacząco wpłynęła na poprawę jakości życia chorych na WZJG. Ocena zmian wyników względem wartości początkowych w kwestionariuszu IBDQ<sup>2</sup> oraz EQ-VAS<sup>3</sup> w czasie 52 tygodni badania wykazała znamiennej statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną. Również ocena zmian wyników uzyskanych w kwestionariuszu SF-36<sup>4</sup> po 52 tygodniach badania w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego wskazywała na istotną statystycznie przewagę WED/WED nad WED/PLC w domenie dotyczącej zdrowia fizycznego i zdrowia psychicznego. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w żadnym z zastosowanych kwestionariuszy oceny jakości życia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

### **Ocena skuteczności kontynuacji leczenia wedolizumabem na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego**

W badaniu *OBSERV-IBD* w 54. tygodniu obserwacji remisja kliniczna oraz remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów (pierwszorzędowy punkt w badaniu) wystąpiła odpowiednio u około 42% i 41% chorych. W 162. tygodniu obserwacji, biorąc pod uwagę wyłącznie chorych kontynuujących WED do końca badania, remisję kliniczną oraz remisję kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów odnotowano u identycznego odsetka chorych – 62,3% chorych. Natomiast zawiężając populację dokładnie do takiej, która w świetle kryteriów wnioskowanego programu lekowego będzie mogła kontynuować leczenie wedolizumabem dłużej niż 54 tygodnie, a więc chorych z odpowiedzią kliniczną w 54. tygodniu kontynuujących WED – u 72,9% (dla obu ocenianych remisji klinicznych). W badaniu podano również częstość występowania trwałej remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów. W ramach tego punktu końcowego remisja kliniczna utrzymywała się od 14. do 54. tygodnia badania u 19,0% chorych, natomiast od 54. do 162. tygodnia badania utrzymywała się u 46,4% chorych kontynuujących leczenie WED do końca badania oraz u 54,2% chorych z odpowiedzią kliniczną w 54. tygodniu badania i kontynuujących WED.

Odpowiedź kliniczna w badaniu *OBSERV-IBD* w 54. i 162. tygodniu obserwacji wystąpiła odpowiednio u 50,4% i 38,7% chorych spośród wszystkich rozpoczynających badanie (odpowiedź kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów wystąpiła u około 48%

<sup>2</sup> kwestionariusz służący do oceny jakości życia stosowany w chorobach zapalnych jelit

<sup>3</sup> część kwestionariusza EQ-5D, służąca do oceny ogólnej jakości życia przez samego chorego, wykorzystująca wizualną skalę analogową

<sup>4</sup> kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia

i 38,7% chorych). Uwzględniając wyłącznie populację chorych kontynuujących leczenie WED do końca badania odpowiedź kliniczną (jak również odpowiedź kliniczną bez konieczności stosowania kortykosteroidów) odnotowano u 66,7% chorych, a zawężając populację do chorych z odpowiedzią kliniczną w 54. tygodniu kontynuujących terapię, odsetek ten dla każdej z ocenianych odpowiedzi w 162. tygodniu wyniósł 78,0%.

W 54. tygodniu badania, spośród chorych włączonych do badania, odpowieź kliniczna z wykluczeniem remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów wystąpiła u 9,9% chorych. W 162 tyg. odsetek ten wynosił 3,4% chorych.

W badaniu *OBSERV-IBD* u chorych kontynuujących stosowanie WED w 54. tygodniu obserwacji mediana stężenia CRP wynosiła 3,4 mg/l (wartość początkowa 9,0 mg/l). Według danych wskazanych w publikacji *Amiot 2017* zmiana stężenia CRP w 54. tygodniu obserwacji względem wartości początkowych była istotna statystycznie.

W 54. tygodniu obserwacji u chorych kontynuujących stosowanie WED (u których możliwa była jej ocena), wygojenie błony śluzowej wystąpiło u 54,8% chorych, a w 162. tyg. wartość ta była zbliżona i wynosiła 53,3%. U chorych kontynuujących stosowanie WED w 54. tygodniu obserwacji wynik wynoszący  $\leq 2$  pkt. w skali UCEIS<sup>5</sup> odnotowano u 46,8% chorych, a w tygodniu 162. wynik ten wykazano zaś u 53,3% chorych. U chorych na WZJG kontynuujących stosowanie WED po 54. tygodniu, w 3. roku obserwacji wskaźnik utrzymywania się chorych na terapii WED wyniósł 46%.

W niniejszej analizie ekonomicznej do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatora wykorzystano punkt końcowy w zakresie odpowiedzi klinicznej.

Wyniki skuteczności przedstawione z badań włączonych do *Analizy klinicznej*, które uwzględniono w niniejszej analizie ekonomicznej oraz testowano w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy, przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 15.).

## 5.2. Profil bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej*, profil bezpieczeństwa wedolizumabu należy uznać za akceptowalny. Uzyskane wyniki dotyczące bezpieczeństwa były spójne w badaniach

---

<sup>5</sup> endoskopowa skala nasilenia WZJG

eksperymentalnych i obserwacyjnych. Obserwowane działania niepożądane i sposoby zapobiegania ich wystąpieniu są dobrze znane i opisane w ChPL Entyvio®. Nie wykazano, aby długotrwałe stosowanie WED wpływało negatywnie na bezpieczeństwo terapii.

### **Ocena bezpieczeństwa kontynuacji leczenia wedolizumabem w porównaniu z terapią standardową na podstawie badania randomizowanego**

Bezpieczeństwo wedolizumabu w rozważanych podgrupach chorych na podstawie badania *GEMINI I* oceniono względem grupy PLC/PLC, która również odzwierciedla komparator w niniejszej analizie, tj. stosowanie wyłącznie leczenia standardowego.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (w tym zakażenia) występowały u podobnego odsetka chorych w grupie WED/WED i PLC/PLC w obu rozważanych podgrupach chorych. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. U chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u ok. 9% chorych z grupy WED/WED, a w grupie chorych otrzymujących wyłącznie leczenie standardowe przez cały okres badania (PLC/PLC) u ok. 16% chorych. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa odsetek ten wynosił 16,5% i 11,1% chorych z grupy otrzymującej odpowiednio wedolizumab i placebo.

Również w przypadku oceny częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych odsetki chorych w grupie badanej i kontrolnej, u których je odnotowano były w większości zbliżone. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły w grupie WED/WED u 73,8% chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i 87,6% chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W grupie kontrolnej (PLC/PLC) zdarzenia te odnotowano u 75,0% chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego i u 84,1% chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. Wśród zdarzeń niepożądanych jedynie ból głowy i zmęczenie występowały istotnie statystycznie częściej u chorych stosujących wedolizumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego.

### **Ocena bezpieczeństwa kontynuacji leczenia wedolizumabem na podstawie jednoramiennego badania obserwacyjnego**

Między 54. a 162. tygodniem obserwacji u chorych kontynuujących stosowanie WED w badaniu *OBSERV-IBD*, ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 12 (16,9%) chorych, w tym ciężkie zakażenie odnotowano u 2,8% chorych.

W badaniu *OBSERV-IBD* między 54. a 162. tygodniem obserwacji u chorych kontynuujących stosowanie WED, zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 31 (43,7%) chorych. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych, u chorych najczęściej występowały zdarzenia niepożądane związane z zakażeniami (21,1% chorych), zaostrzenie IBD (15,5% chorych), zakażenie górnych dróg oddechowych (8,5% chorych) i ból stawów (5,6% chorych). Pozostałe raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane wystąpiły nie częściej niż u 4,2% chorych.

### Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa w populacji ogółem

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa dla populacji ogólnej wykazała, że profil bezpieczeństwa WED jest zbliżony do tego, który obserwowano w podgrupach chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego czy inhibitorów TNF-alfa.

W czasie 52 tygodni badania *GEMINI I* wśród chorych kontynuujących terapię wedolizumabem (WED/WED) lub chorych po przerwaniu skutecznego leczenia kolejno otrzymujących wyłącznie leczenie standardowe (WED/PLC) nie odnotowano zgonów. Ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane (w tym niezwiązane z zaburzeniami żołądka i jelit) odnotowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach (odpowiednio 2,5% vs 3,2% oraz 30,3% vs 31,7% chorych). Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. W czasie całego okresu leczenia w badaniu *GEMINI I* nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym z wykluczeniem zaburzeń żołądka i jelit) oraz w przypadku ciężkich zakażeń. W czasie indukcji połączonej z leczeniem podtrzymującym nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem występowania bólu brzucha oraz bólu jamy ustnej i gardła w czasie całego okresu leczenia. Zdarzenia te występowały istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych WED przez cały okres obserwacji. Z kolei częstość występowania zaostrzenia objawów WZJG w czasie całego okresu leczenia była istotnie statystycznie wyższa w grupie kontrolnej.

Zgon w badaniu *GEMINI LTS* wystąpił u nieznacznego odsetka chorych leczonych WED: 0,3% w czasie 3 lat do 0,4% w czasie 9 lat. Wyłącznie 1 raportowany zgon był związany z leczeniem – encefalopatia wywołana wirusem Zachodniego Nilu. Ciężkie działania niepożądane obserwowano u niewielkiego odsetka chorych, tj. ok. 3% w czasie około 3 lat do ok. 4% w czasie 9 lat okresu obserwacji. Z kolei działania niepożądane odnotowano u ok. 36% chorych w czasie 3 lat oraz u ok. 40% chorych w czasie 9 lat. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u ok. 21% chorych w czasie 3 lat, u ok. 29% chorych w czasie 5 lat oraz u 31%

chorych w czasie 9 lat. W 3-letnim okresie obserwacji ciężkie zakażenia dotyczyły niemal 5% chorych, natomiast poszczególne ciężkie zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych raportowano u maksymalnie ok. 1% chorych. Ciężkie zakażenia oportunistyczne stwierdzono u 1% chorych. W czasie 9 lat obserwacji ciężkie zakażenia obserwowano u ok. 7% chorych, a ciężkie zaostrzenie WZJG u ok. 13% chorych. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u około 88% chorych w czasie 3 lat do maksymalnie ok. 93% chorych w czasie 9 lat. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu raportowano u 24% chorych w czasie 9 lat. W 9-letnim okresie obserwacji najczęściej raportowano zakażenia ogółem (ok. 66%), zaostrzenie WZJG (ok. 36%), zapalenie nosogardzieli (ok. 28%), zakażenie górnych dróg oddechowych (ok. 19%), ból głowy (ok. 18%) oraz ból stawów (ok. 17%). Co istotne, w czasie całego okresu obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku PML.

### Ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa ocena bezpieczeństwa wedolizumabu

Analiza dokumentów opublikowanych przez EMA i FDA wskazuje, iż podczas terapii WED należy mieć na uwadze możliwość wystąpienia reakcji związanych z wlewem, reakcji nadwrażliwości, zakażeń, nowotworów złośliwych, PML, czy uszkodzenia wątroby.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń raportowanych w bazach ADRReports i WHO UMC należały zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia układu nerwowego oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

## 6. Technika analityczna

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* analiza ekonomiczna powinna standardowo składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Biorąc pod uwagę fakt, że przeżycie chorych nie było punktem końcowym analizowanym w ramach badań uwzględnionych w *Analizie klinicznej*, w niniejszym raporcie odstąpiono od wykonania analizy kosztów-efektywności (CEA) z uwzględnieniem lat życia (LYG) jako wyniku zdrowotnego. Biorąc pod uwagę powyższe, a także z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia



skorygowanych o jakość (QALY), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie ekonomicznej 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 o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 49 008 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **147 024 PLN**.

## 7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania wedolizumabu względem komparatora uwzględnionego w rozpatrywanym wskazaniu wykonano model Markowa. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie czy nawrotu objawów choroby nie są stałe w czasie (podobnie jak prawdopodobieństwo śmierci chorego). W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

### 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. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. W związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii wynikający ze zróżnicowanych prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Biorąc pod uwagę przeciętny wiek chorych włączanych do modelu (40,35 lat) oraz dostępność danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej [*Dane GUS – tablice trwania życia*] przyjęto, że ok. 59,65-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni<sup>6</sup>) odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 7.5.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

W ramach modelu uwzględniono szereg założeń porządkujących, które wymieniono poniżej:

- 1) Ze względu na potencjalnie różne ścieżki leczenia oraz dostępność wyników skuteczności z badań klinicznych (*Feagan 2017*) w ramach analizy rozważano osobne modelowanie dla populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.
- 2) Chory może być leczony z wykorzystaniem następujących terapii:
  - ⊕ leczenie indukcyjne i leczenie podtrzymujące wedolizumabem (zarówno w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, jak i w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa);
  - ⊕ leczenie indukcyjne i leczenie podtrzymujące infliksymabem w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, którzy:
    - ⊕ utracili odpowiedź na leczenie wedolizumabem oraz nie stosowali dotychczas leczenia infliksymabem (INF);
    - ⊕ zgodnie z zapisami *Programu lekowego WZJG* byli zmuszeni do przerwania skutecznej 12-miesięcznej terapii INF (stosowanej po nieskutecznym

---

<sup>6</sup> Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny  $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$ .

wedolizumabie) i utracili odpowiedź na leczenie standardowe stosowane po skutecznym leczeniu INF);<sup>7</sup>

- ⊗ leczenie z wykorzystaniem terapii standardowej:
  - ⊗ w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, którzy utracili odpowiedź na leczenie wedolizumabem oraz którzy zgodnie z zapisami *Programu lekowego WZJG* byli zmuszeni do przerywania skutecznej 54-tygodniowej terapii WED;
  - ⊗ w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego, którzy utracili odpowiedź na leczenie infliksymabem (stosowane po nieskutecznym wedolizumabie) oraz którzy zgodnie z zapisami *Programu lekowego WZJG* byli zmuszeni do przerywania skutecznej 54-tygodniowej terapii WED lub skutecznej 12-miesięcznej terapii INF.
- 3) Chory nie może być leczony terapią biologiczną, w ramach której utracił odpowiedź na leczenie w dowolnym momencie w przeszłości (utrata odpowiedzi definiowana jest zapisami *Programu lekowego WZJG* oraz *Projektu programu lekowego WZJG*). Zgodnie z zapisami *Programu lekowego WZJG* oraz *Projektu programu lekowego WZJG* w modelu uwzględniono 2 terapie biologiczne – wedolizumab oraz infliksymab, przy czym terapia INF jest w modelu równoznaczna z leczeniem inhibitorami TNF-alfa. W związku z tym w populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa nie może zostać zastosowany INF.
- 4) W przypadku wykazania nieskuteczności / utraty odpowiedzi na leczenie w ramach obu uwzględnionych w modelu terapii biologicznych chory do końca horyzontu czasowego przyjmuje wyłącznie leczenie standardowe.
- 5) W przypadku utraty odpowiedzi na leczenie WED w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego stosowana jest terapia INF.
- 6) W przypadku konieczności przerywania skutecznej terapii biologicznej z powodu ograniczeń czasowych warunkowanych zapisami *Programu lekowego WZJG* oraz *Projektu programu lekowego WZJG* (WED i INF w ramieniu komparatora; INF

---

<sup>7</sup> W niniejszej analizie nie uwzględniono chorych, którzy w horyzoncie czasowym analizy rozpoczynają leczenie biologiczne od infliksymabu, ponieważ przedmiotem wniosku są dorośli chorzy na WZJG leczeni wedolizumabem przez maksymalny czas przewidziany zapisami obecnie obowiązującego *Programu lekowego WZJG*, tj. 54 tygodnie i u których stwierdza się odpowiedź kliniczną w momencie zakończenia tego leczenia.

w ramieniu interwencji) chory otrzymuje leczenie standardowe. W przypadku utraty odpowiedzi podczas leczenia standardowego chory wraca na dokładnie tę samą terapię biologiczną, którą stosował przed leczeniem standardowym.

- 7) Terapie WED i INF stanowią terapie dodane do standardowej farmakoterapii (preparaty 5-ASA, kortykosteroidy, immunosupresanty).
- 8) Z uwagi na sposób prezentowania danych w badaniach klinicznych oraz dawkowanie leków w ramach terapii biologicznych (WED i INF) modelowanie skuteczności leczenia można podzielić na dwie fazy:
  - ⊗ modelowanie indukcji;
  - ⊗ modelowanie podtrzymania odpowiedzi na leczenie.
- 9) Chory rozpoczyna udział w modelu od leczenia indukcyjnego WED. W przypadku odpowiedzi na leczenie kontynuuje terapię WED w ramach leczenia podtrzymującego, zaś w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie WED do 54. tygodnia horyzontu czasowego analizy jego dalsze ścieżki leczenia nie są analizowane w ramach modelu. Taki chory nie generuje różniącego kosztu oraz różniącego wyniku zdrowotnego pomiędzy ramieniem interwencji oraz ramieniem komparatora w horyzoncie czasowym analizy. Zgodnie z opisanymi wyżej założeniami chorzy doświadczający nieskutecznego leczenia WED do 54. tygodnia mają przed sobą potencjalnie takie same ścieżki leczenia określone zapisami *Programu lekowego WZJG* (ramię komparatora) oraz *Projekt programu lekowego WZJG* (ramię interwencji), dlatego też nie szacowano kosztu i wyniku zdrowotnego dla wskazanej grupy chorych w ramach niniejszej analizy.
- 10) Chorzy mogą zostać poddani zabiegowi operacyjnemu (kolektomii) tylko w przypadku utraty lub trwałego braku odpowiedzi na leczenie.

W modelu uwzględniono następujące stany:

1. Odpowiedź na leczenie (ODP),
2. Utrata odpowiedzi na leczenie (U\_ODP),
3. Brak odpowiedzi na leczenie (B\_ODP),
4. Operacja (OPE),
5. Stan pooperacyjny (PO\_OPE),
6. Nieodpowiadający na leczenie przed upływem roku I terapii WED (N\_ODP),

## 7. Zgon (ZGON).

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach 8-tygodniowych (co odpowiada długości standardowego cyklu podawania leków biologicznych w analizowanym wskazaniu w ramach leczenia podtrzymującego oraz częstotliwości monitorowania leczenia zgodnie z zapisami *Programu lekowego WZJG* oraz *Projekt programu lekowego WZJG*) w horyzoncie dożywotnim. Jedynie długość pierwszego cyklu modelu jest odmienna od pozostałych i wynosi 6 tygodni, co wynika z długości fazy leczenia indukcyjnego z wykorzystaniem WED. Zdarzenia, takie jak utrata odpowiedzi na leczenie albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* 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 / jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu, a dla obliczonej średniej.

Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, w którym chory pojawia się w modelu, jest stan U\_ODP, w ramach którego w pierwszym cyklu modelu (trwającym 6 tygodni) chory otrzymuje leczenie indukcyjne WED. Stan U\_ODP jest stanem tunelowym, co oznacza, że chory przebywa w nim tylko jeden cykl. W przypadku skutecznej indukcji chory zmienia stan na ODP i kontynuuje terapię WED w ramach leczenia podtrzymującego, zaś w przypadku nieskutecznego leczenia indukcyjnego trafia do stanu N\_ODP. Chory może powrócić do stanu U\_ODP w przypadku utraty odpowiedzi w ramach kolejnych linii leczenia. W przypadku gdy zgodnie z opisanymi wyżej założeniami modelu chory może zastosować terapię biologiczną, otrzymuje w tym cyklu dawkę indukcyjną WED lub INF (i czeka na efekty leczenia – uzyskuje odpowiedź, dzięki czemu trafia do stanu ODP lub nie wykazuje odpowiedzi, przez co ponownie trafia do stanu U\_ODP), a jeśli nie może już zastosować leczenia biologicznego przechodzi do stanu B\_ODP. Chory może również ze stanu U\_ODP trafić do stanu OPE w przypadku konieczności wykonania operacji w dowolnym cyklu modelu (poza pierwszym cyklem).

Stan ODP jest stanem przejściowym, a chory może trafić do tego stanu ze stanu U\_ODP. W stanie ODP chory może pozostać w kolejnych cyklach modelu aż do momentu wystąpienia utraty odpowiedzi na leczenie. W sytuacji gdy utrata odpowiedzi nastąpi do 54. tygodnia horyzontu czasowego modelu chory trafia do stanu N\_ODP, zaś po 54. tygodniu przy braku skuteczności leczenia chory trafia do stanu U\_ODP. Stan ODP jest również stanem powracającym, a chory może powrócić do tego stanu w przypadku wykazania odpowiedzi na

jedną z kolejnych linii leczenia rozpatrywanych w ramach modelu zastosowaną bezpośrednio po utracie odpowiedzi na poprzedniej terapii.

Stan N\_ODP jest stanem końcowym i pochłaniającym, co oznacza, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu N\_ODP mogą przejść chorzy ze stanu U\_ODP po pierwszym cyklu modelu w przypadku braku odpowiedzi na leczenie indukcyjne WED oraz ze stanu ODP w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie podtrzymujące WED do 54. tygodnia horyzontu czasowego modelu.

Stan B\_ODP nie jest stanem powracającym. Do stanu tego może trafić chory, który utracił odpowiedź na leczenie i nie ma już możliwości zastosowania terapii lekami biologicznymi. W tym stanie chory otrzymuje już tylko leczenie standardowe. Chory może również ze stanu B\_ODP trafić do stanu OPE w przypadku konieczności wykonania operacji w dowolnym cyklu modelu.

Stan OPE jest stanem tunelowym, a chory może trafić do tego stanu ze stanów U\_ODP lub B\_ODP w przypadku konieczności wykonania zabiegu operacyjnego. W kolejnym cyklu (po przeprowadzeniu operacji) chory trafia do stanu PO\_OPE.

Stan PO\_OPE nie jest stanem powracającym, a chory może do niego trafić tylko ze stanu OPE i pozostaje w nim do zgonu.

Stan ZGON jest stanem końcowym i pochłaniającym, co oznacza, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu ZGON mogą przejść chorzy ze wszystkich pozostałych stanów poza stanem N\_ODP (drugi ze stanów pochłaniających) w dowolnym cyklu modelu.

Biorąc pod uwagę opisane wyżej założenia w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu (w zakładce „Struktura modelu”) przedstawiono potencjalne ścieżki leczenia chorych w ramieniu interwencji oraz w ramieniu komparatora modelowane dla populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Poza populacją chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w ramieniu interwencji, w której jedyną dostępną formą terapii po utracie odpowiedzi na WED jest leczenie standardowe, przedstawione schematy to schematy wieloliniowe, które pozwalają w sposób wielowymiarowy zobrazować potencjalne ścieżki leczenia dostępne w ramach porównywanych interwencji. W związku z poziomem złożoności schematów narastającym wraz z rozważaniem kolejnych linii leczenia, w niniejszej

analizie ograniczono się do modelowania co najmniej 6 linii leczenia w ramach każdego z rozważanych wariantów (poza wspomnianą wyżej populacją chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w ramieniu interwencji). Chorzy, którzy na 6. linii leczenia przyjmują leczenie standardowe po skutecznym leczeniu biologicznym, w przypadku utraty odpowiedzi nie wracają już na terapię WED lub INF, tylko przyjmują leczenie standardowe w stanie braku odpowiedzi na leczenie (stan B\_ODP). Chorzy, którzy na 6. linii leczenia stosują leczenie z wykorzystaniem leków biologicznych (na 6. linii możliwe jest przyjmowanie tylko INF), w przypadku utraty odpowiedzi na INF przed upływem roku terapii trafiają na leczenie standardowe w stanie braku odpowiedzi na leczenie (stan B\_ODP). Chorzy leczeni skutecznie INF przez rok na 6. linii zgodnie z zapisami *Programu lekowego WZJG* trafiają na leczenie standardowe w stanie odpowiedzi na leczenie (stan ODP), w którym pozostają do momentu utraty odpowiedzi, po którym przyjmują leczenie standardowe w stanie braku odpowiedzi na leczenie.

## 7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Do *Analizy klinicznej* włączono randomizowane badanie kliniczne *GEMINI I* (Feagan 2017) porównujące wedolizumab z placebo (PLC). Badanie obejmowało okres indukcji WED (6 tygodni) oraz leczenie podtrzymujące (łącznie 52 tygodnie z indukcją). Chorych stosujących WED na etapie indukcji, u których obserwowano skuteczność leczenia, w ramach leczenia podtrzymującego zrandomizowano do grup WED lub PLC. W obu grupach stosowano leczenie towarzyszące, na które składały się leki stosowane w ramach leczenia standardowego (aminosalicylany, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne). W rzeczywistości porównanie w badaniu *GEMINI I* w fazie leczenia podtrzymującego należy określić jako wedolizumab + leczenie standardowe w grupie badanej oraz wyłącznie leczenie standardowe w grupie kontrolnej. Przyjęto zatem, że w grupie badanej chorzy otrzymywali WED przez cały okres obserwacji, a w grupie kontrolnej skuteczne leczenie WED zostało przerwane, a chorzy otrzymywali następnie wyłącznie leczenie standardowe. Taka konstrukcja badania w dużej mierze odzwierciedla warunki wnioskowanej i obecnej praktyki klinicznej w ramach *Projektu programu lekowego WZJG vs Programu lekowego WZJG*, tj. kontynuacja skutecznej terapii WED (w modelowaniu uwzględniono wyniki dla podgrupy przyjmującej WED co 8 tygodni) vs zaprzestanie skutecznej terapii WED i stosowanie wyłącznie leczenia standardowego. Chociaż wyniki te nie w pełni odzwierciedlają problem decyzyjny (skuteczne leczenie WED przez 6 a nie 54 tygodnie przed przejściem na leczenie standardowe), to są to najlepsze

dostępne dane, które wykorzystano do modelowania skuteczności WED (w okresie pierwszego roku leczenia WED) oraz leczenia standardowego w niniejszej analizie.

W ramach przeprowadzonego w *Analizie klinicznej* przeglądu odnaleziono również badanie obserwacyjne *OBSERV-IBD (Amiot 2019)* przeprowadzone z udziałem chorych na WZJG oraz ChLC otrzymujących wedolizumab, w którym analizowano skuteczność leczenia WED w okresach obserwacji między 54. i 162. tygodniem. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki dla tych dwóch okresów obserwacji celem modelowania długookresowej skuteczności WED w okresie poza 54. tygodniem, tj. okresie ciągłego leczenia WED wykraczającym poza obecny *Program lekowy WZJG*, a dopuszczalnym w ramach *Projekt programu lekowego WZJG*.

Zgodnie z zapisami *Programu lekowego WZJG* oraz *Projekt programu lekowego WZJG* wśród kryteriów wyłączenia z leczenia wedolizumabem znajduje się zapis braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo. W badaniach *GEMINI I* oraz *OBSERV-IBD* włączonych do *Analizy klinicznej* wśród ocenianych punktów końcowych znalazła się odpowiedź kliniczna na leczenie zdefiniowana jako redukcja wyniku w skali Mayo o przynajmniej 3 punkty oraz o przynajmniej 30% względem wartości początkowej z obniżeniem wyniku podskali RBS o przynajmniej 1 punkt lub osiągnięciem wyniku w podskali całkowitej RBS o wartości 0 lub 1. Założono, że kryterium odpowiedzi na leczenie z wymienionych badań jest w praktyce tożsame temu zdefiniowanemu w *Programie lekowym WZJG* oraz *Projekcie programu lekowego WZJG* (osiągnięcie redukcji wyniku w skali Mayo o przynajmniej 3 punkty bez przynajmniej 30% redukcji w tej skali względem wartości początkowej jest sytuacją niezwykle rzadką). Nieznaczne zawężenie kryterium odpowiedzi w badaniach klinicznych względem tego z programów lekowych sprawia, że wyniki skuteczności WED przyjęte do modelowania są wynikami konserwatywnymi – bez zawężenia skuteczność WED mogłaby być jeszcze wyższa. Dane z badań *GEMINI I* oraz *OBSERV-IBD* to najlepsze dostępne dane, które można wykorzystać w modelowaniu skuteczności leczenia WED oraz leczenia standardowego.

Celem modelowania odpowiedzi na leczenie INF wykorzystano dane z badania *ACT I (Rutgeerts 2005)*. Badanie zostało przeprowadzone na populacji dorosłych chorych z aktywną umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG. W niniejszej analizie wykorzystano z badania *ACT I* wyniki skuteczności INF przyjmowanego w dawce 5 mg / kg m.c. po fazie indukcji (wynik po 8 tygodniach) oraz fazie leczenia podtrzymującego (łącznie po 54 tygodniach z indukcją). Wśród ocenianych punktów końcowych w badaniu *ACT I* znalazła się odpowiedź kliniczna na leczenie zdefiniowana jako redukcja wyniku w skali Mayo o przynajmniej 3 punkty oraz



o przynajmniej 30% względem wartości początkowej z obniżeniem wyniku podskali RBS o przynajmniej 1 punkt lub osiągnięciem wyniku w podskali całkowitej RBS o wartości 0 lub 1. Podobnie jak w przypadku badań *GEMINI I* oraz *OBSERV-IBD* założono, że to kryterium odpowiedzi na leczenie jest w praktyce tożsame temu zdefiniowanemu w *Programie lekowym WZJG*, a dane z badania *ACT I* to najlepsze dostępne dane, które można wykorzystać w modelowaniu skuteczności leczenia INF.

**Tabela 1.**  
**Zestawienie wyników klinicznych wykorzystanych w modelowaniu skuteczności WED, INF, leczenia standardowego**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Interwencja	odsetek	n	N
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2017)	Odpowiedź na leczenie	6 tyg. (indukcja)	WED po niepowodzeniu leczenia standardowego	53,1%	69	130
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2017)	Odpowiedź na leczenie	6 tyg. (indukcja)	WED po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	39,0%	32	82
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2017)	Odpowiedź na leczenie	52 tyg. (46 tyg. leczenia podtrzymującego)	WED/WED po niepowodzeniu leczenia standardowego	65,3%	47	72
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2017)	Odpowiedź na leczenie	52 tyg. (46 tyg. leczenia podtrzymującego)	WED/PLC po niepowodzeniu leczenia standardowego	26,6%	21	79
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2017)	Odpowiedź na leczenie	52 tyg. (46 tyg. leczenia podtrzymującego)	WED/WED po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	46,5%	20	43
<i>GEMINI I</i> (Feagan 2017)	Odpowiedź na leczenie	52 tyg. (46 tyg. leczenia podtrzymującego)	WED/PLC po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	15,8%	6	38
<i>ACT I</i> (Rutgeerts 2005)	Odpowiedź na leczenie	indukcja (8 tyg.)	INF	69,4%	84	121
<i>ACT I</i> (Rutgeerts 2005)	Odpowiedź na leczenie	54 tyg.	INF	45,5%	55	121
<i>OBSERV-IBD</i> (Amiot 2019)	Odpowiedź na leczenie	54 tyg.	WED	50,4%	61	121
<i>OBSERV-IBD</i> (Amiot 2019)		162 tyg.	WED	38,7%	46	119

Zestawienie prawdopodobieństw uzyskania odpowiedzi na leczenie i utrzymania odpowiedzi na leczenie WED, INF oraz leczenie standardowe w przeliczeniu na cykl modelu, które

oszacowano na podstawie danych przedstawionych w powyższej tabeli wraz z opisem założeń oraz z alternatywnymi wariantami testowanymi w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy, przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 15. i Tabela 16.). W rozdziale 9. przedstawiono również źródło danych oraz oszacowaną wartość prawdopodobieństwa zabiegu operacyjnego w cyklu chorych nieodpowiadających na leczenie. Dokładne oszacowania przedstawiono natomiast w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

### 7.3. Oszacowania wskaźników śmiertelności

W ramach analizy oszacowano 2 typy wskaźników śmiertelności – w populacji generalnej uzależnione od płci i wieku oraz w stanach zdrowotnych uwzględnionych w modelu względem populacji generalnej.

W analizie podstawowej przyjęto, że chorzy odpowiadający na leczenie (stan ODP) znajdują się w na tyle dobrym stanie zdrowia, iż nie ma podstaw, by w ich przypadku zakładać zwiększone ryzyko zgonu w stosunku do populacji generalnej. Podwyższone ryzyko śmiertelności założono natomiast w przypadku chorych nieodpowiadających na leczenie (stany U\_ODP oraz B\_ODP) oraz chorych poddanych operacji i znajdujących się w stanie pooperacyjnym (stany OPE oraz PO\_OPE).

Na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Button 2010* przyjęto, że chorzy w stanach U\_ODP oraz B\_ODP wykazują 1,9 razy większe ryzyko zgonu niż chorzy z populacji generalnej (a zatem także chorzy w stanie ODP). Zwiększone ryzyko zgonu związane z operacją przyjęto na podstawie danych z publikacji *Jess 2007*. Standaryzowany współczynnik zgonu dla chorych poddawanych operacji wyniósł 1,3. Z powodu braku dostępności odpowiednich danych taki sam wzrost ryzyka zgonu przyjęto dla chorych w stanie PO\_OPE. Przyjęte założenie stanowi ograniczenie niniejszej analizy.

Wskaźniki śmiertelności w populacji generalnej uzależnione od płci i wieku obliczono na podstawie tablic trwania życia [*dane GUS – tablice trwania życia*]. Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

### 7.4. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 7.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku

z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisals*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D 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 ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym w analizie w pierwszej kolejności brano pod uwagę badania, w których jakość życia chorych mierzono z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D lub innego kwestionariusza, którego wyniki można stosunkowo łatwo i wiarygodnie zmapować na skalę EQ-5D.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych zidentyfikowano 10 publikacji raportujących dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym. Publikacje te opisano w rozdziale 17.1.5. Struktura modelu wymagała przypisania użyteczności poszczególnym stanom wymienionym w rozdziale 7.1. Ze względu na złożoność modelu ekonomicznego zrezygnowano z podziału chorych odpowiadających na leczenie na szczegółowe podstany takie jak remisja, łagodne nasilenie choroby czy nasilenie ostre, które uwzględnione były w publikacjach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego do jakości życia. We włączonych publikacjach nie przedstawiono oszacowań użyteczności chorych w podziale na odpowiadających oraz nieodpowiadających na leczenie, w związku z czym wartości te estymowano przyjmując pewne założenia.

W wariancie podstawowym analizy przyjęto zestaw użyteczności dla poszczególnych stanów modelu na podstawie publikacji *Punekar 2010*. Podstawowym celem tej publikacji była analiza kosztów-użyteczności infliksymabu u pacjentów hospitalizowanych z zaostrzeniami WZJG. W publikacji znajdują się oszacowania użyteczności w skali EQ-5D dla chorych na WZJG w remisji (0,88), z chorobą aktywną (0,42), w remisji pooperacyjnej (0,60) oraz z powikłaniami pooperacyjnymi (0,42). Nie ma w niej jednak wartości użyteczności dla chorych poddanych operacji. W związku z tym w wariancie podstawowym niniejszej analizy założono, że użyteczność chorych w stanie OPE jest taka sama jak w przypadku chorych z chorobą aktywną.

Użyteczność chorych w stanie ODP obliczono jako średnią ważoną użyteczność przypisaną chorym w remisji oraz z chorobą aktywną. Wagę dla remisji zaczerpnięto z publikacji *Amiot 2019* jako średnią odsetków chorych w remisji wśród odpowiadających na leczenie z 54, 81, 108, 135 oraz 162 tygodnia badania (85,9%). Wartość użyteczności dla chorych odpowiadających na leczenie w modelu obliczono za pomocą wzoru:

$$EQ - 5D_{ODP} = \text{użyteczność w remisji} \cdot \text{średni odsetek chorych w remisji} \\ + \text{użyteczność w chorobie aktywnej} \cdot (1 - \text{średni odsetek chorych w remisji})$$

Użyteczność chorych w stanie PO\_OPE obliczono jako średnią ważoną użyteczność przypisaną chorym w remisji pooperacyjnej oraz z powikłaniami pooperacyjnymi. Wagę dla powikłań pooperacyjnych zaczerpnięto z publikacji *Mahadevan 2002* (31%). Wartość użyteczności dla chorych po przeprowadzonej operacji obliczono za pomocą wzoru:

$$EQ - 5D_{PO_{OPE}} = \text{użyteczność remisji pooperacyjnej} \cdot (1 - \text{odsetek chorych z powikłaniami}) \\ + \text{użyteczność chorych z powikłaniami} \cdot \text{odsetek chorych z powikłaniami}$$

Użyteczność w stanach U\_ODP oraz B\_ODP przyjęto na poziomie użyteczności chorych z chorobą aktywną.

W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową wartość użyteczności.

W analizie scenariuszy testowano przyjęcie alternatywnych zestawów użyteczności w poszczególnych stanach modelu. Sprawdzone, jaki wpływ na wyniki ma przyjęcie użyteczności oszacowanych na podstawie publikacji *Woehl 2008* oraz *Swinburn 2012*, do których odwoływał się NICE w swojej ocenie modelu farmakoekonomicznego dla WED [*Raport NICE*]. Wartości z publikacji *Woehl 2008* oraz *Swinburn 2012* przypisane poszczególnym stanom ocenianego przez NICE modelu [*Raport NICE*] przekonwertowano na użyteczności w stanach modelu będącego przedmiotem niniejszej analizy zgodnie z wyżej opisanymi założeniami przyjętymi dla wykorzystania danych z publikacji *Punekar 2010*.

Zestaw przyjętych zestawów użyteczności uwzględnionych w analizie podstawowej i analizie scenariuszy przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 2.**  
**Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów w modelu**

Stan zdrowia	Wariant podstawowy: Punekar 2010	Woehl 2008	Swinburn 2012
ODP	0,82	0,81	0,86
B_ODP	0,42	0,41	0,55
U_ODP	0,42	0,41	0,55
OPE	0,42	0,41	0,55
PO_OPE	0,54	0,66	0,54

Wartości użyteczności przypisane stanom zdrowotnym uwzględnionym w modelu, a także warianty testowane w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 9.

## 7.5. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *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. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni. Biorąc pod uwagę strukturę modelu, w analizie podstawowej przyjęto, że ok. 60-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni) równy 389 cyklom odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej. Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji *Feagan 2017* średnia wieku z badania *GEMINI 1* po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa oraz po niepowodzeniu leczenia standardowego w populacji leczonych WED w Polsce [*dane dostarczone przez Zamawiającego*], wyniosła około 40 lat (przyjęta w analizie podstawowej za wiek wejścia do modelu), co przy dostępności danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej (tablice trwania życia obejmują przedział wiekowy do 100. Roku życia) [*dane GUS – tablice trwania życia*] pozwala na wykonanie oszacowań w maksymalnie 60-letnim horyzoncie czasowym.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych. W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [Orlewska 1999].

Konkludując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należycie uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należycie interpretowane.

## 7.6. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym)

ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

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

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

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu zapisów *Programu lekowego WZJG* w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- ⊗ koszty leków (w tym WED, INF oraz leczenia standardowego);
- ⊗ koszty podania leków;
- ⊗ koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego;
- ⊗ koszty zależne od stanu zdrowia oraz zabiegów chirurgicznych.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich 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.

**Tabela 3.**  
**Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne**

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

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	Chorzy będą kwalifikowani do programu lekowego w takim samym stopniu zarówno w scenariuszu istniejącym i nowym (założono przy tym, że koszty kwalifikacji do obecnego <i>Programu lekowego WZJG</i> jak i wnioskowanego programu opisanego w <i>Projekcie programu lekowego WZJG</i> są takie same)

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

## 8.1. Koszty leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

### 8.1.1. Wedolizumab

Dawkowanie wedolizumabu ustalono na podstawie zapisów *Programu lekowego WZJG* oraz *Projektu programu lekowego WZJG* stanowiących podstawę niniejszej analizy, które odwołują się do dawkowania zawartego w *ChPL Entyvio®*. Zgodnie z nim dawkowanie WED podzielone jest na dwie fazy – leczenia indukcyjnego oraz podtrzymującego. Zalecany schemat dawkowania obejmuje 300 mg produktu Entyvio® podawanego we wlewie dożylnym w tygodniu 0, tygodniu 2 i tygodniu 6 (indukcja), a następnie co 8 tygodni (podtrzymanie). Taki schemat dawkowania stosowany był również w badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej*. Stosowane dawki (w indukcji i leczeniu podtrzymującym po indukcji) zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 4).

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

Zawartość fiołki (mg)	Liczba fiołek wykorzystywanych w indukcji (1-szy cykl)	Liczba fiołek wykorzystywanych w cyklu leczenia podtrzymującego	Liczba mg wykorzystywana w indukcji (1-szy cykl)	Liczba mg wykorzystywana w cyklu leczenia podtrzymującego
300	3	1	900	300

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



Obecnie lek Entyvio® jest finansowany w analizowanym wskazaniu, jednak maksymalny nieprzerwany czas stosowania WED w ramach *Programu lekowego WZJG* wynosi 54 tygodnie. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie zgodnie z zapisami przedstawionymi w *Projekcie programu lekowego WZJG* bez ograniczenia czasowego terapii w ramach programu lekowego (do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie) i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3. Przyjęto, że opakowanie leku *Entyvio®*, *proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg* będzie wyznaczało podstawę limitu w grupie.

[Redacted content]

Tabela 5.

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	+	+	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]				

CH – cena hurtowa

CZN – cena zbytu netto

UCZ – urzędowa cena zbytu

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

### 8.1.2. Leczenie standardowe

Koszt leczenia standardowego odpowiada kosztowi stosowanych leków. Zgodnie z *danymi dostarczonymi przez Zamawiającego* w badaniu *GEMINI I* w ramach leczenia standardowego stosowano następujące grupy leków:

- ⊕ preparaty 5-ASA,
- ⊕ kortykosteroidy,
- ⊕ immunosupresanty (*CSR – data on file*).

#### Preparaty 5-ASA

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] Odsetek stosujących mesalazynę lub sulfasalazynę w ramach preparatów 5-ASA wyznaczono na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ*. Konserwatywnie przyjęto, że 5-ASA będą stosowane w takim samym stopniu niezależnie od badanego ramienia (interwencji lub komparatora). Ceny preparatów 5-ASA wyznaczono na podstawie aktualnego *Wykazu leków refundowanych*, zaś dawkowanie na podstawie *ChPL*

*Pentasa<sup>®</sup>* oraz *ChPL Sulfasalazin Krka<sup>®</sup>*. Oszacowanie dobowego kosztu stosowania 5-ASA oraz kosztu w cyklu modelu zestawiono w poniższej tabeli<sup>8</sup>.

### Kortykosteroidy

Mediana dawki kortykosteroidów z badania, którego wyniki uwzględniono w modelowaniu skuteczności, wynosiła 20 mg (w ekwiwalencie prednizonu) (*Feagan 2017*). Przyjęto stałe dawkowanie steroidów w całym horyzoncie analizy. Biorąc pod uwagę, że zgodnie z publikacją *Feagan 2017* chorzy utrzymujący remisję mają stopniowo zmniejszane dawki steroidów, jest to założenie konserwatywne. W obliczeniach przyjęto dawki steroidów (hydrokortyzonu, metyloprednizolonu, prednizolonu, prednizonu) stanowiące ekwiwalent 20 mg prednizonu [*Corticosteroid converter*]. Odsetek stosujących hydrokortyzon, metyloprednizolon, prednizolon, prednizon w ramach kortykosteroidów wyznaczono na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ*. Konserwatywnie przyjęto, że wymienione substancje będą stosowane w takim samym stopniu niezależnie od badanego ramienia (interwencji lub komparatora). Ceny kortykosteroidów wyznaczono na podstawie aktualnego *Wykazu leków refundowanych*, a oszacowanie dobowego kosztu ich stosowania oraz kosztu w cyklu modelu zestawiono w poniższej tabeli.

### Immunosupresanty

Odsetek stosujących azatioprynę lub merkaptopurynę w ramach preparatów immunosupresyjnych wyznaczono na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ*. Konserwatywnie przyjęto, że immunosupresanty będą stosowane w takim samym stopniu niezależnie od badanego ramienia (interwencji lub komparatora). Ceny leków wyznaczono na podstawie aktualnego *Wykazu leków refundowanych*. W związku z tym, że *ChPL Azathioprine VIS* oraz *ChPL Mercaptopurinum VIS* nie precyzują dawkowania w leczeniu WZJG, wielkość dawek dla azatiopryny i merkaptopuryny określono na podstawie wytycznych *Eder 2013*. Oszacowanie dobowego

<sup>8</sup> W analizie uwzględniono fakt, że preparaty 5-ASA, tj. sulfasalazyna i mesalazyna, są dostępne na liście D *Wykazu leków refundowanych*.

kosztu stosowania leków immunosupresyjnych oraz kosztu w cyklu modelu zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 6.**  
**Łączny koszt leczenia standardowego w cyklu leczenia podtrzymującego**

Substancja	Dawka dobową (mg)	Odsetek chorych stosujących w ramach leczenia standardowego	Chorzy w wieku do 75 r. ż.		Chorzy w wieku powyżej 75 r. ż.	
			Średni koszt dobowy NFZ (PLN)	Średni koszt dobowy wspólny (PLN)	Średni koszt dobowy NFZ (PLN)	Średni koszt dobowy wspólny (PLN)
Azatiopryna	164,09	30%	0,47	0,55	0,47	0,55
Merkaptopuryna	91,16	3%	0,04	0,05	0,04	0,05
Mesalazyna	2 000,00	52%	1,54	1,87	1,87	1,87
Sulfazalazyna	2 000,00	23%	0,49	0,54	0,54	0,54
Hydrokortyzon	80,00	1%	0,02	0,03	0,02	0,03
Metyloprednizolon	16,00	31%	0,22	0,36	0,22	0,36
Prednizolon	20,00	0%	0,00	0,01	0,00	0,01
Prednizon	20,00	28%	0,26	0,47	0,26	0,47
Łączny koszt dobowy (PLN)	n/d	n/d	3,05	3,87	3,43	3,87
Łączny koszt w cyklu 8-tygodniowym (PLN)	n/d	n/d	170,90	216,63	191,83	216,63

### 8.1.3. Infliksymab

Dawkowanie infliksymabu ustalono na podstawie zapisów *Programu lekowego WZJG*, który odwołuje się do dawkowania zawartego w *ChPL Remsima®*. Zgodnie z nim dawkowanie INF podzielone jest na dwie fazy – leczenia indukcyjnego oraz podtrzymującego. Zalecany schemat dawkowania obejmuje 5 mg/kg m.c. INF podawanego w infuzji dożylniej w tygodniu 0, tygodniu 2 i tygodniu 6 (indukcja), a następnie co 8 tygodni (podtrzymanie). Przy szacowaniu średniej dawki INF uwzględniono średnią ważoną masę ciała z badania, którego wyniki uwzględniono w modelowaniu skuteczności, tj. badania *GEMINI I (Feagan 2017)*, na poziomie ok. 72,9 kg. W związku z powyższym średnia przyjęta do obliczeń dawka INF podawana w ramach pojedynczej infuzji wynosi ok. 365 mg.

W analizie uwzględniono koszt INF ponoszony przez płatnika publicznego zgodnie z najbardziej aktualnymi danymi z komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii. Zgodnie z tym komunikatem w październiku 2019 r. średni koszt ponoszony przez płatnika

publicznego za 1 mg INF wyniósł 5,41 PLN [Dane NFZ – średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych] i taka wartość została przyjęta do obliczeń w ramach niniejszej analizy.

### 8.1.4. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie oraz ceny leków wyznaczono koszty leków w przeliczeniu na cykl leczenia. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

**Tabela 7.**  
**Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)**

[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]

### 8.2. Koszty podania leków

Zgodnie z *ChPL Entyvio*® wedolizumab podaje się we wlewie dożylnym, który trwa około 30 min. Przy podaniu pierwszych dwóch wlewów lekarz lub pielęgniarka powinni obserwować pacjenta przy wlewie oraz przez kolejne 2 godziny, natomiast przy podawaniu kolejnych wlewów obserwację powinno się przeprowadzać przy podaniu oraz przez godzinę po podaniu wedolizumabu.

Zgodnie z *ChPL Remsima*® INF podaje się w infuzji (wlew kroplowy) przez 2 godziny do jednej z żył pacjenta, zwykle jest to żyła na ręce. Po trzecim kolejnym podaniu leku lekarz może zalecić podawanie dawki leku przez okres 1 godziny. Przy podaniu leku obserwację powinno się przeprowadzać przy podaniu oraz przez godzinę do 2 godzin po podaniu INF.

Koszt podania WED oraz INF wyznaczono na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*. Przyjęto, że podanie WED i INF odbywać się będzie w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” lub „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”, których koszt jest taki sam i wynosi 486,72 PLN. W ramach analizy wrażliwości przyjęto natomiast koszt podania WED i INF rozliczany w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, którego koszt wynosi 108,16 PLN. Uwzględnienie hospitalizacji na potrzeby rozliczenia kosztu podania WED i INF należy uznać za zasadne w świetle danych przedstawionych w *Sprawozdaniach NFZ za 2018 r.*, gdzie wskazano, że wśród świadczeń wykonywanych u chorych leczonych w ramach *Programu lekowego WZJG* zdecydowanie dominują hospitalizacje. W analizie użyto danych z 2018 roku, z uwagi na brak pełnych danych za 2019 rok. Świadczenia ambulatoryjne były realizowane stosunkowo rzadko (hospitalizacje związane z wykonaniem programu 151, hospitalizacje w trybie jednodniowym 629, przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym 110). W przypadku leczenia standardowego przyjęto zerowy koszt podania leków, które przyjmowane są przez chorego doustnie (przepisanie leków uwzględnionych w analizie odbywa się w ramach wizyt/konsultacji u specjalisty – rozdział 8.4.).

### **8.3. Koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego**

Koszt monitorowania leczenia w programie lekowym został wyceniony na podstawie ryczałtu za diagnostykę w *Programie lekowym WZJG* i w okresie rocznym wynosi 865,28 PLN [*Zarządzenie programy lekowe*]. Koszt naliczany jest w populacji chorych leczonych WED oraz INF w okresie aktywnej terapii.

### **8.4. Koszty stanów zdrowia oraz zabiegów chirurgicznych**

Częstość hospitalizacji chorych na WZJG w poszczególnych stanach zdrowia przyjęto na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów-klinicystów, które znalazły się w poprzednim wniosku dla WED składanym przez Zamawiającego i zwalidowanym przez AOTMiT, tj. wniosku związanym z objęciem refundacją leku Entyvio® w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Wyniki ankiety znalazły się w ówczesnej Analizie problemu decyzyjnego [*Analiza 2017*]. W ramach ankiety zapytano ekspertów o: przeciętną liczbę wizyt u specjalisty, liczbę wykonywanych endoskopii oraz

odsetek chorych hospitalizowanych w poszczególnych stanach zdrowia. Ponadto eksperci odpowiedzieli na pytanie, u jakiego odsetka chorych, u których przeprowadzona jest operacja, przebiega ona jedno, dwu albo trzyetapowo [Analiza 2017].

Koszt pojedynczej hospitalizacji przyjęto zgodnie z wyceną grupy JGP F58F: choroby zapalne jelit < 66 r.ż. [Zarządzenie leczenie szpitalne] ze względu fakt, iż przeciętny wiek chorych dla populacji włączanej do modelu wynosił ok. 40 lat. Oszacowanie przeciętnego rocznego kosztu hospitalizacji oraz w cyklu leczenia dla poszczególnych stanów zdrowia zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 8.**  
**Oszacowanie kosztów hospitalizacji dla poszczególnych stanów zdrowia**



Chorzy na WZJG korzystają również z wizyt u specjalistów oraz mają wykonywane zabiegi endoskopii. Przeciętna liczba wizyt chorych oraz zabiegów endoskopii w zależności od stanu zdrowia również została określona na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów-klinicyistów w ramach poprzedniego wniosku Zamawiającego [Analiza 2017]. Koszt wizyty u specjalisty wyznaczono w oparciu o koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11) zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. Przeciętna liczba wizyt wraz z ich kosztem dla poszczególnych stanów zdrowia została przedstawiona w poniższej tabeli.

**Tabela 9.**  
**Przeciętna liczba oraz koszt wizyt u specjalistów w poszczególnych stanach zdrowia chorych w cyklu leczenia podtrzymującego**

Koszt endoskopii wyznaczono w oparciu o średni koszt dwóch świadczeń: 5.53.01.0001642 *Badanie endoskopowe przewodu pokarmowego: kolonoskopia diagnostyczna* oraz 5.53.01.0001643 *Badanie endoskopowe przewodu pokarmowego: kolonoskopia diagnostyczna (z badaniem histopatologicznym) zgodnie z Zarządzeniem leczenie szpitalne*. Cena tych świadczeń została zaprezentowana w tabeli poniżej.

**Tabela 10.**  
**Wycena świadczeń uwzględnionych w oszacowaniu kosztu endoskopii**

Nazwa produktu kontraktowego	5.53.01.0001642 Badanie endoskopowe przewodu pokarmowego: kolonoskopia diagnostyczna (PLN)	5.53.01.0001643 Badanie endoskopowe przewodu pokarmowego: kolonoskopia diagnostyczna (z badaniem histopatologicznym) (PLN)	Średnia cena (PLN)
Badania endoskopowe przewodu pokarmowego – kolonoskopia	269,00	359,00	314,00

Koszt endoskopii z podziałem na stan zdrowia chorego oraz częstość jej wykonywania, która oparta została o wyniki przeprowadzonej w ramach poprzedniego wniosku Zamawiającego ankiety [Analiza 2017] przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 11.**  
**Przeciętna liczba oraz koszt kolonoskopii w poszczególnych stanach zdrowia chorych**



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

**Tabela 12.**

**Łączny koszt związany z poszczególnymi stanami zdrowia chorych**



Należy zauważyć, że przedstawione w powyższej tabeli wyceny dotyczą chorych w stanach zdrowia, które nie do końca odzwierciedlają stany przyjęte w modelu będącego elementem niniejszej analizy. W związku z tym koszt stanu zdrowia chorych odpowiadających na leczenie (stan ODP) przyjęto jako średni ważony koszt przypisany chorym w remisji oraz z łagodnym/umiarkowanym do ostrego nasileniem choroby (z Tabela 12.). Wagę dla remisji zaczerpnięto z publikacji *Amiot 2019* jako średnią odsetków chorych w remisji wśród odpowiadających na leczenie (85,9%). Średni ważony koszt stanu zdrowia chorych po operacji (stan PO\_OPE) obliczono jako średni ważony koszt przypisany chorym w remisji pooperacyjnej oraz z powikłaniami pooperacyjnymi (z Tabela 12.). Wagę dla powikłań pooperacyjnych zaczerpnięto z publikacji *Mahadevan 2002* (31%). Koszt stanu zdrowia chorych nieodpowiadających na leczenie (stany U\_ODP oraz B\_ODP) przyjęto na poziomie kosztu przypisanego chorym w stanie nasilenia umiarkowanym do ostrego (z Tabela 12.).

U części chorych na WZJG pojawi się konieczność przeprowadzenia zabiegu operacji kolektomii. Wycenę tego zabiegu przyjęto na podstawie grupy *JGP F51: kompleksowe zabiegi*



[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]

## 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.





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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-	[REDACTED]	[REDACTED]

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



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

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

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

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





---

W modelu przyjęto założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych. Dla kluczowych założeń przeprowadzono analizę scenariuszy. Scenariusze analizy podstawowej oraz scenariusze analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

---

**Tabela 16.**  
**Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości**

[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 19.**

Wyniki analizy CUA w perspektywie płatnika publicznego dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia standardowego bez uwzględnienia proponowanego RSS

**Tabela 20.**

Wyniki analizy CUA w perspektywie wspólnej dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia standardowego bez uwzględnienia proponowanego RSS



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Wyniki dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa**

**Tabela 21.**  
Wyniki analizy CUA w perspektywie płatnika publicznego dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa z uwzględnieniem proponowanego RSS

[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 22.**  
Wyniki analizy CUA w perspektywie wspólnej dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa z uwzględnieniem proponowanego RSS

[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 23.**  
Wyniki analizy CUA w perspektywie płatnika publicznego dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa bez uwzględnienia proponowanego RSS

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

**Tabela 24.**  
Wyniki analizy CUA w perspektywie wspólnej dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa bez uwzględnienia proponowanego RSS



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

## 10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności kosztów oraz wyników zdrowotnych został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy i wymieniono je w rozdziale 9. (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych<sup>9</sup>)

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu dla populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa oraz niepowodzenia leczenia standardowego. Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej, w wariancie bez oraz z uwzględnieniem RSS.

---

<sup>9</sup> przyjęto, że parametr ten ma na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwia zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

---

**Tabela 25.**  
**Zestawienie kosztów i konsekwencji w populacji chorych po leczeniu standardowym**

[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 26.**  
**Zestawienie kosztów i konsekwencji w populacji chorych po leczeniu inhibitorami TNF-alfa**

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

---

## 11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności, wskazano w rozdziale 9.

---













































## 12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w celu określenia niepewności wyników analizy ekonomicznej należy przeprowadzić również wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości (AWW), w której uwzględnia się parametry, które mają potencjalnie największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej. Wyniki analizy wrażliwości przedstawione w rozdziale 11. wskazują jednak, że największy wpływ na wyniki analizy ekonomicznej wykazano przede wszystkim w przypadku scenariuszy, w ramach których testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez kilka parametrów jednocześnie. W związku z tym, że modelowanie rozkładów pojedynczych parametrów w ramach AWW miałyby potencjalnie niewielki wpływ na wynik ICUR, odstąpiono od wykonania analizy probabilistycznej w ramach niniejszego raportu.

## 13. Walidacja modelu

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

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 wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 35.**  
**Wyniki walidacji wewnętrznej<sup>10</sup>**

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

<sup>10</sup> Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa bez uwzględnienia RSS





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. Rozważono następujące równanie:

- ⊕ odsetek chorych w stanie ODP + odsetek chorych w stanie U\_ODP + odsetek chorych w stanie B\_ODP + odsetek chorych w stanie OPE + odsetek chorych w stanie PO\_OPE + odsetek chorych w stanie N\_ODP + odsetek chorych w stanie ZGON = 1.

W ramach walidacji powyższe równanie we wszystkich cyklach modelu zostało spełnione.

## 14. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (dożywni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy.

Do *Analizy klinicznej* włączono randomizowane badanie kliniczne *GEMINI I* porównujące wedolizumab z placebo (PLC), którego konstrukcja w dużej mierze odzwierciedla warunki wnioskowanej i obecnej praktyki klinicznej w ramach *Projektu programu lekowego WZJG vs Programu lekowego WZJG* tj. kontynuacja skutecznej terapii WED po 54 tygodniach leczenia vs zaprzestanie skutecznej terapii WED po 54 tygodniach leczenia i stosowanie wyłącznie leczenia standardowego. Chociaż wyniki badań *GEMINI I* nie w pełni odzwierciedlają problem decyzyjny (skuteczne leczenie WED przez 6 a nie 54 tygodnie przed przejściem na leczenie standardowe), co stanowi pewne ograniczenie niniejszej analizy, to są to najlepsze dostępne dane, które wykorzystano do modelowania skuteczności WED (w okresie pierwszego roku leczenia WED) oraz leczenia standardowego w niniejszej analizie.

W ramach modelu uwzględniono szereg założeń porządkujących, które wymieniono w rozdziale 7.1. Biorąc pod uwagę te założenia, w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu przedstawiono potencjalne ścieżki leczenia chorych w ramieniu interwencji oraz w ramieniu komparatora modelowane dla populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W niniejszej analizie ograniczono się do modelowania co najmniej 6 linii leczenia w ramach każdego z rozważanych wariantów (poza populacją chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami



TNF-alfa w ramieniu interwencji). Chorzy, którzy na 6. linii leczenia przyjmują leczenie standardowe po skutecznym leczeniu biologicznym, w przypadku utraty odpowiedzi nie wracają już na terapię WED lub INF, tylko przyjmują leczenie standardowe w stanie braku odpowiedzi na leczenie. Chorzy, którzy na 6. linii leczenia stosują leczenie z wykorzystaniem leków biologicznych (na 6. linii możliwe jest przyjmowanie tylko INF), w przypadku utraty odpowiedzi na INF przed upływem roku terapii trafiają na leczenie standardowe w stanie braku odpowiedzi na leczenie. Chorzy leczeni skutecznie INF (na 6. linii) po roku terapii trafiają na leczenie standardowe w stanie odpowiedzi na leczenie, w którym pozostają do momentu utraty odpowiedzi, po czym przyjmują leczenie standardowe w stanie braku odpowiedzi na leczenie. Przyjęte założenia stanowią pewne ograniczenie analizy, ponieważ wygaszają możliwość powrotu na leczenie biologiczne na kolejnych liniach leczenia. Przyjęcie tych założeń było jednak uwarunkowane poziomem złożoności potencjalnych ścieżek leczenia chorych narastającym wraz z rozważaniem kolejnych linii leczenia.

Na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Jess 2007* przyjęto, że standaryzowany współczynnik zgonu dla chorych poddawanych operacji wynosi 1,3. Z powodu braku dostępności odpowiednich danych taki sam wzrost ryzyka zgonu przyjęto dla chorych w stanie pooperacyjnym (PO\_OPE). Założenie to stanowi pewne ograniczenie niniejszej analizy, w związku z czym przyjęcie alternatywnych wartości współczynników zgonu testowano w analizie scenariuszy.

Ograniczenie analizy stanowi również przyjęcie wartości użyteczności dla poszczególnych stanów modelu na podstawie publikacji *Punekar 2010*. W publikacji tej znajdują się oszacowania użyteczności w skali EQ-5D dla chorych na WZJG w remisji, z chorobą aktywną, w remisji pooperacyjnej oraz z powikłaniami pooperacyjnymi, a więc stanach zdrowia, które nie do końca odzwierciedlają charakterystykę stanów uwzględnionych w modelu. W publikacji *Punekar 2010* nie przedstawiono także oszacowania użyteczności dla chorych poddanych operacji. W związku z tym w wariantcie podstawowym niniejszej analizy założono, że użyteczność chorych w stanie OPE jest taka sama jak w przypadku chorych z chorobą aktywną. Użyteczność chorych w stanie ODP obliczono jako średnią ważoną użyteczność przypisaną chorym w remisji oraz z chorobą aktywną, zaś użyteczność chorych w stanie PO\_OPE obliczono jako średnią ważoną użyteczność przypisaną chorym w remisji pooperacyjnej oraz z powikłaniami pooperacyjnymi. Użyteczność w stanach U\_ODP oraz B\_ODP przyjęto na poziomie użyteczności chorych z chorobą aktywną. W związku z niepewnością dotyczącą przyjętych wartości użyteczności dla poszczególnych stanów modelu na podstawie publikacji *Punekar 2010*, w analizie scenariuszy testowano przyjęcie

alternatywnych zestawów użyteczności w poszczególnych stanach modelu. Sprawdzone, jaki wpływ na wyniki ma przyjęcie użyteczności oszacowanych na podstawie publikacji *Woehl 2008* oraz *Swinburn 2012*, do których odwoływał się NICE w swojej ocenie modelu farmakoekonomicznego dla WED [*Raport NICE*].

Biorąc pod uwagę objawy oraz progresywny charakter choroby założono, że leczenie chorego powinno trwać przez całe życie. W związku z tym w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

W analizie uwzględniono dożywotni horyzont czasowy, który technicznie określono na około 60 lat. Założono również, 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 oraz analizę scenariuszy.

## 15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania wedolizumabu względem leczenia standardowego u dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego leczonych wedolizumabem przez maksymalny czas, jaki przewidywany jest w obecnym *Programie lekowym WZJG* (54 tygodnie) i u których stwierdza się odpowiedź kliniczną w momencie zakończenia tego leczenia. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych*, *Danych refundacyjnych NFZ* i *Danych NFZ – średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych*. Koszt procedur zabiegowych oraz świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o odpowiednie Zarządzenia Prezesa NFZ.

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. Wyniki przedstawiono z podziałem na dwie podgrupy chorych: chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa oraz chorzy po niepowodzeniu leczenia standardowego.

[REDACTED]. Zastosowanie WED zamiast leczenia standardowego jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie wydłużenia przeżycia skorygowanego o jakość.

Finansowanie wedolizumabu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych na WZJG oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

## 16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej oraz komparatora w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.2. Ostatecznie nie odnaleziono żadnej innej analizy ekonomicznej, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania wedolizumabu oraz leczenia standardowego w populacji dorosłych chorych na WZJG leczonych skutecznie wedolizumabem przez 54 tygodnie. W związku z tym nie ma możliwości porównania wyników niniejszej analizy ekonomicznej do wyników jakiegokolwiek innej analizy, w której przedstawione byłyby analogiczne oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR, jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

## 17. Załączniki

### 17.1. 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.

#### 17.1.1. 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:** chorzy na WZJG;
- ⊗ **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 poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

#### 17.1.2. 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 36.

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

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

Data ostatniego wyszukiwania: 17.01.2020

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*.

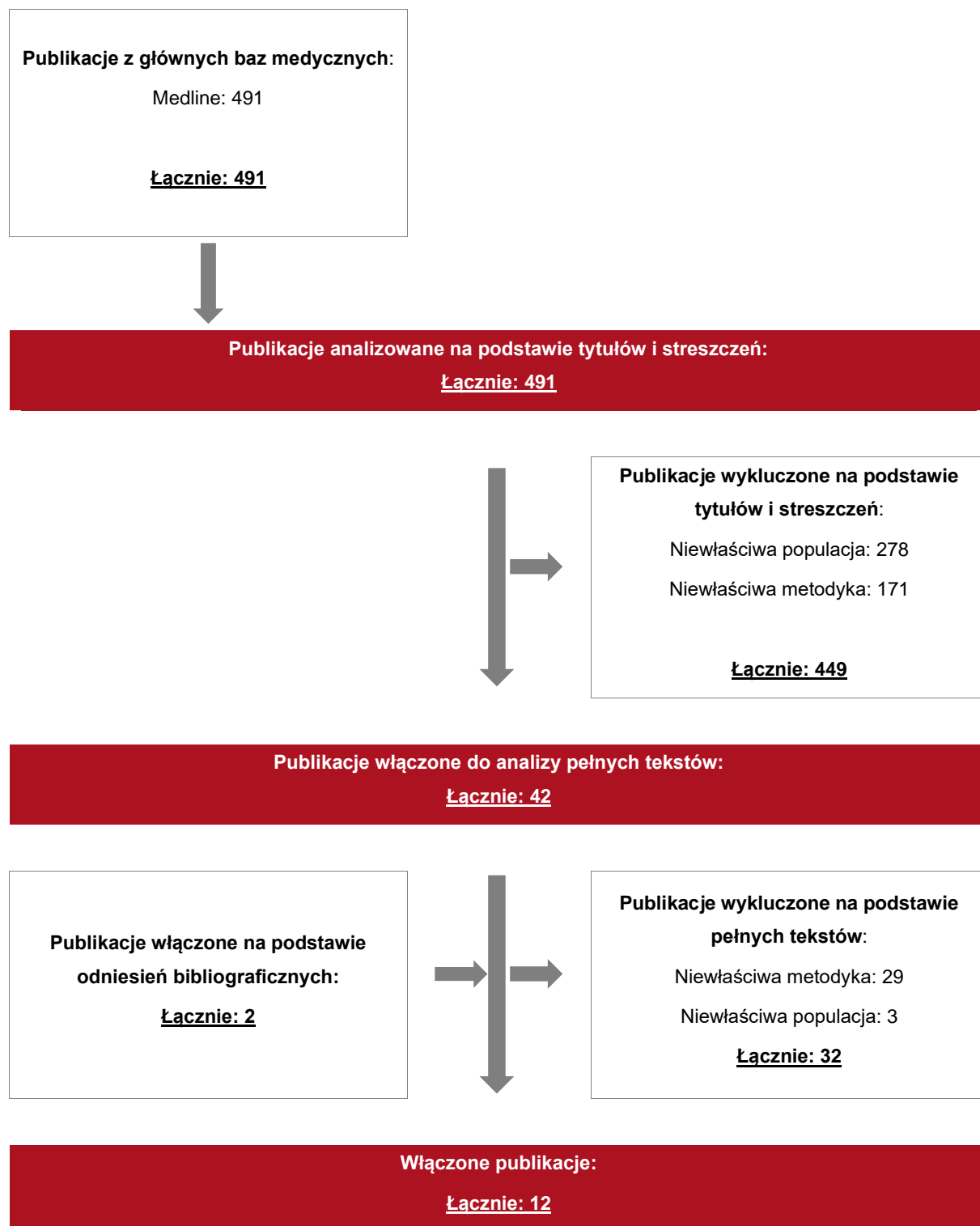
### 17.1.3. Selekcja badań

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 1.**

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 491 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 12 publikacji do oceny jakości życia chorych.

### **17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych**

Ostatecznie w przeglądzie systematycznym odnaleziono 12 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Brown 2015*, *Gibson 2014*, *Kawalec 2018*, *Vaizey 2014*, *Van der Valk 2015*, *Van Asshe 2016*, *Swinburn 2012*, *Woehl 2008*, *Punekar 2010*, *Tsai 2008*, *Lohan 2019* oraz *Hernandez 2019*. Pozostałe publikacje nie zostały uwzględnione ze względu na niewłaściwą metodykę lub populację.

Publikacja *Kawalec 2018* opisuje wyniki jakości życia w populacji 147 dorosłych chorych na WZJG w sposób losowy wybranych z placówek medycznych w Polsce. W publikacji tej prezentowane były wartości jakości życia dla wszystkich chorych łącznie oraz z podziałem na chorych z aktywną postacią choroby oraz pozostających w remisji.

Publikacja *Vaizey 2014* raportuje wartości EQ-5D dla 173 dorosłych chorych z populacji Wielkiej Brytanii, dla których mediana od diagnozy wyniosła 5 lat. W publikacji raportowano wartości użyteczności dla stanów remisja oraz aktywna postać choroby. Stan aktywnej postaci choroby został również podzielony na dwa podstany: łagodna postać choroby oraz umiarkowana do ciężkiej postać choroby.

W publikacji *Brown 2015* przedstawiono wyniki dla populacji chorych poddanych leczeniu chirurgicznemu w przeciągu ostatnich 10 lat. W publikacji przedstawiono wartość użyteczność uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D dla chorych po zabiegu chirurgicznym. Wartości EQ-5D dla chorych niepoddanych kolektami zaczerpnięto z publikacji *Gibson 2014*.

W publikacji *Gibson 2014* raportowano wartości EQ-5D dla 175 chorych z populacji Australijskiej. Do klasyfikacji aktywności choroby wykorzystano częściową skalę Mayo.

W publikacji *Van der Valk 2015* porównywano jakość życia chorych, którzy uzyskali remisję w wyniku leczenia operacyjnego oraz terapii anty-TNF. Badanie obejmowało próbę 915 chorych.

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

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

W publikacji *Woehl 2008* analizowano 180 pacjentów z WZJG, zaś jakość życia była oceniana przy użyciu kwestionariusza EQ-5D. Publikacja prezentowała wartości użyteczności dla stanów przedoperacyjnych oraz dla stanu remisji pooperacyjnej.

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

W publikacji *Tsai 2008* opisana została analiza kosztów-użyteczności dla infliksymabu w porównaniu z leczeniem standardowym (nie obejmującym leczenia biologicznego) wśród pacjentów z postacią umiarkowaną do ciężkiej WZJG. Analiza została przeprowadzona w 10-letnim horyzoncie czasowym i z perspektywy płatnika publicznego.

Badanie *Lohan 2019* miało na celu porównanie dostępnych terapii w Wielkiej Brytanii dla chorych na WZJG w postaci umiarkowanej do ciężkiej. W porównaniu brano pod uwagę adalimumab, golimumab, infliximab, vedolizumab oraz tofacytynib. W modelu Markowa, który



---

porównuje koszty oraz wyniki zdrowotne terapii w dożywotnim horyzoncie czasowym, wykorzystano użyteczności z publikacji *Woehl 2008*, *Archer 2016* oraz *Tsai 2008*.

Analiza kosztów efektywności *Hernandez 2019* porównuje wedolizumab z innymi lekami biologicznymi w terapii chorych na umiarkowaną do ciężkiej postaci WZJG z perspektywy japońskiego płatnika publicznego. W modelu Markowa, który porównuje wedolizumab z infliksimabem, adalimumabem oraz golimumabem, z uwagi na brak danych dla japońskiej populacji, wykorzystano użyteczności dla populacji Wielkiej Brytanii zawarte w publikacji *Woehl 2008* oraz *Archer 2016*.

Wartości użyteczności zebrane z omówionych powyżej publikacji zestawia poniższa tabela.

**Tabela 37.**

**Zastawienie wartości użyteczności uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D z odnalezionych publikacji z podziałem na stany**

Publikacja	Remisja	Łagodne nasilenie	Nasilenie ostre	Operacja	Remisja pooperacyjna	Komplikacje pooperacyjne	Komentarz
<i>Swinburn 2012</i>	0,91	0,80	0,55	brak danych	0,59	brak danych	brak
<i>Woehl 2008</i>	0,87	0,76	0,41	brak danych	0,71	brak danych	brak
<i>Kawalec 2018</i>	0,90	brak danych	0,65	brak danych	brak danych	brak danych	Populacja polska
<i>Vaizey 2014</i>	0,86	0,77	0,66	brak danych	brak danych	brak danych	brak
<i>Brown 2015</i>	0,81	0,78	0,68	brak danych	0,79	brak danych	Dla stanów przedoperacyjnych przyjęto dane z publikacji <i>Gibson 2014</i>
<i>Gibson 2014</i>	0,81	0,78	0,68	brak danych	brak danych	brak danych	Do oceny stanu zdrowia chorego wykorzystano częściową skalę Mayo.
<i>Van der Valk 2015</i>	0,84	brak danych	brak danych	brak danych	0,9 dla operacji oszczędzającej, 0,84 dla wytworzenia ileostomii	brak danych	Duża próba chorych. Nie wykazano różnicy w jakości życia chorych z ileostomią a leczonymi farmakologicznie
<i>Van Asshe 2016</i>	0,86	0,80	Nasilenie umiarkowane 0,7; nasilenie ostre 0,60	brak danych	brak danych	brak danych	Badanie dotyczyło populacji z punktacją w skali Mayo $\geq 6$
<i>Punekar 2010</i>	0,88	brak danych	0,42	brak danych	0,6	0,42	chorzy z zaostrzeniem WZJG
<i>Tsai 2008</i>	0,88	0,76	0,42	0,61	0,61	0,55	brak

Publikacja	Remisja	Łagodne nasilenie	Nasilenie ostre	Operacja	Remisja pooperacyjna	Komplikacje pooperacyjne	Komentarz
Lohan 2019	0,87	0,76	0,41	0,71*	0,71*	0,56	brak
Hernandez 2019	0,87	0,76	0,41	0,66	0,71	0,56	brak

\*Założono, że, stan *Postcolectomy without long-term complications* odnosi się do stanu Operacja oraz Remisja pooperacyjna w niniejszym modelu

## 17.2. 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.

### 17.2.1. 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 na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, leczeni wedolizumabem przez maksymalny czas przewidziany zapisami obecnie obowiązującego w Polsce *Programu lekowego WZJG* tj. 54 tygodnie, u których stwierdza się odpowiedź kliniczną w momencie zakończenia tego leczenia;
- ⊕ **interwencja:** WED;
- ⊕ **komparatory:** leczenie standardowe;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

#### Kryteria wykluczenia badań:

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

## 17.2.2. 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 38.**

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

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

Data ostatniego wyszukiwania: 17.01.2020

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 39.**

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

■	■	■
■	■	■
■	■	■

Data ostatniego wyszukiwania: 17.01.2020

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 względem zdefiniowanych komparatorów.

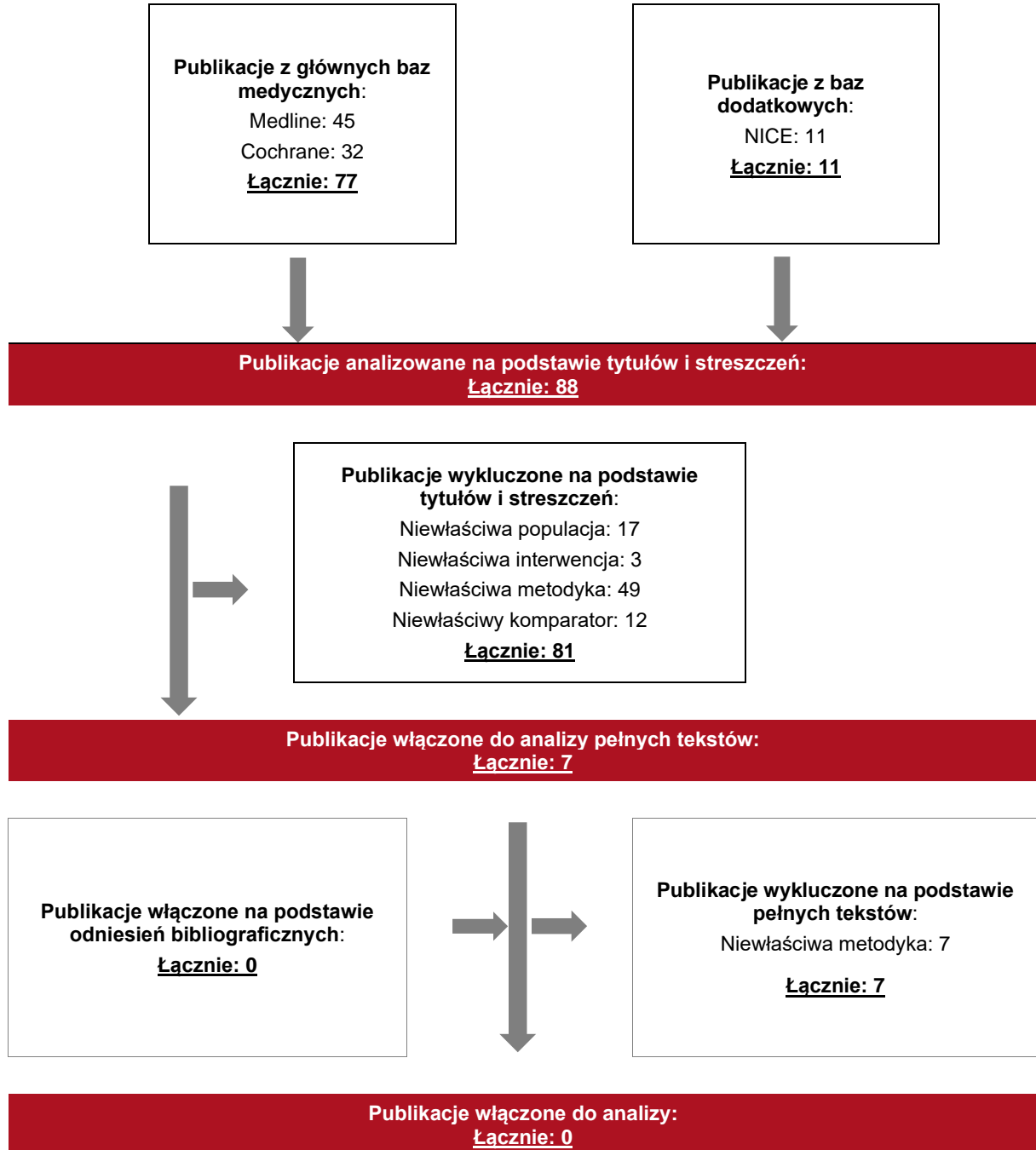
### **17.2.3. Selekcja badań**

Odnalezione publikacje 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, opisanych w rozdziale 17.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

**Rysunek 2.**

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



#### **17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy**

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 88 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 45 publikacji;
- ⊗ w bazie Cochrane odnaleziono 32 publikacji;
- ⊗ w bazie NICE odnaleziono 11 publikacji.

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

#### **17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych**

Ostatecznie nie odnaleziono żadnej innej analizy ekonomicznej, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania wedolizumabu u chorych, którzy po 54 tygodniach skutecznej terapii WED kontynuują leczenie WED w porównaniu z leczeniem standardowym w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.



### 17.3. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach istniejącej grupy limitowej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że lek Entyvio® można zakwalifikować do finansowania w ramach obecnie istniejącej grupy limitowej 1176.0, *Wedolizumab*. Lek ten spełnia kryteria kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 *Ustawy o refundacji*, ponieważ w grupie limitowej 1176.0, *Wedolizumab* jest już dostępny lek o tej samej nazwie międzynarodowej, który posiada te same refundowane wskazania oraz podobną skuteczność w porównaniu do wnioskowanego produktu. Lek Entyvio® (w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) jest już obecnie finansowany w grupie limitowej 1176.0, *Wedolizumab* [*Wykaz leków refundowanych*].

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

Tabela 40.

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 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: ⊗ oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii ⊗ oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii	TAK, rozdział 10.1.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1.
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.1.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. 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 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. I 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>⊗ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	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

## 18. Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie wyników klinicznych wykorzystanych w modelowaniu skuteczności WED, INF, leczenia standardowego .....	31
Tabela 2. Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów w modelu .....	35
Tabela 3. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne .....	37
Tabela 4. Dawkowanie wedolizumabu w indukcji oraz leczeniu podtrzymującym .....	38
Tabela 5. [REDACTED] .....	39
Tabela 6. Łączny koszt leczenia standardowego w cyklu leczenia podtrzymującego.....	42
Tabela 7. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN) .....	43
Tabela 8. Oszacowanie kosztów hospitalizacji dla poszczególnych stanów zdrowia .....	45
Tabela 9. Przeciętna liczba oraz koszt wizyt u specjalistów w poszczególnych stanach zdrowia chorych w cyklu leczenia podtrzymującego .....	45
Tabela 10. Wycena świadczeń uwzględnionych w oszacowaniu kosztu endoskopii .....	46
Tabela 11. Przeciętna liczba oraz koszt kolonoskopii w poszczególnych stanach zdrowia chorych.....	46
Tabela 12. Łączny koszt związany z poszczególnymi stanami zdrowia chorych.....	47
Tabela 13. Oszacowanie średniego kosztu operacji (koszt w stanie OPE) .....	48
Tabela 14. Koszty różniące – podsumowanie.....	48
Tabela 15. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia .....	50
Tabela 16. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości .....	61

---

Tabela 17. Wyniki analizy CUA w perspektywie płatnika publicznego dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia standardowego z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	62
Tabela 18. Wyniki analizy CUA w perspektywie wspólnej dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia standardowego z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	62
Tabela 19. Wyniki analizy CUA w perspektywie płatnika publicznego dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia standardowego bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	63
Tabela 20. Wyniki analizy CUA w perspektywie wspólnej dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia standardowego bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	63
Tabela 21. Wyniki analizy CUA w perspektywie płatnika publicznego dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	64
Tabela 22. Wyniki analizy CUA w perspektywie wspólnej dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	64
Tabela 23. Wyniki analizy CUA w perspektywie płatnika publicznego dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	64
Tabela 24. Wyniki analizy CUA w perspektywie wspólnej dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	65
Tabela 25. Zestawienie kosztów i konsekwencji w populacji chorych po leczeniu standardowym .....	67
Tabela 26. Zestawienie kosztów i konsekwencji w populacji chorych po leczeniu inhibitorami TNF-alfa .....	68
Tabela 27. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa płatnika publicznego dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia standardowego z uwzględnieniem RSS.....	70

---

---

Tabela 28. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa wspólna dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia standardowego z uwzględnieniem RSS.....	72
Tabela 29. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa płatnika publicznego dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia standardowego bez uwzględnienia RSS.....	74
Tabela 30. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa wspólna dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia standardowego bez uwzględnienia RSS.....	77
Tabela 31. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – płatnika publicznego dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa z uwzględnieniem RSS .....	79
Tabela 32. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa wspólna dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa z uwzględnieniem RSS .....	81
Tabela 33. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa płatnika publicznego dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa bez uwzględnienia RSS .....	83
Tabela 34. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa wspólna dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa bez uwzględnienia RSS .....	85
Tabela 35. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	88
Tabela 36. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	96
Tabela 37. Zastawienie wartości użyteczności uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D z odnalezionych publikacji z podziałem na stany .....	101

---

---

Tabela 38. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	104
Tabela 39. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....	104
Tabela 40. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	108

---

---

## 19. Spis rysunków

- Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu .....97**
- Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....106
-



## 20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Amiot 2017	Amiot A., Serrero M., Peyrin-Biroulet L. i in., <i>One year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicenter cohort study</i> , Aliment Pharmacol Ther 2017, 1-12
Amiot 2019	Amiot A., Serrero M., Peyrin-Biroulet L. i in., <i>Three-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multi-centre cohort study</i> , Aliment Pharmacol Ther 2019, 1-14
Analiza 2017	████████████████████ Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2017
Analiza kliniczna	████████████████████ i in., Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Analiza kliniczna, MAHTA 2020
Analiza problemu decyzyjnego	████████████████████ i in., Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2020
Archer 2016	Archer R., Tappenden P., Ren S. i in., <i>Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy (including a review of TA140 and TA262): clinical effectiveness systematic review and economic model</i> . Health Technol Assess. 2016;20(39):1–326.
Arseneau 2006	Arseneau K.O., Sultan S. i in. <i>Do patient preference influence decisions on treatment for patients with steroid-refractory ulcerative colitis?</i> Clinical Gastroenterology and Hepatology 2006; 4:1135-1142
Biemans 2019	Biemans V. B. C., Janneke van der Woude C., Dijkstra G. i in., <i>Vedolizumab for Inflammatory Bowel Disease: Two-Year Results of the Initiative on Crohn and Colitis (ICC) Registry, A Nationwide Prospective Observational Cohort Study</i> , Clinical pharmacology & Therapeutics, 2019
Brown 2015	Brown C., Gibson P.R. i in., <i>Long-term outcomes of colectomy surgery among patients with ulcerative colitis</i> . SpringerPlus (2015) 4:573
Button 2010	Button L.A., Roberts S.E., Goldacre M.J., I in., <i>Hospitalized prevalence and 5-year mortality for IBD: Record linkage study</i> . World J Gastroenterol 2010; 16(4): 431-438
ChPL Azathioprine VIS®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine VIS®
ChPL Entyvio®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu 15.01.2020 r.)
ChPL Mercaptopurinum VIS®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mercaptopurinum VIS®
ChPL Pentasa®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pentasa®
ChPL Remsima®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®
ChPL Sulfasalazin Krka®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sulfasalazin Krka®
Corticosteroid converter	<a href="http://www.globalrph.com/corticocalc.htm">http://www.globalrph.com/corticocalc.htm</a> (data dostępu 15.01.2020 r.)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
[REDACTED]	[REDACTED]
Dane GUS – tablice trwania życia	Tablice trwania życia GUS za 2017 r.
Dane NFZ – średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych	NFZ, Komunikaty DGL – Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2019 r.
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-marzec 2019 r.)
Eder 2013	Eder P., Łodyga M. I in. <i>Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego</i> . Przegląd Gastroenterologiczny 2013; 8 (1) 1-20
Farkas 2013	Farkas K., Lakatos P.L., Nagy F. i in., <i>Predictors of relapse in patients with ulcerative colitis in remission after one-year of infliximab therapy</i> , Scand J Gastroenterol. 2013 Dec;48(12):1394-8.
Feagan 2017	Feagan B.G., Rubin D.T., Danes S. i in., <i>Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists</i> , Clinical Gastroenterology and Hepatology 2017, 15 (2): 229-239
Frolkis 2013	Frolkis A. D., Dykeman J. i in., <i>Risk of Surgery for inflammatory Bowel Diseases Has Decreased Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis of Population-Based Studies</i> , Gastroenterology 2013;145:996–1006
Gibson 2014	Gibson P.R., Vaizey C. I in., <i>Relationship between disease severity and quality of life and assessment of health care utilization and cost for ulcerative colitis in Australia: A cross-sectional, observational study</i> . Journal of Crohn's and Colitis (2014) 8, 598–606
Hernandez 2019	Hernandez L., Kuwabara H., Shah A. i in., <i>Cost-Effectiveness Analysis of Vedolizumab Compared with Other Biologics in Anti-TNF-Naïve Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis in Japan</i> , Pharmacoeconomics. 2019 Sep 24
Jess 2007	Jess T., Gomborg M., Munkholm P. i in., <i>Overall and Cause-Specific Mortality in Ulcerative Colitis: Meta-analysis of Population-Based Inception Cohort Studies</i> , American Journal of Gastroenterology 2007;102:609–617
Kawalec 2018	Kawalec P., Stawowczyk E., <i>Relationship between physician-based assessment of disease activity, quality of life, and costs of ulcerative colitis in Poland</i> , Gastroenterology Review 2018; 13(1)
Lohan 2019	Lohan C., Diamantopoulos A, LeReun C. i in., <i>Tofacitinib for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review, network meta-analysis and economic evaluation</i> BMJ Open Gastroenterology 2019
Mahadevan 2002	Mahadevan U., Loftus E.V. <i>Azathioprine or 6-Mercaptopurine Before Colectomy for Ulcerative Colitis Is Not Associated With Increased Postoperative Complications</i> , inflammatory Bowel Diseases 2002 8(5):311–316

Publikacja/Źródło danych	Referencje
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2013, <a href="https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781">https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781</a> (data dostępu 10.01.2020 r.)
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015–2017
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Program lekowy WZJG	Program lekowy „LECZENIE PACJENTÓW Z WRZODZAJĄCYM ZAPALENIEM JELITA GRUBEGO (WZJG) (ICD-10 K51)” regulowany załącznikiem B.55 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2020 r.
Projekt programu lekowego WZJG	Projekt programu lekowego „LECZENIE PACJENTÓW Z WRZODZAJĄCYM ZAPALENIEM JELITA GRUBEGO (WZJG) (ICD-10 K51)” – zapisy programu przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>
Punekar 2010	Punekar Y.S., Hawkins N., <i>Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis</i> . European Journal of Health Economics 2010; 11:67-76
Raport NICE	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta342/documents/ulcerative-colitis-moderate-to-severely-active-vedolizumab-id691-final-appraisal-determination-document2">https://www.nice.org.uk/guidance/ta342/documents/ulcerative-colitis-moderate-to-severely-active-vedolizumab-id691-final-appraisal-determination-document2</a> (data dostępu 09.01.2020 r.)
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	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
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Rutgeerts 2005	Rutgeerts P., Sandborn W., Feagan B. i in., <i>Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative</i> , N Engl J Med. 2005 Dec 8;353(23):2462-76
Sprawozdania NFZ za 2018 r.	Załącznik IV.3.2. do Uchwały Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r.
Swinburn 2012	Swinburn P., Elwick H. i in. <i>The impact of surgery on health related quality of life in ulcerative colitis</i> . Gut 2012; 61:A237
Tsai 2008	Tsai H.H., Punekar Y.S., Morris J., Fortun P. <i>A model of the long-term cost effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for moderate-to-severe ulcerative colitis</i> . Aliment Pharmacol Ther 2008; 28, 1230–1239
Ustawa o refundacji	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
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Vaizey 2014	Vaizey C.J., Gibson P.R. i in., <i>Disease status, patient quality of life and healthcare resource use for ulcerative colitis in the UK: an observational study</i> . Frontline Gastroenterology 2014; 5:183-189
Van Assche 2016	Van Assche G., Peyrin-Biroulet L. i in., <i>Burden of disease and patient-reported outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis in the last 12 months – Multicenter European cohort study</i> . Digestive and Liver Disease (2016)
Van der Valk 2015	Van der Valk M.E., Mangen M.J. i in., <i>Comparison of costs and quality of life in ulcerative colitis patients with an ileal pouch-anal anastomosis, ileostomy and anti-TNFα therapy</i> . Journal of Crohn's and Colitis Advance Access published August 7, 2015
Woehl 2008	Woehl A., Hawthorne A., McEwan P., <i>The relation between disease activity, quality of life and health utility in patients with ulcerative colitis</i> . Gut 2008; 57(Suppl1):A153
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2020 r.
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 stycznia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 184/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 160/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 26 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe