

Humira® (adalimumab) w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Analiza minimalizacji kosztów



Warszawa
kwiecień 2015

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

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

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Abbvie Polska Sp. z o.o.
Market Access
Postępu 21 B
02-676 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Spis treści

Skróty i akronimy	7
Streszczenie	8
1 Wstęp	10
1.1 Cel analizy.....	10
1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku.....	11
2 Metodyka	22
2.1 Strategia analizy.....	22
2.2 Analizowane efekty zdrowotne.....	22
2.2.1 Odpowiedź kliniczna w 8 tygodniu obserwacji.....	24
2.2.2 Odpowiedź kliniczna w 21 tygodniu obserwacji – metaanaliza.....	25
2.2.3 Odpowiedź kliniczna w 34 tygodniu obserwacji – metaanaliza.....	27
2.2.4 Odpowiedź kliniczna w 47 tygodniu obserwacji – metaanaliza.....	28
2.2.5 Pozostałe efekty zdrowotne.....	30
2.3 Horyzont czasowy analizy.....	31
2.4 Perspektywa analizy.....	31
2.5 Populacja badana.....	31
2.6 Analizowane koszty.....	31
2.6.1 Koszty leków.....	32
2.6.2 Koszty podania leczenia.....	33
2.6.3 Koszty monitorowania leczenia.....	34
2.7 Dyskontowanie.....	34
2.8 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu.....	34
2.9 Analiza wrażliwości.....	36
3 Wyniki	38
3.1 Analiza minimalizacji kosztów.....	38
3.1.1 Analiza podstawowa.....	38
3.1.2 Analiza wrażliwości.....	39

3.2	Analiza ilorazu kosztu i efektu.....	42
3.2.1	Analiza podstawowa.....	42
3.2.2	Analiza wrażliwości.....	43
4	Dyskusja.....	48
5	Podsumowanie i wnioski.....	51
Aneks 1. Strategia przeglądu dla analiz ekonomicznych		52
Aneks 2. Selekcja analiz ekonomicznych		53
Aneks 3. Wyniki przeglądu analiz ekonomicznych		54
Aneks 4. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych		55
Aneks 5. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności.....		56
Aneks 6. Selekcja badań dotyczących użyteczności		57
Aneks 7. Przegląd badań pod kątem wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia.....		58
Aneks 8. Prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności		63
Aneks 9. Wiek, rozkład płci i waga pacjentów biorących udział w zidentyfikowanych badaniach klinicznych.....		64
Aneks 10. Cena punktu świadczenia w poszczególnych województwach w szpitalach o najwyższej kwocie zobowiązań.		66
Aneks 11. Zestawienia tabelaryczne danych użytych w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.		67
Aneks 12. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych		69
Spis tabel.....		73
Spis rysunków.....		75
Piśmiennictwo		76

Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
EMA	European Medicines Agency
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
TNF- α	czynnik martwicy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor</i>)
WZJG	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Streszczenie

Analiza problemu decyzyjnego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG, ang. *ulcerative colitis*) jest procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w niektórych przypadkach do powstania owrzodzeń. WZJG wraz z chorobą Leśniowskiego-Crohna należy do grupy chorób określanych jako nieswoiste zapalenia jelit. Obecnie w EMA zarejestrowane są we wskazaniu WZJG 4 leki biologiczne: adalimumab, infliksymab, golimumab oraz wedolizumab.

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. Produkt Humira jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.

Obecnie w Polsce nie ma programu lekowego obejmującego pacjentów, którzy wymagają leczenia biologicznego ze względu na brak wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie (istniejący program lekowy Indukcja Remisji Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego przeznaczony jest dla pacjentów w cięższym stanie i obejmuje jedynie indukcyjną fazę leczenia).

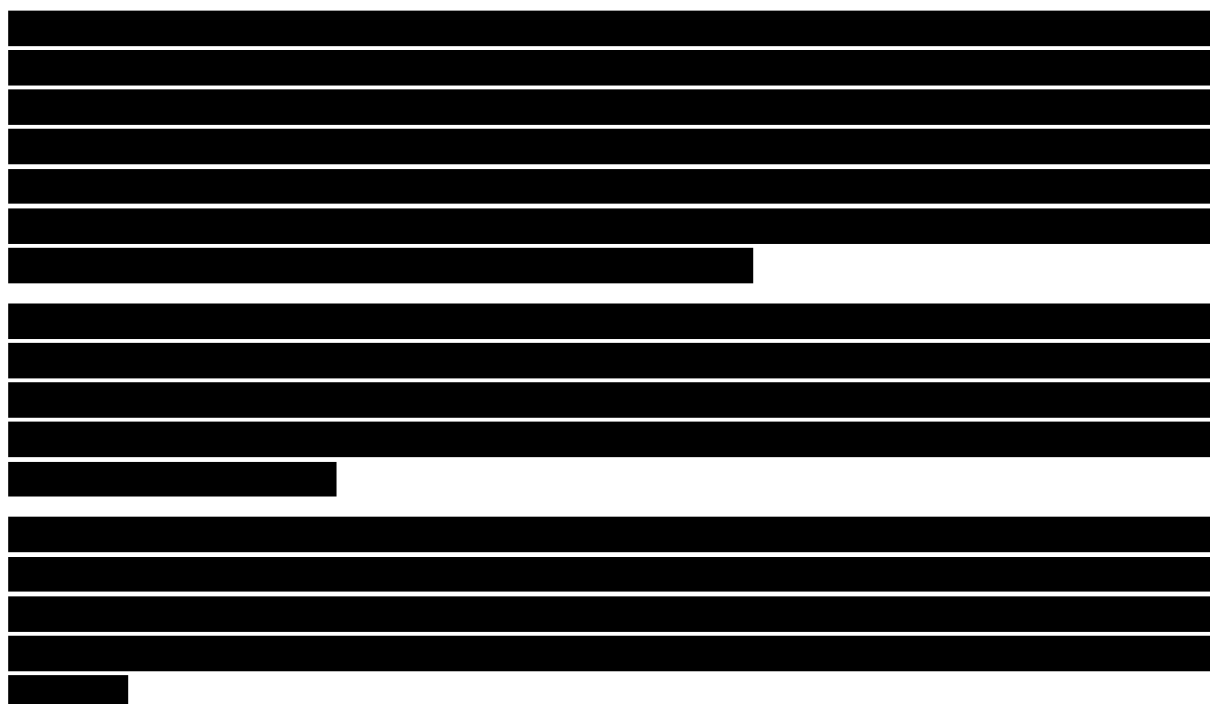
Cel pracy

Celem analizy jest porównanie kosztów związanych z zastosowaniem adalimumabu, golimumabu i infliksymabu w terapii indukcyjnej i leczeniu podtrzymującym umiarkowanej do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG). W analizie nie uwzględniono kosztów wedolizumabu, gdyż lek ten nie jest obecnie refundowany w żadnym wskazaniu w Polsce i nie jest znana jego cena.

Metody

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej adalimumabu, infliksymabu, golimumabu oraz wedolizumabu w terapii WZJG. Biorąc pod uwagę brak różnic w efektywności klinicznej i profilach bezpieczeństwa poszczególnych leków biologicznych w opracowaniu przedstawiano analizę minimalizacji kosztów. Zużycie zasobów i koszty jednostkowe szacowano w oparciu o dane adaptowane z wnioskowanego programu „Leczenie Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (ICD-10 K.51)”, programu lekowego „Leczenie Choroby Leśniowskiego-Crohna (CHLC) (ICD-10 K 50)”, danych z komunikatów NFZ dotyczących refundacji oraz informacji otrzymanych od wnioskodawcy. W analizie przyjęto roczny horyzont obserwacji. Ze względu na brak współpłacenia analizę przeprowadzono tylko dla perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z: zakupem leków (adalimumab, infliksymab, golimumab), procedurą podania leków oraz monitorowaniem leczenia w programie lekowym. W analizie pominięto koszty konwencjonalnej terapii ze względu na fakt, że koszty te nie różnicują kosztów całkowitych terapii poszczególnymi technologiami ocenianymi w raporcie. Wyniki analizy przedstawiono uwzględniając prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu stwierdzenia braku odpowiedzi w czasie kolejnych kontroli oraz prawdopodobieństwo zgonu.

Wyniki



Wnioski

Podsumowując, terapia adalimumabem w porównaniu terapii golimumabem stanowi korzystniejszą finansowo opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z WZJG, ale jest mniej korzystna finansowo w porównaniu do terapii infliksymabem.

1 Wstęp

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest porównanie kosztów związanych z zastosowaniem adalimumabu, golimumabu i infliksymabu w terapii indukcyjnej i leczeniu podtrzymującym umiarkowanej do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG). W analizie nie uwzględniono kosztów wedolizumabu, gdyż lek ten nie jest refundowany w żadnym wskazaniu i nie jest znana jego cena.

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none">Dorośli pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none">Adalimumab + leczenie standardowe* w terapii indukcyjnej i leczeniu podtrzymującym
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">Infliksymab + leczenie standardowe* w terapii indukcyjnej i leczeniu podtrzymującymGolimumab + leczenie standardowe* w terapii indukcyjnej i leczeniu podtrzymującym
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none">bezpośrednie koszty medyczne oceniane z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)

* we włączonych do analizy badaniach klinicznych pacjenci stosujący inhibitory TNF- α otrzymywali równocześnie standardowe leczenie zalecane w umiarkowanym do ciężkiego WZJG (leczenie standardowe tj. leczenie glikokortykosteroidami, azatiopryną i aminosalicylanami); w oparciu o te dane można przyjąć, że leczenie standardowe nie różnicuje porównywanych scenariuszy, w związku z czym w dalszej części analizy rozpatrywano wyłącznie pacjentów przyjmujących adalimumab, infliksymab albo golimumab.

1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku

Do dnia 03.03.2015 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu: 17 prac opisujących 8 randomizowanych badań klinicznych, które dotyczyły następujących porównań:

- Terapia indukcyjna:
 - 3 badania porównujące adalimumab z placebo (ULTRA 1, ULTRA 2 i Suzuki 2014);
 - 2 badania porównujące infliksymab z placebo (ACT 1 i ACT 2);
 - 1 badanie porównujące golimumab z placebo (PURSUIT-SC);
 - 1 badanie porównujące wedolizumab z placebo (GEMINI 1).
- Leczenie podtrzymujące:
 - 2 badanie porównujące adalimumab z placebo (ULTRA 2 i Suzuki 2014);
 - 1 badanie porównujące infliksymab z placebo (ACT 1);
 - 1 badanie porównujące golimumab z placebo (PURSUIT-M);
 - 1 badanie porównujące wedolizumab z placebo (GEMINI 1).

Ryzyko błędu systematycznego większości włączonych do analizy badań klinicznych można ocenić jako niskie.

W zakresie skuteczności oceniano poszczególne punkty końcowe:

- terapia indukcyjna:
 - remisja kliniczna;
 - odpowiedź kliniczna;
 - wygojenie błony śluzowej;
 - poprawa jakości życia (IBDQ);
 - częściowa remisja kliniczna;
 - ocena aktywności choroby w skali Mayo (tj. ocena przez lekarza prowadzącego, częstotliwość oddawania stolca, krwawienie z odbytnicy);
- leczenie podtrzymujące:
 - utrzymanie remisji klinicznej;
 - utrzymanie odpowiedzi klinicznej;
 - utrzymanie wygojenia błony śluzowej;
 - remisja kliniczna;
 - wygojenie błony śluzowej.

W zakresie bezpieczeństwa w obu analizowanych wskazaniach oceniano takie punkty końcowe, jak:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;

- zdarzenia niepożądane, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- infekcyjne zdarzenia niepożądane;
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane;
- infekcje oportunistyczne;
- reakcje w miejscu iniekcji;
- nowotwór złośliwy.

Poniżej zebrano wyniki analizy tych badań.

Terapia indukcyjna

Adalimumab vs placebo

Skuteczność

Remisja kliniczna

W zakresie tego punktu końcowego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=1,80 (95% CI: 1,18; 2,76), $p=0,007$ i OR=1,73 (95% CI: 1,17; 2,57), $p=0,006$. W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=1,36 (95% CI: 0,49; 3,80), $p=0,560$.

Odpowiedź kliniczna

W zakresie tego punktu końcowego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=1,87 (95% CI: 1,39; 2,50), $p<0,0001$, NNTB=6,46 (95% CI: 4,43; 11,92) i OR=1,77 (95% CI: 1,37; 2,30), $p<0,0001$, NNTB=7,13 (95% CI: 4,93; 12,91). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=1,44 (95% CI: 0,79; 2,61), $p=0,229$.

Wygojenie błony śluzowej

W zakresie tego punktu końcowego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=1,58 (95% CI: 1,18; 2,12), $p=0,002$, NNTB=8,94 (95% CI: 5,49; 24,09) i OR=1,48 (95% CI: 1,14; 1,93), $p=0,004$, NNTB=10,72 (95% CI: 6,45; 31,76). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibi-

torami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=1,10 (95% CI: 0,59; 2,04), p=0,772.

Poprawa jakości życia (IBDQ)

W zakresie tego punktu końcowego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=1,41 (95% CI: 1,05; 1,89), p=0,02 i OR=1,38 (95% CI: 1,07; 1,79), p=0,01, NNTB=13,00 (95% CI: 6,92; 108,34). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=1,30 (95% CI: 0,73; 2,29), p=0,37.

Częściowa remisja kliniczna

W zakresie tego punktu końcowego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=2,33 (95% CI: 1,54; 3,52), p<0,0001, NNTB=5,60 (95% CI: 3,81; 10,56) i OR=2,20 (95% CI: 1,63; 2,97), p<0,0001, NNTB=6,79 (95% CI: 4,95; 10,83).

Domena „ocena przez lekarza prowadzącego” ≤ 1

W zakresie tego punktu końcowego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α oraz populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=1,81 (95% CI: 1,36; 2,43), p<0,0001, NNTB=6,78 (95% CI: 4,57; 13,10). W pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=0,90 (95% CI: 0,48; 1,67), p=0,731.

Domena „częstotliwość oddawania stolca” ≤ 1

W zakresie tego punktu końcowego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=1,68 (95% CI: 1,24; 2,26), p=0,0007, NNTB=8,16 (95% CI: 5,20; 18,86) i OR=1,51 (95% CI: 1,16; 1,98), p=0,003, NNTB=10,58 (95% CI: 6,43; 29,82). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=0,94 (95% CI: 0,50; 1,77), p=0,844.

Domena „krwawienie z odbytnicy” ≤ 1

W zakresie tego punktu końcowego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=1,78 (95% CI: 1,30; 2,45), p=0,0004, NNTB=8,49 (95% CI: 5,07; 26,00) i OR=1,60 (95% CI: 1,21; 2,10), p=0,001, NNTB=9,85 (95% CI: 6,22; 23,70). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=1,12 (95% CI: 0,64; 1,97), p=0,695.

Przerwanie terapii kortykosteroidami

W populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) odsetek pacjentów przerywających terapię kortykosteroidami był porównywalny pomiędzy terapią adalimumabem a placebo - OR=0,39 (95% CI: 0,10; 1,53), p=0,176.

Bezpieczeństwo

W terapii indukcyjnej odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i placebo w zakresie większości punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem, OR=1,02 (95% CI: 0,75; 1,40), p=0,89;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, OR=1,16 (95% CI: 0,58; 2,31), p=0,68;
- zdarzenia niepożądane, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy, OR=1,32 (95% CI: 0,54; 3,23), p=0,539;
- ciężkie zdarzenia niepożądane, OR=1,13 (95% CI: 0,57; 2,23), p=0,728;
- poważne zdarzenia niepożądane, OR=0,53 (95% CI: 0,27; 1,07), p=0,08;
- infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,00 (95% CI: 0,65; 1,54), p=1,00;
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,04 (95% CI: 0,02; 52,65), p=0,98;
- infekcje oportunistyczne, OR=3,12 (95% CI: 0,32; 30,21), p=0,33;
- nowotwór złośliwy, OR=0,68 (95% CI: 0,11; 4,09), p=0,68.

Wyjątek stanowią reakcje w miejscu iniekcji, które występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie placebo w odniesieniu do grupy adalimumabu - OR=2,35 (95% CI: 1,05; 5,23), p=0,04, NNTH=28,44 (95% CI: 14,75; 397,49).

Adalimumab vs infliksymab

Skuteczność

Remisja kliniczna

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α uzyskano wynik istotny statystycznie na niekorzyść adalimumabu w zakresie remisji klinicznej w 8. tygodniu terapii indukcyjnej – OR=0,34 (95% CI: 0,13; 0,87).

Odpowiedź kliniczna

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α uzyskano wynik istotny statystycznie na niekorzyść adalimumabu w zakresie odpowiedzi klinicznej w 8. tygodniu terapii indukcyjnej – OR=0,46 (95% CI: 0,28; 0,74).

Wygojenie błony śluzowej

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α uzyskano wynik istotny statystycznie na niekorzyść adalimumabu w zakresie wygojenia błony śluzowej – OR=0,48 (95% CI: 0,30; 0,77).

Bezpieczeństwo

Nie przeprowadzono porównania pośredniego dla oceny bezpieczeństwa ze względu na fakt, iż wyniki dotyczące bezpieczeństwa infliksymabu raportowano wyłącznie z całego okresu leczenia (terapia indukcyjna w połączeniu z leczeniem podtrzymującym).

Adalimumab vs golimumab

Skuteczność

Remisja kliniczna

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie remisji klinicznej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej – OR=0,64 (95% CI: 0,33; 1,24).

Odpowiedź kliniczna

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie odpowiedzi klinicznej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej – OR=0,87 (95% CI: 0,57; 1,35).

Wygojenie błony śluzowej

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie wygojenia błony śluzowej – OR=0,91 (95% CI: 0,58; 1,41).

Bezpieczeństwo

W terapii indukcyjnej odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i golimumabu w zakresie wszystkich punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem, OR=1,05 (95% CI: 0,68; 1,64);
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, OR=3,52 (95% CI: 0,31; 40,07);
- poważne zdarzenia niepożądane, OR=1,23 (95% CI: 0,42; 3,58);
- infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,03 (95% CI: 0,55; 1,95);
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=6,50 (95% CI: 0,07; 567,33);
- reakcje w miejscu iniekcji, OR=1,05 (95% CI: 0,28; 4,00).

Adalimumab vs wedolizumab

Skuteczność

Remisja kliniczna

W populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie remisji klinicznej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej – OR=0,54 (95% CI: 0,20; 1,41).

Odpowiedź kliniczna

W populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie odpowiedzi klinicznej w ostatnim tygodniu terapii indukcyjnej – OR=0,74 (95% CI: 0,41; 1,32).

Wygojenie błony śluzowej

W populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie wygojenia błony śluzowej – OR=0,72 (95% CI: 0,40; 1,29).

Bezpieczeństwo

W terapii indukcyjnej odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i wedolizumabu w zakresie wszystkich punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem, OR=1,32 (95% CI: 0,79; 2,23);
- poważne zdarzenia niepożądane, OR=1,66 (95% CI: 0,46; 5,93);
- infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,09 (95% CI: 0,52; 2,26);
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=4,73 (95% CI: 0,05; 458,77).

Leczenie podtrzymujące

Adalimumab vs placebo

Skuteczność

Utrzymanie remisji klinicznej

W zakresie utrzymania remisji klinicznej wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu uzyskano wyłącznie w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – OR=2,18 (95% CI: 1,01; 4,74), p=0,048, NNTB=22,71 (95% CI: 11,55; 672,28). W przypadku dwóch pozostałych populacji, tj. pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α oraz pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α odnotowano wynik nieistotny statystycznie na korzyść adalimumabu – odpowiednio OR=5,38 (0,62; 46,88), p=0,128 i 1,80 (0,77; 4,22), p=0,174.

Utrzymanie odpowiedzi klinicznej

W zakresie utrzymania odpowiedzi klinicznej uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu w obrębie wszystkich analizowanych populacji, tj. pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α oraz populacji mieszanej obejmującej pacjentów nieleczonych i leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α – odpowiednio OR=2,86 (95% CI: 1,06; 7,71), p=0,038, NNTB=10,68 (95% CI: 5,60; 114,14); OR=2,09 (95% CI: 1,19; 3,67), p=0,01, NNTB=7,82 (95% CI: 4,49; 30,20) i OR=2,25 (95% CI: 1,39; 3,64), p=0,001, NNTB=8,62 (95% CI: 5,47; 20,40).

Utrzymanie wygojenia błony śluzowej

W zakresie utrzymania wygojenia błony śluzowej uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=1,97 (95% CI: 1,08; 3,61), p=0,027, NNTB=9,80 (95% CI: 5,25; 73,37) i OR=1,93 (95% CI: 1,15; 3,23), p=0,013, NNTB=12,53 (95% CI: 7,06; 55,51). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=1,80 (95% CI: 0,63; 5,16), p=0,274.

Remisja kliniczna

W zakresie remisji klinicznej w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=2,32 (95% CI: 1,38; 3,89), p=0,001, NNTB=9,14 (95% CI: 5,76; 22,16) i OR=2,47 (95% CI: 1,53; 3,97), p=0,0002, NNTB=10,17 (95% CI: 6,73; 20,79). W przy-

padku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=3,71 (95% CI: 0,99; 13,92), p=0,052.

Wygojenie błony śluzowej

W zakresie wygojenia błony śluzowej uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść adalimumabu zarówno w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , jak i w populacji mieszanej (tj. populacji obejmującej pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α) – odpowiednio OR=2,01 (95% CI: 1,31; 3,08), p=0,001, NNTB=7,98 (95% CI: 4,98; 20,13) i OR=1,92 (95% CI: 1,31; 2,81), p=0,001, NNTB=9,51 (95% CI: 6,04; 22,36). W przypadku pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a placebo – OR=1,64 (95% CI: 0,70; 3,86), p=0,253.

Bezpieczeństwo

W leczeniu podtrzymującym odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i placebo w zakresie większości punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem, OR=1,36 (95% CI: 0,60; 3,09), p=0,46;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, OR=1,25 (95% CI: 0,30; 5,18), p=0,76;
- zdarzenia niepożądane, których związek z leczeniem uznano za co najmniej możliwy, OR=1,72 (95% CI: 0,90; 3,28), p=0,10;
- ciężkie zdarzenia niepożądane, OR=1,14 (95% CI: 0,71; 1,85), p=0,585;
- poważne zdarzenia niepożądane, OR=0,95 (95% CI: 0,60; 1,50), p=0,82;
- infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,25 (95% CI: 0,88; 1,78), p=0,204;
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=0,81 (95% CI: 0,21; 3,04), p=0,75;
- infekcje oportunistyczne, OR=1,70 (95% CI: 0,40; 7,19), p=0,471;
- nowotwór złośliwy, OR=5,10 (95% CI: 0,24; 106,71), p=0,294.

Wyjątek stanowią reakcje w miejscu iniekcji, które występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie placebo w odniesieniu do grupy adalimumabu – OR=3,43 (95% CI: 1,64; 7,15), p=0,001, NNTH=12,17 (95% CI: 7,79; 27,79).

Adalimumab vs infliksymab

Skuteczność

Utrzymanie remisji klinicznej

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą infliksymabu w zakresie utrzymania remisji klinicznej – OR=0,52 (95% CI: 0,16; 1,71).

Utrzymanie odpowiedzi klinicznej

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą infliksymabu w zakresie utrzymania odpowiedzi klinicznej – OR=0,54 (95% CI: 0,23; 1,25).

Remisja kliniczna

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą infliksymabu w zakresie remisji klinicznej w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego - OR=0,87 (95% CI: 0,39; 1,93).

Wygojenie błony śluzowej

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą infliksymabu w zakresie wygojenia błony śluzowej – OR=0,54 (95% CI: 0,26; 1,11).

Bezpieczeństwo

W leczeniu podtrzymującym odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i infliksymabu w zakresie wszystkich punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem, OR=1,11 (95% CI: 0,37; 3,33);
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, OR=1,39 (95% CI: 0,26; 7,46);
- poważne zdarzenia niepożądane, OR=1,20 (95% CI: 0,57; 2,54);
- infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,02 (95% CI: 0,55; 1,89);
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,37 (95% CI: 0,19; 9,83).

Adalimumab vs golimumab

Skuteczność

Utrzymanie remisji klinicznej

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie utrzymania remisji klinicznej - OR=1,08 (95% CI: 0,37; 3,18).

Utrzymanie odpowiedzi klinicznej

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie utrzymania odpowiedzi klinicznej - OR=1,01 (95% CI: 0,50; 2,03).

Remisja kliniczna

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie remisji klinicznej w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego OR=1,31 (95% CI: 0,66; 2,60).

Bezpieczeństwo

W leczeniu podtrzymującym odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i golimumabu w zakresie wszystkich punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem, OR=0,98 (95% CI: 0,39; 2,45);
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, OR=1,12 (95% CI: 0,22; 5,64);
- poważne zdarzenia niepożądane, OR=0,62 (95% CI: 0,27; 1,41);
- infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=0,77 (95% CI: 0,45; 1,33);
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=0,47 (95% CI: 0,07; 3,08)
- reakcja w miejscu iniekcji, OR=1,41 (95% CI: 0,33; 6,08).

Adalimumab vs wedolizumab

Skuteczność

Utrzymanie remisji klinicznej

W populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie utrzymania remisji klinicznej – OR=0,81 (95% CI: 0,27; 2,40).

Utrzymanie odpowiedzi klinicznej

W populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie utrzymania odpowiedzi klinicznej – OR=0,54 (95% CI: 0,26; 1,12).

Remisja kliniczna

W populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy adalimumabem a wedolizumabem w zakresie remisji klinicznej w ostatnim tygodniu leczenia podtrzymującego – OR=0,59 (95% CI: 0,26; 1,34).

Wygojenie błony śluzowej

W populacji mieszanej, tj. pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF- α , uzyskano wynik istotny statystycznie na niekorzyść adalimumabu w zakresie wygojenia błony śluzowej – OR=0,42 (95% CI: 0,20; 0,87).

Bezpieczeństwo

W leczeniu podtrzymującym odnotowano porównywalne bezpieczeństwo adalimumabu i wedolizumabu w zakresie wszystkich punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem, OR=1,35 (95% CI: 0,55; 3,29);
- poważne zdarzenia niepożądane, OR=1,04 (95% CI: 0,56; 1,94);
- infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,09 (95% CI: 0,69; 1,71);
- poważne infekcyjne zdarzenia niepożądane, OR=1,23 (95% CI: 0,25; 6,14).

2 Metodyka

2.1 Strategia analizy

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej adalimumabu, golimumabu, infliksymabu oraz wedolizumabu w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (patrz załączona dokumentacja; koszty wedolizumabu nie zostały ujęte w analizie ekonomicznej ponieważ lek ten nie jest obecnie refundowany w żadnym wskazaniu i nie jest znana jego cena).¹ Analiza efektywności klinicznej wykazała, że porównywane leki biologiczne mają zbliżoną skuteczność leczenia i bezpieczeństwo, w związku z czym w opracowaniu przedstawiono analizę minimalizacji kosztów.

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej¹, która wykazała różnice istotne statystycznie na korzyść leków biologicznych w stosunku do placebo, jak również mając na uwadze fakt, że leki biologiczne zarejestrowane są w leczeniu choroby WZJG w przypadku, gdy konwencjonalna terapia zawiodła, uznano za zasadne przeprowadzenie analizy ekonomicznej przy hipotetycznych założeniach, przy których pacjenci przyjmujący zarówno lek wnioskowany (adalimumab) jak i realne komparatory, jakimi są golimumab oraz infliksymab są traktowani w ten sam sposób i przerywają leczenie na tych samych warunkach co we wnioskowanym programie lekowym „Leczenie Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (ICD-10 K.51)”². Należy przy tym podkreślić, że przygotowanie analizy dla tak zdefiniowanych hipotetycznych warunków (tj. brak porównania z technologią opcjonalną refundowaną) wynika z faktu, że w praktyce nie można wskazać w niniejszym wskazaniu refundowanej technologii opcjonalnej. Konwencjonalne leczenie nie stanowi technologii opcjonalnej dla analizowanego leku, ze względu na zdefiniowane wskazanie refundacyjne tj. pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na standardowe leczenie lub gdy nie tolerują takiego leczenia, lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.

2.2 Analizowane efekty zdrowotne

W analizie uwzględniono parametry kliniczne wpływające na czas terapii lekami biologicznymi zdefiniowane w programie lekowym tj. prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie oceniane wg kryteriów Mayo (uwzględniono również prawdopodobieństwo zgonu). Ze względu na brak danych pozwalających na określenie prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia ten czynnik prowadzący do wyłączenia pacjenta z programu został pominięty w analizie, należy jednak przy tym zaznaczyć, że zarówno profile bezpieczeństwa jak i częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia dla leków biologicznych i placebo

były porównywalne¹, co oznacza, że nie jest to element różnicujący leki między sobą jak i w stosunku do postępowania standardowego, a więc nie powinien mieć wpływu na wnioski płynące z analizy.

W projekcie programu lekowego dotyczącego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego adalimumabem² (dostarczony przez wnioskodawcę) kryterium przerwania leczenia z powodu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie oparto na wynikach monitorowania przeprowadzanego minimum dwa tygodnie po ostatniej dawce leczenia indukcyjnego, a następnie, w leczeniu podtrzymującym co najmniej raz na 3 miesiące. Na tej podstawie w analizie założono, że ocena terapii indukcyjnej następowała będzie w 8 tygodniu leczenia (po 4 dawkach adalimumabu podanych w tygodniach 0, 2, 4 i 6), a kolejne oceny przeprowadzane będą co 13 tygodni. Zgodnie z wcześniej opisanym założeniem, ocena leczenia golimumabem i infliksymabem przeprowadzana jest w tym samym momencie terapii.

Program zakłada, że ocena przeprowadzana będzie wg wskaźnika Mayo, w związku z czym prawdopodobieństwa odejścia/pozostania w programie oparto na wynikach odpowiedzi uzyskanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej*, w poszczególnych momentach leczenia zdefiniowanych przez program (8 tydzień, 21 tydzień, 34 tydzień oraz 47 tydzień, przyjmując, że tydzień w którym pacjent otrzymuje pierwszą dawkę to tydzień 0). W związku z brakiem odpowiednich wartości niemożliwe okazało się modelowanie powrotu do programu pacjentów, którzy zakończyli leczenie bądź u których stwierdzono brak odpowiedzi na leczenie (zgodnie z zapisami programu pacjenci tacy mogą ponownie rozpocząć terapię biologiczną po co najmniej ośmiotygodniowej przerwie), jednakże chcąc najbardziej zbliżyć model do założeń programu, prawdopodobieństwa pozostania w programie obliczono wykorzystując dane dla wszystkich pacjentów włączonych do badań, bez względu na to, czy przyjmowali wcześniej leki biologiczne.

Ze względu na konstrukcję badań i dostępność danych przyjęto, że obserwacje z 6 tygodnia leczenia w badaniach golimumabu oraz wedolizumabu odpowiadają obserwacjom z tygodnia 8 w badaniach adalimumabu i infliksymabu, oraz że odpowiadają one sytuacji w momencie I monitorowania pacjentów po fazie indukcyjnej. Podobnie przyjęto, że obserwacje z końca randomizowanych badań trwających 52-60 tygodni, dotyczących fazy podtrzymującej, odpowiadają monitorowaniu przeprowadzonemu w 47 tygodniu leczenia. Dla 34 tygodnia wykorzystano dane (z 30 tygodnia) z obu włączonych do analizy klinicznej badań dla infliksymabu (ACT1 i ACT2), które, mając na uwadze odmienną drogę podania tego leku w stosunku do pozostałych analizowanych leków biologicznych, rozszerzono o dostępne wartości (odczytane z wykresu) z badania PURSUIT-M (dla 28

* W badaniach odpowiedź kliniczną definiowano jako redukcję o co najmniej 3 punkty w skali Mayo i co najmniej 30% w porównaniu ze stanem początkowym, i jednocześnie zmniejszenie składowej „krwawienia z odbytnicy” o co najmniej 1 punkt lub ocena w domenie „częstotliwość stolców” nieprzekraczająca 1 punktu

tygodnia fazy podtrzymującej, a więc 34 tygodnia leczenia). W przypadku monitorowania w 21 tygodniu leczenia przyjęto jedyne dostępne wartości z 15 tygodnia fazy podtrzymującej z badania PURSUIT-M.

2.2.1 Odpowiedź kliniczna w 8 tygodniu obserwacji

Ze względu na brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej porównywanych leków biologicznych (adalimumabu, golimumabu, infliksymabu i wedolizumabu) w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskują odpowiedź na leczenie wg kryteriów Mayo w 8 tygodniu leczenia, prawdopodobieństwo przerwania leczenia oszacowano wspólnie dla wszystkich analizowanych leków (patrz niżej). W celu oszacowania prawdopodobieństwa przerwania leczenia, obliczono prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi dla placebo w oparciu o dane z badań włączonych do analizy klinicznej dotyczących fazy indukcyjnej. Następnie w oparciu o wartość ilorazu szans (*odds ratio*) uzyskania odpowiedzi dla wszystkich analizowanych leków biologicznych (rycina 1) oszacowano szansę uzyskania odpowiedzi, którą następnie przeliczono na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w trakcie pierwszych 8 tygodni leczenia – tabela 3. W sumie w 7 badaniach, na podstawie których szacowano prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w 8 tygodniu (3 badania dla adalimumabu – ULTRA 1, ULTRA 2, Suzuki 2014, 2 badania dla infliksymabu – ACT1 i ACT 2, 1 badanie dla golimumabu – PURSUIT-SC oraz 1 badanie dla wedolizumabu – GEMINI-1), w grupie placebo było leczonych 1185 pacjentów, z których 398 uzyskało odpowiedź na leczenie. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi dla placebo wyniosło zatem 0,336 (398/1185), a szansa odpowiedzi – 0,506 (398/(1185-398)). Dla ilorazu szans uzyskania odpowiedzi w grupie leczonej lekami biologicznymi w porównaniu do grupy otrzymującej placebo równego 2,38 (rysunek 1, tabela 2), prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w 8 tygodniu dla leczenia biologicznego wyniesie 0,55 (wg wzoru: $p=s/(1+s)$, gdzie: p = prawdopodobieństwo, s = szansa), a co za tym idzie, prawdopodobieństwo braku odpowiedzi będzie równe 0,45.

Tabela 2. Odpowiedź kliniczna w 8 tygodniu leczenia – metaanaliza.

Badanie	Lek biologiczny			Placebo			OR(95% CI)
	n	N	%	n	N	%	
ULTRA 1*	71	130	54,6	58	130	44,6	1,49 (0,92; 2,44)
ULTRA 2	125	248	50,4	85	246	34,6	1,92 (1,34; 2,76)
Suzuki 2014*	45	90	50,0	34	96	35,4	1,82 (1,01; 3,28)
ACT 1	84	121	69,4	45	121	37,2	3,83 (2,25; 6,54)
ACT 2	78	121	64,5	36	123	29,3	4,38 (2,56; 7,51)
PURSUIT-SC	162	324	50,0	102	320	31,9	2,14 (1,55; 2,94)

GEMINI 1	106	225	47,1	38	149	25,5	2,60 [1,66; 4,09]
Metaanaliza (random model)							2,38 [1,83; 3,09]

* Wartości wyznaczone na podstawie dostępnych danych procentowych.

Rysunek 1. Odpowiedź kliniczna w 8 (6) tygodniu leczenia – metaanaliza.

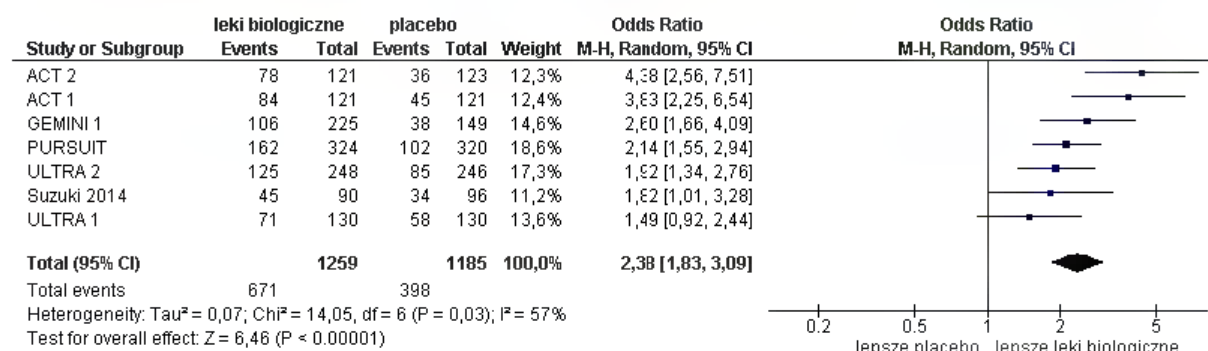


Tabela 3. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej w 8 (6) tygodniu leczenia.

Leki	OR (95%CI)	Placebo n/N	Szansa odpowiedzi (95%CI)	Prawdopodobieństwo odpowiedzi (95%CI)
biologiczne	2,38 (1,83; 3,09)	-	1,20 [0,93; 1,56]*	0,55 [0,48; 0,61]
placebo	-	398/1185	0,506	0,336

* OR x 0,506

2.2.2 Odpowiedź kliniczna w 21 tygodniu obserwacji – metaanaliza.

Ze względu na brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej porównywanych leków biologicznych (adalimumabu, golimumabu, infliksymabu i wedolizumabu) w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskują odpowiedź na leczenie wg kryteriów Mayo, prawdopodobieństwo przerwania leczenia oszacowano wspólnie dla wszystkich analizowanych leków, wykorzystując jedyne dostępne dane z badania PURSUIT-M dotyczącego golimumabu. Ze względu na fakt, że opublikowane wyniki dotyczyły wyłącznie pacjentów, u których w 6 tygodniu stwierdzono odpowiedź, wartości odczytane z wykresu skorygowano tak, by uzyskać wartości charakteryzujące wszystkich pacjentów włączonych do badania na początku fazy indukcyjnej*. W celu oszacowania prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi/przerwania leczenia wykorzystano tę samą metodykę co przy poprzednim punkcie czasowym. W badaniu PURSUIT-M w grupie placebo było le-

* Do fazy podtrzymującej przyjmowano pacjentów z badań fazy indukcyjnej zarówno z tych w których podawano golimumab w postaci zastrzyku podskórnego jak i tych, którzy przyjmowali golimumab poprzez wlew.

czonych 154 pacjentów, z których 32 utrzymało odpowiedź na leczenie. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi dla placebo wyniosło zatem 0,208 (32/154), a szansa utrzymania odpowiedzi – 0,262 (32/(154-32)). Dla ilorazu szans utrzymania odpowiedzi w grupie leczonej golimumabem (lekami biologicznymi) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo równego 2,51 (rysunek 2, tabela 4), prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w 21 tygodniu dla leczenia biologicznego wyniesie 0,40 (wg wzoru: $p=s/(1+s)$, gdzie: p = prawdopodobieństwo, s = szansa).

Tabela 4. Utrzymanie odpowiedzi klinicznej w 21 tygodniu obserwacji.

Badanie	Lek biologiczny			Placebo			OR(95% CI)
	n	N	%	n	N	%	
PURSUIT-M*	120	302	39,9	32	154	21,1	2,51 (1,60; 3,95)

* Jedynie w przypadku badania PURSUIT-M, w którym włączano pacjentów u których uzyskano odpowiedź w fazie terapii indukcyjnej (w dwóch badaniach), możliwe było odczytanie (z wykresu) odsetka pacjentów, u których stwierdzono utrzymanie odpowiedzi w 15 tygodniu fazy podtrzymującej (21 tydzień obserwacji). Odsetek pacjentów, jaki utrzymał odpowiedź w 15 tygodniu fazy podtrzymującej wymnożono przez odsetek pacjentów którzy uzyskali odpowiedź w fazie indukcyjnej (rozdział 2.2.1.), tj. dla golimumabu $79,8\% * 50,0\% = 39,9\%$, dla placebo $66\% * 31,9\% = 21,1\%$.

Rysunek 2. Utrzymanie odpowiedzi klinicznej w 21 tygodniu obserwacji.

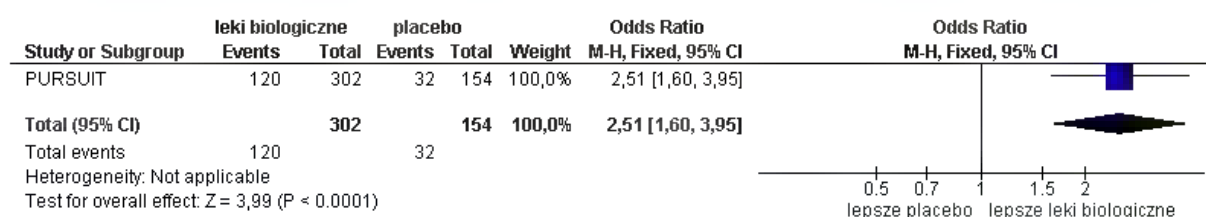


Tabela 5. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w 21 tygodniu.

Leki	OR (95%CI)	Placebo n/N	Szansa odpowiedzi (95%CI)	Prawdopodobieństwo odpowiedzi (95%CI)
biologiczne	2,51 (1,60; 3,95)	-	0,66 (0,42; 1,03)*	0,40 (0,30; 0,51)
placebo	-	32/154	0,262	0,208

* OR x 0,262

Dodatkowo uwzględniono fakt, że jedynie u tych pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź w 8 tygodniu może wystąpić odpowiedź w 21 tygodniu (pozostali są wyłączani z programu). Stąd też powyżej wyliczone prawdopodobieństwo skorygowano poprzez podzielenie go (0,40) przez wartość prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi w 8 tygodniu (0,55) i otrzymując wartość **0,73**. W podobny sposób wyliczono wartości przedziału ufności dzieląc odpowiednio jego dolne i górne wartości przez siebie (otrzymane wartości to 0,63 i 0,84).

2.2.3 Odpowiedź kliniczna w 34 tygodniu obserwacji – metaanaliza.

Ze względu na brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej porównywanych leków biologicznych (adalimumabu, golimumabu, infliksymabu i wedolizumabu), prawdopodobieństwo przerwania leczenia oszacowano wspólnie dla wszystkich analizowanych leków, na podstawie dostępnych danych dla infliksymabu i golimumabu (w tym wypadku wykorzystując dane z badania PURSUIT-M, korygując je w identyczny sposób jak w przypadku 21 tygodnia). W celu oszacowania prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi/przerwania leczenia wykorzystano tę samą metodykę co przy poprzednich punktach czasowych. W sumie w 3 badaniach, na podstawie których szacowano prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie w 34 tygodniu (2 badania dla infliksymabu – ACT1 i ACT 2, 1 badanie dla golimumabu – PURSUIT-M), w grupie placebo było leczonych 398 pacjentów, z których 71 utrzymało odpowiedź na leczenie. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi dla placebo wyniosło zatem 0,178 (71/398), a szansa utrzymania odpowiedzi – 0,217 (71/(398-71)). Dla ilorazu szans utrzymania odpowiedzi w grupie leczonej lekami biologicznymi w porównaniu do grupy otrzymującej placebo równego 3,24 (rysunek 3, tabela 6), prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w 34 tygodniu dla leczenia biologicznego wyniesie 0,41 (wg wzoru: $p=s/(1+s)$, gdzie: p = prawdopodobieństwo, s = szansa).

Tabela 6. Utrzymanie odpowiedzi klinicznej w 34 tygodniu leczenia – metaanaliza.

Badanie	Lek biologiczny			Placebo			OR(95% CI)
	n	N	%	n	N	%	
ACT 1	59	121	48,8	28	121	23,1	3,16 (1,82; 5,49)
ACT 2	50	121	41,3	19	123	15,4	3,85 (2,10; 7,08)
PURSUIT-M*	107	302	35,3	24	154	15,9	2,97 (1,81; 4,88)
Metaanaliza (fixed model)							3,24 (2,36; 4,45)

* W przypadku badania Pursuit-M, w którym włączano jedynie pacjentów u których uzyskano odpowiedź w fazie terapii indukcyjnej (w dwóch badaniach), odsetek pacjentów, jaki utrzymał odpowiedź w 28 tygodniu fazy podtrzymującej (wartości udziałów odczytano z wykresu) wymnożono przez odsetek pacjentów którzy uzyskali odpowiedź w fazie indukcyjnej (rozdział 2.2.1.), tj. w przypadku badania PURSUIT-M dla golimumabu $70,5\% \cdot 50,0\% = 35,3\%$, dla placebo $48\% \cdot 31,9\% = 15,3\%$.

Rysunek 3. Utrzymanie odpowiedzi klinicznej w 34 tygodniu obserwacji – metaanaliza.

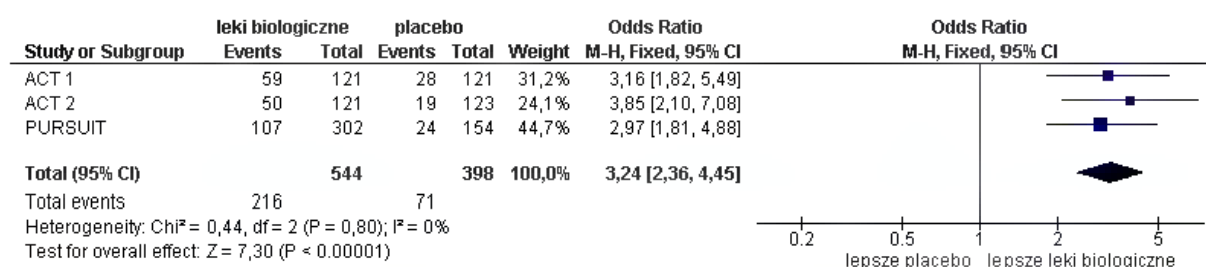


Tabela 7. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi klinicznej w 34 tygodniu.

Leki	OR (95%CI)	Placebo n/N	Szansa odpowiedzi (95%CI)	Prawdopodobieństwo odpowiedzi (95%CI)
biologiczne	3,24 [2,36; 4,45]	-	0,70 [0,51; 0,97]*	0,41 [0,34; 0,49]
placebo	-	71/398	0,217	0,178

* OR x 0,217

Dodatkowo uwzględniono fakt, że jedynie u tych pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź w 8 i 21 tygodniu może wystąpić odpowiedź w 34 tygodniu (pozostali są wyłączani z programu). Stąd też powyżej wyliczone prawdopodobieństwo skorygowano poprzez podzielenie go (0,41) przez wartość prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi w 21 tygodniu pod warunkiem wcześniejszej odpowiedzi w tygodniu 8 (0,73) i otrzymując wartość **0,56**. W podobny sposób wyliczono wartości przedziału ufności dzieląc odpowiednio jego dolne i górne wartości przez siebie (otrzymane wartości to 0,54 i 0,58).

2.2.4 Odpowiedź kliniczna w 47 tygodniu obserwacji – metaanaliza.

Ze względu na brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej porównywanych leków biologicznych (adalimumabu, golimumabu, infliksymabu i wedolizumabu), prawdopodobieństwo przerwania leczenia oszacowano wspólnie dla wszystkich analizowanych leków, na podstawie dostępnych danych z końca badań fazy podtrzymującej, trwających 52-60 tygodni (ze względu na fakt, że w przypadku badań GEMINI-1 oraz PURSUIT-M opublikowane wyniki dotyczyły wyłącznie pacjentów, u których w 6 tygodniu stwierdzono odpowiedź, wartości skorygowano tak, by uzyskać wartości charakteryzujące wszystkich pacjentów włączonych do badania na początku fazy indukcyjnej). W celu oszacowania prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi/przerwania leczenia wykorzystano tę samą metodykę co przy poprzednich punktach czasowych. W sumie w 4 badaniach, na podstawie których szacowano prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie w 47 tygodniu/na koniec badania (1 badanie dla adalimumabu ULTRA-2,

1 badanie dla infliksymabu – ACT1, 1 badanie dla golimumabu – PURSUIT-M, 1 badanie dla wedolizumabu GEMINI-1), w grupie placebo było leczonych 647 pacjentów, z których 69 utrzymało odpowiedź na leczenie. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi dla placebo wyniosło zatem 0,107 (69/647), a szansa utrzymania odpowiedzi – 0,119 (69/(647-69)). Dla ilorazu szans utrzymania odpowiedzi w grupie leczonej lekami biologicznymi w porównaniu do grupy otrzymującej placebo równego 3,15 (rysunek 4, tabela 8), prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w 47 tygodniu dla leczenia biologicznego wyniesie 0,27 (wg wzoru: $p=s/(1+s)$, gdzie: p = prawdopodobieństwo, s = szansa).

Tabela 8. Utrzymanie odpowiedzi klinicznej w 47 tygodniu leczenia – metaanaliza.

Badanie	Lek biologiczny			Placebo			OR(95% CI)
	n	N	%	n	N	%	
ULTRA 2	59	248	23,8	30	246	12,2	2,25 (1,39; 3,64)
ACT 1	47	121	38,8	17	121	14,0	3,89 (2,07; 7,29)
PURSUIT-M*	73	302	24,2	15	154	10,0	2,95 (1,63; 5,35)
GEMINI 1*	33	122	26,7	7	126	6,1	6,30 (2,67; 14,90)
Metaanaliza (fixed model)							3,15 (2,33; 4,24)

* W przypadku badań Gemini 1 i Pursuit-M, w których włączano jedynie pacjentów u których uzyskano odpowiedź w fazie terapii indukcyjnej (w kilku badaniach), odsetek pacjentów, jaki utrzymał odpowiedź na koniec badania wymnożono przez odsetek pacjentów którzy uzyskali odpowiedź w fazie indukcyjnej (rozdział 2.2.1.), tj. w przypadku badania PURSUIT-M dla golimumabu $48,3\% \cdot 50,0\% = 24,2\%$, dla placebo $31,2\% \cdot 31,9\% = 10,0\%$, natomiast w przypadku badania GEMINI 1 dla wedolizumabu $56,6\% \cdot 47,1\% = 26,7\%$, dla placebo $23,8\% \cdot 25,5\% = 6,1\%$.

Rysunek 4. Utrzymanie odpowiedzi klinicznej w 47 tygodniu obserwacji – metaanaliza.

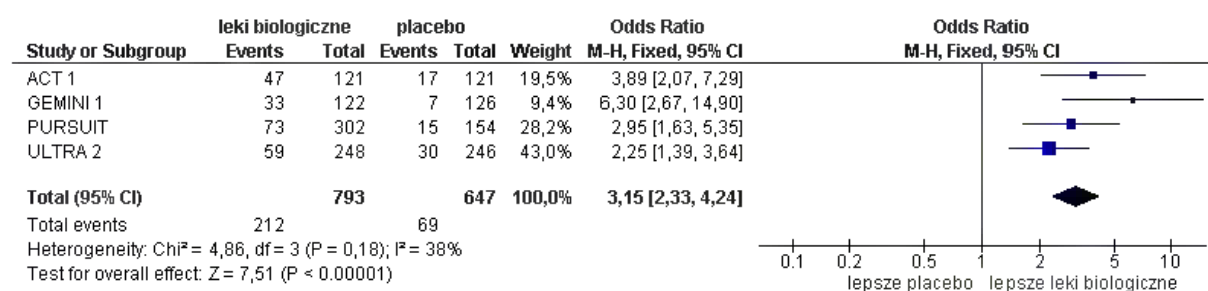


Tabela 9. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi klinicznej w 34 tygodniu.

Lek	OR (95%CI)	Placebo n/N	Szansa odpowiedzi (95%CI)	Prawdopodobieństwo odpowiedzi (95%CI)
biologiczne	3,15 (2,33; 4,24)	-	0,37 (0,28; 0,50)*	0,27 (0,22; 0,33)
placebo	-	69/647	0,119	0,107

* OR x 0,119

Dodatkowo założono, że jedynie u tych pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź przy wcześniejszych kontrolach może wystąpić odpowiedź w 47 tygodniu (pozostali są wyłączeni z programu). Stąd też powyżej wyliczone prawdopodobieństwo skorygowano poprzez podzielenie go (0,27) przez wartość prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi w 34 tygodniu pod warunkiem odpowiedzi w tygodniach wcześniejszych (0,56) i otrzymując wartość **0,48**. W podobny sposób wyliczono wartości przedziału ufności dzieląc odpowiednio jego dolne i górne wartości przez siebie (otrzymane wartości to 0,41 i 0,56).

Zestawienie oszacowanych prawdopodobieństw pozostania w programie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Zestawienie oszacowanych prawdopodobieństw pozostania w programie dla poszczególnych momentów kontroli (wartości względne).

Moment kontroli [tydzień]	Podstawowe	Minimalne*	Maksymalne*
8	0,55	0,48	0,61
21	0,73	0,63	0,84
34	0,56	0,54	0,58
47	0,48	0,41	0,56

* Należy pamiętać, że minimalne prawdopodobieństwa pozostania w programie to maksymalne odejścia z programu, zaś maksymalne pozostanie w programie to minimalne odejścia z programu

2.2.5 Pozostałe efekty zdrowotne

Prawdopodobieństwo zgonu oszacowano na podstawie tablic prawdopodobieństwa zgonu dla populacji ogólnej (dane GUS dla 2013 r.), korygując je o rozkład płci w populacji pacjentów z WZJG na podstawie średniej ważonej z badań dotyczących fazy indukcyjnej włączanych do analizy klinicznej (mężczyźni stanowią 59,6% pacjentów). Przyjęto również założenie, że średni wiek pacjentów wynosi 40 lat, co również związane jest z danymi pochodzącymi ze zidentyfikowanych badań klinicznych. Wartości te mają minimalny wpływ na wyniki analizy więc nie testowano ich w ramach analizy

wrażliwości (przy szerokich założeniach przekraczających zakresy zmienności raportowane w badaniach w wysokości 15% różnic w odsetku płci męskiej pacjentów oraz 15 lat różnicy od średniej w badaniach różnice w kosztach terapii rocznie nie przekraczają 100 zł w stosunku do scenariusza podstawowego, zarówno z uwzględnieniem RSS jak i bez).

Przyjęto założenie, że rok kalendarzowy ma 52 tygodnie.

2.3 Horyzont czasowy analizy

W analizie minimalizacji kosztów przyjęto roczny horyzont obserwacji (52 tygodnie). Przyjęcie takiego horyzontu obserwacji związane jest z zapisem zaproponowanego programu lekowego ograniczającym leczenie do 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki. Ponadto, wydłużenie horyzontu obserwacji nie dałoby wiarygodnych wyników ponieważ brak jest danych dotyczących powrotu pacjentów do leczenia biologicznego po utracie odpowiedzi bądź pełnym, rocznym leczeniu preparatami biologicznymi.

Przyjęto tygodniowy cykl analizy, co związane jest z założonym monitorowaniem leczenia co 13 tygodni zgodnie z zaproponowanym programem lekowym.

2.4 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Ze względu na realizację świadczenia w ramach programu lekowego, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa wspólna płatnika publicznego oraz pacjenta jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego. Analiza objęła 1 modelowego pacjenta z WZJG (patrz niżej).

2.5 Populacja badana

Analiza dotyczyła jednego reprezentatywnego pacjenta z WZJG. Przyjęto założenie, że pacjent jest w wieku 40 lat (co odpowiada w przybliżeniu wiekowi populacji badań klinicznych zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym) oraz założenie, że 59,3% pacjentów stanowią mężczyźni (co również odpowiada średniej ważonej ze zidentyfikowanych badań klinicznych dla fazy indukcyjnej).

2.6 Analizowane koszty

Analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z:

- zakupem leków (adalimumab, infliksymab, golimumab),
- podaniem leków,

- monitorowaniem leczenia w programie lekowym.

Ze względu na porównywalny do placebo profil bezpieczeństwa terapii lekami biologicznymi, koszty leczenia działań niepożądanych nie były przedmiotem niniejszej analizy.

2.6.1 Koszty leków

Koszty golimumabu i infliksymabu szacowano w analizie podstawowej zgodnie z komunikatem DGL za styczeń-grudzień 2014 (opublikowany 26.03.2015)^{3*}, przy czym przyjęty koszt infliksymabu stanowi średnią ważoną liczbą opakowań trzech refundowanych preparatów zawierających ten lek. Koszt adalimumabu

Zużycie golimumabu i infliksymabu szacowano w oparciu o dawkowanie zarejestrowane w ChPL:

- golimumab 200 mg w tygodniu 0, 100 mg w tygodniu 2, a następnie w zależności od masy ciała pacjenci o masie mniejszej niż 80 kg 50 mg raz na 4 tygodnie, pacjenci o masie większej niż 80 kg 100 mg raz na 4 tygodnie (wszystkie dawki we wstrzyknięciu podskórnym);
- infliksymab 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni (po dawce początkowej w tym samym wymiarze podanej w tygodniach 0, 2 i 6) w infuzji dożylniej.

Zużycie adalimumabu przyjęto zgodnie z zapisami zaproponowanego programu lekowego, w którym określono, że pierwsza dawka leczenia indukcyjnego wynosi 160 mg podana w tygodniu 0, druga dawka wynosi 80 mg podana po 14 dniach od podania pierwszej dawki (w tygodniu 2), trzecia i czwarta dawka wynoszą 40 mg i podane są po każdych kolejnych 14 dniach od podania poprzedniej dawki aż do 8 tygodnia terapii adalimumabem łącznie (w tygodniach 4 i 6). W leczeniu podtrzymującym adalimumab podaje się w dawce 40 mg podskórnie co 14 dni (co 2 tygodnie).

Koszty poszczególnych leków przedstawiono w tabeli poniżej.

* Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN

Tabela 11. Koszt pojedynczych dawek/fiolek leków biologicznych stosowanych w WZJG.

Lek	Wielkość	Koszt dawki (fiołki dla infliksymabu)	Referencje
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Infliksymab (Remicade®, Inflixtra, Remsima)	5 mg/kg m.c.; 100 mg	1 404,90 zł	Komunikat DGL
Golimumab (Simponi®)	50 mg	3 477,79 zł	Komunikat DGL

2.6.2 Koszty podania leczenia

Koszt podania leczenia w analizie podstawowej szacowano w oparciu o założenie, że pierwsze podanie adalimumabu i golimumabu następuje w warunkach ambulatoryjnych, a kolejne podania realizowane są samodzielnie przez pacjenta (w tym drugim przypadku zerowy koszt podania). W przypadku infliksymabu, podstawowa analiza zakłada podanie w trybie hospitalizacji jednodniowej. Procedurze ambulatoryjnej przypisane jest świadczenie 5.08.07.0000004 (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu), natomiast procedurze związanej z jednodniową hospitalizacją – świadczenie 5.08.07.0000003 (hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu) – patrz Załącznik nr 1 (1k) do Zarządzenia nr 14/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 marca 2015 roku; Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne [lekowe]).⁴ Koszt procedury oszacowano w oparciu o aktualną wycenę punktową procedur NFZ oraz wycenę punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN (w celu obliczenia ceny punktu świadczenia, wyznaczono medianę wartości w zakresie programu lekowego „Leczenie Choroby Leśniowskiego-Crohna (CHLC) (kod 03.0000.335.02)” zareportowanych w umowach o największej wartości w każdym województwie – po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – patrz tabela poniżej i aneks 10.

Tabela 12. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.

Interwencja	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [zł]	Koszt świadczenia [zł]
adalimumab, golimumab	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	2	52,00	104,00
infliksymab	hospitalizacja w trybie	5.08.07.0000003	9	52,00	468,00

jednolitym
związana
z wykonaniem
programu

2.6.3 Koszty monitorowania leczenia

Koszt monitorowania leczenia oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna adalimumabem lub infliksymabem – procedura nr 5.08.08.0000040 (Diagnostyka w programie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem lub infliksymabem). Zgodnie z załącznikiem 2 (Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia nr 14/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 marca 2015 roku⁵, procedurę diagnostyczną nr 5.08.08.0000040 wyceniono na 54 punkty, co przy wycenie punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 zł związane jest z kosztem procedury w wysokości 2808,00 zł (tabela poniżej i aneks 10). Koszty monitorowania leczenia są rozliczane proporcjonalnie do czasu udziału pacjenta w programie i zmieniają się w analizie wrażliwości, gdyż zależą od przyjętych prawdopodobieństw utrzymania odpowiedzi/odejścia z programu.

Tabela 13. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia.

Opis procedury	Numer procedury	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Koszt procedury (PLN)
Diagnostyka w programie leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem lub infliksymabem	5.08.08.0000040	54	52,00	2808,00

2.7 Dyskontowanie

Ze względu na przyjęcie rocznego horyzontu analizy, nie dyskontowano ani efektów ani kosztów.

2.8 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu

Ze względu na porównywalną skuteczność leków biologicznych w terapii WZJG, w szacunkach dotyczących ilorazu kosztu i efektu założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla wszystkich leków. Założenie to jest podstawą przeprowadzonych szacunków minimalizacji kosztów, zatem analiza ilorazu kosztów i efektów jest spójna z analizami minimalizacji kosztów. Należy podkreślić, że dla przyjętych założeń iloraz kosztów i efektów jest zależny jedynie od kosztów terapii.

W celu zidentyfikowania wartości użyteczności przypisanych stanom związanym z WZJG, przeprowadzono przegląd systematyczny w bazie danych Medline (Pubmed). Strategię przeglądu umieszczono w aneksie 5, a selekcję badań zobrazowaną na diagramie QUORUM – w aneksie 6 niniejszej analizy. Tabelaryczne zestawienie zidentyfikowanych wartości użyteczności przedstawiono w aneksie 7, przy czym zdecydowano o przyjęciu wartości średnich dla obu analizowanych stanów zdrowia: dla aktywnego WZJG wartości równej 0,59, zaś dla odpowiedzi na leczenie wartości równej 0,76. Tabela poniżej zestawia oszacowania użyteczności, które wykorzystano w modelu.

Wartości użyteczności w poszczególnych okresach leczenia obliczono zakładając, że wszyscy pacjenci u których nie zaobserwowano odpowiedzi mają wartość użyteczności odpowiadającą aktywnemu WZJG. Wartość QALY obliczono biorąc pod uwagę horyzont analizy oraz udział pacjentów leczonych pomiędzy poszczególnymi kontrolami, uwzględniając ryzyko zgonu (wartości podano do trzeciego miejsca po przecinku w celu uwypuklenia różnic związanych ze zgonem, kontrola w tygodniu 52 jest zakończeniem udziału w programie). Przykładowo, dla kontroli w 8 tygodniu obserwacji u 44,98% pacjentów nie stwierdzono by odpowiedzi i im wszystkim przypisano wartość użyteczności odpowiadającą aktywnemu WZJG, zaś dla kontroli w 21 tygodniu 14,84% pacjentów nie miałyby odpowiedzi i przypisano im wartość użyteczności związaną z odpowiedzią przez 13 tygodni leczenia (w związku z tym, że I kontrola jest w 8 tygodniu leczenia założono, że pacjenci nie mają odpowiedzi wcześniej, tzn. uzyskują odpowiedź dopiero w 8 tygodniu leczenia) oraz wartość użyteczności związaną z brakiem odpowiedzi przez 39 tygodni (52-13 tygodni).

Tabela 14. Wartości współczynników wykorzystane w obliczaniu QALY (na bazie odsetka pacjentów z brakiem odpowiedzi).

Moment kontroli [tydzień]	Podstawowe		Maksymalne		Minimalne	
	% pacjentów z brakiem odpowiedzi	Wartość użyteczności	% pacjentów z brakiem odpowiedzi	Wartość użyteczności	% pacjentów z brakiem odpowiedzi	Wartość użyteczności
8	44,986%	0,27	51,984%	0,31	38,988%	0,23
21	14,843%	0,09	17,751%	0,11	9,755%	0,06
34	17,657%	0,12	13,904%	0,09	21,510%	0,15
47	11,686%	0,08	9,630%	0,07	13,070%	0,09
52	10,826%	0,07	6,730%	0,04	16,673%	0,11
QALY	-	0,635		0,629		0,641

2.9 Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości został poddany ocenie wpływ zmiany założeń klinicznych związanych z odejściem z programu, wagą pacjentów oraz zmiany w sposobie podania leków:

Testowano następujące zmienne:

- Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po kolejnych kontrolach z powodu braku odpowiedzi (obliczenia przedstawiono w rozdziale 2.2):
 - Scenariusz A1 – maksymalny odsetek pacjentów przerywa udział w programie z powodu braku odpowiedzi;
 - Scenariusz A2 – minimalny odsetek pacjentów przerywa udział w programie z powodu braku odpowiedzi.
- Średnia waga pacjentów włączanych do programu (zakres zmienności wynikający ze średniej ważonej liczbą pacjentów odchylenia standardowego wagi w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT dotyczących fazy indukcyjnej):
 - Scenariusz B1 – 57,6 kg (jednocześnie 91% pacjentów ma wagę niższą niż 80 kg),
 - Scenariusz B2 – 91,0 kg (jednocześnie 26% pacjentów ma wagę niższą niż 80 kg).
- Różne sposoby podania leków:
 - Scenariusz C1 – wszystkie podania adalimumabu i golimumabu w trybie ambulatoryjnym,
 - Scenariusz C2 - pierwsze podanie infliksymabu w trybie hospitalizacji jednodniowej, pozostałe w trybie ambulatoryjnym.

Analiza wrażliwości ilorazu kosztu i efektu:

- Zakres zmienności wartości użyteczności dla aktywnego WZJG (zakres zmienności wynikający ze odchylenia standardowego wartości zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie):
 - Scenariusz A1: wartość równa 0,48;
 - Scenariusz A2: wartość równa 0,70;
- Zakres zmienności wartości użyteczności dla odpowiedzi na leczenie (zakres zmienności wynikający ze odchylenia standardowego wartości zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie):
 - Scenariusz B1: wartość równa 0,72;
 - Scenariusz B2: wartość równa 0,80;
- Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po kolejnych kontrolach z powodu braku odpowiedzi (obliczenia przedstawiono w rozdziale 2.2):
 - Scenariusz C1 – maksymalny odsetek pacjentów przerywa udział w programie z powodu braku odpowiedzi;

- Scenariusz C2 – minimalny odsetek pacjentów przerywa udział w programie z powodu braku odpowiedzi.

Pozostałe parametry miały wpływ jedynie na koszty dlatego nie testowano ich w analizie wrażliwości ilorazu kosztu i efektu.

Zestawienie tabelaryczne parametrów użytych w analizie podstawowej i analizie wrażliwości analizy minimalizacji kosztów przedstawiono w aneksie 11.

3 Wyniki

3.1 Analiza minimalizacji kosztów

3.1.1 Analiza podstawowa

[Redacted content]

Zestawienie wyników przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 15. Koszty całkowite i inkrementalne terapii w horyzoncie jednorocznym – analiza podstawowa [Redacted]

Lek	Koszt leku	Koszt podania	Koszt monitorowania	Razem	Cena progowa (opakowanie)
Adalimumab	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Inflixymab	25 071,63 zł	2 246,63 zł	1 318,14 zł	28 636,40 zł	2 992,23 zł
Golimumab	43 972,66 zł	104,00 zł	1 318,14 zł	45 394,79 zł	4 834,82 zł
Koszty inkrementalne vs adalimumab					
Inflixymab	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Golimumab	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Tabela 17. Koszty całkowite i inkrementalne (zł) terapii lekami biologicznymi – analiza wrażliwości

Scenariusz	Koszt adalimumabu	Koszt infliksymabu	Koszt golimumabu	Koszt inkrementalny vs adalimumab	
				infliksymab	golimumab
Analiza podstawowa		28 636,40 zł	45 394,79 zł		
A1		26 240,79 zł	41 448,63 zł		
A2		31 245,05 zł	49 668,06 zł		
B1		22 988,13 zł	40 705,99 zł		
B2		34 250,98 zł	51 763,51 zł		
C1		28 636,40 zł	46 003,99 zł		
C2		27 253,02 zł	45 394,79 zł		
Zmiana vs analiza podstawowa					
A1		-2 395,61 zł	-3 946,16 zł		
A2		2 608,66 zł	4 273,27 zł		
B1		-5 648,27 zł	-4 688,80 zł		
B2		5 614,58 zł	6 368,72 zł		
C1		- zł	609,20 zł		
C2		-1 383,38 zł	- zł		
Zmiany % kosztów terapii vs analiza podstawowa					
A1		-8%	-9%		
A2		9%	9%		
B1		-20%	-10%		
B2		20%	14%		
C1		0%	1%		
C2		-5%	0%		

Tabela 18. Koszty całkowite i inkrementalne (zł) terapii lekami biologicznymi – analiza wrażliwości (cena z RSS).

Scenariusz	Koszt adalimumabu	Koszt infliksymabu	Koszt golimumabu	Koszt inkrementalny vs adalimumab	
				infliksymab	golimumab
Analiza podstawowa		28 636,40 zł	45 394,79 zł		
A1		26 240,79 zł	41 448,63 zł		
A2		31 245,05 zł	49 668,06 zł		
B1		22 988,13 zł	40 705,99 zł		
B2		34 250,98 zł	51 763,51 zł		
C1		28 636,40 zł	46 003,99 zł		
C2		27 253,02 zł	45 394,79 zł		
Zmiana vs analiza podstawowa					
A1		-2 395,61 zł	-3 946,16 zł		
A2		2 608,66 zł	4 273,27 zł		
B1		-5 648,27 zł	-4 688,80 zł		
B2		5 614,58 zł	6 368,72 zł		
C1		- zł	609,20 zł		
C2		-1 383,38 zł	- zł		
Zmiany % kosztów terapii vs analiza podstawowa					
A1		-8%	-9%		
A2		9%	9%		
B1		-20%	-10%		
B2		20%	14%		
C1		0%	1%		
C2		-5%	0%		

Tabela 21. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – cena adalimumabu uwzględniająca RSS.

Lek	Koszt leku	Koszt podania	Koszt monitorowania	SUMA	QALY	CER	Cena progowa
Adalimumab	██████████	██████████	██████████	██████████		██████████	██████████
Inflixymab	25 071,63 zł	2 246,63 zł	1 318,14 zł	28 636,40 zł	0,635	██████████	██████████
Golimumab	43 972,66 zł	104,00 zł	1 318,14 zł	45 394,79 zł		██████████	██████████

3.2.2 Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w tabelach poniżej. ██████████

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████



Tabela 22. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zestawienie kosztu i efektu.

Scenariusz	QALY				
A1	0,558				
A2	0,707				
B1	0,622				
B2	0,647				
C1	0,629				
C2	0,641				

Tabela 23. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zestawienie ilorazu kosztu i efektu (CER).

Scenariusz									
A1									
A2									
B1									
B2									
C1									
C2									

Tabela 24. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zestawienie kosztu i efektu, zmiana bezwzględna vs analiza podstawowa.

Scenariusz	QALY				
A1	-0,077				
A2	0,072				
B1	-0,013				
B2	0,011				
C1	-0,007				
C2	0,006				

Tabela 25. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zestawienie ilorazu kosztu i efektu (CER), zmiana bezwzględna vs analiza podstawowa.

Scenariusz									
A1									
A2									
B1									
B2									
C1									
C2									



Tabela 26. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zestawienie kosztu i efektu, zmiana względna vs analiza podstawowa.

Scenariusz	QALY	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
A1	-12%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
A2	11%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
B1	-2%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
B2	2%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
C1	-1%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
C2	1%	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 27. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zestawienie ilorazu kosztu i efektu (CER), zmiana względna vs analiza podstawowa.

Scenariusz	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
A1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
A2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
B1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
B2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
C1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
C2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 28. Progowa cena zbytu netto.

Scenariusz				
Analiza podstawowa				
A1				
A2				
B1				
B2				
C1				
C3				

4 Dyskusja

Celem niniejszej analizy jest porównanie kosztów związanych z zastosowaniem adalimumabu, golimumabu i infliksymabu w terapii indukcyjnej i leczeniu podtrzymującym umiarkowanej do ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG). W analizie nie uwzględniono kosztów wedolizumabu, gdyż lek ten nie jest obecnie objęty refundacją we żadnym wskazaniu i nie jest znana jego cena (wedolizumab uwzględniono jedynie przy obliczaniu prawdopodobieństw przerwania udziału w programie).


W związku z tym, że leki biologiczne zarejestrowane są w leczeniu choroby WZJG w przypadku, gdy konwencjonalna terapia zawiodła, uznano za zasadne przeprowadzenie analizy ekonomicznej przy hipotetycznych założeniach, przy których pacjenci przyjmujący zarówno lek wnioskowany (adalimumab) jak i realne komparatory, jakimi są golimumab, infliksymab oraz wedolizumab są traktowani w ten sam sposób i przerywają leczenie na tych samych warunkach co we wnioskowanym programie lekowym „Leczenie Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (ICD-10 K.51)”².

Obecnie w Polsce nie ma programu lekowego obejmującego pacjentów, którzy wymagają leczenia biologicznego ze względu na brak wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie (istniejący program lekowy Indukcja Remisji Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (WZJG) (ICD-10 K51) przeznaczony jest dla pacjentów w cięższym stanie i obejmuje jedynie indukcyjną fazę leczenia).

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej adalimumabu, golimumabu i infliksymabu w terapii WZJG, która nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie siły interwencji, jak i profilu bezpieczeństwa poszczególnych leków biologicznych. W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu przedstawiano analizę minimalizacji kosztów w oparciu o dane dotyczące zużycia zasobów w programie lekowym. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego, która ze względu na realizację świadczenia w ramach programu lekowego, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, jest tożsama z perspektywą wspólną. Przyjęto roczny (52 tygodnie) horyzont obserwacji, co związane jest z zapisem zaproponowanego programu lekowego ograniczającym leczenie do 12 miesięcy od momentu podania pierwszej dawki.

Do głównych ograniczeń analizy należą:

- Przyjęcie rocznego horyzontu obserwacji – WZJG jest chorobą przewlekłą, trwającą dłużej niż rok, jednakże wydłużenie horyzontu obserwacji nie dałoby wiarygodnych wyników ponieważ brak jest danych dotyczących powrotu pacjentów do leczenia biologicznego po utracie odpowiedzi bądź pełnym, rocznym leczeniu preparatami biologicznymi. Należy także podkreślić, że program lekowy ogranicza udział w programie do 12 miesięcy od podania pierwszej dawki, ale dopuszcza ponowne włączenie pacjenta po ośmiotygodniowej przerwie. Próbą zmniejszenia niepewności związanej z tym ograniczeniem jest obliczenie prawdopodobieństwa pozostania w programie po kolejnych kontrolach na podstawie wyników uzyskanych u wszystkich pacjentów włączanych do badań (bez ograniczenia do populacji nieprzyjmującej wcześniej leczenia biologicznego);
- Prawdopodobieństwo zakończenia udziału w programie, wynikające ze stwierdzenia braku odpowiedzi przyjęto zgodnie z obserwacjami z badań klinicznych, w których odpowiedź definiowano jako redukcję o co najmniej 3 punkty w skali Mayo i co najmniej 30% w porównaniu ze stanem początkowym, i jednocześnie zmniejszenie składowej „krwawienia z odbytnicy” o co najmniej 1 punkt lub ocena w domenie „częstotliwość stolców” nieprzekraczająca 1 punktu. Ze względu na fakt, że niedostępne były wartości z obserwacji w punktach czasowych odpowiadającym terminom kontroli z programu lekowego, konieczne było przyjęcie szeregu założeń, opisanych w rozdziale 2.2;
- Ze względu na brak odpowiednich danych pochodzących z badań klinicznych w analizie pominięto wyłączenie pacjenta z programu z powodu wystąpienia powikłań wymagających innego specyficznego leczenia, lecz ze względu na fakt, że zarówno profile bezpieczeństwa jak i częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerywania leczenia dla leków biologicznych i placebo były porównywalne¹, przyjęto, że nie jest to element różnicujący leki między sobą jak i w stosunku do postępowania standardowego, a więc nie powinien mieć wpływu na wnioski płynące z analizy;
- W analizie pominięto koszty leczenia standardowego, jednak nie ma to wpływu na wnioski płynące z analizy, gdyż są one jednakowe dla wszystkich porównywanych terapii;

- 
-
- Analiza opiera się na hipotetycznym założeniu, że pacjenci przyjmujący każdy z analizowanych leków otrzymują tę samą opiekę wynikającą z zapisów wnioskowanego programu lekowego. Należy jednak podkreślić, że jednym lekiem który obejmuje wnioskowany program lekowy „Leczenie Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (ICD-10 K.51)” jest adalimumab. Próbą zmniejszenia niepewności związanej z tym czynnikiem jest przyjęcie cen infliksymabu i golimumabu wg komunikatów DGL, które są niższe od cen publikowanych w Obwieszczeniu MZ.
 - Koszty podania i monitorowania leczenia oparto na danych pochodzących z programu lekowego „Leczenie Choroby Leśniowskiego-Crohna (CHLC) (ICD-10 K 50)”, lecz ze względu na podobieństwo schorzeń oraz fakt, że koszty te nie różnicują adalimumabu i komparatorów (z wyjątkiem sposobu podania infliksymabu) nie wydaje się, by czynnik ten wpływał w znaczący sposób na wnioski płynące z analizy.

5 Podsumowanie i wnioski

[Redacted content]

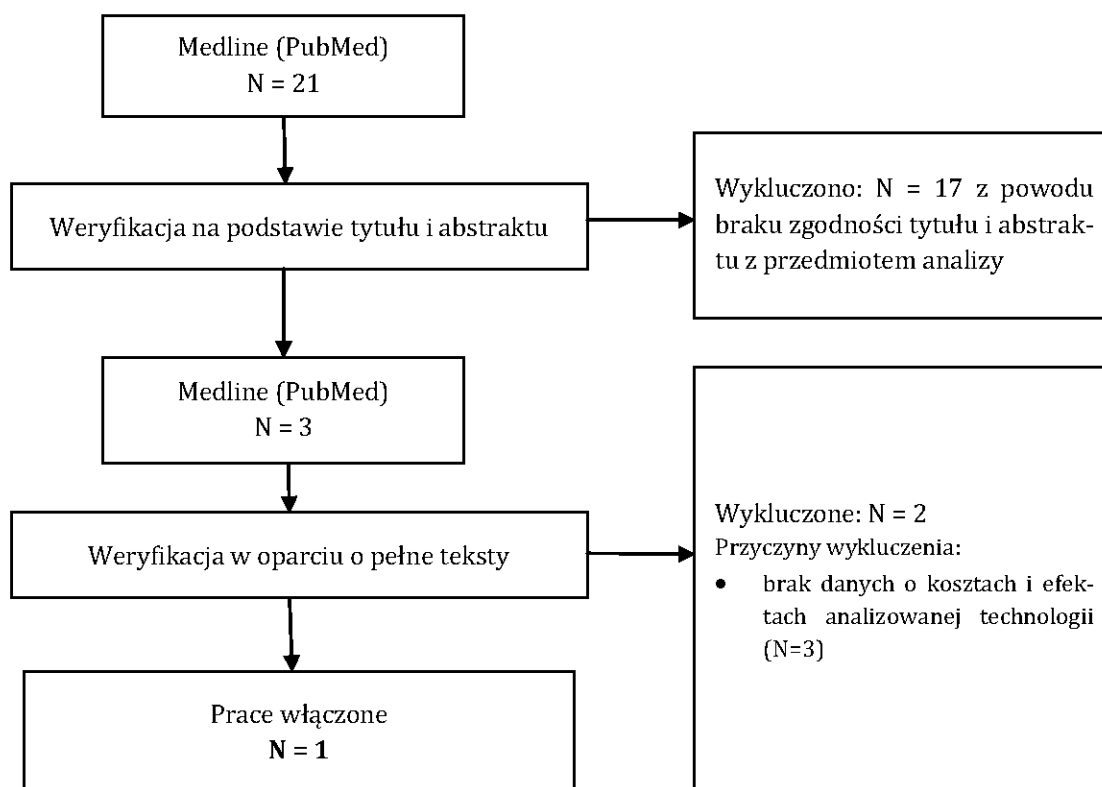
Podsumowując, terapia adalimumabem w porównaniu terapii golimumabem stanowi korzystniejszą finansowo opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z WZJG, ale jest mniej korzystna finansowo w porównaniu do terapii infliksymabem.

Aneks 1. Strategia przeglądu dla analiz ekonomicznych

Tabela 29. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed). 23.03.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Colitis, Ulcerative"[MeSH Terms]	27 831
#2	"Colitis, Ulcerative"[tw]	27 831
#3	„Ulcerative Colitis” [tw]	36 698
#4	#1 OR #2 OR #3	36 698
#5	„adalimumab” [Supplementary Concept]	2 786
#6	“adalimumab” [tw]	4 309
#7	„humira” [tw]	128
#8	„D2E7” [tw]	23
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	4 334
#10	“Economics”[MeSH Terms]	498 525
#11	„Economics”[tw]	390 226
#12	„cost” [tw]	348 144
#13	#10 OR #11 OR #12	773 544
#14	#4 AND #9 AND #13	21

Aneks 2. Selekcja analiz ekonomicznych



Aneks 3. Wyniki przeglądu analiz ekonomicznych

Przeprowadzono systematyczny przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych, w których oceniano koszty i efekty zdrowotne stosowania adalimumabu w porównaniu do opieki standardowej lub leczenia golimumabem lub wedolizumabem w populacji pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Strategię przeglądu dla bazy Medline przedstawiono w aneksie 2. W aneksie 3 przedstawiono wyniki selekcji prac (diagram QUORUM). Przegląd systematyczny dotyczył opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku – nie selekcjonowano prac w oparciu o inne kryteria.

Zidentyfikowano 1 publikację oceniającą koszty i efekty zdrowotne stosowania adalimumabu w Kanadzie. W publikacji Xie 2009 przedstawiono 3 strategie leczenia: strategia A – leczenie standardowe; strategia B – indukcja INF 5mg/kg mc, kontynuowanie terapii INF 5 mg/kg mc lub w razie niepowodzenia terapia adalimumabem 160/80/40; strategia C - infliksymab 5 mg/kg mc, kontynuowanie terapii INF 5 mg/kg mc lub infliksymab 10 mg/kg mc dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie INF 5 mg/kg mc, lub adalimumab 160/80/40 – dla tych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie inicjujące INF 5 i 10 mg/kg mc. W pracy Xie 2009 wartości ICUR/QALY w 5-letnim horyzoncie czasowym wyniosły 358 088 \$CA i 575 540 \$CA odpowiednio dla porównania strategii B vs A i C vs A.

Tabela 30. Publikacje włączone do opracowania.

Publikacja	Populacja	Kraj oceny	Interwencja	Komparator	Wyniki
Xie F. Blackhouse G. Assasi N. Gaebel K. Robertson D. Goeree R. Cost-utility analysis of infliximab and adalimumab for refractory ulcerative colitis. Cost Effectiveness and Resource Allocation (2009) 7 Article Number: 20.	Pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego WZJG	Kanada	<p><u>Strategia B:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Indukcja INF 5mg/kg mc INF 5 mg/kg mc w przypadku odpowiedzi na leczenie lub w razie niepowodzenia adalimumabem 160/80/40 W razie niepowodzenia interwencja chirurgiczna <p><u>Strategia C:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Indukcja INF 5mg/kg mc Kontynuowanie terapii INF 5mg/kg mc. W przypadku braku odpowiedzi INF 10 mg/kg mc. Kontynuowanie terapii INF. W przypadku braku odpowiedzi adalimumab 160/80/40 lub interwencja chirurgiczna 	Standardowa terapia (strategia A)	<p>5-letni horyzont ICUR:</p> <p>Strategia B vs strategia A 358 088 \$CA/QALY</p> <p>Strategia C vs strategia A 575 540 \$CA/QALY</p>

QALY – liczba lat życia skorygowana o jakość; ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów.

Aneks 4. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych

Tabela 31. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

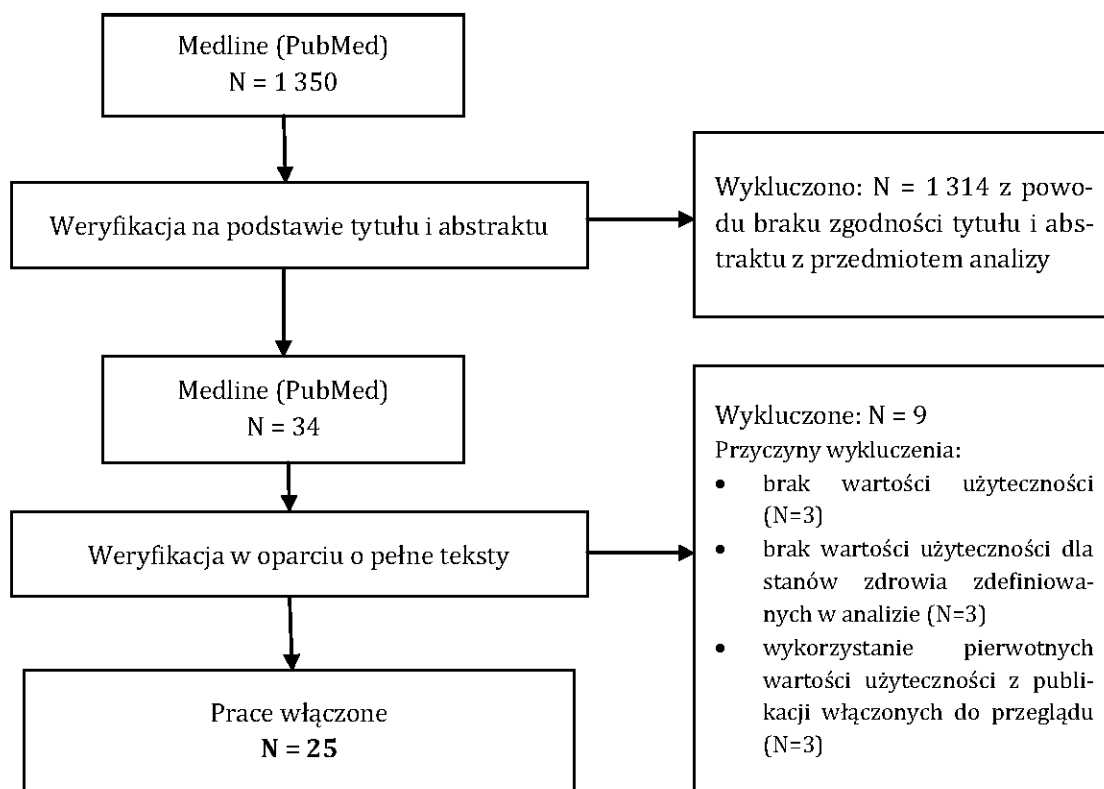
Kod badania	Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Toor 2015	Toor K, Druyts E, Jansen JP, Thorlund K. Cost per remission and cost per response with infliximab, adalimumab, and golimumab for the treatment of moderately-to-severely active ulcerative colitis. J Med Econ. 2015 Feb 18:1-10. [Epub ahead of print]	brak danych o kosztach i efektach analizowanej technologii
Lofland 2013	Lofland JH(1), Mallow P, Rizzo J. Cost-per-remission analysis of infliximab compared to adalimumab among adults with moderate-to-severe ulcerative colitis. J Med Econ. 2013;16(4):461-7.	brak danych o kosztach i efektach analizowanej technologii

Aneks 5. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności

Tabela 32. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 23.03.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Colitis, Ulcerative"[MeSH Terms]	27 831
#2	"Colitis, Ulcerative"[tw]	27 831
#3	„Ulcerative Colitis” [tw]	36 698
#4	#1 OR #2 OR #3	36 698
#5	utilit*[Text Word]	131 063
#6	"Quality of Life"[MeSH Terms]	122 161
#7	"Quality of Life" [tw]	204 727
#8	"quality"[tw] AND "life"[tw]	234 572
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	358 290
#10	#4 AND #9	1 350

Aneks 6. Selekcja badań dotyczących użyteczności



Aneks 7. Przegląd badań pod kątem wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia

W celu zidentyfikowania wartości użyteczności przypisanych stanom zdrowia zdefiniowanym dla wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, przeprowadzono przegląd systematyczny w bazie danych PubMed (ograniczono się do wyników w językach angielskim i polskim). Opis kwerend umieszczono w aneksie 6, a selekcję badań zobrazowaną na diagramie QUORUM – w aneksie 7 niniejszej analizy. W przeglądzie systematycznym szukano wartości użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby. Dodatkowo na podstawie raportu NICE (*Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy*) zidentyfikowano 4 abstrakty konferencyjne i 1 publikację pełnotekstową, w których opisywano wartości użyteczności wykorzystane przez autorów powyższego opracowania. Tabelaryczne zestawienie zidentyfikowanych wartości użyteczności przedstawiono poniżej.

Tabela 33. Wartości użyteczności wykorzystane w analizie.

Wartość użyteczności	Referencje
Aktywne WZJG	
0,41	Arseneau 2006
0,55	Casellas 2003, Woehl 2007
0,63	Leidl 2012
0,66	Vaizey 2013
0,72	Gibbson 2014
Odpowiedź na leczenie	
0,79-0,82	Sandborn 2014
0,70	Casellas 2003
0,74	Leidl 2012
0,76	Arseneau 2006
0,77	Vaizey 2013
0,80	Rutgeerts 2006, Woehl 2007
Remisja	
0,74-0,88	Punekar 2010
0,84-0,88	Sandborn 2014
0,86-0,89	Rutgeerts 2006
0,939-0,944	Poole 2010
0,79	Tsai 2008, Xie 2009

Wartość użyteczności	Referencje
0,80	Buckland 2008
0,81	Gibson 2014
0,845	Brereton 2010, Prenzler 2011
0,86	Vaizey 2013
0,87	Arseneau 2006
0,88	Tsai 2008
0,91	Swinburn 2012, Woehl 2007, Leidl 2012, Park 2012
0,919	Yen 2008
0,94	Nguyen 2009, Connolly 2009
1,00	Casellas 2003
Łagodna postać WZJG	
0,65	Buckland 2008
0,73	Tsai 2008
0,76	Tsai 2008, Nguyen 2009
0,78	Gibson 2014
0,80	Swinburn 2012
0,98	Saini 2012, Waljee 2011
Umiarkowany do ciężkiego rzut WZJG	
0,32	Tsai 2008
0,42	Tsai 2008, Nguyen 2009
0,50	Buckland 2008
0,55	Swinburn 2012
0,59	Muir 2001
0,62	Chew 2002
0,68	Gibson 2014
Leczenie operacyjne	
0,317	Brereton 2010, Prenzler 2011
0,60	Tsai 2008
0,61	Tsai 2008
0,80	Park 2012
Stan po operacji bez powikłań	
0,59	Woehl 2007
0,60	Tsai 2008
0,61	Tsai 2008
0,71	Arseneau 2006
0,72	Arseneau 2006

Wartość użyteczności	Referencje
0,73	Yen 2008
0,80	Muir 2001
0,82	Chew 2003
0,85	van der Valk 2012, Richards 2001
0,87	Park 2012
0,90	Kuruville 2012
0,92	Saini 2012, Nguyen 2009, Rubenstein 2009
0,93	Muir 2001
Krótkotrwałe powikłania	
0,42	Punekar 2010
0,49	Tsai 2008, Punekar 2010, Xie 2009
0,55	Tsai 2008
0,845	Brereton 2010, Prenzler 2011
Powikłania przewlekłe	
0,43	Tsai 2008
0,74*	Park 2012

*nowotwór jelita grubego.

Tabela 34. Przegląd badań pod kątem użyteczności – prace włączone.

Kod badania	Referencje
Arseneau 2006	Arseneau KO, Sultan S, Provenzale DT, Onken J, Bickston SJ, Foley E, Connors AF Jr, Cominelli F. Do patient preferences influence decisions on treatment for patients with steroid-refractory ulcerative colitis? <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2006 Sep;4(9):1135-42.
Brereton 2010	Brereton N, Bodger K, Kamm MA, Hodgkins P, Yan S, Akehurst R. A cost-effectiveness analysis of MMX mesalazine compared with mesalazine in the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis from a UK perspective. <i>J Med. Econ.</i> 2010 Mar;13(1):148-61.
Buckland 2008	Buckland A, Bodger K. The cost-utility of high dose oral mesalazine for moderately active ulcerative colitis. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2008 Dec 1;28(11-12):1287-96.
Casellas 2003	Casellas F, López Vivancos J, Malagela JR. Previous experience and quality of life in patients with inflammatory bowel disease during relapse. <i>Rev Esp Enferm Dig.</i> 2003 Jul;95(7):476-9, 471-5.
Chew 2003	Chew SS, Kerdic RI, Yang JL, Shi EC, Newstead GL, Douglas PR. Functional outcome and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis in children and adults. <i>ANZ J Surg.</i> 2003 Dec;73(12):983-7.
Connolly 2009	Connolly MP, Nielsen SK, Currie CJ, Marteau P, Probert CS, Travis SP. An economic evaluation comparing concomitant oral and topical mesalazine versus oral mesalazine alone in mild-to-moderately active ulcerative colitis based on results from a randomized controlled trial. <i>J Crohns Colitis.</i> 2009 Sep;3(3):168-74. Connolly MP, Poole CD, Currie CJ, Marteau P, Nielsen SK. Quality of life improvements attributed to combination therapy with oral and topical mesalazine in mild-to-moderately active ulcerative colitis. <i>Digestion.</i> 2009;80(4):241-6. Connolly MP, Nielsen SK, Currie CJ, Poole CD, Travis SP. An economic evaluation comparing once daily with twice daily mesalazine for maintaining remission based on results from a randomized controlled clinical trial. <i>J Crohns Colitis.</i> 2009 Feb;3(1):32-7.
Gibson 2014	Gibson PR, Vaizey C, Black CM, Nicholls R, Weston AR, Bampton P, Sparrow M, Lawrance IC, Selby WS, Andrews JM, Walsh AJ, Hetzel DJ, Macrae FA, Moore GT, Weltman MD, Leong RW,

Kod badania	Referencje
	Fan T. Relationship between disease severity and quality of life and assessment of health care utilization and cost for ulcerative colitis in Australia: a cross-sectional, observational study. <i>J Crohns Colitis</i> . 2014 Jul 1;8(7):598-606.
Kuruvilla 2012	Kuruvilla K, Osler T, Hyman NH. A comparison of the quality of life of ulcerative colitis patients after IPAA vs ileostomy. <i>Dis Colon Rectum</i> . 2012 Nov;55(11):1131-7.
Leidl 2012	Leidl R, Reitmeir P, König HH, Stark R. The performance of a value set for the EQ-5D based on experienced health states in patients with inflammatory bowel disease. <i>Value Health</i> . 2012 Jan;15(1):151-7.
Muir 2001	Muir AJ, Edwards LJ, Sanders LL, Bollinger RR, Koruda MJ, Bachwich DR, Provenzale D. A prospective evaluation of health-related quality of life after ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2001 May;96(5):1480-5.
Nguyen 2009	Nguyen GC, Frick KD, Dassopoulos T. Medical decision analysis for the management of unifocal, flat, low-grade dysplasia in ulcerative colitis. <i>Gastrointest Endosc</i> . 2009 Jun;69(7):1299-310.
Park 2012	Park KT, Tsai R, Perez F, Cipriano LE, Bass D, Garber AM. Cost-effectiveness of early colectomy with ileal pouch-anal anastomosis versus standard medical therapy in severe ulcerative colitis. <i>Ann Surg</i> . 2012 Jul;256(1):117-24.
Poole 2010	Poole CD, Connolly MP, Nielsen SK, Currie CJ, Marteau P. A comparison of physician-rated disease severity and patient reported outcomes in mild to moderately active ulcerative colitis. <i>J Crohns Colitis</i> . 2010 Sep;4(3):275-82.
Prenzler 2011	Prenzler A, Yen L, Mittendorf T, von der Schulenburg JM. Cost effectiveness of ulcerative colitis treatment in Germany: a comparison of two oral formulations of mesalazine. <i>BMC Health Serv Res</i> . 2011 Jul 5;11:157.
Punekar 2010	Punekar YS, Hawkins N. Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis. <i>Eur J Health Econ</i> . 2010 Feb;11(1):67-76.
Richards 2001	Richards DM, Hughes SA, Irving MH, Scott NA. Patient quality of life after successful restorative proctocolectomy is normal. <i>Colorectal Dis</i> . 2001 Jul;3(4):223-6.
Rubenstein 2009	Rubenstein JH, Waljee AK, Jeter JM, Velayos FS, Ladabaum U, Higgins PD. Cost effectiveness of ulcerative colitis surveillance in the setting of 5-aminosalicylates. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2009 Sep;104(9):2222-32.
Rutgeerts 2005	Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. <i>N Engl J Med</i> . 2005 Dec 8;353(23):2462-76.
Saini 2012	Saini SD, Waljee AK, Higgins PD. Cost utility of inflammation-targeted therapy for patients with ulcerative colitis. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> . 2012 Oct;10(10):1143-51.
Sandborn 2014	Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Hibi T, Rutgeerts P; PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. <i>Gastroenterology</i> . 2014 Jan;146(1):85-95; quiz e14-5.
Tsai 2008	Tsai, H H, Fortun, P, Morris, J, Punekar, Y S, A model of the long-term cost effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for moderate-to-severe ulcerative colitis. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> , 2008-Nov-15; 28(10):1230-9.
Waljee 2011	Waljee AK, Higgins PD, Waljee JF, Tujios SR, Saxena A, Brown LK, Chaudhary MN, Morris AM. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2011 Apr;106(4):794-9. Perceived and actual quality of life with ulcerative colitis: a comparison of medically and surgically treated patients.
Xie 2009	Xie F, Blackhouse G, Assasi N, Gaebel K, Robertson D. Cost-utility analysis of infliximab and adalimumab for refractory ulcerative colitis. <i>Cost Eff Resour Alloc</i> ; 2009; 7:20
Yen 2008	Yen EF, Kane SV, Ladabaum U. Cost-effectiveness of 5-aminosalicylic acid therapy for maintenance of remission in ulcerative colitis. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2008 Dec;103(12):3094-105.
Abstrakty konferencyjne	
Swinburn 2012	Swinburn, P., Elwick, H., Bean, K., Curry, A., Patel, S., Bodger, K. et al. The impact of surgery on health related quality of life in ulcerative colitis. <i>Gut Conference: Digestive Disorders Federation Meeting 2012 Liverpool United Kingdom Conference Start: 20120617 Conference End: 20120620 Conference Publication: (Var Pagings) 2012; 61(Suppl. 2):A237.</i>
Woehl 2007	Woehl, A., Hawthorne, A., McEwan, P. The relation between disease activity, quality of life and health utility in patients with ulcerative colitis. <i>Gut</i> 2008; 57(Suppl. 1):A153.
Vaizey 2013	Vaizey, C., Gibson, P.R., Black, C.M., Nicholls, R.J., Weston, A.R., Gaya, D.R. et al. The relationship between disease severity, quality of life and health care resource utilization among United



Kod badania	Referencje
van der Valk 2012	<p>Kingdom patients with ulcerative colitis. Journal of Crohn's and Colitis Conference: 8th Congress of the European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO 2013 Vienna Austria Conference Start: 20130214 Conference End: 20130216 Conference Publication: (Var Pagings) 2013; 7(pp S259):February.</p> <p>van der Valk, M.E., Mangen, M.J., Dijkstra, G., van Bodegraven, A.A., Fidder, H., de Jong, D.J. et al. Is there a difference in quality of life and costs between ulcerative colitis patients with a pouch or an ileostomy? Gastroenterology Conference: Digestive Disease Week 2012, DDW 2012 San Diego, CA United States Conference Start: 20120519 Conference End: 20120522 Conference Publication: (Var Pagings) 2012; 142(5 SUPPL.#1):S263.</p>

Aneks 8. Prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności

Tabela 35. Prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Yarlas 2015	Yarlas A, Yen L, Hodgkins P. The relationship among multiple patient-reported outcomes measures for patients with ulcerative colitis receiving treatment with MMX(®) formulated delayed-release mesalamine. <i>Qual Life Res.</i> 2015 Mar;24(3):671-83.	brak wartości użyteczności
Koerdt 2014	Koerdt S, Jehle EC, Kreis ME, Kasperek MS. Quality of life after proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis in patients with ulcerative colitis. <i>Int J Colorectal Dis.</i> 2014 May;29(5):545-54.	brak wartości użyteczności
Huamán 2010	Huamán JW, Casellas F, Borrueal N, Peláez A, Torrejón A, Castells I, Masachs M, Varela E, Guarner F. Cutoff values of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire to predict a normal health related quality of life. <i>J Crohns Colitis.</i> 2010 Dec;4(6):637-41.	brak wartości użyteczności
Ung 2014	Ung V, Thanh NX, Wong K, Kroeker KI, Lee T, Wang H, Ohinmaa A, Jacobs P, Fedorak RN. Real-life treatment paradigms show infliximab is cost-effective for management of ulcerative colitis. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2014 Nov;12(11):1871-8.e8.	wykorzystano wartości użyteczności z publikacji Arseneau 2006
Chaudhary 2013	Chaudhary MA, Fan T. Cost-Effectiveness of Infliximab for the Treatment of Acute Exacerbations of Ulcerative Colitis in the Netherlands. <i>Biol Ther.</i> 2013;3:45-60.	wykorzystano wartości użyteczności z publikacji Arseneau 2006 i abstraktu Woehl 2007
Connolly 2014	Connolly MP, Kuyvenhoven JP, Postma MJ, Nielsen SK. Cost and quality-adjusted life year differences in the treatment of active ulcerative colitis using once-daily 4 g or twice-daily 2g mesalazine dosing. <i>J Crohns Colitis.</i> 2014 May 1;8(5):357-62.	wykorzystano wartości użyteczności z publikacji Poole 2010
Coffey 2002	Coffey JC, Winter DC, Neary P, Murphy A, Redmond HP, Kirwan WO. Quality of life after ileal pouch-anal anastomosis: an evaluation of diet and other factors using the Cleveland Global Quality of Life instrument. <i>Dis Colon Rectum.</i> 2002 Jan;45(1):30-8.	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w analizie
Provenzale 1997	Provenzale D, Shearin M, Phillips-Bute BG, Drossman DA, Li Z, Tillinger W, Schmitt CM, Bollinger RR, Koruda MJ. Health-related quality of life after ileoanal pull-through evaluation and assessment of new health status measures. <i>Gastroenterology.</i> 1997 Jul;113(1):7-14.	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w analizie
McLeod 1991	McLeod RS, Churchill DN, Lock AM, Vanderburgh S, Cohen Z. Quality of life of patients with ulcerative colitis preoperatively and postoperatively. <i>Gastroenterology.</i> 1991 Nov;101(5):1307-13.	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w analizie

Aneks 9. Wiek, rozkład płci i waga pacjentów biorących udział w zidentyfikowanych badaniach klinicznych

Tabela 36. Średni wiek oraz rozkład płci wśród pacjentów w poszczególnych badaniach dotyczących fazy indukcyjnej.

Badanie	Liczebność populacji	Płeć męska	Średni wiek
ULTRA 1 A	130	63,8%	36,5*
ULTRA 1 P	130	63,1%	37,0*
ULTRA 2 A	248	57,3%	39,6
ULTRA 2 P	246	61,8%	41,3
Suzuki A	90	67,8%	42,5
Suzuki P	96	72,9%	41,3
Gemini 1 W	225	58,7%	40,1
Gemini 1 P	149	61,7%	41,2
Pursuit sc G	331	54,4%	40,0
Pursuit sc P	331	52,9%	39,0
ACT-1 I	121	64,5%	42,4
ACT 1 P	121	59,5%	41,4
ACT 2 I	121	62,8%	40,5
ACT 2 P	123	57,7%	39,3
Średnia ważona		59,6	40,0

* W badaniu ULTRA 1 wiek został podany jako mediana (pominięcie tych danych nie wpływa w żaden sposób na wyniki analizy, gdyż wiek przyjęto z zaokrągleniem do najbliższej liczby całkowitej); A- adalimumab, W – wedolizumab, G – golimumab, I – infliksymab, P – placebo.

Tabela 37. Waga pacjentów z WZJG.

Badanie	Liczebność populacji	Średnia waga [kg]	SD [kg]
ULTRA 1 A	130	75,5	14,2
ULTRA 1 P	130	78,7	17,4
ULTRA 2 A	248	75,3	17,7
ULTRA 2 P	246	77,1	17,3
Suzuki A	90	60,1	12,3
Suzuki P	96	60,8	14,1
Gemini 1 W	225	72,4	17,1
Gemini 1 P	149	72,4	17,6
ACT-1 I	121	80,0	17,8
ACT 1 P	121	76,8	16,2
ACT 2 I	121	78,4	17,8
ACT 2 P	123	76,1	17,4
Średnia ważona		74,3	16,7
Udział pacjentów z wagą poniżej 80 kg		63,3%	

*A- adalimumab, W - wedolizumab, I - infliksymab, P - placebo;

Aneks 10. Cena punktu świadczenia w poszczególnych województwach w szpitalach o najwyższej kwocie zobowiązań.

Tabela 38. Wycena punktowa w zakresie programu lekowego Leczenie Choroby Leśniowskiego-Crohna (CHLC) (kod 03.0000.332.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2015 r.).

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna kwota zobowiązań	Średnia cena produktu
Dolnośląski	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 1 WE WROCŁAWIU	33 732 920,00	52,00
Kujawsko-Pomorski	SZPITAL UNIWERSYTECKI NR 2 IM. DR JANA BIZIELA W BYDGOSZCZY	32 984 228,00	52,00
Lubelski	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 4 W LUBLINIE	17 866 632,00	52,00
Lubuski	WIELOSPECJALISTYCZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI W GORZOWIE WLKP. SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	8 724 363,00	52,00
Łódzki	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY NR 1 IM. NORBERTA BARLICKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO	12 877 851,00	52,00
Małopolski	UNIWERSYTECKIE LECZNICTWO SZPITALNE KRAKÓW-ŚRÓDMIEŚCIE	82 270 656,00	52,00
Mazowiecki	CENTRUM ONKOLOGII - INSTYTUT IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE	138 073 105,00	51,00
Opolski	SZPITAL WOJEWÓDZKI W OPOLU - SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	14 355 280,00	52,00
Podkarpacki	SZPITAL WOJEWÓDZKI NR 2 IM. ŚW. JADWIGI KRÓLOWEJ W RZESZOWIE	29 596 981,00	52,00
Podlaski	UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY W BIAŁYMSTOKU	26 319 665,06	52,00
Pomorski	UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE W GDAŃSKU	32 419 930,20	48,00
Śląski	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 1 IM PROF. STANISŁAWA SZYSZKO SUM W KATOWICACH	12 979 345,00	52,00
Świętokrzyski	ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W KOŃSKICH	5 378 004,00	52,00
Warmińsko-Mazurski	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY W OLSZTYNIE	15 829 163,00	52,00
Wielkopolski	SZPITAL KLINICZNY IM. HELIODORA ŚWIĘCICKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU	16 314 279,00	52,00
Zachodniopomorski	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 1 IM. PROF. TADEUSZA SOKOŁOWSKIEGO PUM	33 249 368,00	52,00
Mediana			52,00

Aneks 11. Zestawienia tabelaryczne danych użytych w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.

Tabela 39. Dane użyte w analizie minimalizacji kosztów.

Zmienna	Wartość w analizie podstawowej	Wartości testowane w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Odsetek pacjentów (wciąż otrzymujących leczenie biologiczne), którzy przerywają leczenie po kolejnych kontrolach z powodu braku odpowiedzi na leczenie	8 tydzień: 45%; 21 tydzień: 27%; 34 tydzień: 44%; 47 tydzień: 52%;	A1: 52%; 37%; 46%; 59% (maksymalne); A2: 39%; 16%; 42%; 44% (minimalne);	Wartości wynikają z odpowiedzi ocenianej wg kryteriów Mayo w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT w tygodniach wynikających z zapisów programu lekowego. Obliczenia oraz szczegółowe wyjaśnienia przedstawiono w rozdziale 2.2 .
Średnia waga pacjentów włączonych do programu	74,3 kg (jednocześnie 63% pacjentów ma wagę niższą niż 80 kg)	B1: 57,6 kg (jednocześnie 91% pacjentów ma wagę niższą niż 80 kg); B2: 91,0 kg (jednocześnie 26% pacjentów ma wagę niższą niż 80 kg);	Wynika ze średniej ważonej (liczbą pacjentów) odchylenia standardowego wagi w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT dotyczących fazy indukcji (aneks 9) oraz rozkładu normalnego o tych parametrach.
Różne sposoby podania leków	pierwsze podanie adalimumabu i golimumabu w trybie ambulatoryjnym, pozostałe w warunkach domowych, wszystkie podania infliksymabu w trybie hospitalizacji jednodniowej	C1: wszystkie podania adalimumabu, i golimumabu w trybie ambulatoryjnym C2: pierwsze podanie infliksymabu w trybie hospitalizacji jednodniowej, pozostałe w trybie ambulatoryjnym	W analizie wrażliwości przyjęto najtańszy i najdroższy sposób podania analizowanych leków, dopuszczalny przez Charakterystykę Produktu Leczniczego.

Tabela 40. Dane użyte w analizie ilorazu kosztu i efektu.

Zmienna	Wartość w analizie podstawowej	Wartości testowane w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Wartości użyteczności dla aktywnego WZJG	0,59	A1: 0,48	Zakres zmienności wynikający ze odchylenia



		A2: 0,70	standardowego wartości zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie (aneks 7)
Wartości użyteczności dla odpowiedzi na leczenie	0,76	B1: 0,72 B2: 0,80	Zakres zmienności wynikający ze odchylenia standardowego wartości zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie (aneks 7)
Odsetek pacjentów (wciąż otrzymujących leczenie biologiczne), którzy przerywają leczenie po kolejnych kontrolach z powodu braku odpowiedzi na leczenie	8 tydzień: 45%; 21 tydzień: 27%; 34 tydzień: 44%; 47 tydzień: 52%;	C1: 52%; 37%; 46%; 59% (maksymalne); C2: 39%; 16%; 42%; 44% (minimalne);	Wartości wynikają z odpowiedzi ocenianej wg kryteriów Mayo w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT w tygodniach wynikających z zapisów programu lekowego. Obliczenia oraz szczegółowe wyjaśnienia przedstawiono w rozdziale 2.2.

Aneks 12. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	3.1.1	
	b) analizę wrażliwości,	3.1.2	
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	Aneks 1, Aneks 2, Aneks 3, Aneks 4	
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	a) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	2.6, 2.8, 3.1, 3.2	
	i. oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	2.6, 3.1	
	ii. oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	2.8, 3.2	
	b) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów.
	c) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 2b.	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów.
d) oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów.	
e) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.2, 2.6, 2.8, Aneks 9, Aneks 10, Aneks 11		

	f) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.1-2.8	
	g) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	Załączony do analizy.	
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	3.1, 3.2	
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	3.1,	
5	<p>[Redacted]</p> <p>a) [Redacted]</p> <p>b) [Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	
6	<p>Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.</p> <p>Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:</p> <p>a) 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,</p> <p>b) 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;</p> <p>c) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w</p>	<p>Nie dotyczy.</p> <p>Nie dotyczy.</p> <p>Nie dotyczy.</p>	<p>Analiza minimalizacji kosztów.</p> <p>Analiza minimalizacji kosztów.</p> <p>Analiza minimalizacji kosztów.</p>

	pkt. 14b?		tów.
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	Nie dotyczy	
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	Aneks 5, Aneks 6, Aneks 7, Aneks 8	
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	a) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	2.9, Aneks 11	
	b) uzasadnienie zakresów zmienności,	2.2-2.8	
10	c) oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	3.1.2, 3.2.2	
	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	a) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	2.4	
b) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	Nie dotyczy.	Program lekowy – brak współpłacenia.	
11	Czy oszacowania z pkt. 2a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	2.3	
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	Aneks 1 – 8;	
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	a) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo, Aneks 3, Aneks 4, Aneks 7,	



	Aneks 8	
b) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	

Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.....	10
Tabela 2. Odpowiedź kliniczna w 8 tygodniu leczenia – metaanaliza.	24
Tabela 3. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi klinicznej w 8 (6) tygodniu leczenia.....	25
Tabela 4. Utrzymanie odpowiedzi klinicznej w 21 tygodniu obserwacji.	26
Tabela 5. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w 21 tygodniu.....	26
Tabela 6. Utrzymanie odpowiedzi klinicznej w 34 tygodniu leczenia – metaanaliza.....	27
Tabela 7. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi klinicznej w 34 tygodniu.....	28
Tabela 8. Utrzymanie odpowiedzi klinicznej w 47 tygodniu leczenia – metaanaliza.....	29
Tabela 9. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi klinicznej w 34 tygodniu.....	30
Tabela 10. Zestawienie oszacowanych prawdopodobieństw pozostania w programie dla poszczególnych momentów kontroli (wartości względne).	30
Tabela 11. Koszt pojedynczych dawek/fiolek leków biologicznych stosowanych w WZJG.	33
Tabela 12. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.....	33
Tabela 13. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia.....	34
Tabela 14. Wartości współczynników wykorzystane w obliczaniu QALY (na bazie odsetka pacjentów z brakiem odpowiedzi).	35
Tabela 15. Koszty całkowite i inkrementalne terapii w horyzoncie jednorocznym – analiza podstawowa [REDACTED].....	38
Tabela 16. Koszty całkowite i inkrementalne terapii w horyzoncie jednorocznym – analiza podstawowa, [REDACTED].....	39
Tabela 17. Koszty całkowite i inkrementalne (zł) terapii lekami biologicznymi –analiza wrażliwości [REDACTED].....	40
Tabela 18. Koszty całkowite i inkrementalne (zł) terapii lekami biologicznymi –analiza wrażliwości (cena z RSS).....	41
Tabela 19. Progowa cena zbytu netto.....	42
Tabela 20. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – cena adalimumabu nieuwzględniająca RSS.....	42
Tabela 21. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – cena adalimumabu uwzględniająca RSS.	43
Tabela 22. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zestawienie kosztu i efektu.....	44
Tabela 23. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zestawienie ilorazu kosztu i efektu (CER).....	44
Tabela 24. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zestawienie kosztu i efektu, zmiana bezwzględna vs analiza podstawowa.	45
Tabela 25. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zestawienie ilorazu kosztu i efektu (CER), zmiana bezwzględna vs analiza podstawowa.	45
Tabela 26. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zestawienie kosztu i efektu, zmiana względna vs analiza podstawowa.....	46
Tabela 27. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zestawienie ilorazu kosztu i efektu (CER), zmiana względna vs analiza podstawowa.....	46
Tabela 28. Progowa cena zbytu netto.....	47

Tabela 29. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed), 23.03.2015.	52
Tabela 30. Publikacje włączone do opracowania.	54
Tabela 31. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.	55
Tabela 32. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 23.03.2015.	56
Tabela 33. Wartości użyteczności wykorzystane w analizie.	58
Tabela 34. Przegląd badań pod kątem użyteczności – prace włączone.	60
Tabela 35. Prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności.	63
Tabela 36. Średni wiek oraz rozkład płci wśród pacjentów w poszczególnych badaniach dotyczących fazy indukcyjnej.	64
Tabela 37. Waga pacjentów z WZJG.	65
Tabela 38. Wycena punktowa w zakresie programu lekowego Leczenie Choroby Leśniowskiego-Crohna (CHLC) (kod 03.0000.332.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2015 r.)	66
Tabela 39. Dane użyte w analizie minimalizacji kosztów.	67
Tabela 40. Dane użyte w analizie ilorazu kosztu i efektu.	67

Spis rysunków

Rysunek 1. Odpowiedź kliniczna w 8 (6) tygodniu leczenia – metaanaliza.	25
Rysunek 2. Utrzymanie odpowiedzi klinicznej w 21 tygodniu obserwacji.....	26
Rysunek 3. Utrzymanie odpowiedzi klinicznej w 34 tygodniu obserwacji – metaanaliza.	28
Rysunek 4. Utrzymanie odpowiedzi klinicznej w 47 tygodniu obserwacji – metaanaliza.	29



Piśmiennictwo

¹ Paulina Wójcik, Bogusława Szoka, Małgorzata Dobek, Tomasz Macioch, Maciej Niewada. Humira® (adalimumab) w terapii wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza efektywności klinicznej. Marzec 2015

² Leczenie Wrzodziejącego Zapalenia Jelita Grubego (ICD-10 K.51) – projekt programu lekowego wnioskodawcy.

³ Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-grudzień 2014)

<http://www.nfz.gov.pl/aktualnosc/aktualnosc-centrali/refundacja-styczen-grudzien-2014-r-,6644.html>

⁴ Załącznik nr 1 (1k) do zarządzenia Nr 14/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 marca 2015 roku. Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe).

⁵ Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 14/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 marca 2015 roku. Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych.