



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

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, 05.11.2020 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

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana 5 listopada 2020 roku w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.36.2020.ML.8. Pierwotnie analiza została zakończona 28 kwietnia 2020 roku.

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

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

Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	13
2. Strategia analityczna.....	14
3. Perspektywa	14
4. Horyzont czasowy	15
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	15
5.1. Skuteczność kliniczna	15
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	17
6. Technika analityczna.....	19
7. Modelowanie.....	20
7.1. Struktura modelu.....	20
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	29
7.3. Oszacowania wskaźników śmiertelności	31
7.4. Jakość życia w modelu Markowa	32
7.5. Horyzont czasowy w modelu	34
7.6. Dyskontowanie.....	35
8. Analiza kosztów.....	36
8.1. Koszty leków	37
8.1.1. Wedolizumab	37

8.1.2. Leczenie standardowe	38
8.1.3. Infliksymab i ustekinumab	40
8.1.4. Zestawienie kosztów leków	41
8.2. Koszty podania leków.....	42
8.3. Koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego	43
8.4. Koszty stanów zdrowia oraz zabiegów chirurgicznych.....	43
8.5. Całkowity koszt różniący	49
9. Założenia i dane wejściowe	50
10. Wyniki analizy	64
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	64
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	65
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy	67
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	76
13. Walidacja modelu	76
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	76
13.2. Walidacja konwergencji.....	79
13.3. Walidacja zewnętrzna	80
14. Ograniczenia i założenia	80
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	82
16. Dyskusja	84
17. Załączniki	85
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	85

17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	85
17.1.2. Strategia wyszukiwania	85
17.1.3. Selekcja badań.....	86
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	88
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	88
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	90
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	90
17.2.2. Strategia wyszukiwania	91
17.2.3. Selekcja badań.....	92
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	94
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	94
17.3. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach istniejącej grupy limitowej	95
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	95
17.5. Wyniki analizy w wariancie bez RSS	98
18. Spis tabel	108
19. Spis rysunków	112
20. Bibliografia.....	113

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych 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
CDAI	ang. <i>Crohn's Disease Activity Index</i> – klasyfikacja aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CH	cena hurtowa
ChLC	choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
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
HB	ang. <i>Harvey-Bradshaw Index</i> – wskaźnik aktywności Harvey'a-Bradshawa
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

Skrót	Rozwinięcie
n/d	nie dotyczy
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
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
TNF-alfa	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa
U_ODP	stan modelu – utrata odpowiedzi na leczenie
UCZ	urzędowa cena zbytu
UST	ustekinumab
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) w leczeniu dorosłych chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna bez ograniczenia czasowego trwania terapii 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 z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50) leczeni wedolizumabem przez maksymalny czas, jaki przewidywany jest w obecnym *Programie lekowym ChLC*, u których stwierdza się odpowiedź kliniczną w momencie zakończenia tego leczenia.

W Polsce w ramach *Programu lekowego ChLC* refundowane są wedolizumab i infliksymab, w przypadku których czas leczenia ograniczony jest do 24 miesięcy, a także adalimumab i ustekinumab, w przypadku których czas leczenia ograniczony jest do 12 miesięcy. Po zakończeniu tego okresu leczenie zostaje bezwzględnie przerwane i brakuje zdefiniowanych standardów dalszego postępowania, w związku z czym chorzy zmuszeni są stosować wyłącznie leczenie standardowe, tj. aminosalicylany, kortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne. 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 wskazanym 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.

Z uwagi na występujące różnice w ścieżkach leczenia oraz w odpowiedzi klinicznej na wedolizumab u chorych niestosujących wcześniej leczenia inhibitorami TNF-alfa oraz po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, 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 dożywotnim 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]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] 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) w odróżnieniu np. od infliksymabu, który działa układowo. Selektywne działanie wedolizumabu może zapobiegać immunosupresji układowej. Dzięki innowacyjnemu mechanizmowi działania wedolizumab jest alternatywą także dla inhibitorów TNF-alfa, które stanowiły dotychczas standard leczenia u chorych, u których odnotowano niepowodzenie leczenia standardowego.

Jak wskazują wytyczne kliniczne czas leczenia biologicznego powinien zależeć wyłącznie od uzyskanej odpowiedzi, a leczenie nie powinno zostać przerwane zbyt wcześnie z uwagi na wysokie ryzyko ponownego zaostrzenia choroby. Określone w programie lekowym 24 miesiące maksymalnego czasu trwania terapii stanowią ograniczenie administracyjne i nie znajdują odzwierciedlenia w zaleceniach klinicznych. Zaprzeszanie skutecznej terapii u chorego naraża go na wystąpienie negatywnych konsekwencji zdrowotnych i powstania dalszych powikłań choroby, a także zwiększa ryzyko konieczności przeprowadzania zabiegów chirurgicznych. Konieczność zniesienia ograniczeń czasowych dla skutecznych terapii, na wzór programów lekowych utworzonych dla stwardnienia rozsianego, zgłaszają eksperci

kliniczni w dziedzinie leczenia chorób autoimmunizacyjnych. W obecnej sytuacji „pacjent zmuszony jest przerwać skuteczne leczenie i czekać na nieuchronny nawrót aktywnej choroby, żeby do terapii móc powrócić. W praktyce chory jest pozbawiony skutecznego leczenia często na wiele miesięcy i nierzadko powrót do niego nawet w przypadku nawrotu choroby zostaje odsunięty w czasie, co może niweczyć efekty wcześniejszego leczenia, a oszczędność dla płatnika publicznego jest jedynie pozorna i krótkoterminowa” [*Raport – wycena świadczeń w programach lekowych*].

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 ChLC 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) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczonych wedolizumabem przez maksymalny czas, jaki przewidywany jest w obecnym *Programie lekowym ChLC* i u których stwierdza się odpowiedź kliniczną w momencie zakończenia tego leczenia. Obecnie lek ten jest finansowany w ramach *Programu lekowego ChLC* maksymalnie przez 24 miesiące. We wniosku wnosi się o dopuszczenie do stosowania leku Entyvio® bez ograniczenia czasowego trwania terapii (do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie).

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

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna skutecznie leczeni wedolizumabem w ramach aktualnego *Programu lekowego ChLC* (przez 24 miesiące)¹;

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).

Komparatory:

- ⊕ leczenie standardowe.

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);

¹ Pomimo, że populację docelową stanowią dorośli chorzy na ChLC skutecznie leczeni wedolizumabem przez 24 miesiące (zgodnie z zapisami obecnie obowiązującego *Programu lekowego ChLC*), ze względu na [REDAKTOWANE] 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 programu lekowego. Dokładny opis struktury modelu oraz przejść pomiędzy stanami i liniami leczenia przedstawiono w rozdziale 7.1.

- ⊕ 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 z literatury oraz badaniach odnalezionych w wyniku przeglądu do jakości życia.

Ze względu na różnice w ścieżce leczenia oraz w wynikach zdrowotnych pomiędzy dwoma grupami chorych, tj. chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa 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. 36 lat. Biorąc pod uwagę powyższe oraz dostępność danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej [*Dane GUS – tablice trwania życia*] przyjęto, że ok. 64-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 niestosujących wcześniej leczenia inhibitorami TNF-alfa, jak i u tych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

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

Ocenę skuteczności WED przeprowadzono na podstawie badań *GEMINI II* i *Watanabe 2020*. W ww. badaniach w grupie WED, lek podawano chorym przez cały okres terapii, tj. przez okres indukcji oraz leczenia podtrzymującego, który wynosił w badaniu *GEMINI II* i *Watanabe 2020* odpowiednio 52 tyg. i 60 tyg. Natomiast wyniki dla grupy PLC uzyskane odpowiednio w czasie 52 tyg. i 60 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 II*. W 52 tygodniu leczenia podtrzymującego remisję kliniczną obserwowano częściej w grupie badanej (51,5%) w porównaniu z grupą kontrolną (26,8%) w podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa. Natomiast w podgrupie po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa remisję kliniczną odnotowano u 28,0% i 12,8% chorych odpowiednio w grupie kontrolnej i badanej. **Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść badanej interwencji w przypadku obu analizowanych podgrup.** Niskie wartości parametru NNT (tj. 4 i 7 odpowiednio dla grupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF), świadczą o dużej sile badanej interwencji.

W badaniu oceniano również długotrwałą remisję kliniczną (tj. remisja kliniczna podczas $\geq 80\%$ wizyt, w tym podczas ostatniej wizyty w 52 tyg.), którą odnotowywano częściej w grupie WED/WED (24,2%) niż w grupie WED/PLC (19,7%) u chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa długotrwała remisja kliniczna wystąpiła u 18,3% chorych w grupie WED/WED i u 6,4% chorych z grupy WED/PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie, a wartość parametru NNT równa 9 świadczy o dużej sile badanej interwencji. W ocenie remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów istotną statystycznie różnicę między grupami (NNT=5) wskazującą na korzyść terapii WED zaobserwowano w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Odpowiedź kliniczną obserwowano w badaniu *GEMINI II* u wyższego odsetka chorych w grupie badanej niż kontrolnej, zarówno u chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa, jak

i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Różnicę znamioną statystycznie stwierdzono w podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa. Wartość parametru NNT=5, świadczą o dużej sile badanej interwencji.

W badaniu *Watanabe 2020* przeprowadzonym w populacji japońskiej remisja kliniczna w 60 tyg. (pierwszorzędowy punkt końcowy) odnotowano odpowiednio u 50,0% chorych z grupy WED/WED oraz u 40,0% chorych z grupy WED/PLC w podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa. W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa remisję kliniczną odnotowano u 37,5% grupie WED/WED, natomiast w grupie WED/PLC nie odnotowano żadnego przypadku remisji klinicznej.

W badaniu oceniano także długotrwałą remisję kliniczną (tj. remisja kliniczna podczas $\geq 80\%$ wizyt, w tym podczas ostatniej wizyty w 60 tyg.), która wystąpiła u 37,5% chorych w ramieniu WED/WED, natomiast w grupie WED/PLC nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia tego punktu końcowego.

W przypadku remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów w grupie WED/WED zarówno wśród chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa jak i chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa odnotowano po 1 przypadku remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów, natomiast w grupie WED/PLC nie zaobserwowano żadnego przypadku wystąpienia tego punktu końcowego.

W 60. tygodniu okresu obserwacji, w podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa w badaniu *Watanabe 2020* odpowieź kliniczną w grupie WED/WED odnotowywano częściej (u 75,0% chorych) niż w grupie WED/PLC (20,0% chorych). W podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa odpowiedź kliniczna wystąpiła u 50,0% chorych w grupie WED/WED, natomiast w grupie WED/PLC nie zaobserwowano żadnego przypadku odpowiedzi klinicznej.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej*, profil bezpieczeństwa wedolizumabu należy uznać za akceptowalny. Uzyskane wyniki dotyczące bezpieczeństwa były spójne w badaniach 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 II* oceniono względem grupy PLC/PLC, która również odzwierciedla komparator w niniejszej analizie, tj. stosowanie wyłącznie leczenia standardowego.

Ciężkie zdarzenia niepożądane i ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze wystąpiły u 23,7% i 5,7% chorych w grupie WED/WED oraz u 7,9% i 2,6% w grupie PLC/PLC w podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa. Natomiast w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem odsetek ten był zbliżony w obydwu grupach (23,9% vs 22,9%), a dla ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych wyniósł odpowiednio 5,2% i 2,9%. Różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść grupy kontrolnej tylko w przypadku podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

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 79,9% chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i 90,1% chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W grupie kontrolnej (PLC/PLC) zdarzenia te odnotowano u 76,3% chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i u 82,9% chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W przypadku większości zdarzeń niepożądanych różnice między grupami nie były znamienne statystycznie. Istotną różnicę na korzyść grupy kontrolnej zaobserwowano dla zakażeń dróg moczowych w podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa oraz dla zaostrzenia ChLC i zapalenia nosogardzieli w podgrupie chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W grupie badanej 11,5% i 10,7% zdarzeń skutkowało przerwaniem udziału w badaniu odpowiednio w podgrupie chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-, natomiast w grupie kontrolnej odsetek ten wyniósł kolejno 3,9% i 14,3%. Różnica między grupami była istotna statystycznie tylko w przypadku podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa.

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 w ramach badań uwzględnionych w *Analizie klinicznej* nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy wnioskowaną technologią a komparatorem w częstości występowania zgonów, 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 w skuteczności leczenia 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).

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* odnaleziono randomizowane badania kliniczne wykazujące wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem refundowanym we wnioskowanym wskazaniu (leczenie standardowe), odstąpiono od obliczenia wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. kosztów uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz komparatorów.

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 51 838 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **155 514 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 (około 36 lat) oraz dostępność danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej [*Dane GUS – tablice trwania życia*] przyjęto, że ok. 64-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni²) odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 7.5.

² Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.

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 [Sands 2017] w ramach analizy rozważano osobne modelowanie dla populacji chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa oraz populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.
- 2) Założono, że w ramach modelu chorzy mogą być leczeni z wykorzystaniem następujących terapii:
 - ⊕ leczenie indukcyjne i leczenie podtrzymujące wedolizumabem:
 - ⊕ zarówno w populacji chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa, jak i w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa;
 - ⊕ chorzy, którzy zgodnie z zapisami *Programu lekowego ChLC* byli zmuszeni do przerwania skutecznej 24-miesięcznej terapii WED i utracili odpowiedź na leczenie standardowe stosowane po skutecznym leczeniu WED (w ramieniu komparatora);
 - ⊕ leczenie indukcyjne i leczenie podtrzymujące ustekinumabem w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, którzy:
 - ⊕ utracili odpowiedź na leczenie wedolizumabem;
 - ⊕ zgodnie z zapisami *Programu lekowego ChLC* byli zmuszeni do przerwania skutecznej 12-miesięcznej terapii UST (stosowanej po nieskutecznym wedolizumabie) i utracili odpowiedź na leczenie standardowe stosowane po skutecznym leczeniu UST;
 - ⊕ leczenie indukcyjne i leczenie podtrzymujące infliksymabem w populacji chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa, którzy:
 - ⊕ utracili odpowiedź na leczenie wedolizumabem;
 - ⊕ zgodnie z zapisami *Programu lekowego ChLC* byli zmuszeni do przerwania skutecznej 24-miesięcznej terapii INF (stosowanej po nieskutecznym wedolizumabie) i utracili odpowiedź na leczenie standardowe stosowane po skutecznym leczeniu INF;³

³ W niniejszej analizie nie uwzględniono chorych, którzy w horyzoncie czasowym analizy rozpoczynają leczenie biologiczne od infliksymabu, ponieważ przedmiotem wniosku są dorośli chorzy na ChLC

- ⊕ leczenie z wykorzystaniem terapii standardowej w populacji chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa, którzy:
 - ⊕ zgodnie z zapisami *Programu lekowego ChLC* byli zmuszeni do przerywania skutecznej 24-miesięcznej terapii WED (w ramieniu komparatora);
 - ⊕ utracili odpowiedź na leczenie infliksymabem;
 - ⊕ zgodnie z zapisami *Programu lekowego ChLC* byli zmuszeni do przerywania skutecznej 24-miesięcznej terapii INF;
 - ⊕ leczenie z wykorzystaniem terapii standardowej w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorów TNF-alfa, którzy:
 - ⊕ zgodnie z zapisami *Programu lekowego ChLC* byli zmuszeni do przerywania skutecznej 24-miesięcznej terapii WED (w ramieniu komparatora);
 - ⊕ utracili odpowiedź na leczenie ustekinumabem;
 - ⊕ zgodnie z zapisami *Programu lekowego ChLC* byli zmuszeni do przerywania skutecznej 12-miesięcznej terapii UST;
- 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 ChLC*). W modelu uwzględniono 3 terapie biologiczne – wedolizumab, infliksymab oraz ustekinumab. Z uwagi na znaczną liczbę potencjalnych ścieżek leczenia oraz stosunkowo niewielki wpływ wyboru rodzaju terapii stosowanej w dalszych liniach leczenia na wynik analizy, postanowiono pominąć w analizie podstawowej adalimumab, który zgodnie z *Programem lekowym ChLC* również jest dostępny dla pacjentów leczonych w ramach tego programu lekowego. Uznano, że adalimumab nie różni się znacząco w skuteczności od infliksymabu należącego do tej samej grupy terapeutycznej (inhibitor TNF-alfa). Ponadto zgodnie z danymi przedstawionymi w *Opracowaniu AOTMiT ADA* w przypadku większości dorosłych chorych na ChLC INF jest lekiem pierwszego wyboru spośród dostępnych inhibitorów TNF-alfa refundowanych w programie lekowym (jedynie w analizie scenariuszy testowano hipotetyczny wariant, w którym to ADA, a nie INF, jest stosowany po niepowodzeniu leczenia WED w populacji niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-

leczeni wedolizumabem przez maksymalny czas przewidziany zapisami obecnie obowiązującego *Programu lekowego ChLC*, tj. 24 miesiące i u których stwierdza się odpowiedź kliniczną w momencie zakończenia tego leczenia.

alfa; uwzględniono przy tym, że ADA może być stosowany nieprzerwanie przez maksymalnie 1 rok w programie lekowym).

- 4) W modelu uwzględniono opóźniony powrót na leczenie biologiczne w przypadku szybkiej utraty odpowiedzi na leczenie standardowe stosowane po wcześniejszym przerwaniu skutecznego leczenia biologicznego. Zgodnie z *Programem lekowym ChLC* w przypadku leczenia WED, INF oraz UST, chory może ponownie zakwalifikować się do programu nie wcześniej niż w okresie 16 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii. Oznacza to, że chory który był zmuszony do przerywania skutecznego leczenia biologicznego i który przeszedł na leczenie standardowe, a w pierwszym cyklu tego leczenia (8 tygodni) nastąpiło zaostrzenie choroby, może wrócić na leczenie biologiczne dopiero w kolejnym cyklu (po upływie 16 tygodni).
- 5) W przypadku wykazania nieskuteczności / utraty odpowiedzi na leczenie w ramach obu uwzględnionych w modelu terapii biologicznych (WED i INF w populacji niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa, WED i UST w populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa) chory do końca horyzontu czasowego przyjmuje wyłącznie leczenie standardowe.
- 6) W przypadku konieczności przerywania skutecznej terapii biologicznej z powodu ograniczeń czasowych warunkowanych zapisami *Programu lekowego ChLC* (WED, INF i UST w ramieniu komparatora; INF i UST 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, INF i UST stanowią terapie dodane do standardowej farmakoterapii (aminosalicylany, azatiopryna, merkaptopuryna, kortykosteroidy).
- 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 24 miesiąca 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 24 miesiąca mają przed sobą potencjalnie takie same ścieżki leczenia, dlatego też nie szacowano kosztu i wyniku zdrowotnego dla wskazanej grupy chorych w ramach niniejszej analizy.

10) Chorzy mogą zostać poddani zabiegowi operacyjnemu 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 II 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 ChLC*) 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, INF lub UST (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 24 miesięcy horyzontu czasowego modelu chory trafia do stanu N_ODP, zaś po 24 miesiącach 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 24 miesiąca 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.

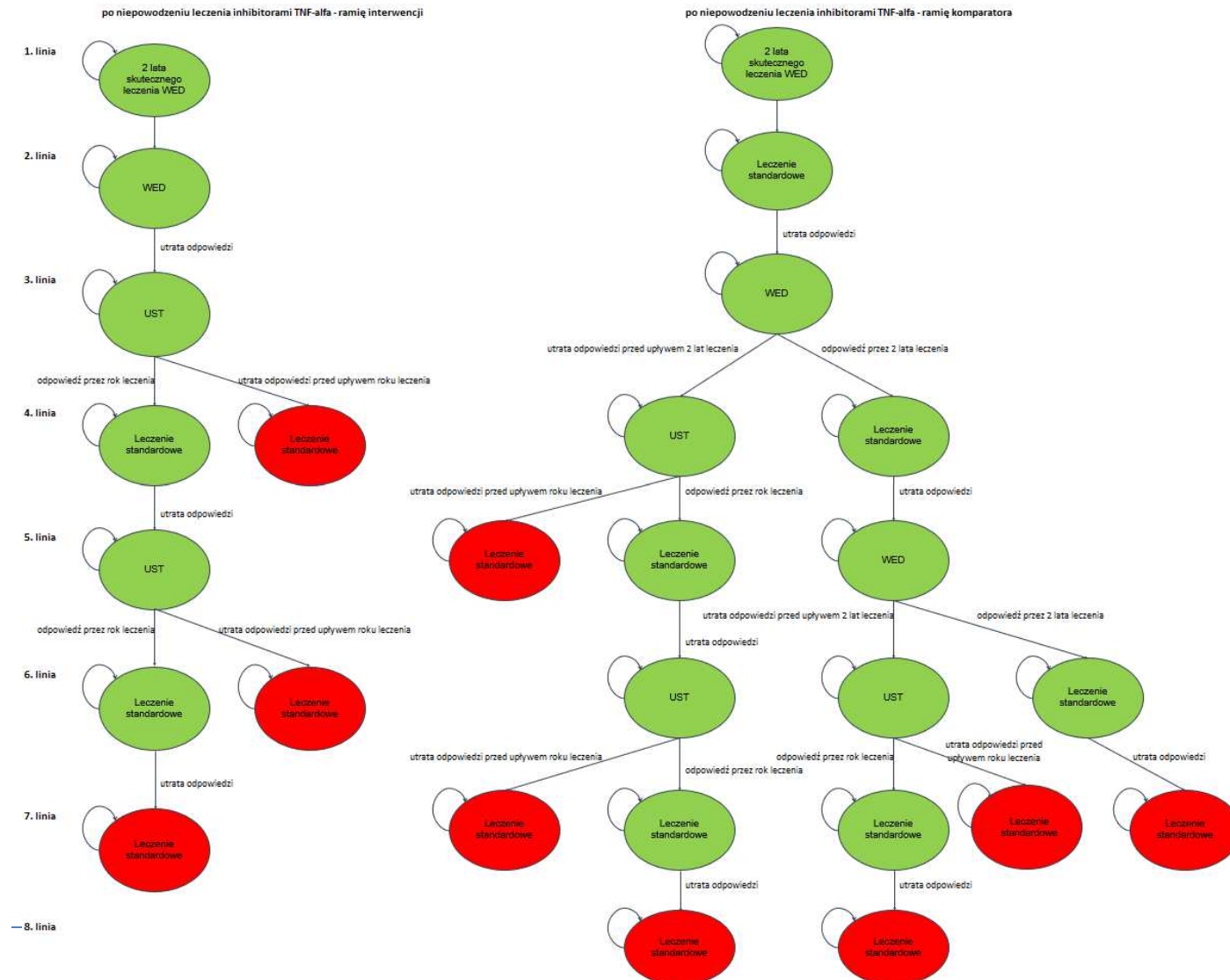
Stan OPE jest stanem tunelowym, a chory może trafić do tego stanu ze stanów U_ODP lub B_ODP w przypadku konieczności wykonania zabiegu operacyjnego. W kolejnym cyklu (po przeprowadzeniu operacji) chory trafia do stanu PO_OPE.

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

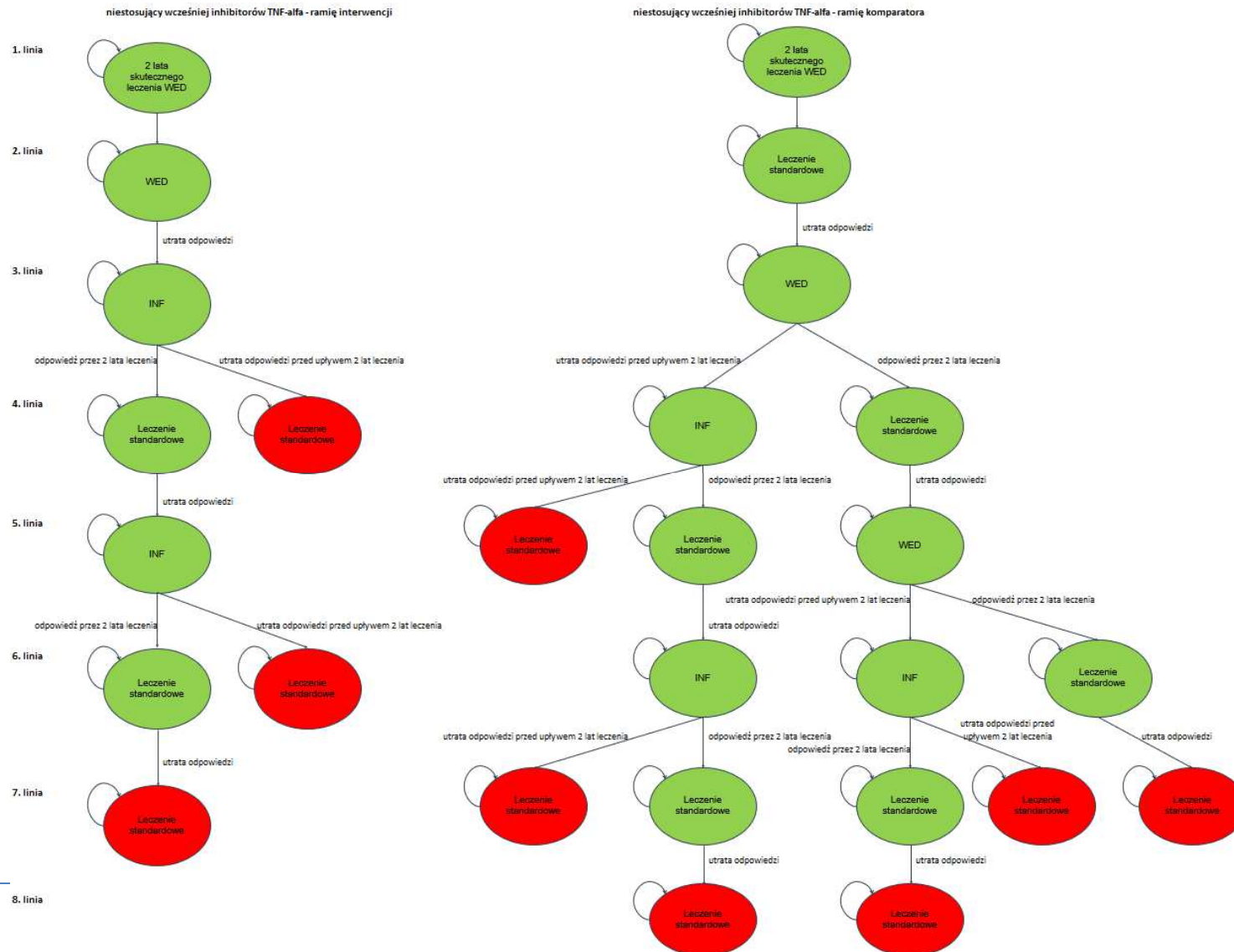
Stan ZGON jest stanem końcowym i pochłaniającym, co oznacza, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu ZGON mogą przejść chorzy ze wszystkich pozostałych stanów poza stanem N_ODP (drugi ze stanów pochłaniających) w dowolnym cyklu modelu.

Biorąc pod uwagę opisane wyżej założenia na poniższych schematach przedstawiono potencjalne ścieżki leczenia chorych w ramieniu interwencji oraz w ramieniu komparatora modelowane dla populacji chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa oraz populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Rysunek 1.
Ścieżki leczenia modelowane w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa



Rysunek 2.
Ścieżki leczenia modelowane w populacji chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa



Przedstawione wyżej 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 7 linii leczenia w ramach każdego z rozważanych wariantów. Chorzy, którzy na 7. linii leczenia w ramieniu komparatora lub 6. linii w ramieniu interwencji przyjmują leczenie standardowe po skutecznym leczeniu biologicznym, w przypadku utraty odpowiedzi nie wracają już na terapię biologiczną tylko przyjmują leczenie standardowe w stanie braku odpowiedzi na leczenie (stan B_ODP). Chorzy, którzy na 6. linii leczenia w ramieniu komparatora lub 5. linii w ramieniu interwencji stosują leczenie z wykorzystaniem leków biologicznych, w przypadku utraty odpowiedzi przed upływem maksymalnego czasu terapii trafiają na leczenie standardowe w stanie braku odpowiedzi na leczenie (stan B_ODP). Chorzy, którzy na 6. linii leczenia w ramieniu komparatora lub 5. linii w ramieniu interwencji stosują leczenie z wykorzystaniem leków biologicznych przez maksymalny czas trwania terapii zgodnie z zapisami *Programu lekowego ChLC* 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 II* [Sands 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 modelu 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 programu lekowego, 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. Wyniki te nie w pełni odzwierciedlają problem decyzyjny (skuteczne leczenie

WED przez 6 tygodni a nie 24 miesiące przed przejściem na leczenie standardowe). Z uwagi na fakt, że populację docelową zdefiniowano w oparciu o specyficzną sytuację refundacyjną w Polsce, mało prawdopodobne jest zidentyfikowanie badań o takiej konstrukcji, w których wedolizumab stosowano by przez 2 lata a następnie zaprzestawano skutecznej terapii. W związku z tym uwzględniano badania niezależnie od czasu trwania wcześniejszej ekspozycji na WED i są to najlepsze dostępne dane, które wykorzystano do modelowania skuteczności 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 po 54. tygodniu leczenia WED.

Zgodnie z zapisami *Programu lekowego ChLC* wśród kryteriów wyłączenia z leczenia wedolizumabem znajduje się zapis braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 70 punkty w skali CDAI oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowej. W badaniu *GEMINI II* włączonym do *Analizy klinicznej* wśród ocenianych punktów końcowych znalazła się odpowiedź kliniczna na leczenie zdefiniowana jako redukcja wyniku w skali CDAI o przynajmniej 100 punktów, co należy uznać za bardziej restrykcyjne kryterium niż w *Programie lekowym ChLC*. Założono, że kryterium odpowiedzi na leczenie z wymienionych badań jest w praktyce tożsame temu zdefiniowanemu w *Programie lekowym ChLC* (osiągnięcie redukcji wyniku w skali CDAI o przynajmniej 100 punktów bez przynajmniej 25% redukcji w tej skali względem wartości początkowej jest sytuacją niezwykle rzadką). W przypadku badania *OBSERV-IBD* do oceny odpowiedzi wykorzystuje się nie wskaźnik CDAI a wskaźnik aktywności Harvey'a-Bradshawa (HB, ang. *Harvey-Bradshaw Index*). W badaniu tym odpowiedź kliniczna definiowana jest jako spadek wartości HB o co najmniej 3 punkty. Pomimo różnic w przyjętej skali oceniania, jak wykazano w *Analizie klinicznej* wskaźnik ten jest silnie skorelowany z odpowiedzią CDAI oraz uznaje się go jako odpowiednie narzędzie do oceny skuteczności leczenia u chorych na ChLC. Dane z badań *GEMINI II* oraz *OBSERV-IBD* to najlepsze dostępne dane, które można wykorzystać w modelowaniu skuteczności leczenia WED oraz leczenia standardowego.

Celem modelowania odpowiedzi na leczenie UST wykorzystano dane z badania *UNIT-1* oraz *IM-UNIT* [Feagan 2016]. Badanie zostało przeprowadzone na populacji dorosłych chorych

z aktywną umiarkowaną do ciężkiej postacią ChLC. Badanie *UNIT-1* sprawdzało skuteczność w przypadku indukcji UST (wynik po 8 tygodniach), natomiast badanie *IM-UNIT* sprawdzało skuteczność w fazie leczenia podtrzymującego wśród uczestników badania *UNIT-1* (44 tygodnie leczenia podtrzymującego, łącznie 52 tygodnie z indukcją). Wśród ocenianych punktów końcowych w badaniu *UNIT-1* znalazła się odpowiedź kliniczna na leczenie zdefiniowana jako redukcja wyniku w skali CDAI o przynajmniej 100 punktów, podobnie jak w badaniu leczenia podtrzymującego, gdzie również znalazł się ten punkt końcowy. Podobnie jak w przypadku badania *GEMINI II* założono, że to kryterium odpowiedzi na leczenie jest w praktyce tożsame temu zdefiniowanemu w *Programie lekowym ChLC*, a dane z badania *UNIT-1* oraz *IM-UNIT* to najlepsze dostępne dane, które można wykorzystać w modelowaniu skuteczności leczenia UST.

Z uwagi na brak odnalezionych badań dla INF, które zawierałyby dane dopasowane do konstrukcji modelu (większość badań posiada jedynie fazę indukcyjną lub samą fazę podtrzymującą, co utrudnia porównanie z innymi terapiami w modelu) oraz zbliżoną skuteczność, która na dalszych liniach leczenia w modelu nie odgrywa znaczącej roli we wpływie na wynik inkrementalny analizy, postanowiono założyć dla INF taką samą skuteczność jak dla WED w populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa (w modelu INF jest stosowany po niepowodzeniu leczenia biologicznego, dlatego uznano, że INF wykaże skuteczność zbliżoną do skuteczności WED po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa).

Zestawienie prawdopodobieństw uzyskania odpowiedzi na leczenie i utrzymania odpowiedzi na leczenie WED, INF, UST 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 16. i Tabela 17.). 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 2,4 razy większe ryzyko zgonu niż chorzy z populacji generalnej (a zatem także chorzy w stanie ODP). Zwiększone ryzyko zgonu związane z operacją przyjęto również na podstawie danych z publikacji *Jess 2007*, która zawiera dane dla populacji chorych na WZJG, jednak ze względu na brak innych wiarygodnych danych oraz podobieństwo tych dwóch jednostek chorobowych, postanowiono wykorzystać dane dla WZJG w niniejszym modelu. 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 pięć publikacji raportujących dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym, jednak tylko na podstawie jednej z nich możliwe było określenie użyteczności z podziałem na poszczególne stany uwzględnione w modelu. W analizie przyjęto użyteczności na podstawie publikacji *Buxton 2007*. Celem tej publikacji było m.in. określenie uniwersalnego wzoru umożliwiającego mapowanie wartości CDAI na wartości użyteczności mierzone kwestionariuszami EQ-5D. W niniejszej analizie wykorzystano wzór następującej postaci:

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

Za pomocą wzoru (1) oszacowano użyteczności chorych znajdujących się w poszczególnych stanach zdrowia – remisji (CDAI 0-150), łagodne nasilenie (CDAI 150-220), nasilenie umiarkowane do ciężkiego (CDAI 220-600), nasilenie ciężkie (CDAI 300-600). W analizie podstawowej w szacowaniu użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia w oparciu o powyższą funkcję mapującą uwzględniono średnie wartości z przedziałów CDAI przypisanych tym stanom (w wariantach alternatywnych testowanych w analizie scenariuszy uwzględniano wartości minimalne i maksymalne z przedziałów). W analizie podstawowej założono, że użyteczność chorych odpowiadających na leczenie jest równa średniej ważonej użyteczności dla remisji oraz choroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (odsetek chorych w remisji wśród odpowiadających na leczenie uzyskano z publikacji *Amiot 2019*). Przyjęto także, iż użyteczność nieodpowiadających na leczenie, poddanych operacji i z powikłaniami po operacji jest na poziomie użyteczności dla choroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Użyteczność chorych po operacji obliczono jako średnią ważoną użyteczności dla remisji po operacji oraz powikłań po operacji (odsetek chorych z powikłaniami po operacji uzyskano z publikacji *Hossne 2018*). Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu, zaś wartości użyteczności przyjęte dla poszczególnych stanów w modelu w wariantach podstawowym i alternatywnym w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów w modelu

Stan zdrowia	Analiza podstawowa	Wariant alternatywny 1	Wariant alternatywny 2
ODP	0,761	0,873	0,648
B_ODP	0,425	0,653	0,197
U_ODP	0,425	0,653	0,197
OPE	0,425	0,653	0,197
PO_OPE	0,662	0,809	0,516

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

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. 64-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni) równy 417 cyklom odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej. Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji *Sandborn 2013* średnia wieku z badania *GEMINI II* po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa oraz u niestosujących wcześniej leczenia inhibitorami TNF-alfa wyniosła około 36 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 64-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 wartość 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 ChLC* w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- ⊗ koszty leków (w tym WED, INF, UST 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 2.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	Chorzy będą kwalifikowani do programu lekowego w takim samym stopniu zarówno w scenariuszu istniejącym i nowym

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 ChLC* stanowiącego 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 (leczenie podtrzymujące). Stosowane dawki (w indukcji i leczeniu podtrzymującym po indukcji) zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 3).

Tabela 3.
Dawkowanie wedolizumabu w indukcji oraz leczeniu podtrzymującym

Zawartość fiołki (mg)	Liczba fiołek wykorzystywanych w indukcji	Liczba fiołek wykorzystywanych w cyklu leczenia podtrzymującego	Liczba mg wykorzystywana w indukcji	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 z budżetu płatnika publicznego, jednak maksymalny nieprzerwany czas stosowania WED w ramach *Programu lekowego ChLC* wynosi 24 miesiące. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w ramach programu lekowego bez ograniczenia czasowego trwania terapii (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.

Zgodnie z

zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz wysokość limitu finansowania obowiązującą w oszacowaniu kosztu WED ponoszonego przez płatnika publicznego w scenariuszu nowym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

Tabela 4.
Charakterystyka kosztowa leku Entyvio® uwzględniona w analizie w wariancie z RSS oraz bez RSS w ramieniu interwencji (PLN)

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

[REDACTED]

8.1.2. Leczenie standardowe

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

- ⊕ aminosalicylany;

Tabela 6.
Oszacowanie odsetka chorych, dawkowania oraz kosztu preparatów wchodzących w skład leczenia standardowego testowanego w analizie scenariuszy

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

8.1.3. Infliksymab i ustekinumab

Dawkowanie infliksymabu ustalono na podstawie zapisów *Programu lekowego ChLC*, 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 i tygodniu 2 (indukcja), po 6 tygodniach po podaniu pierwszej dawki, a następnie infuzje 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 II* [Sandborn 2013], na poziomie ok. 69,8 kg. W związku z powyższym średnia przyjęta do obliczeń dawka INF podawana w ramach pojedynczej infuzji wynosi ok. 349 mg.

W analizie uwzględniono koszt INF ponoszony przez płatnika publicznego zgodny z najbardziej aktualnymi danymi zawartymi w przetargach dotyczących zakupu infliksymabu przez szpitale. Jako koszt INF uwzględniono średnią cenę z czterech przetargów [Przetarg INF], która wyniosła 2,97 PLN za 1 mg.

Według *Programu lekowego ChLC* dawkowanie ustekinumabu powinno być zgodne z *ChPL Stelara®*. Jak podaje ChPL, terapię ustekinumabem rozpoczyna się od podania pojedynczej

dożylnej dawki wyliczonej na podstawie masy ciała. W poniższej tabeli zamieszczono zalecaną liczbę dawek uzależnioną od masy ciała pacjenta.

Tabela 7
Dawkowanie leku Stelara® zgodne z ChPL

Masa ciała pacjenta	Zalecana dawka	Liczba fiolek produktu leczniczego STELARA 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
od > 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

Tak jak w przypadku infliksymabu, tutaj również przyjęto masę ciała pacjenta na poziomie 69,8 kg, co przekłada się na 3 fioleki podane w początkowej fazie leczenia. Leczenie podtrzymujące, które odbywa się poprzez podawanie ustekinumabu podskórnie, rozpoczyna się od podania pierwszej dawki w ósmym tygodniu po dawce dożylnej. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tygodni.

Koszt ustekinumabu również zaczerpnięto z przetargu [*Przetarg UST*], który wyniósł 83,26 PLN za 1 mg.

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 8.
Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

Substancja / Terapia	Koszt w cyklu	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
INF (cykl indukcji)	2 074,74	2 074,74
INF (cykl leczenia podtrzymującego)	1 037,37	1 037,37
UST (cykl indukcji)	32 471,69	32 471,69
UST (cykl leczenia podtrzymującego)	7 493,47	7 493,47

Substancja / Terapia	Koszt w cyklu	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
[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.

Zgodnie z *ChPL Stelara*® UST w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy stosować wyłącznie w celu podania dożylną dawkę rozpoczynającą leczenie pod nadzorem lekarzy posiadających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Następne dawki podtrzymujące podaje się wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym.

Koszt podania WED, INF oraz UST wyznaczono na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*. Przyjęto, że podanie WED, INF oraz indukcja UST 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. Z uwagi na podskórne podanie podtrzymujących dawek UST, koszt podania przyjęto na poziomie 108,16 PLN, zgodnie ze świadczeniem „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”. Uwzględnienie hospitalizacji na potrzeby rozliczenia kosztu podania WED i INF należy uznać za zasadne w świetle danych przedstawionych w *Sprawozdaniach NFZ za 2019 r.*, gdzie wskazano, że wśród świadczeń wykonywanych u chorych leczonych w ramach *Programu lekowego ChLC*

zdecydowanie dominują hospitalizacje. W przypadku leczenia standardowego przyjęto zerowy koszt podania leków, które przyjmowane są przez chorego doustnie lub samodzielnie (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 ryczału za diagnostykę w *Programie lekowym ChLC* i w okresie rocznym wynosi 2 920,32 PLN [*Zarządzenie programy lekowe*]. Koszt naliczany jest w populacji chorych leczonych WED, INF oraz UST w okresie aktywnej terapii.

8.4. Koszty stanów zdrowia oraz zabiegów chirurgicznych

Częstość hospitalizacji chorych na ChLC w poszczególnych stanach zdrowia przyjęto na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów-klinicystów, które znalazły się w poprzednim wniosku dla WED składanym przez Wnioskodawcę i zwalidowanym przez AOTMiT, tj. wniosku związanym z objęciem refundacją leku Entyvio® w leczeniu dorosłych chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna. Wyniki ankiety znalazły się w ówczesnej Analizie problemu decyzyjnego [*APD 2018*]. W ramach ankiety zapytano ekspertów o rodzaj najczęściej wykonywanych operacji u chorych na ChLC oraz średni odsetek wykonywania ich u pacjentów.

W poniższej tabeli (zestawione zostały wszystkie grupy JGP, w ramach których mogą odbywać się operacje specyficzne dla choroby Leśniowskiego-Crohna wraz z kosztem hospitalizacji (wyceny poszczególnych grup JGP dokonano na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne*).

Tabela 9.
Koszt hospitalizacji w grupach JGP, w ramach których mogą odbywać się operacje specyficzne dla ChLC

Kod grupy JGP	Kod produktu	Nazwa grupy JGP	Koszt hospitalizacji (PLN)
F21	5.51.01.0006021	Kompleksowe zabiegi jelita cienkiego	11 514,00
F22	5.51.01.0006022	Duże i endoskopowe zabiegi jelita cienkiego	8 090,00
F31	5.51.01.0006031	Kompleksowe zabiegi jelita grubego	15 056,00
F32	5.51.01.0006032	Duże i endoskopowe zabiegi jelita grubego	6 554,00
F51	5.51.01.0006051	Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	9 033,00
F52	5.51.01.0006052	Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	7 085,00
F61	5.51.01.0006061	Kompleksowe zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego	6 140,00
F62	5.51.01.0006062	Duże i endoskopowe lecznicze zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego	3 838,00

Na podstawie danych o liczbie poszczególnych zabiegów operacyjnych wykonanych w ramach wymienionych wyżej grup JGP w 2019 roku zamieszczonych w *Statystykach NFZ*, oszacowano średni ważony koszt tychże zabiegów. Wyniki te przedstawiono w poniższej tabeli wraz z ostatecznym oszacowaniem średniego kosztu zabiegów operacyjnych wykonywanych w ChLC przy uwzględnieniu odsetka chorych, u których stosowane są poszczególne zabiegi.

Tabela 10.
Średni koszt zabiegów operacyjnych stosowanych w ChLC

Koszt reoperacji przyjęto na poziomie średniej wyceny zabiegów operacyjnych stosowanych w ChLC (Tabela 10.), tj. [REDACTED]

Niekiedy operacji towarzyszy występowanie powikłań pooperacyjnych. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zgodnie z publikacją finansowaną przez Ministerstwo Zdrowia dotyczącą stosowania antybiotyków w wybranych zakażeniach skóry i tkanek miękkich [Hryniewicz 2012] w przypadku zakażenia miejsca operowanego (rany pooperacyjnej) w wyborze antybiotyku pierwszego rzutu należy brać pod uwagę sytuację epidemiologiczną oraz opierać się na wynikach barwienia metodą Grama wymazu z rany. W zależności od wyniku można zastosować kloksacylinę, cefazolinę, cefuroksym, glikopeptyd, linezolid, cefalosporyna lub uroochinolon. W niniejszej analizie, do wyceny kosztu leczenia zakażeń pooperacyjnych za pomocą antybiotykoterapii, uwzględniono wyłącznie te leki, które jako wskazanie do stosowania miały leczenie lub zapobieganie zakażeniom pooperacyjnym. Ponadto zgodnie ze wskazaniem w ChPL Cerxim® założono, że średni czas leczenia powikłań pooperacyjnych wynosi 7 dni. W poniższej tabeli zestawiono koszt leczenia infekcji pooperacyjnych u chorych na ChLC.

Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna, zarówno w ramieniu WED jak i komparatora, wiąże się z koniecznością korzystania z dodatkowych wizyt specjalistycznych i innych świadczeń, takich jak hospitalizacje. Częstość tych świadczeń w poszczególnych okresach nasilenia objawów choroby również określono na podstawie informacji otrzymanych od ekspertów-klinicyistów przy pomocy przeprowadzonej ankiety na potrzeby raportu APD 2018. W poniższej tabeli zestawione zostały częstości korzystania przez chorych ze świadczeń w zależności od stanu zdrowia.

Tabela 11.
Roczna częstotliwość stosowania świadczeń w poszczególnych stanach zdrowia w okresach nasilenia objawów ChLC

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

Koszt poszczególnych świadczeń został wyznaczony za pomocą Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna oraz Zarządzenia leczenie szpitalne. W przypadku [redacted] przeciętny koszt badania został wyznaczony w oparciu o średnie ceny zaczerpnięte z oficjalnych cenników laboratoriów na terenie Polski⁴. Ze względu na fakt, że wykonywanie

⁴ Wyceny dokonano na podstawie danych ze stron: https://www.alablaboratoria.pl/19725-zapraszamy-na-bezplatny-test-kwalifikacyjny-do-diagnostyki-hcv-we-wszystkich-punktach-pobran-alab-laboratoria?_ga=2.102732035.367848376.1587126814-1940888930.1587126814 oraz <https://cmlodzianin.pl/cennik.html>

Podsumowanie powyższych kosztów w sumarycznym koszcie dla poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 14).

Tabela 14.

Łączny koszt związany z poszczególnymi stanami zdrowia chorych

8.5. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały podsumowane w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Koszty różniące – podsumowanie

Kategoria kosztowa	Koszt (PLN)	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
INF (cykl indukcji)	2 074,74	2 074,74
INF (cykl leczenia podtrzymującego)	1 037,37	1 037,37
UST (cykl indukcji)	32 471,69	32 471,69
UST (cykl leczenia podtrzymującego)	7 493,47	7 493,47
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania leku we wlewie dożylnym (PLN)	486,72	486,72
Koszt podania leku podskórnie (PLN)	108,16	108,16
Monitorowanie w programie lekowym (w cyklu 8-tygodniowym)	447,74	447,74
[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.

Tabela 16.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry modelu					
Stopa dyskonta kosztów	5%	alter	0%	<i>Wytyczne AOTMiT</i>	<i>Wytyczne AOTMiT</i>
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%	alter	0%		
Dni w roku	365,25	n/d	n/d	n/d	Założenie
Dni w miesiącu	30,44	n/d	n/d	n/d	Założenie
Tygodni w roku	52,18	n/d	n/d	n/d	Założenie
Próg opłacalności (PLN/QALY)	155 514	n/d	n/d	n/d	<i>Obwieszczenie Prezesa GUS</i>
Horyzont czasowy (cykle)	417	n/d	n/d	Dożywotni horyzont czasowy	Założenie
Okres leczenia indukcyjnego z wykorzystaniem leku Entyvio® (tygodnie)	6	n/d	n/d	n/d	<i>ChPL Entyvio®</i>
Częstotliwość podawania leku Entyvio® w podtrzymaniu (tygodnie)	8	n/d	n/d	n/d	
Długość pierwszego cyklu w modelu (tygodnie)	6	n/d	n/d	n/d	Założenie
Długość kolejnych cykli w modelu (tygodnie)	8	n/d	n/d	n/d	Założenie
Maksymalna długość leczenia WED w ramieniu niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa oraz INF (8-tygodniowe cykle)	13,04	n/d	n/d	n/d	<i>Program lekowy ChLC</i>
Maksymalna długość leczenia UST (8-tygodniowe cykle)	6,52	n/d	n/d	n/d	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
		min	max		
Średni wiek wejścia do modelu (lata)	36,1	min	35,6	Analiza podstawowa: średnia ważona wieku z badania, którego wyniki uwzględniono w modelowaniu skuteczności Wartość min: minimalny średni wiek notowany w poszczególnych podgrupach badania Wartość max: maksymalny średni wiek notowany w poszczególnych podgrupach badania	Sandborn 2013
		max	38,6		
Odsetek mężczyzn	46,6%	min	46,3%	Analiza podstawowa: średni ważony odsetek z badania, którego wyniki uwzględniono w modelowaniu skuteczności Wartość min: minimalny odsetek notowany w poszczególnych podgrupach badania Wartość max: maksymalny odsetek notowany w poszczególnych podgrupach badania	Sandborn 2013
		max	47,7%		
Masa ciała chorych (kg)	69,8	min	67,1	Analiza podstawowa: średnia ważona masy ciała z badania, którego wyniki uwzględniono w modelowaniu skuteczności Wartość min: minimalna średnia masa ciała notowana w poszczególnych podgrupach badania Wartość max: maksymalna średnia masa ciała notowana w poszczególnych podgrupach badania	Sandborn 2013
		max	70,8		
Dawka jednostkowa INF (mg/kg mc)	5,0	n/d	n/d	n/d	ChPL Remsima®
Pierwsza dawka ADA w indukcji (mg)	80,0	n/d	n/d	Parametry wykorzystywane jedynie w analizie scenariuszy	ChPL Hyrimoz®
Kolejne dawki ADA (mg)	40,0	n/d	n/d		ChPL Hyrimoz®
Dożylna dawka UST w indukcji (mg)	390,0	n/d	n/d	Przyjęto, że chory przyjmuje w indukcji średnio 3 fiołki UST po 130 mg	ChPL Stelara®
Podskórna dawka podtrzymująca UST (mg)	90,0	n/d	n/d	n/d	ChPL Stelara®

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Ryzyko zgonu chorych odpowiadających na leczenie względem populacji generalnej	1,0	n/d	n/d	Przyjęto, że śmiertelność chorych odpowiadających na leczenie jest taka sama jak w populacji generalnej	<i>Założenie</i>
Ryzyko zgonu chorych nieodpowiadających na leczenie względem populacji generalnej	2,4	alter	1,0	Parametry testowane łącznie w analizie scenariuszy	<i>Button 2010</i>
Ryzyko zgonu chorych poddanych operacji / po operacji względem populacji generalnej	1,3	alter	1,0		<i>Jess 2007</i>
Odsetek chorych w remisji po operacji	59%	n/d	n/d	Różnica jedności i przyjętego odsetka chorych z powikłaniami po operacji	<i>Założenie</i>
Odsetek chorych z powikłaniami po operacji	41%	alter	50%	Analiza podstawowa: <i>Hossne 2018</i> Wartość alter: wartość pozwalająca testować hipotetyczny wariant, w którym odsetki chorych w remisji i z powikłaniami po operacji są równe	<i>Hossne 2018</i>
Odsetek chorych w remisji spośród odpowiadających na leczenie	83,6%	min	63,4%	Analiza podstawowa: średnia z okresów obserwacji z badania <i>Amiot 2019</i> Wartość min: wartość minimalna z okresów obserwacji z badania Wartość max: wartość maksymalna z okresów obserwacji z badania	<i>Amiot 2019</i>
		max	94,4%		
Użyteczność chorych odpowiadających na leczenie (EQ-5D)	0,761	alter	0,805	Analiza podstawowa: średnia ważona użyteczność dla remisji oraz choroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego Wartość alter: średnia ważona użyteczność dla remisji oraz choroby o nasileniu łagodnym	<i>Buxton 2007; Amiot 2019</i>
Użyteczność chorych nieodpowiadających na leczenie (EQ-5D)	0,425	alter	0,377	Parametry testowane łącznie w analizie scenariuszy	<i>Buxton 2007</i>
Użyteczność chorych poddanych operacji (EQ-5D)	0,425	alter	0,377		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
		alter	min		
Użyteczność chorych z powikłaniami po operacji (EQ-5D)	0,425	alter	0,377		
Użyteczność chorych w remisji po operacji (EQ-5D)	0,827	n/d	n/d	Użyteczność oszacowana dla remisji	
Użyteczność chorych po operacji (EQ-5D)	0,662	n/d	n/d	Średnia ważona użyteczność dla remisji po operacji oraz powikłań po operacji - parametr testowany pośrednio w analizie wrażliwości w ramach alternatywnych wartości parametrów "Użyteczność chorych z powikłaniami po operacji (EQ-5D))" oraz "Odsetek chorych z powikłaniami po operacji"	<i>Buxton 2007; Hossne 2018</i>
████████████████████	██████	██	██	██	████████
████████████████████	██████	██	██	██	
████████████████████	██████	██	██	██	
████████████████████	██████	██	██	██	
████████████████████	██████	██	██	██	
████████████████████	██████	██	██	██	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie WED (w populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa) w cyklu z indukcją	36,12%	n/d	n/d	z badania <i>GEMINI II</i>	<i>Sands 2017</i>
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie WED (w populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa) w cyklu leczenia podtrzymującego (do 54 tygodnia)	81,12%	n/d	n/d		
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie WED (w populacji niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa) w cyklu z indukcją	40,26%	n/d	n/d		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie WED (w populacji niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa) w cyklu leczenia podtrzymującego (do 54 tygodnia)	89,83%	n/d	n/d		
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie WED w cyklu leczenia podtrzymującego (po 54 tygodniu)	94,17%	n/d	n/d	Z badania <i>OBSERV-IBD</i> w okresie między 54 a 162 tygodniem	<i>Amiot 2019</i>
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie INF w cyklu z indukcją	36,12%	n/d	n/d	Przyjęto taką samą skuteczność jaką wykazuje WED	<i>Sands 2017</i>
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie INF w cyklu leczenia podtrzymującego	81,12%	n/d	n/d	Przyjęto taką samą skuteczność jaką wykazuje WED	<i>Sands 2017</i>
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie UST w cyklu z indukcją	37,75%	n/d	n/d	n/d	<i>Feagan 2016</i>
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie UST w cyklu leczenia podtrzymującego	90,61%	n/d	n/d	n/d	<i>Feagan 2016</i>
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczeniu standardowym po przerwaniu skutecznej terapii biologicznej (w populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa) w cyklu	75,92%	n/d	n/d	Z badania <i>GEMINI II</i>	<i>Sands 2017</i>
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczeniu standardowym po przerwaniu skutecznej terapii biologicznej (w populacji niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa) w cyklu	84,52%	n/d	n/d		
Prawdopodobieństwo zabiegu chirurgicznego w cyklu	0,85%	min	0,43%	Analiza podstawowa: wartość oszacowana na podstawie średniego 5-letniego ryzyka operacji w	<i>Frolkis 2013</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
		max	1,81%	końcówce chorych notowanych po roku 2000 Wartość min: dolna granica 95% przedziału ufności Wartość max: górna granica 95% przedziału ufności	
Parametry kosztowe					
VAT	8%	n/d	n/d	<i>Ustawa o refundacji</i>	<i>Ustawa o refundacji</i>
Marża hurtowa	5%	n/d	n/d	<i>Ustawa o refundacji</i>	<i>Ustawa o refundacji</i>
Koszt monitorowania w programie lekowym w przeliczeniu na cykl 6-tygodniowy (PLN)	335,81	n/d	n/d	n/d	<i>Zarządzenie programy lekowe</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt monitorowania w programie lekowym w przeliczeniu na cykl 8-tygodniowy (PLN)	447,74	n/d	n/d	n/d	Zarządzenie programy lekowe
Koszt INF za 1 mg (PLN)	2,97	alter	3,49	Analiza podstawowa: zgodnie z wyceną przetargową Wartość alter: zgodnie z wyceną z <i>Danych NFZ - średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych</i> wg stanu na sierpień 2020 r.	<i>Dane z przetargów, Dane NFZ - średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych</i>
Koszt ADA za 1 mg (PLN)	6,05	n/d	n/d	Parametr wykorzystywany jedynie w analizie scenariuszy	<i>Dane NFZ - średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych</i>
Koszt UST za 1 mg dożylnie (PLN)	83,26	n/d	n/d	n/d	Przetarg UST
Koszt UST za 1 mg podskórnice (PLN)	83,26	n/d	n/d	n/d	Przetarg UST
Koszt podania leku we wlewie dożylnym (PLN)	486,72	alter	108,16	Analiza podstawowa: zgodnie z wyceną świadczeń <i>hospitalizacja w trybie jednodniowym</i> związana z wykonaniem programu oraz <i>hospitalizacja</i> związana z wykonaniem programu Wartość alter: zgodnie z wyceną świadczenia <i>przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym</i> związane z wykonaniem programu	Zarządzenie programy lekowe
Koszt podania leku podskórnice (PLN)	108,16	n/d	n/d	n/d	Zarządzenie programy lekowe

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
Średni czas leczenia powikłań pooperacyjnych antybiotykami (dni)	7	min	5	Testowano minimalny oraz maksymalny czas trwania antybiotykoterapii zapisany w ChPL Ceroxim	ChPL Ceroxim
		max	10		

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 17.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Wartości rozpatrywane w analizie podstawowej oraz analizie scenariuszy są regulowane przez <i>Wytyczne AOTMiT</i>	<i>Wytyczne AOTMiT</i>
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie indukcyjne w badaniu <i>GEMINI II</i> w tygodniu	w tygodniu 10	w tygodniu 6	W ramach analizy podstawowej rozpatrywano wyniki kliniczne dla indukcji w tygodniu 10. W ramach analizy scenariuszy brano pod uwagę wyniki dla tygodnia 6.	<i>Sands 2017</i>
Przyjęte średnie dawkowanie w BSC dla aktywności choroby	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	<i>APD 2018</i>
Przyjęty zestaw użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia	analiza podstawowa	wariant alternatywny 1	W ramach analizy podstawowej przyjęto użyteczności dla poszczególnych stanów oszacowane na podstawie funkcji mapującej z publikacji <i>Buxton 2007</i> przy założeniu średnich wartości CDAI dla poszczególnych stanów. W analizie scenariuszy testowano przyjęcie minimalnych (wariant alternatywny 1) oraz maksymalnych wartości CDAI dla poszczególnych stanów (wariant alternatywny 2); wartości testowane przedstawiono w tabeli (Tabela 1.).	<i>Buxton 2007</i>
		wariant alternatywny 2		
Użyteczność nieodpowiadających na leczenie, poddanych operacji i z powikłaniami po operacji na poziomie aktywności choroby	umiarkowanej do ciężkiej	ciężkiej	W ramach analizy podstawowej uwzględniono użyteczność w wymienionych stanach jak dla choroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W analizie scenariuszy brano pod uwagę użyteczność dla choroby o nasileniu ciężkim	<i>Buxton 2007</i>

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Ryzyko zgonu chorych nieodpowiadających na leczenie oraz poddanych operacji / po operacji względem populacji generalnej	zwiększone	równe	W ramach analizy podstawowej uwzględniono zwiększone ryzyko zgonu w wymienionych stanach na podstawie danych z literatury. W analizie scenariuszy testowano hipotetyczny wariant, w którym śmiertelność chorych w każdym stanie jest na poziomie populacji generalnej.	Założenie
Substancja stosowana po niepowodzeniu leczenia WED w populacji niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa	INF	ADA	Zgodnie z danymi przedstawionymi w <i>Opracowaniu AOTMiT ADA</i> i danymi za I połowę 2020 r. [<i>Sprawozdania NFZ za 2020 r.</i>] INF jest inhibitorem TNF stosowanym zdecydowanie najczęściej w leczeniu chorych na ChLC w programie lekowym. W związku z tym w analizie podstawowej uwzględniono INF jako substancję wykorzystywaną w leczeniu chorych po niepowodzeniu WED w populacji niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa. W analizie scenariuszy testowano hipotetyczny wariant, w którym to ADA jest stosowany zamiast INF na tym etapie leczenia (uwzględniono przy tym, że ADA może być stosowany nieprzerwanie przez maksymalnie 1 rok w programie lekowym)	Założenie

10. Wyniki analizy

10.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne przedstawiono w poniższych tabelach.

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariantcie z RSS⁵. Wyniki zaprezentowano również z podziałem na populację chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa oraz niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa.

Wyniki w populacji chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa

Tabela 18.

Wyniki analizy CUA w perspektywie płatnika publicznego w populacji chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa z uwzględnieniem proponowanego RSS

Tabela 19.

Wyniki analizy CUA w perspektywie wspólnej w populacji chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa z uwzględnieniem proponowanego RSS

⁵ Wyniki analizy w wariantcie bez RSS przedstawiono w załączniku.

Wyniki w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa

Tabela 20.

Wyniki analizy CUA w perspektywie płatnika publicznego w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa z uwzględnieniem proponowanego RSS

Tabela 21.

Wyniki analizy CUA w perspektywie wspólnej w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa z uwzględnieniem proponowanego RSS

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 (przyjęto, że parametr ten ma na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwia zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników).

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 niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa. Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej, w wariancie z uwzględnieniem RSS.

Tabela 22.

Zestawienie kosztów i konsekwencji w populacji chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa w wariancie z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Wariant z uwzględnieniem RSS		Wariant z uwzględnieniem RSS	
	Koszt	Konsekwencja	Koszt	Konsekwencja
Wariant 1
Wariant 2
Wariant 3
Wariant 4
Wariant 5
Wariant 6
Wariant 7
Wariant 8
Wariant 9
Wariant 10

Tabela 23.

Zestawienie kosztów i konsekwencji w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w wariancie z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Wariant z uwzględnieniem RSS		Wariant z uwzględnieniem RSS	
	Koszt	Konsekwencja	Koszt	Konsekwencja
Wariant 1
Wariant 2
Wariant 3
Wariant 4
Wariant 5
Wariant 6
Wariant 7
Wariant 8
Wariant 9
Wariant 10

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.

Tabela 24.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa płatnika publicznego w populacji chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Czas choroby		Wiek		Wzrost	Ciężar ciała
		Min	Max	Min	Max	Min	Max		
Scenariusz bazowy	175	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost +10%	192	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost -10%	158	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost +5%	184	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost -5%	170	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost +15%	200	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost -15%	150	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost +20%	210	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost -20%	140	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost +25%	218	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost -25%	132	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost +30%	228	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost -30%	122	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost +35%	238	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost -35%	112	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost +40%	248	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost -40%	102	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost +45%	258	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost -45%	92	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost +50%	268	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost -50%	82	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost +55%	278	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost -55%	72	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost +60%	288	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost -60%	62	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost +65%	298	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost -65%	52	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost +70%	308	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost -70%	42	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost +75%	318	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost -75%	32	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost +80%	328	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost -80%	22	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost +85%	338	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost -85%	12	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost +90%	348	65	90	10	15	45	65	75	90
Wzrost -90%	2	65	90	10	15	45	65	75	90

Tabela 25.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa wspólna w populacji chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Czas choroby		Wiek		Wzrost	Ciężar ciała
		Min	Max	Min	Max	Min	Max		
Scenariusz 1	170	60	90	10	20	40	60	170	70
Scenariusz 2	170	60	90	10	20	40	60	170	70
Scenariusz 3	170	60	90	10	20	40	60	170	70
Scenariusz 4	170	60	90	10	20	40	60	170	70
Scenariusz 5	170	60	90	10	20	40	60	170	70
Scenariusz 6	170	60	90	10	20	40	60	170	70
Scenariusz 7	170	60	90	10	20	40	60	170	70
Scenariusz 8	170	60	90	10	20	40	60	170	70
Scenariusz 9	170	60	90	10	20	40	60	170	70
Scenariusz 10	170	60	90	10	20	40	60	170	70

Tabela 27.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa wspólna w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Czas choroby		Wiek		Wzrost	Ciężar ciała
		Min	Max	Min	Max	Min	Max		
Scenariusz 1	170	60	90	10	20	40	60	170	60
Scenariusz 2	170	60	90	10	20	40	60	170	60
Scenariusz 3	170	60	90	10	20	40	60	170	60
Scenariusz 4	170	60	90	10	20	40	60	170	60
Scenariusz 5	170	60	90	10	20	40	60	170	60
Scenariusz 6	170	60	90	10	20	40	60	170	60
Scenariusz 7	170	60	90	10	20	40	60	170	60
Scenariusz 8	170	60	90	10	20	40	60	170	60
Scenariusz 9	170	60	90	10	20	40	60	170	60
Scenariusz 10	170	60	90	10	20	40	60	170	60

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.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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, których wyniki przedstawiono w rozdziałach 11. oraz 17.5.

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

13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, 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 28.
Wyniki walidacji wewnętrznej⁶

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

⁶ Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego w populacji chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa z uwzględnieniem 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.

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonuje się porównania modelu opisywanego w analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W ramach przeglądu systematycznego wykonanego na potrzeby niniejszego raportu (rozdział 17.2.) nie odnaleziono jednak żadnej innej analizy ekonomicznej opartej na modelu, którego struktura pozwoliłoby oszacować wyniki opłacalności stosowania wedolizumabu oraz leczenia standardowego w populacji dorosłych chorych na ChLC leczonych skutecznie wedolizumabem przez 24 miesiące. W tym miejscu należy także zwrócić uwagę na specyfikę finansowania leczenia ChLC w Polsce (program lekowy ograniczający skuteczne leczenie do 12 lub 24 miesięcy), która jest niespotykana w innych krajach. Porównanie opisywanego w niniejszym raporcie modelu oraz generowanych przez niego wyników z innymi modelami, w których szacowano koszty / jakość życia chorych na ChLC leczonych alternatywnymi (innymi niż WED) technologiami bez ograniczeń czasowych (do momentu utraty odpowiedzi na leczenie) byłoby nieuprawnione. W związku z powyższym przeprowadzenie walidacji konwergencji nie było możliwe.

W ramach walidacji dokonano porównania kluczowych danych wejściowych uwzględnionych w analizowanym modelu oraz modelu wykonanym na potrzeby poprzedniego wniosku refundacyjnego dla leku Entyvio® w leczeniu dorosłych chorych z ChLC [*Analiza ekonomiczna 2018*]. W niniejszej analizie uwzględniono te same kategorie kosztowe oraz źródła danych dla oszacowania użyteczności co w *Analizie ekonomicznej 2018*, które zostały zwalidowane przez AOTMiT i do których Agencja nie wniosła zastrzeżeń [*AWA Entyvio*].

13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonuje się oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* ten element walidacji powinien polegać na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań.

Walidacja zewnętrzna w postaci zalecanej przez AOTMiT nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań (o wieloletnim horyzoncie czasowym, tj. kilkunasto- lub kilkudziesięcioletnim) oceniających skuteczność analizowanej interwencji. Należy jednak podkreślić, że w analizie uwzględniono najlepsze dostępne dane, a ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy dowodzących stabilności uzyskanych wyników.

14. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (dożywotni). 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 II* porównujące wedolizumab z placebo (PLC), którego konstrukcja w dużej mierze odzwierciedla warunki wnioskowanej i obecnej praktyki klinicznej w leczeniu chorych na ChLC w ramach programu lekowego, tj. kontynuacja skutecznej terapii WED po 24 miesiącach leczenia vs zaprzestanie skutecznej terapii WED po 24 miesiącach leczenia i stosowanie wyłącznie leczenia standardowego. Chociaż wyniki badania *GEMINI II* nie w pełni odzwierciedlają problem decyzyjny (skuteczne leczenie WED przez 6 tygodni a nie 24 miesiące przed przejściem na leczenie standardowe), co stanowi pewne ograniczenie niniejszej analizy, to są to najlepsze dostępne dane, które wykorzystano do modelowania skuteczności 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 niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa oraz populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. W niniejszej analizie ograniczono się do modelowania co najmniej 7 linii leczenia w ramach każdego z rozważanych wariantów. Chorzy, którzy na 6. Linii leczenia w ramieniu komparatora lub 5. Linii w ramieniu interwencji stosują leczenie z wykorzystaniem leków biologicznych, w przypadku utraty odpowiedzi przed upływem maksymalnego czasu terapii trafiają na leczenie standardowe w stanie braku odpowiedzi na leczenie, w którym utrzymują się do końca horyzontu czasowego analizy. Chorzy, którzy na 7. Linii leczenia w ramieniu komparatora lub 6. Linii w ramieniu interwencji przyjmują leczenie standardowe po skutecznym leczeniu biologicznym, w przypadku utraty odpowiedzi nie wracają już na terapię biologiczną, tylko 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.

Zgodnie z zapisami *Programu lekowego ChLC* wśród kryteriów wyłączenia z leczenia znajduje się zapis braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 70 punkty w skali CDAI oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowej. W badaniu *GEMINI II* dla wedolizumabu włączonym do *Analizy klinicznej* jak i w badaniach *UNIT-1* oraz *IM-UNIT* dla ustekinumabu wśród ocenianych punktów końcowych znalazła się odpowiedź kliniczna na leczenie zdefiniowana jako redukcja wyniku w skali CDAI o przynajmniej 100 punktów, co należy uznać za bardziej restrykcyjne kryterium niż w *Programie lekowym ChLC*. Założono, że kryterium odpowiedzi na leczenie z wymienionych badań jest w praktyce tożsame temu zdefiniowanemu w *Programie lekowym ChLC* (osiągnięcie redukcji wyniku w skali CDAI o przynajmniej 100 punkty bez przynajmniej 25% redukcji w tej skali względem wartości początkowej jest sytuacją niezwykle rzadką). W przypadku badania *OBSERV-IBD* do oceny odpowiedzi wykorzystuje się nie wskaźnik CDAI a wskaźnik aktywności Harvey'a-Bradshawa (HB, ang. *Harvey-Bradshaw Index*). W badaniu tym odpowiedź kliniczna definiowana jest jako spadek wartości HB o co najmniej 3 punkty. Pomimo różnic w przyjętej skali oceniania, jak wykazano w *Analizie klinicznej* wskaźnik ten jest silnie skorelowany z odpowiedzią CDAI oraz uznaje się go jako odpowiednie narzędzie do oceny skuteczności leczenia u chorych na ChLC. Dane z badań *GEMINI II* oraz *OBSERV-IBD* to najlepsze dostępne dane, które można wykorzystać w modelowaniu skuteczności leczenia WED oraz leczenia standardowego, jak również dane z badań *UNIT-1* oraz *IM-UNIT* dla UST.

Z uwagi na brak odnalezionych badań dla INF, które zawierałyby dane dopasowane do konstrukcji modelu (większość badań posiada jedynie fazę indukcyjną lub samą fazę podtrzymującą, co utrudnia porównanie z innymi terapiami w modelu) oraz zbliżoną skuteczność, która na dalszych liniach leczenia w modelu nie odgrywa znaczącej roli we wpływie na wynik inkrementalny analizy, postanowiono założyć dla INF taką samą skuteczność jak dla WED w populacji po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa (w modelu INF jest stosowany po niepowodzeniu biologicznego, dlatego uznano, że INF wykaże skuteczność zbliżoną do skuteczności WED po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa).

Zwiększone ryzyko zgonu związane z operacją przyjęto na podstawie danych z publikacji *Jess 2007*, która zawiera dane dla populacji chorych na WZJG, jednak ze względu na brak innych wiarygodnych danych oraz podobieństwo tych dwóch jednostek chorobowych, postanowiono wykorzystać dane dla WZJG w niniejszym modelu. Z powodu braku dostępności odpowiednich danych taki sam wzrost ryzyka zgonu przyjęto dla chorych w stanie PO_OPE. Przyjęte założenie stanowi ograniczenie niniejszej analizy.

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 64 lata. 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.

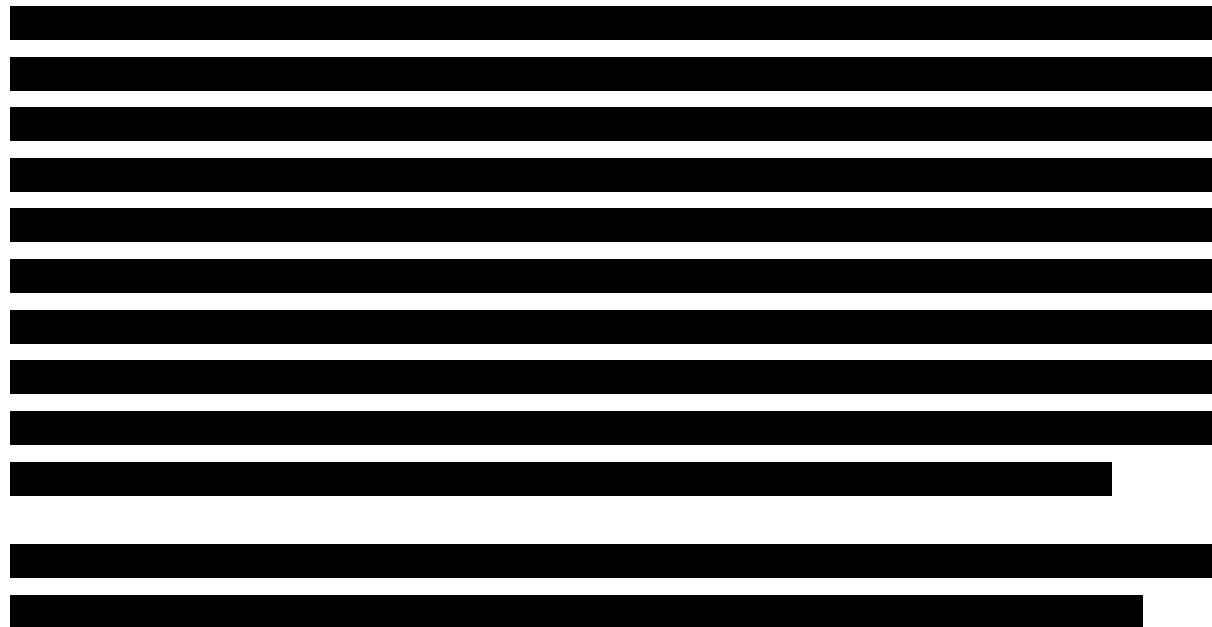
15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania wedolizumabu względem leczenia standardowego u dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50) leczonych wedolizumabem przez maksymalny czas, jaki przewidywany jest w obecnym *Programie lekowym ChLC*, 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 Wnioskodawcy. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych, Danych NFZ, danych przetargowych [Przetarg INF i Przetarg UST], danych z ankiet [APD 2018]*. 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 dożywotnym horyzoncie czasowym. Wyniki przedstawiono z podziałem na dwie podgrupy chorych: chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa oraz chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa.



Finansowanie wedolizumabu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych na ChLC 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 ChLC leczonych skutecznie wedolizumabem przez 24 miesiące. 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:** dorośli chorzy na chorobę Leśniowskiego-Crohna;
- ⊕ **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 29.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	(Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index")	67 135
#2	("Inflammatory Bowel Disease" or IBD OR "Regional Enteritis" or "Crohn's" or Crohns or crohn or Ileocolitis or Ileitis or Ileitides or Colitis or Enteritis or "cleron disease" or enterocolitis ")	159 864
#3	#1 AND #2	339

Data ostatniego wyszukiwania: 16.04.2020

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*.

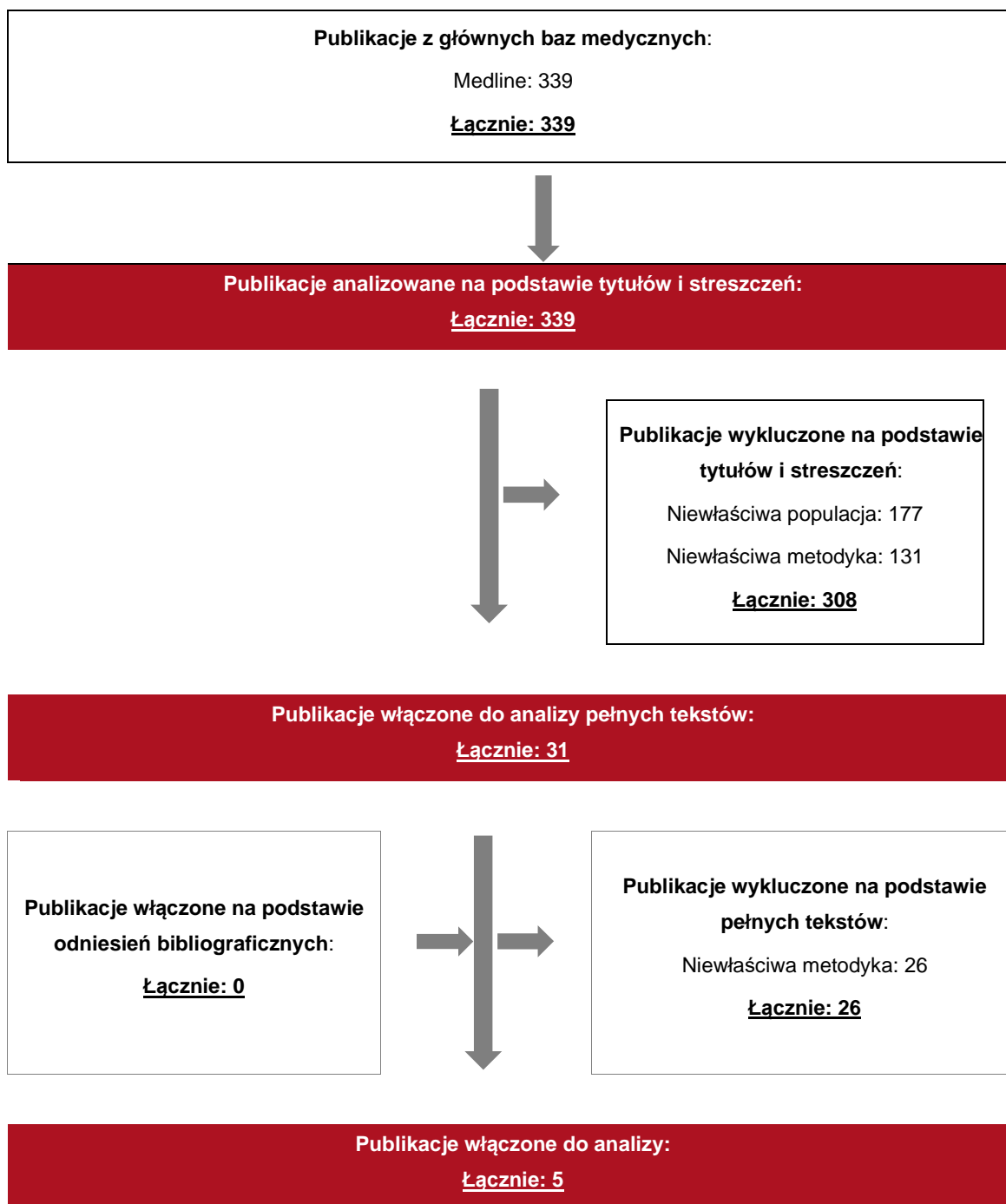
17.1.3. Selekcja badań

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 3.

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 339 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 5 publikacji do oceny jakości życia chorych.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 5 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Longworth 2019*, *Mozzi 2016*, *Petryszyn 2015*, *Stark 2010*, *Buxton 2007*. Pozostałe publikacje nie zostały uwzględnione ze względu na niewłaściwą populację lub metodykę.

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

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

W publikacji *Petryszyn 2015* opisano jakość życia 169 pacjentów w wieku 18-61 lat (średni wiek chorych to 29,9 lat) z zapalną chorobą jelit, w tym 84 z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w Polsce. Średnia wartość jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D wynosiła $0,829 \pm 0,162$ dla całej grupy chorych oraz z podziałem na grupy 0,821 w przypadku chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna i 0,839 w przypadku chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

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

Badanie *Longworth 2019* zostało przeprowadzone pośród 162 chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna w populacji Wielkiej Brytanii oraz 835 osób, które reprezentowały populację generalną. Średnia (odchylenie standardowe) zmierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D jakość życia, w populacji chorych na ChLC wynosiła w remisji 0,89 (0,24).

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 z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczeni wedolizumabem przez maksymalny czas, jaki przewidywany jest w obecnym *Programie lekowym ChLC* (24 miesiące), 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 pogładowe, 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 30.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	("Inflammatory Bowel Disease" or IBD OR "Regional Enteritis" or "Crohn's" or Crohns or crohn or Ileocolitis or Ileitis or Ileitides or Colitis or Enteritis or "cleron disease" or enterocolitis)	159 864	15 831
#2	(vedolizumab OR entyvio OR entyvio OR "ldp 02" OR "ldp02" OR "mln 0002" OR "MLN0002" OR "mln 02" OR "mln02" OR "LDP-02" OR "UNII-9RV78Q2002")	929	392
#3	#1 AND #2	848	378
#4	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 185 386	90 900
#5	#3 AND #4	60	37

Data ostatniego wyszukiwania: 16.04.2020

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 31.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Vedolizumab	10
2	Entyvio	2

Data ostatniego wyszukiwania: 16.04.2020

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.

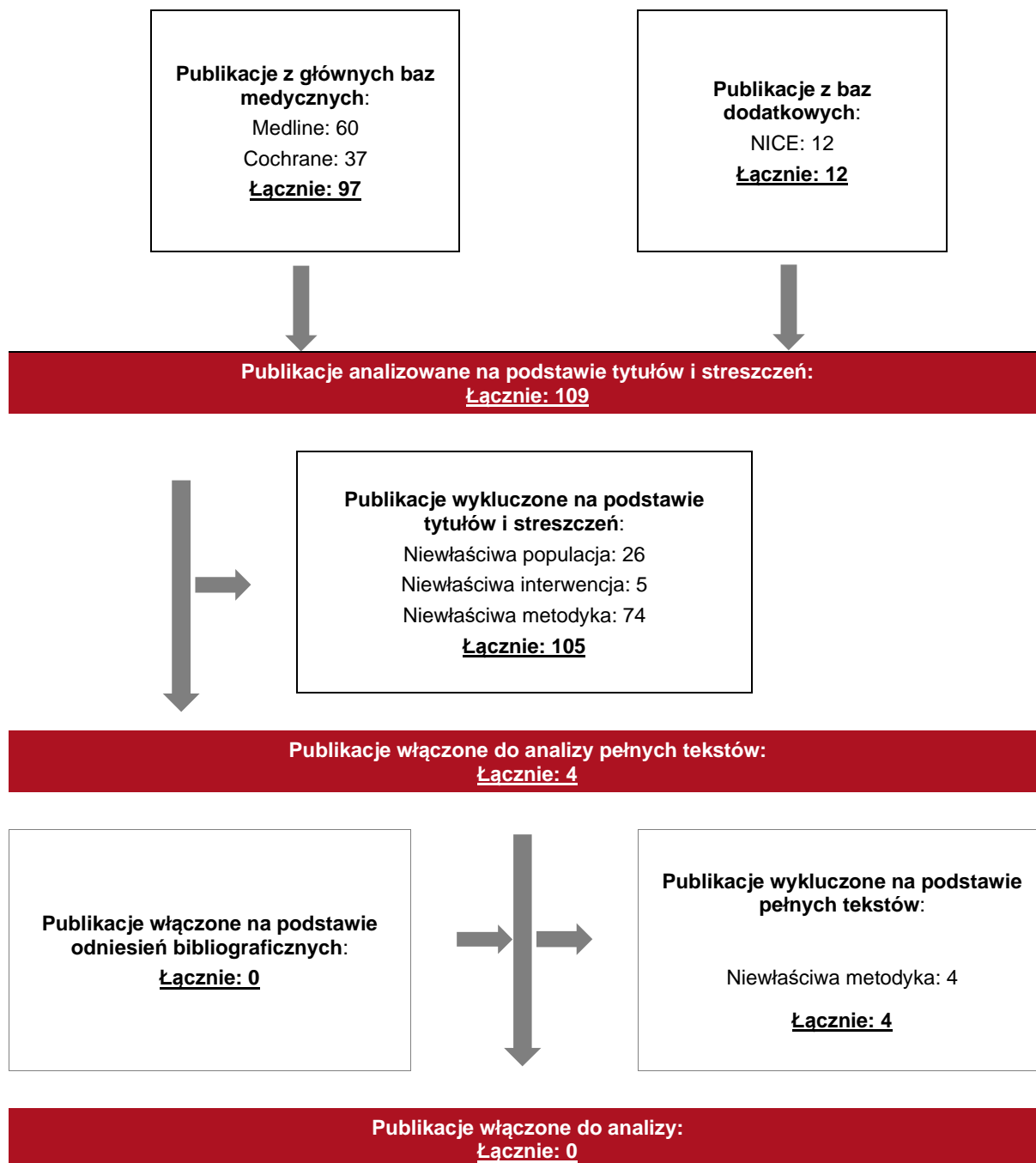
17.2.3. Selekcja badań

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 4.

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



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 60 publikacji;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 37 publikacji;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 12 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 24 miesiącach skutecznej terapii WED kontynuują leczenie WED w porównaniu z leczeniem standardowym w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.

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 32.

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, rozdziały 11. i 17.5.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: ⊕ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), ⊕ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	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

Tabela 39.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa płatnika publicznego w populacji chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Czas choroby		Wiek		Wzrost	Ciężar ciała
		Min	Max	Min	Max	Min	Max		
Scenariusz bazowy	175	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost +10%	192	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost -10%	158	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost +5%	184	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost -5%	170	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost +15%	200	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost -15%	150	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost +20%	210	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost -20%	140	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost +25%	218	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost -25%	132	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost +30%	228	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost -30%	122	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost +35%	238	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost -35%	112	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost +40%	248	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost -40%	102	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost +45%	258	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost -45%	92	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost +50%	268	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost -50%	82	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost +55%	278	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost -55%	72	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost +60%	288	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost -60%	62	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost +65%	298	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost -65%	52	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost +70%	308	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost -70%	42	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost +75%	318	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost -75%	32	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost +80%	328	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost -80%	22	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost +85%	338	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost -85%	12	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost +90%	348	60	100	10	15	40	60	75	90
Wzrost -90%	2	60	100	10	15	40	60	75	90

Tabela 40.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa wspólna w populacji chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Czas choroby		Wiek		Wzrost	Ciężar ciała
		Min	Max	Min	Max	Min	Max		
Scenariusz bazowy	1,75	65	90	10	15	40	60	1,75	75
Wzrost +10%	1,92	65	90	10	15	40	60	1,92	75
Wzrost -10%	1,58	65	90	10	15	40	60	1,58	75
Ciężar ciała +10%	1,75	71,5	99	10	15	40	60	1,75	82,5
Ciężar ciała -10%	1,75	58,5	81	10	15	40	60	1,75	67,5
Czas choroby +10%	1,75	65	90	11	16	41	61	1,75	75
Czas choroby -10%	1,75	65	90	9	14	39	59	1,75	75
Wiek +10%	1,75	65	90	10	15	44	64	1,75	75
Wiek -10%	1,75	65	90	10	15	36	56	1,75	75
Wzrost +10%, Ciężar ciała +10%	1,92	71,5	99	10	15	40	60	1,92	82,5
Wzrost +10%, Ciężar ciała -10%	1,92	58,5	81	10	15	40	60	1,92	67,5
Wzrost -10%, Ciężar ciała +10%	1,58	71,5	99	10	15	40	60	1,58	82,5
Wzrost -10%, Ciężar ciała -10%	1,58	58,5	81	10	15	40	60	1,58	67,5
Wzrost +10%, Ciężar ciała +10%, Czas choroby +10%	1,92	71,5	99	11	16	41	61	1,92	82,5
Wzrost +10%, Ciężar ciała +10%, Czas choroby -10%	1,92	71,5	99	9	14	41	61	1,92	82,5
Wzrost +10%, Ciężar ciała +10%, Wiek +10%	1,92	71,5	99	10	15	44	64	1,92	82,5
Wzrost +10%, Ciężar ciała +10%, Wiek -10%	1,92	71,5	99	10	15	36	56	1,92	82,5
Wzrost -10%, Ciężar ciała +10%, Czas choroby +10%	1,58	71,5	99	11	16	41	61	1,58	82,5
Wzrost -10%, Ciężar ciała +10%, Czas choroby -10%	1,58	71,5	99	9	14	41	61	1,58	82,5
Wzrost -10%, Ciężar ciała +10%, Wiek +10%	1,58	71,5	99	10	15	44	64	1,58	82,5
Wzrost -10%, Ciężar ciała +10%, Wiek -10%	1,58	71,5	99	10	15	36	56	1,58	82,5

18. Spis tabel

Tabela 1. Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów w modelu	34
Tabela 2. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	36
Tabela 3. Dawkowanie wedolizumabu w indukcji oraz leczeniu podtrzymującym	37
Tabela 4. Charakterystyka kosztowa leku Entyvio® uwzględniona w analizie w wariancie z RSS oraz bez RSS w ramieniu interwencji (PLN)	38
Tabela 5. Oszacowanie odsetka chorych, dawkowania oraz kosztu preparatów wchodzących w skład leczenia standardowego w analizie podstawowej	39
Tabela 6. Oszacowanie odsetka chorych, dawkowania oraz kosztu preparatów wchodzących w skład leczenia standardowego testowanego w analizie scenariuszy	40
Tabela 7 Dawkowanie leku Stelara® zgodne z ChPL	41
Tabela 8. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)	41
Tabela 9. Koszt hospitalizacji w grupach JGP, w ramach których mogą odbywać się operacje specyficzne dla ChLC	44
Tabela 10. Średni koszt zabiegów operacyjnych stosowanych w ChLC	44
Tabela 11. Roczna częstotliwość stosowania świadczeń w poszczególnych stanach zdrowia w okresach nasilenia objawów ChLC	46
Tabela 12. Koszt pojedynczych świadczeń stosowanych w ChLC u chorych	47
Tabela 13. Koszt świadczeń w zależności od stanu zdrowia w przeliczeniu na cykl leczenia oraz łączny koszt stanów zdrowia	48
Tabela 14. Łączny koszt związany z poszczególnymi stanami zdrowia chorych	49
Tabela 15. Koszty różniące – podsumowanie	50

Tabela 16. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	51
Tabela 17. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości	62
Tabela 18. Wyniki analizy CUA w perspektywie płatnika publicznego w populacji chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	64
Tabela 19. Wyniki analizy CUA w perspektywie wspólnej w populacji chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	64
Tabela 20. Wyniki analizy CUA w perspektywie płatnika publicznego w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	65
Tabela 21. Wyniki analizy CUA w perspektywie wspólnej w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	65
Tabela 22. Zestawienie kosztów i konsekwencji w populacji chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa w wariacie z uwzględnieniem RSS.....	66
Tabela 23. Zestawienie kosztów i konsekwencji w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w wariacie z uwzględnieniem RSS.....	66
Tabela 24. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa płatnika publicznego w populacji chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa z uwzględnieniem RSS	68
Tabela 25. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa wspólna w populacji chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa z uwzględnieniem RSS	70
Tabela 26. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa płatnika publicznego w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa z uwzględnieniem RSS	72

Tabela 27. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa wspólna w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa z uwzględnieniem RSS	74
Tabela 28. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	77
Tabela 29. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	86
Tabela 30. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	91
Tabela 31. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	91
Tabela 32. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	95
Tabela 33. Wyniki analizy CUA w perspektywie płatnika publicznego w populacji chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	98
Tabela 34. Wyniki analizy CUA w perspektywie wspólnej w populacji chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	98
Tabela 35. Wyniki analizy CUA w perspektywie płatnika publicznego w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	98
Tabela 36. Wyniki analizy CUA w perspektywie wspólnej w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	99
Tabela 37. Zestawienie kosztów i konsekwencji w populacji chorych nie stosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa w wariacie bez uwzględnienia RSS.....	99

Tabela 38. Zestawienie kosztów i konsekwencji w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa w wariacie bez uwzględnienia RSS.....	99
Tabela 39. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa płatnika publicznego w populacji chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa bez uwzględnienia RSS	100
Tabela 40. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa wspólna w populacji chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa bez uwzględnienia RSS	102
Tabela 41. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa płatnika publicznego w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa bez uwzględnienia RSS	104
Tabela 42. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa wspólna w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa bez uwzględnienia RSS	106

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Ścieżki leczenia modelowane w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	27
Rysunek 2. Ścieżki leczenia modelowane w populacji chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF-alfa.....	28
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu	87
Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	93

20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
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> , <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2019, 1-14
Analiza ekonomiczna 2018	[redacted] <i>Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza ekonomiczna</i> , MAHTA 2018
Analiza kliniczna	[redacted] <i>Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2020
APD 2018	[redacted] <i>Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2018
Analiza problemu decyzyjnego	[redacted] <i>Entyvio® (wedolizumab) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2020
AWA Entyvio	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wniosek o objęcie refundacją leku Entyvio (vedolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)” Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.38.2018</i>
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> . <i>World J Gastroenterol</i> 2010; 16(4): 431-438
Buxton 2007	Buxton M., Lacey L., Feagan B. i in., <i>Mapping from Disease-Specific Measures to Utility: An Analysis of the Relationships between the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire and Crohn’s Disease Activity Index in Crohn’s Disease and Measures of Utility</i> , <i>Value in Health</i> 2007, Vol. 10, No. 3
ChPL Ceroxim®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ceroxim®
ChPL Entyvio®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 03.11.2020 r.)
ChPL Hyrimoz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hyrimoz®
ChPL Remsima®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®
ChPL Stelara®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara®
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę w zakresie: ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej, kosztu WED obowiązującego w ramach aktualnej umowy podziału ryzyka, [redacted]
Dane GUS – tablice trwania życia	Tablice trwania życia GUS za 2018 r.
Dane NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-marzec 2019 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 sierpnia 2020r.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Feagan 2016	Feagan B.G., Sandborn W.J., Gasink C., I in., <i>Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease</i> , N Engl J Med. 2016 Nov 17;375(20):1946-1960
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
Hossne 2018	Hossne R.S., Sasaki L.Y., Baima J.P., <i>Analysis of risk factors and postoperative complications in patients with Crohn's disease</i> , Arq Gastroenterol. 2018 Jul-Sep;55(3):252-257
Hryniewicz 2012	Hryniewicz W., Kulig J., Ozorowski T. I in., <i>Stosowanie antybiotyków w wybranych zakażeniach skóry i tkanek miękkich</i> , Warszawa 2012, (http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/rekomendacje-stosowanie-ant-w-wybranych-zak-skory.pdf) (dostęp 03.11.2020 r.)
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
Longworth 2019	Longworth L., Fountain D., Singh J. i in., <i>Elicitation of Health-Related Utility in Perianal Fistula in Crohn's Disease</i> . Patient. 2019 Jun;12(3):339-348
Mozzi 2016	Mozzi A., Meregaglia M., Lazzaro C. i in., <i>A comparison of EuroQol 5-Dimension health-related utilities using Italian, UK, and US preference weights in a patient sample</i> , ClinicoEconomics and Outcomes Research 2016:8
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018
Opracowanie AOTMiT ADA	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: B.32/B.32.a „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K 50)” w zakresie wydłużenia czasu terapii podtrzymującej adalimumabem do 24 miesięcy i tym samym zrównania tego czasu z analogiczną terapią infliksymabem</i> , Opracowanie nr: OT.4320.12.2019
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Petryszyn 2015	Petryszyn P., Zachariasz A., Ekk-Cierniakowski P. i in., <i>Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease in Poland (Application of the Eq-5d and self-assessment of health state)</i> , Value in health 2015, 18
Program lekowy ChLC	Program lekowy „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50)” regulowany załącznikiem B.32 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 r.
Przetarg INF	Dane z przetargów o ID postępowania: 303437, 305200, 313003, 300080, dostępne na stronie www.platformazakupowa.pl (dostęp 03.11.2020 r.)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Przetarg UST	Dane z przetargu o numerze CSKDZP-2375/22/11/01/2019, dostępny na stronie https://e-propublico.pl/Ogloszenia/DokumentyZamowienia?przetargId=bffcaef-bf7d-4fbd-86d7-b6d05477f9cd (dostęp 03.11.2020 r.)
Raport – wycena świadczeń w programach lekowych	Obarska I., Stajszczyk M., <i>Raport Wycena świadczeń w programach lekowych istotnym elementem budowy strategii zwiększania dostępu do innowacyjnych terapii w chorobach autoimmunizacyjnych</i> , http://hcsnavigator.pl/wycena_swadczen_w_programach_lekowych.pdf (dostęp 03.11.2020 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
Sandborn 2013	Sandborn W. J. Feagan B. G. Rutgeerts P. i in., <i>Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease</i> , <i>New England Journal of Medicine</i> 2013, 369(8): 711-721
Sands 2017	Sands B. E., Sandborn W. J., Van Assche G. i in., <i>Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease in Patients Naïve to or Who Have Failed Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy</i> , <i>Inflamm Bowel Dis.</i> 2017, 23(1): 97-106
Sprawozdania NFZ za 2019 r.	Załącznik IV.3.2. do Uchwały Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.
Sprawozdania NFZ za 2020 r.	Załącznik IV.3.2. do Uchwały Nr 11/2020/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 r.
Stark 2010	Stark R. G., Reitmeir P., Leidl R. i in., <i>Validity, Reliability, and Responsiveness of the EQ-5D in Inflammatory Bowel Disease in Germany</i> , <i>Inflamm Bowel Dis</i> 2010, Vol. 16, No. 1
Statystyki NFZ	Oficjalny portal prezentujący zbiory danych znajdujące się w zasobach Narodowego Funduszu Zdrowia, https://statystyki.nfz.gov.pl/ (dostęp 03.11.2020 r.)
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
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
Watanabe 2020	Watanabe K., Motoya S., Ogata H. i in., <i>Effects of vedolizumab in Japanese patients with Crohn's disease: a prospective, multicenter, randomized, placebo-controlled Phase 3 trial with exploratory analyses</i> , <i>J Gastroenterol.</i> 2020 Mar, 55(3): 291-306

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28.02.2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna oraz Zarządzenie nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31.12.2019 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 97/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 02.07.2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 16.10.2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe