



IGNORANTIA NOCET

Entyvio[®] (wedolizumab) w postaci podskórnej (roztwór do wstrzykiwań) w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.2

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, 16.11.2021 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 16 listopada 2021 roku w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.51.2021.TG.6. Pierwotnie analiza została zakończona 28 czerwca 2021 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych
[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 innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przegląd systematyczny 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	7
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	10
2. Strategia analityczna.....	11
3. Perspektywa	12
4. Horyzont czasowy	13
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	14
6. Technika analityczna.....	15
7. Modelowanie.....	16
7.1. Struktura modelu.....	16
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	18
7.3. Oszacowania wskaźników śmiertelności	20
7.4. Horyzont czasowy w modelu	21
7.5. Dyskontowanie.....	22
8. Analiza kosztów.....	23
8.1. Koszty leków	24
8.1.1. Wedolizumab	24
8.2. Koszty podania leków.....	25
9. Założenia i dane wejściowe	27
10. Wyniki analizy	34

10.1. Analiza minimalizacji kosztów	34
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	35
10.3. Analiza CUR	37
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy	39
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	48
13. Walidacja modelu	49
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	49
13.2. Walidacja konwergencji.....	51
13.3. Walidacja zewnętrzna	51
14. Ograniczenia i założenia	54
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	55
16. Dyskusja	56
17. Załączniki	57
17.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	57
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	57
17.1.2. Strategia wyszukiwania	58
17.1.3. Selekcja badań.....	59
17.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	61
17.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	61

17.2. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach istniejącej grupy limitowej	62
17.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	62
18. Spis tabel	65
19. Spis rysunków	68
20. Bibliografia.....	69

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
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
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
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
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – dożylnie
m.c.	masa ciała
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
RBS	ang. <i>rectal bleeding score</i> – podskala oceny krwawienia z odbytnicy skali Mayo
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnice
WED	wedolizumab
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 postaci podskórnej w leczeniu dorosłych chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, umożliwiając chorym odpowiednie i skuteczne leczenie. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna spełniający kryteria włączenia do leczenia wedolizumabem w ramach programu lekowego B.32.

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.

W ramach istniejącego *Programu lekowego ChLC* wedolizumab finansowany jest wyłącznie w postaci dożylniej. Celem niniejszego raportu jest uwzględnienie również postaci podskórnej. Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, wedolizumab porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. **wedolizumabem podawanym we wlewie dożylnym**.

Do oceny opłacalności stosowania wedolizumabu względem powyższego komparatora wykonano analizę minimalizacji kosztów polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

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. Ponadto w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariacie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

Z uwagi na wykazane w *Analizie klinicznej* różnice w odpowiedzi klinicznej na wedolizumab u pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa oraz pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa, w oszacowaniach analizy ekonomicznej uwzględniono wyniki uzyskane dla tych dwóch grup chorych. Wyniki pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa przyjęto do oszacowania rezultatów analizy ekonomicznej w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego, zaś wyniki pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa do oszacowania rezultatów w populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym.

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 z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej.

WYNIKI

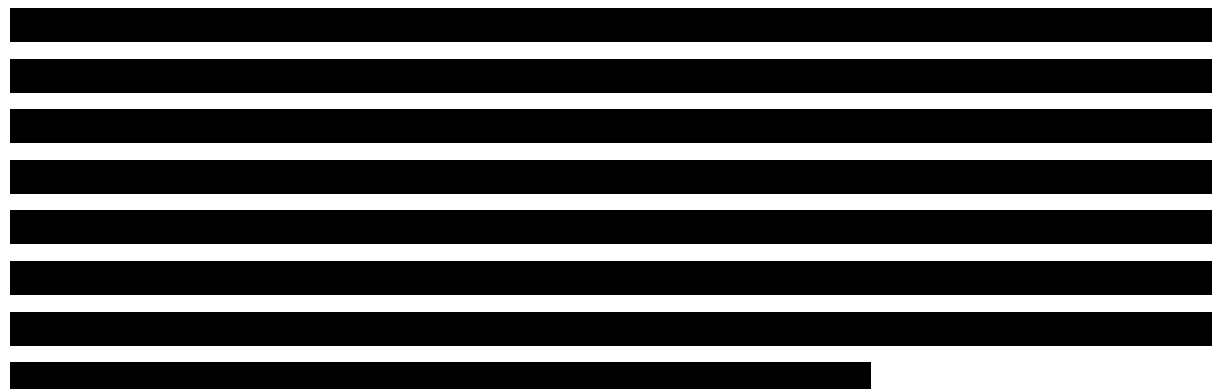
Wyniki dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia standardowego

[Redacted content]

Wyniki dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym

[Redacted content]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI



Zastosowanie wnioskowanej technologii w rozpatrywanej populacji związane jest ponadto z istotnymi korzyściami dla chorego. W chwili obecnej chorzy z populacji docelowej zmuszeni są do stosowania terapii wedolizumabem w formie dożylniej, przez co każde podanie wymaga od chorego wizyty w placówce opieki zdrowotnej. W przypadku podania podskórnego pacjent może przyjmować wedolizumab samodzielnie w domu, co ułatwia życie nie tylko choremu i jego najbliższemu, ale także odciąża system dzięki zmniejszeniu liczby świadczeń związanych z wykonaniem programu lekowego.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego oraz udowodnioną skuteczność leczenia finansowanie wedolizumabu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. Dodatkowo Podmiot odpowiedzialny gotowy jest obniżyć koszt terapii lekiem w ramach umowy podziału ryzyka (RSS).

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 postaci podskórnej w leczeniu dorosłych chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna. W ramach istniejącego *Programu lekowego ChLC* wedolizumab finansowany jest wyłącznie we wlewie dożylnym. Celem niniejszego raportu jest uwzględnienie również postaci podskórnej.

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

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy z chorobą Leśniowskiego-Crohna spełniający kryteria włączenia do leczenia wedolizumabem w ramach programu lekowego B.32 zgodnie z zapisami *Projektu programu lekowego ChLC*.

Interwencja:

- ⊕ wedolizumab podawany podskórnie.

Komparatory:

- ⊕ wedolizumab podawany we wlewie dożylnym.

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊕ odpowiedź na leczenie;

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 wnioskowanej interwencji oraz komparatora stosowanego w analizowanym wskazaniu. Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz danych z literatury.

Ze względu na różnice w wynikach zdrowotnych pomiędzy dwoma grupami chorych, tj. chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym, 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. Należy zaznaczyć, że w niniejszej analizie wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

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 terapia wnioskowaną technologią może 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 7.4.

5. Ocena wyników zdrowotnych

W ramach *Analizy klinicznej* oceniono skuteczność i bezpieczeństwo wedolizumabu stosowanego podskórnie (s.c.) w porównaniu z wedolizumabem w postaci roztworu do infuzji (i.v.).

W ramach porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą WED s.c. i WED i.v. w odniesieniu do remisji klinicznej, zwiększonej odpowiedzi klinicznej oraz remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów w populacji ogólnej. Podobnie w przypadku podgrupy chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa oraz chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między WED s.c. i WED i.v. w odniesieniu do przedstawionych wyżej punktów końcowych. Wyniki porównania pośredniego potwierdzają zatem skuteczność WED s.c. w leczeniu dorosłych chorych na ChLC.

W ramach wykonanego porównania pośredniego wykazano także brak istotnych statystycznie różnic między grupami WED s.c. oraz WED i.v. w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych (w tym związanych z leczeniem) ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Ponadto stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Entyvio® w postaci podskórnej oceniono jako pozytywny.

6. Technika analityczna

Jak wspomniano w rozdziale 5. wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między wnioskowaną interwencją a komparatorem w odniesieniu do skuteczności porównywanych terapii. Z uwagi na ten fakt w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna minimalizacji kosztów (CMA), polegająca na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

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).

W związku z tym, że w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu do jednego z leków dotychczas refundowanych we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie z art. 13. ust. 3. i ust. 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. kosztów uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz technologii alternatywnej.

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CMA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

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 nie jest 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 (ok. 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 dni¹) odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 7.4.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

W ramach przeprowadzonego w *Analizie klinicznej* porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem. W związku z tym przyjęto, że prawdopodobieństwa

¹ Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.

odpowiedzi na leczenie w programie lekowym będą równe dla obu technologii ocenianych w analizie a oszacowano je na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej*.

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

- 1) Biorąc pod uwagę dostępność wyników skuteczności z badań włączonych do *Analizy klinicznej*, wykonano osobne modelowanie dla populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego (w tym celu uwzględniono dane z badań dla grupy chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa) oraz populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym (uwzględniono dane z badań dla grupy chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa).
- 2) Chory może być leczony z wykorzystaniem następujących terapii:
 - ⊕ w ramieniu interwencji – leczenie podtrzymujące wedolizumabem w formie podania podskórnego po dożylnych dawkach indukcyjnych WED;
 - ⊕ w ramieniu komparatora – leczenie indukcyjne i leczenie podtrzymujące wedolizumabem w formie podania dożylnego;
- 3) Z uwagi na sposób prezentowania danych w badaniach klinicznych oraz dawkowanie leków modelowanie skuteczności leczenia można podzielić na dwie fazy:
 - ⊕ modelowanie indukcji;
 - ⊕ modelowanie podtrzymania odpowiedzi na leczenie.
- 4) Chory rozpoczyna udział w modelu od leczenia indukcyjnego WED (podanie dożylnie). W przypadku odpowiedzi na leczenie (ocenianej po 14 tygodniach terapii) kontynuuje terapię WED w ramach leczenia podtrzymującego (podanie dożylnie lub podskórne wedolizumabu), zaś w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie jego dalsze ścieżki leczenia nie są analizowane w ramach modelu. Taki chory nie generuje różniącego kosztu pomiędzy ramieniem interwencji oraz ramieniem komparatora w horyzoncie czasowym analizy.
- 5) Chory leczony jest tak długo, aż wykazuje odpowiedź na leczenie zdefiniowaną w *Projekcie programu lekowego ChLC*.

W fazie leczenia podtrzymującego zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach 8-tygodniowych (co odpowiada częstotliwości monitorowania leczenia zgodnie z zapisami *Projekt 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.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w modelu powinno zastosować się korektę połowy cyklu. W analizie podstawowej uwzględniono jednak brak korekty połowy cyklu w związku z tym, że korekta prowadzi do uzyskania nierealistycznych oszacowań poszczególnych kategorii kosztowych w ramieniu wnioskowanej interwencji [REDACTED]

[REDACTED] W analizie scenariuszy testowano uwzględnienie korekty połowy cyklu.

7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Do *Analizy klinicznej* włączono randomizowane badanie kliniczne *GEMINI II* [Sandborn 2013, Sands 2017 załącznik] porównujące wedolizumab w formie podania dożylnego 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 i.v. lub PLC. W badaniu *GEMINI II* przedstawiono wyniki skuteczności WED w obu analizowanych populacjach (nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa oraz po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa) zarówno dla fazy leczenia indukcyjnego jak i podtrzymującego, w związku z czym dane z tego badania wykorzystano w analizie podstawowej do oszacowania parametrów skuteczności wedolizumabu w pierwszym roku leczenia (do 54. tygodnia).

Do *Analizy klinicznej* włączono również randomizowane badanie kliniczne *VISIBLE II* [EMA 2020] oceniające skuteczność i bezpieczeństwo WED s.c. oraz 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 s.c. lub PLC. W badaniu *VISIBLE II* przedstawiono wyniki skuteczności WED w obu analizowanych populacjach jedynie dla fazy leczenia podtrzymującego (dane łączne w całej populacji dla fazy indukcji), w związku z czym dane z tego badania wykorzystano w analizie scenariuszy do oszacowania parametrów

skuteczności leczenia podtrzymującego wedolizumabem w pierwszym roku leczenia (do 54. tygodnia).

W ramach przeprowadzonego dodatkowo przeglądu niesystematycznego w ramach niniejszej analizy 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 zakresie odpowiedzi na leczenie w okresach obserwacji między 54. i 162. tygodniem. W analizie podstawowej uwzględniono wyniki dla tych dwóch okresów obserwacji celem modelowania długookresowej skuteczności WED w okresie poza 54. tygodniem, tj. okresie ciągłego leczenia WED dopuszczalnym w ramach *Projektu programu lekowego ChLC*. W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie danych z badania *Biemans 2019*, w którym analizowano skuteczność leczenia WED w okresach obserwacji między 52. i 104. tygodniem terapii.

Zgodnie z zapisami *Projektu 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 punktów w skali CDAI oraz o co najmniej 25% względem wartości początkowej. W badaniach *GEMINI II* oraz *VISIBLE II* włączonych do *Analizy klinicznej* wśród ocenianych punktów końcowych dla fazy leczenia podtrzymującego znalazła się odpowiedź kliniczna na leczenie zdefiniowana jako redukcja wyniku w skali CDAI o przynajmniej 100 punktów (dla fazy indukcji odnaleziono rezultaty dot. redukcji wyniku w skali CDAI o przynajmniej 70 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 *Projekcie programu lekowego 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 wskaźnik ten jest silnie skorelowany z odpowiedzią CDAI oraz uznaje się go jako odpowiednie narzędzie do oceny skuteczności leczenia u chorych na ChLC [*Analiza problemu decyzyjnego*]. Dane z badań *GEMINI II*, *VISIBLE II* oraz *OBSERV-IBD* to najlepsze dostępne dane, które można wykorzystać w modelowaniu skuteczności leczenia WED oraz leczenia standardowego.

Tabela 1.
Zestawienie wyników klinicznych wykorzystanych w modelowaniu skuteczności WED w analizie podstawowej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	Interwencja	odsetek	n	N
GEMINI II (Sands 2017 załącznik)	Odpowiedź na leczenie	6 tyg. (indukcja)	WED po niepowodzeniu leczenia standardowego	56,0%	61	109
GEMINI II (Sands 2017 załącznik)	Odpowiedź na leczenie	6 tyg. (indukcja)	WED po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym	35,2%	37	105
GEMINI II (Sands 2017 załącznik)	Odpowiedź na leczenie	52 tyg. (46 tyg. leczenia podtrzymującego)	WED/WED po niepowodzeniu leczenia standardowego	60,6%	40	66
GEMINI II (Sands 2017 załącznik)	Odpowiedź na leczenie	52 tyg. (46 tyg. leczenia podtrzymującego)	WED/WED po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym	29,3%	24	82
OBSERV-IBD (Amiot 2019)	Odpowiedź na leczenie	54 tyg.	WED	47,4%	82	173
OBSERV-IBD (Amiot 2019)		162 tyg.	WED	21,1%	36	171

Zestawienie prawdopodobieństw uzyskania odpowiedzi na leczenie i utrzymania odpowiedzi na leczenie WED 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 4. i Tabela 5.). 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 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 z brakiem odpowiedzi na leczenie (model obejmuje chorych

w takim stanie tylko w 2 pierwszych cyklach terapii, tj. do momentu oceny skuteczności leczenia indukcyjnego).

Na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Button 2010* przyjęto, że chorzy w stanie braku odpowiedzi na leczenie wykazują 2,4 razy większe ryzyko zgonu niż chorzy z populacji generalnej (a zatem także chorzy w stanie odpowiedzi na leczenie).

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. 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 *Sands 2017 załącznik* średnia wieku z badania *GEMINI II* 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.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* "w przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego".



W związku z tym w analizie wrażliwości testowano również krótsze niż dożywotni długości horyzontu czasowego, w tym ok. 3-letni horyzont czasowy równy długości badania klinicznego, którego wyniki uwzględniono w oszacowaniu parametrów skuteczności długookresowej wedolizumabu (162 tygodnie).

7.5. Dyskontowanie

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

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

8. Analiza kosztów

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

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

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

- ⊕ koszty leków;
- ⊕ koszty podania leków;

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 ciężkich zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych (w tym związanych z leczeniem) ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	Chorzy będą kwalifikowani do programu lekowego w takim samym stopniu zarówno w ramieniu wnioskowanej interwencji jak i komparatora
Koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego	Chorzy będą monitorowani w takim samym stopniu zarówno w ramieniu wnioskowanej interwencji jak i komparatora

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 *Projektu programu lekowego ChLC* stanowiących podstawę niniejszej analizy, które odwołują się do dawkowania zawartego w *ChPL Entyvio[®]*. Zgodnie z nim dawkowanie WED podzielone jest na dwie fazy – leczenia indukcyjnego oraz podtrzymującego.

Zalecany schemat dawkowania WED w ramieniu komparatora obejmuje 300 mg produktu Entyvio[®] podawanego we wlewie dożylnym w tygodniu 0, tygodniu 2 i tygodniu 6 (indukcja), a następnie co 8 tygodni (podtrzymanie).

Zalecany schemat dawkowania WED w ramieniu wnioskowanej interwencji obejmuje podanie podskórne leku jako leczenie podtrzymujące po co najmniej 2 infuzjach dożylnych (w analizie podstawowej przyjęto 3 dożylne dawki indukcyjne, podobnie jak w ramieniu komparatora), tj. 108 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie. Pierwszą dawkę podskórną należy podać zamiast następnej zaplanowanej dawki dożylnej (14 tygodni po rozpoczęciu terapii WED), a następnie podawać co 2 tygodnie.

[REDACTED]

[REDACTED] 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 ramieniu interwencji. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 3.
Charakterystyka kosztowa leku Entyvio® s.c. 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]	<ul style="list-style-type: none"> [REDACTED] [REDACTED] 				

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.2. Koszty podania leków

Koszt podania WED we wlewie dożylnym wyznaczono na podstawie *Zarządzenia programy lekowe* 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 podania podskórnego przyjęto natomiast koszt podania WED rozliczany w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, który wynosi 108,16 PLN. Zgodnie z *Komunikatem MZ* z dnia 13 marca 2020 r. rekomenduje

się „przy preskrypcji leków w ramach programów lekowych niewymagających obecności pacjenta – możliwość wydawania takiej ilości produktu leczniczego, który w opinii lekarza prowadzącego zabezpieczy terapię pacjenta na maksymalnie długi okres bez konieczności niezbędnej wizyty, jednak nie dłuższy niż 6 miesięcy”. Biorąc pod uwagę formę podania (pacjent lub jego opiekun może podawać wedolizumab podskórnie samodzielnie) oraz rekomendację z powyższego komunikatu założono, że koszt świadczenia ambulatoryjnego będzie związany z wydaniem leku i będzie rozliczany raz na 24 tygodnie (raz na 3 cykle).

9. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia, a także scenariusze analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 4.
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%	n/d	n/d		
Dni w roku	365,25	n/d	n/d	n/d	Założenie
Tygodni w roku	52,18	n/d	n/d	n/d	Założenie
Horyzont czasowy (cykle)	417	alter	7	Analiza podstawowa: dożywotni horyzont czasowy Wartość alter 1: 1-roczy horyzont czasowy Wartość alter 2: horyzont czasowy równy długości badania klinicznego, którego wyniki uwzględniono w oszacowaniu parametrów skuteczności długookresowej wedolizumabu Wartość alter 3: 10-letni horyzont czasowy	Założenie
		alter	20		Założenie
		alter	65		Założenie
Okres podania dawek indukcyjnych leku Entyvio® (tygodnie)	6	n/d	n/d	n/d	<i>ChPL Entyvio®</i>
Częstotliwość podawania leku Entyvio® i.v. w podtrzymaniu (tygodnie)	8	n/d	n/d	n/d	
Częstotliwość podawania leku Entyvio® s.c. w podtrzymaniu (tygodnie)	2	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

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
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%		
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	Założenie
Ryzyko zgonu chorych nieodpowiadających na leczenie względem populacji generalnej	2,4	alter	1,0	Analiza podstawowa: śmiertelność na poziomie wartości z publikacji <i>Button 2010</i> Wartość alter: śmiertelność na poziomie populacji generalnej	<i>Button 2010</i>
Odsetek chorych w remisji spośród odpowiadających na leczenie	83,6%	n/d	n/d	Średnia z okresów obserwacji z badania <i>Amiot 2019</i>	<i>Amiot 2019</i>
Użyteczność chorych odpowiadających na leczenie (EQ-5D)	0,76	n/d	n/d	Wartość średnia użyteczności dla chorych w remisji oraz chorych z aktywną postacią choroby z publikacji <i>Buxton 2007</i> ważona odsetkiem chorych w remisji spośród odpowiadających na leczenie z publikacji <i>Amiot 2019</i>	<i>Buxton 2007; Amiot 2019</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
Użyteczność chorych nieodpowiadających na leczenie (EQ-5D)	0,42	n/d	n/d	n/d	Buxton 2007
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie WED (w populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym) w 1. cyklu	35,2%	alter	45,2%	Analiza podstawowa: dane z badania GEMINI II Wartość alter: dane łączne z badań GEMINI II i GEMINI III	Sands 2017 załącznik
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie WED (w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego) w 1. cyklu	56,0%	alter	53,2%	Uwzględnienie wartości alternatywnych testowano łącznie w analizie wrażliwości w ramach scenariuszy obszaru modelowanego jako "Źródło danych do oszacowania skuteczności leczenia indukcyjnego w modelu"	Sands 2017 załącznik
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie WED (w populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym) w cyklu leczenia podtrzymującego (do 54 tygodnia)	80,8%	alter	88,3%	Analiza podstawowa: dane z badania GEMINI II [Sands 2017 załącznik] Wartość alter: dane z badania VISIBLE II [EMA 2020]	Sands 2017 załącznik, EMA 2020
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie WED (w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego) w cyklu leczenia podtrzymującego (do 54 tygodnia)	91,7%	alter	89,9%	Uwzględnienie wartości alternatywnych testowano łącznie w analizie wrażliwości w ramach scenariuszy obszaru modelowanego jako "Źródło danych do oszacowania skuteczności leczenia podtrzymującego w modelu"	Sands 2017 załącznik, EMA 2020

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 cyklu leczenia podtrzymującego (po 54 tygodniu)	94,2%	alter	96,3%	Analiza podstawowa: z badania <i>OBSERV-IBD</i> w okresie między 54 a 162 tygodniem Wartość alter: z badania <i>Biemans 2019</i> w okresie między 52 a 104 tygodniem	<i>Amiot 2019, Biemans 2019</i>
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 podania leku we wlewie dożylnym (PLN)	486,72	alter	108,16	Analiza podstawowa: zgodnie z wyceną świadczeń <i>hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu oraz hospitalizacja związana z wykonaniem programu</i> Wartość alter: zgodnie z wyceną świadczenia <i>przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu</i>	<i>Zarządzenie programy lekowe</i>
Koszt podskórnej podania leku (PLN)	108,16	n/d	n/d	W ramach podania podskórnego WED przyjęto koszt rozliczany raz na 24 tygodnie w ramach świadczenia <i>przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu</i> (https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-dla-podmiotow-leczniczych-realizujacych-umowy)	<i>Zarządzenie programy lekowe</i>

Tabela 5.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Źródło danych demograficznych do modelu	badanie GEMINI II	badanie VISIBLE II	W analizie podstawowej uwzględniono dane dotyczące średniego wieku wejścia do modelu oraz odsetka mężczyzn z liczniejszego badania <i>GEMINI II</i> [Sandborn 2013]. W analizie scenariuszy testowano uwzględnienie danych z badania <i>VISIBLE II</i> [Clinical Trials].	<i>Clinical Trials, Sandborn 2013</i>
Korekta połowy cyklu	NIE	TAK	W analizie podstawowej uwzględniono brak korekty połowy cyklu w związku z tym, że korekta prowadzi do uzyskania nierealistycznych oszacowań poszczególnych kategorii kosztowych w ramieniu wnioskowanej interwencji (██████████). W analizie scenariuszy testowano uwzględnienie korekty połowy cyklu.	Założenie
Źródło danych do oszacowania skuteczności leczenia indukcyjnego w modelu	badanie GEMINI II	badanie GEMINI II i GEMINI III	W analizie podstawowej uwzględniono dane z badania <i>GEMINI II</i> , którego wyniki wykorzystano w porównaniu pośrednim skuteczności leczenia indukcyjnego w ramach analizy klinicznej. W analizie scenariuszy testowano uwzględnienie danych łącznych z badań <i>GEMINI II</i> i <i>GEMINI III</i>	<i>Sands 2017 załącznik</i>
Źródło danych do oszacowania skuteczności leczenia podtrzymującego w modelu	badanie GEMINI II	badanie VISIBLE II	W analizie podstawowej uwzględniono dane z badania <i>GEMINI II</i> [Sands 2017 załącznik], w którym przedstawiono wyniki skuteczności WED w obu analizowanych populacjach zarówno dla fazy leczenia indukcyjnego jak i podtrzymującego. W analizie scenariuszy testowano uwzględnienie danych z badania <i>VISIBLE II</i> [EMA 2020].	<i>Sands 2017 załącznik, EMA 2020</i>

Liczba dawek indukcyjnych WED	3 dawki	2 dawki	<p>Zgodnie z zapisami <i>Projekt programu lekowego ChLC</i> u pacjentów reagujących na leczenie indukcyjne WED można rozpocząć kontynuację podawania wedolizumabu 8 tygodni po podaniu 2 lub 3 dawek indukcyjnych (w przypadku podania dawki w 10 tygodniu, pierwsza dawka podtrzymująca po 4 tygodniach, czyli w tygodniu 14) zamiast następnej zaplanowanej dawki dożylniej i kontynuować dawkowanie zgodnie z ChPL. Jednocześnie wskazuje się, że w przypadku wedolizumabu terapia indukcyjna trwa "maksymalnie do 10 tygodnia - zawsze obejmuje wedolizumab podawany w infuzji dożylniej zgodnie z dawkowaniem opisanym w ChPL".</p> <p>W analizie podstawowej założono, że chorzy stosują klasycznie 3 dożylne dawki indukcyjne WED w tygodniach 0, 2 i 6 terapii, po których w przypadku wykazywania odpowiedzi na leczenie przechodzą na dożylną lub podskórną terapię podtrzymującą WED.</p> <p>W analizie scenariuszy testowano warianty, w którym chorzy stosują 2 (w tygodniach 0 i 2 terapii) lub 4 dożylne dawki indukcyjne WED (w tygodniach 0, 2, 6 i 10 terapii), po których w przypadku wykazywania odpowiedzi na leczenie przechodzą na dożylną lub podskórną terapię podtrzymującą WED. Należy jednak zauważyć, że zapisy z <i>ChPL Entyvio®</i> (pierwszą dawkę podskórną należy podać zamiast następnej zaplanowanej dawki dożylniej, a następnie podawać co 2 tygodnie) oraz <i>Projekt programu lekowego ChLC</i> (leczenie podskórne rozpoczyna się 8 tygodni po podaniu 2 lub 3 dawek indukcyjnych, zamiast następnej zaplanowanej dawki dożylniej i kontynuuje dawkowanie zgodnie z ChPL) w zakresie momentu przyjęcia pierwszej dawki po indukcji 2-dawkowej są niejednoznaczne. W związku z tym w oszacowaniach uwzględniono wariant, w którym moment podania pierwszej dawki po indukcji 2-dawkowej jest spójny z zapisami <i>ChPL Entyvio®</i> (po 6 tygodniach od rozpoczęcia terapii), ponieważ odniesienia do dawkowania z ChPL znajdują się również w <i>Projekcie programu lekowego ChLC</i>.</p>	<i>Projekt programu lekowego ChLC, ChPL Entyvio®</i>
		4 dawki		

perspektywie płatnika publicznego, która jest tożsama z wynikami z perspektywy wspólnej, w wariacie bez oraz z uwzględnieniem RSS.

Tabela 10.
Zestawienie kosztów i konsekwencji w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego

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

Tabela 11.
Zestawienie kosztów i konsekwencji w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym

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

10.3. Analiza CUR

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych schematów. Na tej podstawie oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy niż koszt technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego, która jest tożsama z wynikami z perspektywy wspólnej. Dodatkowo wyniki przedstawiono z uwzględnieniem lub nie instrumentów dzielenia ryzyka.

Tabela 12.

Wyniki analizy CUR w perspektywie płatnika publicznego dla populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego z uwzględnieniem proponowanego RSS

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

Tabela 13.

Wyniki analizy CUR w perspektywie płatnika publicznego dla populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym z uwzględnieniem proponowanego RSS

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

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone 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. Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego, które są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej.

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Zgodnie z *Wytocznymi 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. Ze względu na wybór techniki analitycznej minimalizacji kosztów odstąpiono od przeprowadzania wielokierunkowej analizy wrażliwości.

13. Walidacja modelu

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

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). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Wyniki walidacji wewnętrznej³

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

³ Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym bez uwzględnienia RSS

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równanie:

- ⊕ odsetek chorych w stanie odpowiedzi na leczenie + odsetek chorych w stanie braku odpowiedzi na leczenie + skumulowany odsetek chorych zmarłych + skumulowany odsetek chorych poza modelem = 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 wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach niniejszej analizy dla populacji wskazanej we wniosku (rozdział 17.1) nie odnaleziono jednak żadnej analizy ekonomicznej w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji – wedolizumabu w formie podania podskórnego. W związku z powyższym przeprowadzenie walidacji konwergencji nie było możliwe.

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.

W związku z modelowaniem efektów zdrowotnych w dożywotnim horyzoncie czasowym w ramach walidacji zewnętrznej przedstawiono krzywe prezentujące zależność pomiędzy odsetkiem pacjentów utrzymujących odpowiedź na skuteczne leczenie indukcyjne a czasem trwania terapii podtrzymującej i skonfrontowano je z danymi z innych publikacji. Kształt tych krzywych wyznaczono na podstawie oszacowań wykonanych w ramach modelu ekonomicznego oddzielnie dla populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym.

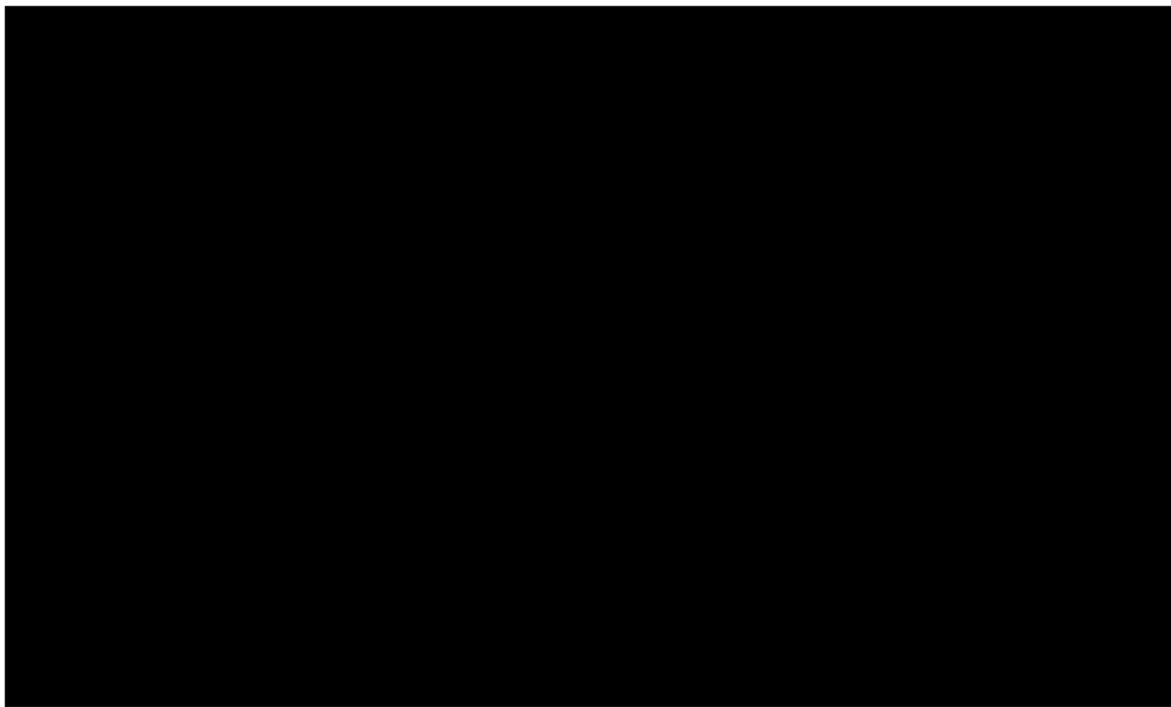
Rysunek 1.

Odsetek chorych utrzymujących odpowiedź na skuteczne leczenie indukcyjne WED w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego



Rysunek 2.

Odsetek chorych utrzymujących odpowiedź na skuteczne leczenie indukcyjne WED w populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym



Dane przedstawione na powyższych wykresach sugerują jednoznacznie, że po roku od wykazania odpowiedzi na leczenie indukcyjne wedolizumabem skuteczność terapii podtrzymującej utrzymuje ok. 58% chorych w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz ok. 27% w populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym (wartości wyznaczone na przecięciu krzywej odpowiedzi i pomarańczowej linii 52 tygodni terapii podtrzymującej). Innymi słowy, skuteczność leczenia podtrzymującego WED traci ok. 42% chorych w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz ok. 73% w populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym.

W publikacji *Peyrin-Biroulet 2019* przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej na podstawie danych z przeglądu systematycznego badań, w których oceniono skuteczność leczenia podtrzymującego wedolizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z ChLC. Oszacowano częstość występowania utraty odpowiedzi na leczenie podtrzymujące WED u chorych ze skutecznym leczeniem indukcyjnym na poziomie 47,9 przypadków na 100 osobolat obserwacji. Biorąc pod uwagę średni czas obserwacji w uwzględnionych badaniach (ok. 9,5 miesięcy w przeliczeniu na pacjenta), wynik ten można skonfrontować z odsetkami chorych z utratą odpowiedzi na leczenie podtrzymujące po roku terapii uzyskanymi w niniejszej analizie. W opracowaniu *Takeda 2021* przedstawiono natomiast oszacowanie odsetka pacjentów ze zwiększoną odpowiedzią kliniczną na leczenie podtrzymujące WED (definiowaną jako obniżenie CDAI ≥ 100 punktów w porównaniu z wartością początkową) w populacji odpowiadających na leczenie indukcyjne w badaniu *VISIBLE II* na poziomie 52%. W związku z tym, że wartości z obu opracowań mieszczą się pomiędzy odsetkami uzyskanymi dla poszczególnych populacji uwzględnionych w przedłożonym raporcie (ok. 42% chorych w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz ok. 73% w populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym), należy uznać, że modelowanie przeprowadzone w ramach analizy ekonomicznej dobrze odzwierciedla zagregowane wyniki badań klinicznych.

Należy także podkreślić, że w analizie uwzględniono najlepsze dostępne dane, a ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy, w których testowano przyjęcie alternatywnych wartości parametrów określających skuteczność porównywanych interwencji 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.

W ramach przeprowadzonego w *Analizie klinicznej* porównania pośredniego nie wykazano statystycznie istotnych różnic w skuteczności pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem. W związku z tym przyjęto, że prawdopodobieństwa uzyskania oraz utrzymywania odpowiedzi na leczenie będą takie same zarówno dla wedolizumabu podawanego podskórnie, jak i wedolizumabu w formie podania dożylnego. W analizie podstawowej do oszacowania parametrów skuteczności wedolizumabu w pierwszym roku leczenia wykorzystano dane z badania *GEMINI II*, w którym przedstawiono wyniki skuteczności WED w obu analizowanych populacjach zarówno dla fazy leczenia indukcyjnego jak i podtrzymującego.

W ramach modelu uwzględniono szereg założeń porządkujących, które wymieniono w rozdziale 7.1. 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, który technicznie określono na około 64 lat. Pomimo przyjętej długości horyzontu czasowego w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie WED dalsze ścieżki leczenia chorego nie były analizowane w ramach modelu. Taki pacjent nie generuje bowiem różniącego kosztu pomiędzy ramieniem interwencji oraz ramieniem komparatora.

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 obarczone 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 w Polsce leku Entyvio® w postaci podskórnej w leczeniu dorosłych chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna, umożliwiając chorym odpowiednie i skuteczne leczenie.

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 procedur zabiegowych oraz świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o odpowiednie Zarządzenia Prezesa NFZ.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wyniki przedstawiono z podziałem na dwie podgrupy: chorych po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym oraz chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego.



Zastosowanie wnioskowanej technologii w rozpatrywanej populacji związane jest ponadto z istotnymi korzyściami dla chorego. Należy zwrócić uwagę na fakt, że w chwili obecnej chorzy z populacji docelowej zmuszeni są do stosowania terapii wedolizumabem w formie dożylniej, przez co każde podanie wymaga od chorego pobytu w placówce opieki zdrowotnej. W przypadku podania podskórnego pacjent może przyjmować wedolizumab samodzielnie.

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 17.1. Ostatecznie nie odnaleziono żadnej innej analizy ekonomicznej, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania wedolizumabu w formie podskórnej. 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.

17. Załączniki

17.1. 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.

17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na chorobę Leśniowskiego-Crohna;
- ⊕ **interwencja:** WED w formie podania podskórnego (*subcutaneous*);
- ⊕ **komparatory:** WED w formie podania dożylnego (*intravenous*);
- ⊕ **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.
-

17.1.2. 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 21.

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	218 028	15 021
#2	vedolizumab OR entyvio OR "MLN0002" OR "mln 0002" OR "mln 02" OR "mln02" OR "ldp 02" OR "LDP-02" OR ldp02	1 263	461
#3	#1 AND #2	1 167	445
#4	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 472 531	101 373
#5	#3 AND #4	100	43

Data ostatniego wyszukiwania: 28.06.2021

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

Tabela 22.

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	12
2	Entyvio	2

Data ostatniego wyszukiwania: 28.06.2021

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.

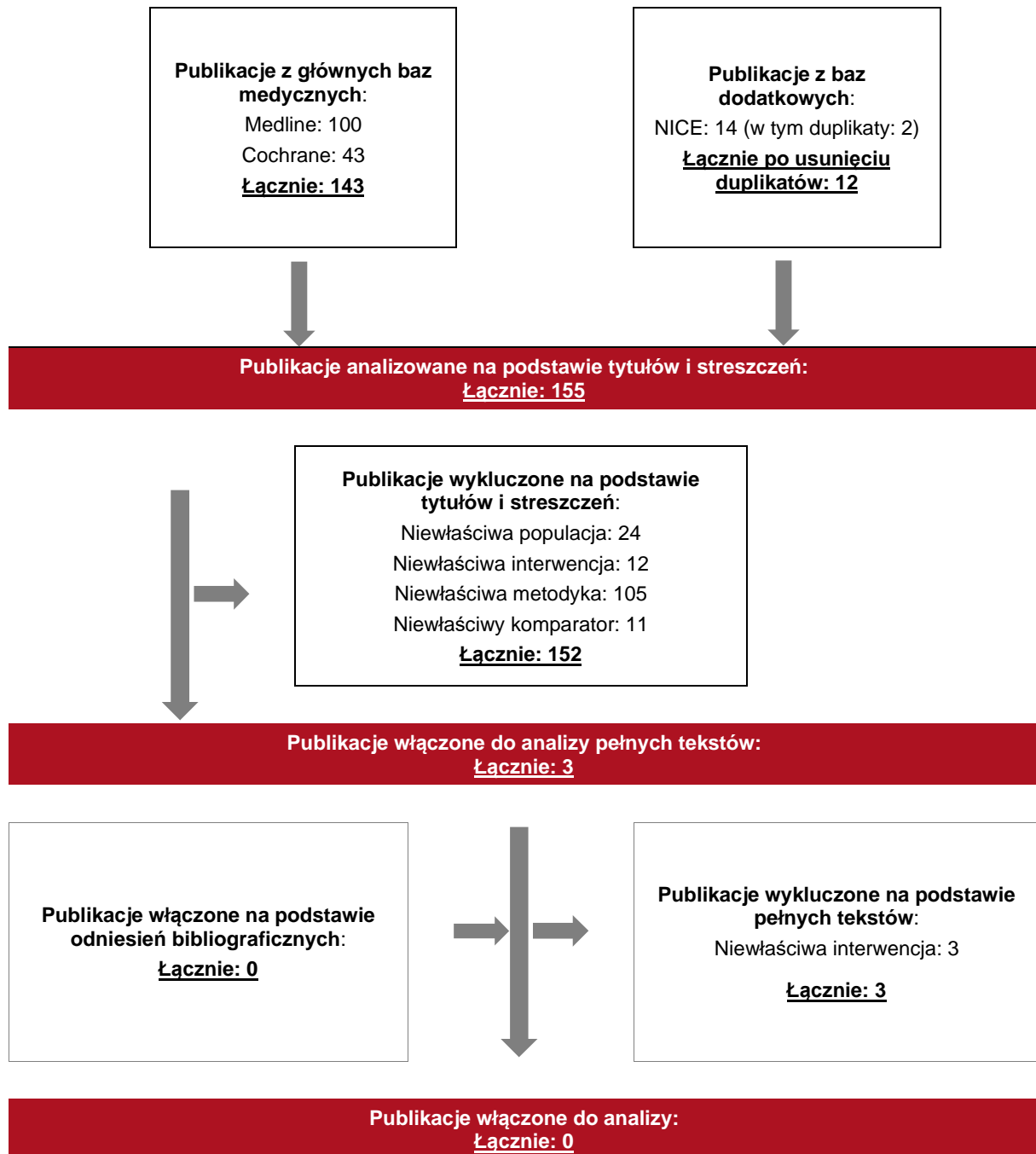
17.1.3. Selekcja badań

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 17.1.1.

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

Rysunek 3.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 155 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 100 publikacji;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 43 publikacje;
- ⊕ 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.

17.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie nie odnaleziono żadnej innej analizy ekonomicznej, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania wnioskowanej interwencji w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna.

17.2. 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 jest objęty refundacją we wnioskowanym wskazaniu oraz który wykazuje podobną skuteczność w porównaniu do wnioskowanego produktu. W grupie limitowej 1176.0, *Wedolizumab* jest obecnie finansowany lek Entyvio® (w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) [*Wykaz leków refundowanych*].

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

Tabela 23.

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 17.1.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	TAK, rozdział 17.1.
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	n/d
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	n/d
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)	TAK, rozdział 10.1.
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	TAK, rozdział 10.1.
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	TAK, rozdział 10.3.
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	TAK, rozdział 10.3.
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;	TAK, rozdział 10.3.
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 10.3.
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Orz 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	NIE, analiza CMA
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. I 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), ⊕ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

18. Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie wyników klinicznych wykorzystanych w modelowaniu skuteczności WED w analizie podstawowej.....	20
Tabela 2. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	23
Tabela 3. Charakterystyka kosztowa leku Entyvio® s.c. uwzględniona w analizie w wariancie z RSS oraz bez RSS w ramieniu interwencji (PLN).....	25
Tabela 4. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	28
Tabela 5. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości.....	32
Tabela 6. Wyniki analizy CMA w perspektywie płatnika publicznego dla populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	34
Tabela 7. Wyniki analizy CMA w perspektywie płatnika publicznego dla populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	34
Tabela 8. Wyniki analizy CMA w perspektywie płatnika publicznego dla populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	35
Tabela 9. Wyniki analizy CMA w perspektywie płatnika publicznego dla populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	35
Tabela 10. Zestawienie kosztów i konsekwencji w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego	36
Tabela 11. Zestawienie kosztów i konsekwencji w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym	36

Tabela 12. Wyniki analizy CUR w perspektywie płatnika publicznego dla populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	37
Tabela 13. Wyniki analizy CUR w perspektywie płatnika publicznego dla populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	37
Tabela 14. Wyniki analizy CUR w perspektywie płatnika publicznego dla populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	38
Tabela 15. Wyniki analizy CUR w perspektywie płatnika publicznego dla populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	38
Tabela 16. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa płatnika publicznego w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego z uwzględnieniem RSS.....	40
Tabela 17. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa płatnika publicznego w populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym z uwzględnieniem RSS.....	42
Tabela 18. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa płatnika publicznego w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego bez uwzględnienia RSS.....	44
Tabela 19. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – perspektywa płatnika publicznego w populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym bez uwzględnienia RSS.....	46
Tabela 20. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	50
Tabela 21. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	58

Tabela 22. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	58
Tabela 23. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	62

19. Spis rysunków

- Rysunek 1. Odsetek chorych utrzymujących odpowiedź na skuteczne leczenie indukcyjne WED w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego52
- Rysunek 2. Odsetek chorych utrzymujących odpowiedź na skuteczne leczenie indukcyjne WED w populacji po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym52
- Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą60
-

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Peyrin-Biroulet 2019	Peyrin-Biroulet L., Danese S., Argollo M. i in., <i>Loss of Response to Vedolizumab and Ability of Dose Intensification to Restore Response in Patients With Crohn's Disease or Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis</i> , Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Apr;17(5):838-846.e2
Program lekowy ChLC	Program lekowy „LECZENIE CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO - CROHNA (ICD-10 K50)” regulowany załącznikiem B.32 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2021 r.
Projekt programu lekowego ChLC	Projekt programu lekowego „LECZENIE CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO - CROHNA (ICD-10 K50)”
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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
Sandborn 2013	Sandborn W. J. Feagan B. G. Rutgeerts P. i in., <i>Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease</i> , New England Journal of Medicine 2013, 369(8): 711-721
Sands 2017 załącznik	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> , Inflamm Bowel Dis. 2017, 23(1): 97-106 (Supplementary data)
Takeda 2021	CADTH Common Drug Review, <i>Clinical and Economic Review Report, Vedolizumab (ENTYVIO SC)</i> , Takeda Canada Inc. Indication: Crohn disease, https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0647-entyvio-clinical-economic-review-report.pdf (data dostępu: 15.11.2021 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
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2021 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 102/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 czerwca 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe