

Analiza Ekonomiczna Analiza wpływu na budżet płatnika

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Pfizer Polska sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 21 grudnia 2018 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	9
ANALIZA EKONOMICZNA	19
1 Cel analizy.....	20
2 Problem decyzyjny.....	20
2.1 Populacja	20
2.2 Oceniana interwencja	21
2.3 Komparatory	22
2.4 Efekty zdrowotne.....	24
2.4.1 Leczenie indukujące	25
2.4.2 Leczenie podtrzymujące	26
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Xeljanz i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	29
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	33
3.1 Metodyka.....	33
3.1.1 Cel	33
3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych	33
3.1.3 Źródła danych wtórnych.....	33
3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	34
3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	35
3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – agencja HTA.....	39
4 Metodyka analizy ekonomicznej	41
4.1 Strategia analityczna	41
4.2 Technika analityczna.....	42
4.3 Perspektywa analizy.....	43
4.4 Horyzont czasowy	43
4.5 Dyskontowanie	44
4.6 Parametry modelu (danej wejściowe do modelu)	44
4.6.1 Charakterystyka populacji docelowej.....	44
4.6.1.1 Masa ciała chorych	44

4.7	Analiza kosztów.....	47
4.7.1	Koszt jednostkowy.....	48
4.7.1.1	Tofacytynib	48
4.7.1.2	Inflixymab.....	49
4.7.1.3	Wedolizumab.....	51
4.7.2	Koszty związane z podaniem leków i monitorowaniem leczenia.....	52
4.7.2.1	Leki doustne: tofacytynib.....	52
4.7.2.2	Leki dożylnie: inflixymab, wedolizumab	53
4.7.3	Koszt diagnostyki w programie lekowym B.55	54
4.7.4	Schemat dawkowania.....	54
4.7.4.1	Tofacytynib	54
4.7.4.2	Inflixymab.....	56
4.7.4.3	Wedolizumab.....	58
4.7.5	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	59
5	Walidacja modelu.....	59
5.1	Walidacja wewnętrzna modelu.....	59
5.2	Walidacja konwergencji	60
5.3	Walidacja zewnętrzna.....	61
6	Zestawienie parametrów modelu.....	62
7	Wyniki analizy ekonomicznej.....	63
7.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.....	63
7.2	Wyniki analizy minimalizacji kosztów oraz analizy progowej	64
7.2.1	Tofacytynib vs inflixymab.....	64
7.2.2	Tofacytynib vs wedolizumab	67
7.3	Analiza wrażliwości	69
7.3.1	Wyniki analizy wrażliwości z RSS	72
7.3.2	Wyniki analizy wrażliwości bez RSS	76
8	Wartość parametrów CUR dla porównanych terapii.....	80
9	Dyskusja i ograniczenia analizy.....	82
10	Wnioski końcowe	86
	ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA	88
11	Cel analizy	89

12	Metodyka	90
12.1	Porównywane scenariusze	91
12.2	Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych	92
12.3	Perspektywa analizy	96
12.4	Horyzont czasowy.....	96
13	Populacja docelowa	97
13.1	Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej	97
13.2	Oszacowanie liczebności populacji docelowej.....	100
13.3	Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana	104
13.4	Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	109
13.5	Udziały w liczbie pacjentów leczonych w ramach programu lekowego leczenia WZJG.....	109
13.5.1	Scenariusz istniejący.....	109
13.5.2	Scenariusz nowy.....	110
14	Analiza kosztów.....	111
14.1	Podsumowanie analizy kosztów	112
15	Podsumowanie danych wejściowych modelu	114
16	Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia.....	116
17	Wyniki analizy wpływu na budżet	117
17.1	Wariant podstawowy.....	117
17.1.1	Z uwzględnieniem RSS.....	117
17.1.1	Bez uwzględnienia RSS.....	119
17.2	Analiza wrażliwości	121
17.2.1	Z uwzględnieniem RSS.....	126
17.2.2	Bez uwzględnienia RSS.....	130
18	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	134
19	Aspekty etyczne i społeczne.....	135
20	Dyskusja i ograniczenia	136
21	Wnioski końcowe	139
	ANALIZA RACJONALIZACYJNA	141

22	Cel analizy	142
23	Metodyka	142
24	Dodatkowe wydatki płatnika publicznego – zestawienie wyników BIA.....	142
25	Proponowane rozwiązanie: [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED])	143
26	Bilans wydatków płatnika.....	145
27	Wnioski końcowe	146
28	Załączniki.....	147
28.1	Wyniki porównania pośredniego TOF vs komparatory.....	147
28.2	Wykaz preparatów refundowanych w ramach programu lekowego B.55 (MZ 31/10/2018). ..	150
28.3	Dane NFZ DGL 2018.....	151
28.4	Użyteczności stanów zdrowia.....	152
28.5	Analiza wrażliwości – charakterystyka testowanych parametrów.....	153
28.5.1	Masa ciała chorych na WZJG.....	153
28.5.2	Analiza kosztów.....	153
28.5.2.1	Cena leku Xeljanz	154
28.5.2.2	Cena komparatorów	154
28.5.2.3	Schemat dawkowania TOF	155
28.5.2.4	Schemat dawkowania VDZ.....	157
28.5.2.5	Schemat dawkowania IFX.....	159
28.5.2.6	Przedwczesne zakończenie leczenia TOF, IFX, VDZ	160
28.5.3	Liczebność populacji docelowej	163
28.5.4	Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów w scenariuszu nowym	165
28.6	Wyniki badania ankietowego.....	166
28.7	Wzór badania ankietowego	170
	Wkład autorów w opracowanie raportu	173
	Spis Tabel	174
	Spis Wykresów	178
	Piśmiennictwo.....	179

Wykaz skrótów

ADA	Adalimumab
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AKL	Analiza Kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
B.55	Program lekowy „B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” zgodny z MZ 31/10/2018
B.55 + TOF	Program lekowy „B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” do którego zostanie dopisany tofacytynib, treść programu dostarczona przez Wnioskodawcę.
BIA	Analiza wpływu na budżet płatnika (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CrI	Przedział wiarygodności
CUR	Iloraz kosztów i efektów (z ang. <i>Cost Utility Ratio</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	<i>EuroQoL 5 – Dimension Questionnaire</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>

PBO	Placebo
PL	Program lekowy
PPP	Perspektywa Płatnika Publicznego
PPP+P	Perspektywa Płatnika Publicznego i Pacjenta
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
WZIG	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (z ang. <i>Ulcerative Colitis</i>)

Streszczenie

Analiza ekonomiczna

Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena efektywności kosztów stosowania kosztów tofacytynibu (Xeljanz) w leczeniu chorych w wieku od 18 roku życia, z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

- z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, (ocena >6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż.), lub
- nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub
- mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną,

w ramach programu lekowego finansowanego ze środków publicznych w Polsce.

Zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*) niniejsza analiza ekonomiczna jest załącznikiem wchodzącym w skład uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xeljanz w następujących prezentacjach:

- Xeljanz, 56 tabletek powlekanych, 5 mg (EAN: 5907636977100);

- Xeljanz, 56 tabletek powlekanych, 10 mg (EAN: 5415062342800).

Metodyka

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Xeljanz (tofacytynib) będący silnym, selektywnym inhibitorem kinaz Janusowanych (JAK). Substancja czynna tofacytynib jest przykładem celowanej cząsteczki syntetycznej, nie stanowi, więc leku biologicznego w ścisłym tego słowa znaczeniu. Może to skutkować mniejszą immunogennością substancji czynnej w porównaniu z lekami biologicznymi. Ponadto tofacytynib wykazuje porównywalną siłę działania oraz wysoką selektywność, co, czyni go podobnym do innych leków biologicznych, pomimo innego mechanizmu działania.

Analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie analizy klinicznej (przegląd systematyczny dowodów naukowych), w której oceniono skuteczność i bezpieczeństwo interwencji oraz technologii alternatywnych. Komparatory wybrano w oparciu o aktualną polską praktykę leczenia oraz badania kliniczne włączone do analizy klinicznej. Za najbardziej właściwy komparator dla produktu leczniczego Xeljanz przyjęto leki objęte finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.55 (*MZ 31/10/2018*):

- infliksymab (IFX, Flixabi, Inflectra, Remisma);
- wedolizumab (VDZ, Entyvio).

Na podstawie wykonanej analizy klinicznej można stwierdzić, że tofacytynib charakteryzuje się podobną i nie mniejszą skutecznością od leków aktualnie refundowanych w ramach programu lekowego leczenia ciężkiej postaci WZJG – infliksymabu i wedolizumabu.

W związku z czym, na podstawie wniosków analizy klinicznej przyjęto, że porównywane produkty lecznicze nie różnią się pod względem skuteczności leczenia, wobec czego do wykonania analizy ekonomicznej wybrano technikę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *cost-minimization analysis*).

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), przy czym pacjent (świadczeniobiorca) nie partycypuje w tych kosztach. Oszacowania przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego (PPP) są zatem równe oszacowaniom z perspektywy wspólnej płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne i świadczeniobiorcy (PPP+P).

Propozycja Wnioskodawcy zakłada umieszczenie produktu leczniczego:

- Xeljanz (tofacytynib, 56 tabl. × 5 mg),
- Xeljanz (tofacytynib, 56 tabl. × 10 mg),

w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach programu lekowego „B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

Koszt infliksymabu równy 1 004,45 zł za fiolkę oraz koszt 1 fiolki wedolizumabu wynoszący 3 324,99 zł/fiolkę oszacowano na podstawie danych sprzedażowych NFZ DGL 2018.

Koszty związane z podaniem oraz monitorowaniem leczenia TOF, IFX i VDZ w ramach programu lekowego oszacowano w oparciu o aktualne Zarządzenia Prezesa NFZ (NFZ 124/2018).

Schematy dawkowania TOF, IFX oraz VDZ zostały przyjęte zgodnie z dawkowaniem wskazanym w programie lekowym leczenia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz w charakterystykach produktów leczniczych.

Dla kluczowych parametrów modelu takich jak masa ciała chorych, zużycie UFX, VDZ i TOF, oraz parametry kosztowe przeprowadzono analizę wrażliwości.

Niniejszą analizę przeprowadzono zgodnie z zasadami przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;
- Wytocznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016).

Wyniki

Z uwzględnieniem RSS

TOF vs IFX

[Redacted text block]

TOF vs VDZ

[Redacted text block]

Bez uwzględniania RSS

TOF vs IFX

[Redacted text block]

TOF vs VDZ

[Redacted text block]

Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości – wskazały na stabilność wniosków z analizy ekonomicznej.

Wnioski końcowe

W przypadku refundacji lek Xeljanz będzie stanowił jedyną opcję terapeutyczną w programie leczenia chorych na WZJG możliwą do zastosowania w postaci doustnej.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] szereg korzyści dla pacjenta. Podanie doustne zamiast podania dożylnego związane jest z brakiem występowania reakcji w miejscu podania. Ważnym aspektem jest również prostsza procedura podania, co jest równoznaczne z tym, że chory samodzielnie przyjmuje lek w warunkach domowych, podczas gdy podanie dożylne zawsze wymaga hospitalizacji. Poza tym forma doustna leku stanowi odpowiedź na potrzeby terapeutyczne pacjentów, którzy mają obawy przed częstymi i bolesnymi wkłuciami (APD Xeljanz 2018).

Analiza wpływu na budżet płatnika

Cel

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji w leczeniu chorych w wieku od 18 roku życia z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

- z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, (ocena >6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥18 r.ż.), lub
- nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub
- mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną,

w ramach programu lekowego finansowanego ze środków publicznych w Polsce.

Metodyka

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Pfizer w związku z planowanym złożeniem do Ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib), w następujących prezentacjach:

- Xeljanz, 56 tabletek powlekanych, 5 mg (EAN: 5907636977100);
- Xeljanz, 56 tabletek powlekanych, 10 mg (EAN: 5415062342800).

Jako komparatory dla produktu leczniczego Xeljanz przyjęto leki objęte finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.55 (MZ 31/10/2018):

- infliksymab (IFX, Flixabi, Inflectra, Remisma);
- wedolizumab (VDZ, Entyvio).

W analizie oszacowano wpływ na budżet płatnika publicznego finansowania wnioskowanej technologii poprzez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- istniejącym, który stanowi przedłużenie (na lata 2020-2021 horyzontu czasowego) stanu aktualnego, w którym obecnie refundowane technologie medyczne pozostaną refundowane, natomiast produkt leczniczy Xeljanz w dalszym ciągu nie będzie finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym,
- oraz nowym, w którym Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xeljanz w leczeniu chorych na WZJG (prognozowane objęcie refundacją: styczeń 2020 r.). Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Xeljanz we wnioskowanym wskazaniu spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych wynikające z zastąpienia technologii opcjonalnych (tj. IFX, VDZ) aktualnie stosowanych w danym wskazaniu przez terapię TOF.

Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, w analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika w horyzoncie dwóch lat kalendarzowych 2020-2021 przy założeniu, że prawdopodobną datą wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii jest styczeń 2020 roku.

Koszty uwzględnione w niniejszej analizie są kosztami płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (NFZ), przy czym pacjent (świadczeniobiorca) nie partycypuje w tych kosztach. Oszacowania przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego (PPP) są zatem równe oszacowaniom z perspektywy wspólnej płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne i świadczeniobiorcy (PPP+P).

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym dla leku Xeljanz populację docelową stanowią chorzy w wieku od 18 roku życia z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane. Należy zauważyć, że wybór populacji docelowej został dopasowany do systemu refundacyjnego w Polsce tj. kryteriów stosowanych w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego, dlatego wskazanie jest bardziej szczegółowo zdefiniowane od wskazania określonego w ChPL.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie rzeczywistych danych dotyczących liczby chorych na WZJG w Polsce oraz populacji chorych na WZJG leczonych w ramach aktualnie realizowanego programu leczenia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. [REDACTED]

[REDACTED]

W związku z powyższym, jako punkt wyjścia dla oszacowania liczebności populacji docelowej przyjęto liczbę pacjentów leczonych w 2017 roku (401 pacjentów). [REDACTED]

[REDACTED]

Propozycja Wnioskodawcy zakłada refundację produktu leczniczego Xeljanz w ramach programu lekowego „B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszt infliksymabu równy 1 004,45 zł za fiolkę oraz koszt 1 fiołki wedolizumabu wynoszący 3 324,99 zł/fiołkę oszacowano na podstawie danych sprzedażowych NFZ DGL 2018.

Koszty związane z podaniem oraz monitorowaniem leczenia TOF, IFX i VDZ w ramach programu lekowego oszacowano w oparciu o aktualne Zarządzenia Prezesa NFZ (NFZ 124/2018).

Schematy dawkowania TOF, IFX oraz VDZ zostały przyjęte zgodnie z dawkowaniem wskazanym w programie lekowym leczenia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz w charakterystykach produktów leczniczych.

Udziały poszczególnych terapii w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym zostały ustalone w oparciu o wyniki badania ankietowego – oszacowano średnie ważone udziały poszczególnych leków wskazane przez ekspertów klinicznych, jako waga posłużyła liczba chorych z WZJG leczonych przez eksperta wypełniającego ankietę w ramach programu lekowego w ostatnim roku.

[REDACTED]

[REDACTED]

Dla kluczowych parametrów modelu takich jak: cena jednostkowa tofacytynibu, udziały terapii, masa ciała chorych, liczebność populacji docelowej, zużycie IFX, VDZ i TOF oraz koszty jednostkowe IFX przeprowadzono analizę wrażliwości.

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012). Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2010.

Wyniki

Liczebność populacji docelowej

Według oszacowań własnych roczna liczba pacjentów (rocznych pacjento-terapii) z WZJG

w ramach programu lekowego kształtuje się na następującym poziomie:

[Redacted]

Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Analiza podstawowa bez uwzględniania RSS

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Analiza wrażliwości (z RSS/bez RSS)

Wariant minimalny

Najniższe wydatki inkrementalne odnotowano w wariancie IX analizy wrażliwości, w którym przyjęto udziały leków w scenariuszu nowym oraz w scenariuszu aktualnym, zgodnie z prognozą wskazaną przez eksperta klinicznego (Ekspert 1).

[Redacted]

W tym wariancie w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Xeljanz we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą:

[REDACTED]

Wariant maksymalny

Najwyższe wydatki inkrementalne odnotowano w wariantcie XI analizy wrażliwości, w którym przyjęto udziały leków w scenariuszu nowym oraz w scenariuszu aktualnym, zgodnie z prognozą wskazaną przez eksperta klinicznego.

[REDACTED]

W tym wariantcie w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Xeljanz we wnioskowanym wskazaniu dodatkowe wydatki inkrementalne podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno:

[REDACTED]

Wnioski końcowe

Propozycja wnioskodawcy zakłada refundację substancji czynnej tofacytynib w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w ramach programu lekowego finansowanego ze środków publicznych w Polsce.

W scenariuszu nowym lek Xeljanz zostanie dopisany do już istniejącego programu lekowego: „B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

W wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka z perspektywy płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Xeljanz w ramach programu lekowego B.55, wydatki

[REDACTED]

Na podstawie wyników analizy porównawczej można wnioskować o zbliżonej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie oraz równoważności terapeutycznej produktu leczniczego Xeljanz w odniesieniu do komparatorów (IFX, VDZ).

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

Istotną potrzebą pacjentów jest możliwość otrzymywania skutecznego leczenia w wygodnej formie tabletek powlekanych, które chore samodzielnie mógłby przyjmować w warunkach domowych. Pozwoli to uniknąć częstych wizyt w placówkach medycznych, co wpłynęłoby pozytywnie na jakość życia chorych.

Analiza racjonalizacyjna

Cel

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia decyzji finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xeljanz w ramach wskazania refundacyjnego, obejmującego leczenie pacjentów wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Metodyka

Prognozowany wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wynosi:

[REDACTED]

i jest to kwota, jaką w analizowanym okresie należy wygospodarować w systemie ochrony zdrowia, aby pokryć wydatki związane z refundacją leku Xeljanz we wnioskowanym wskazaniu nie powodując przy tym konieczności zwiększenia obciążeń budżetu płatnika publicznego.

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski końcowe

Przeprowadzona w ramach niniejszego opracowania analiza racjonalizacyjna wykazała, że proponowane rozwiązania pozwolą na uwolnienie środków publicznych w wysokości co najmniej równoważącej wzrost kosztów wynikający z analizy wpływu na budżet dla produktu Xeljanz.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny efektywności kosztowej terapii tofacytynibem (Xeljanz) w leczeniu chorych w wieku od 18 roku życia z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

- z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, (ocena >6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż.), lub
- nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub
- mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną

w ramach programu lekowego finansowanego ze środków publicznych w Polsce.

Propozycja wnioskodawcy zakłada, że lek Xeljanz zostanie dopisany do już istniejącego programu lekowego: „B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” (dla uproszczenia opisu analizy, w treści dokumentu mając na myśli wyżej wymieniony program lekowy postuluje się skrót „B.55”, natomiast pisząc o programie lekowym zawierającym terapię tofacytynibem będzie używany skrót „B.55 + TOF”) (MZ 31/10/2018).

Zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*) niniejsza analiza ekonomiczna jest załącznikiem wchodzącym w skład uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib), w następujących prezentacjach:

- Xeljanz, 56 tabletek powlekanych, 5 mg (EAN: 5907636977100);
- Xeljanz, 56 tabletek powlekanych, 10 mg (EAN: 5415062342800).

Analiza została wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego firmy Pfizer polska sp. z o.o.

2 Problem decyzyjny

2.1 Populacja

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym tofacytynib jest wskazany w leczeniu czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów

z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego (*ChPL Xeljanz 2018*).

Zapisy w proponowanym programie lekowym uszczegółwiają kwestię ciężkości choroby oraz kryteria braku wcześniejszej odpowiedzi na leczenie. Zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego populację docelową dla produktu leczniczego Xeljanz stanowią będą w wieku od 18 roku życia z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

- z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, (ocena >6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż.) lub
- nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub
- mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną.

Należy zauważyć, że wybór populacji docelowej został dopasowany do systemu refundacyjnego w Polsce tj. kryteriów stosowanych w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego, dlatego wskazanie jest bardziej szczegółowo zdefiniowane od wskazania określonego w ChPL.

2.2 Oceniana interwencja

W analizie ekonomicznej oceniono efektywność kosztową stosowania tofacytynibu (TOF, produkt leczniczy Xeljanz) w przedmiotowej populacji.

Tabela 1 przedstawia zestawienie podstawowych informacji o tofacytynibie (droga podania, dawkowanie, DDD). Szczegółowy opis wnioskowanej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Xeljanz 2018*). Wnioskowane warunki finansowania przedstawiono w niniejszej analizie w rozdziale 0

Tabela 1. Zestawienie podstawowych informacji o tofacytynibie (*ChPL Xeljanz 2018, WHO 2018*)

Substancja	Nazwa handlowa	Producent / podmiot odpowiedzialny	Droga podania	Dawkowanie	DDD wg WHO
tofacytynib	Xeljanz	Pfizer	Doustna (tabletki)	Leczenie indukujące: 10 mg × 2 razy na dzień / Leczenie podtrzymujące: 5 mg × 2 razy na dzień	10 mg

Tofacytynib jest silnym selektywnym inhibitorem z rodziny JAK. W testach enzymatycznych tofacytynib hamuje aktywność kinaz JAK1, JAK2, JAK3 i w mniejszym stopniu TyK2. Tofacytynib wykazuje jednak wysoki stopień selektywności wobec innych kinaz w genomie ludzkim. W komórkach ludzkich tofacytynib preferencyjnie hamuje sygnalizację heterodimerskich receptorów cytokin, z którymi łączą się kinazy

JAK3 i (lub) JAK1, charakteryzujące się selektywnością funkcjonalną większą od receptorów cytokin, które przesyłają sygnały poprzez pary kinaz JAK2. Hamowanie kinaz JAK1 i JAK3 przez tofacytynib osłabia sygnalizację interleukinową (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) oraz interferonową typu I i typu II, co skutkuje modulacją odpowiedzi immunologicznej i zapalnej. Lek Xeljanz został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu 22 marca 2017 roku (*ChPL Xeljanz 2018*). Xeljanz (tofacytynib) został zarejestrowany w USA od 30 maja 2018 roku w terapii WZJG, a w Unii Europejskiej od 26 lipca 2018 roku (*FDA 2018, EMA 2018*).

2.3 Komparatory

W zakresie doboru komparatorów analiza ekonomiczna jest spójna z analizą problemu decyzyjnego (*APD Xeljanz 2018*) i analizą kliniczną (*AKL Xeljanz 2018*).

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku (*MZ 02/04/2012*).

Podobnie wytyczne HTA definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię (*AOTMiT 2016*).

Populację docelową dla produktu leczniczego stanowią będą chorzy w wieku od 18 roku życia z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane (tj. z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, (ocena >6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥18 r.ż.) lub nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną).

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że wśród chorych na umiarkowane/ciężkie WZJG, u których nie uzyskano lub utracono odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub leczenie to nie było tolerowane stosuje się leczenie biologiczne anty-TNFα (*Bressler 2015, Peyrin-Biroulet 2016*) np. infliksymab (*ECCO 2017, Teixeira 2015, Gommollón 2013*) czy adalimumab (*NICE 2018, Gommollón 2013*), wedolizumab (*Eder 2013, Łodyga 2015, NICE 2018, Peyrin-Biroulet 2016*) lub golimumab (*Eder 2013, Łodyga 2015*).

Z kolei w populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii anty-TNF α rekomendowane jest stosowanie wedolizumabu (*ECCO 2017, Peyrin-Biroulet 2016*).

Obecnie w Polsce dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego mogą być objęci leczeniem w programie lekowym B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, w ramach którego finansowana jest terapia infliksymabem oraz wedolizumabem u pacjentów chorych na ciężką postać WZJG, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

- z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną (ocena > 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż.) lub
- nietolerujących leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną lub
- mających przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną (*MZ 31/10/2018*).

W proponowanym programie lekowym zapisy dotyczące kryteriów definicji populacji docelowej są zgodne z obecnymi kryteriami refundacyjnymi dla leków biologicznych stosowanych w leczeniu ciężkiej postaci WZJG. Z uwagi na powyższe komparatorami dla tofacytynibu będą refundowane i rekomendowane interwencje, możliwe do zastosowania we wnioskowanej populacji tj. infliksymab oraz wedolizumab. Dodatkowo w ramach analizy klinicznej w grupie komparatorów uwzględniono także placebo co umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego oraz poszerzyło ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Podsumowując, z uwagi na powyższe komparatorami dla tofacytynibu będą refundowane i rekomendowane interwencje, możliwe do zastosowania we wnioskowanej populacji tj.:

- infliksymab (IFX, produkty lecznicze dostępne w ramach programu lekowego B.55: Flixabi, Inflectra, Remisma);
- wedolizumab (VDZ, produkty lecznicze dostępne w ramach programu lekowego B.55: Entyvio).

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie podstawowych informacji o komparatorach.

Tabela 2. Zestawienie podstawowych informacji o infliksymabie i wedolizumabie (*ChPL Inflectra, ChPL Remicade, ChPL Remisma, ChPL Entyvio, WHO 2018*)

Substancja	Nazwa handlowa	Producent / podmiot odpowiedzialny	Droga podania	Dawkowanie	DDD wg WHO
infliksymab	Inflectra	Pfizer	Wlew dożylny	5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwsze-	3,75 mg
	Remicade	Janssen Biologics B.V.			

Substancja	Nazwa handlowa	Producent / podmiot odpowiedzialny	Droga podania	Dawkowanie	DDD wg WHO
	Remsima	Celltrion Healthcare Hungary Kft.		go podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni.	
wedolizumab	Entyvio	Takeda	Wlew dożylny	Zalecany schemat dawkowania obejmuje 300 mg produktu Entyvio podawane we wlewie dożylnym w Tygodniu 0, Tygodniu 2, i Tygodniu 6, a następnie co 8 tygodni.	5,4 mg

Dobór komparatorów dla leku Xeljanz został omówiony szczegółowo w analizie problemu decyzyjnego (APD Xeljanz 2018).

2.4 Efekty zdrowotne

W analizie efektywności klinicznej podjęto próbę porównania TOF z IFX oraz VDZ pod względem skuteczności i bezpieczeństwa w kontekście rozważanego wskazania. W celu identyfikacji badań klinicznych, które pozwoliłyby na ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeljanz we wnioskowanej populacji, oraz porównania z IFX i VDZ, przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w dużych bazach danych medycznych (Embase, Pubmed oraz Cochrane), wykorzystując strategię wyszukiwania pozwalającą na identyfikację prób klinicznych bez względu na metodykę, w zakładanej populacji, oceniających TOF, IFX oraz VDZ.

Ostatecznie, w ramach analizy efektywności klinicznej w porównaniu pośrednim uwzględniono 9 badań RCT oceniających leki biologiczne z placebo u chorych na WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego:

- 4 porównujące tofacytynib z placebo: *Sandborn 2012, OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, OCTAVE Sustain*;
- 1 porównujące wedolizumab z placebo: *GEMINI I*;
- 4 porównujące infliksymab z placebo: *ACT 1, ACT 2, Kobayashi 2016, Jiang 2015*.

Leczenie tofacytynibem mogło być prowadzone w ramach terapii indukującej, obejmującej pierwsze tygodnie leczenia, oraz terapii podtrzymującej – prowadzonej wśród chorych uzyskujących odpowiedź na terapię indukującą. Celem niniejszego raportu była ocena efektywności tofacytynibu stosowanego zarówno w terapii indukującej, jak również podtrzymującej, jednak sposób oceny terapii podtrzymującej różnił się w analizowanych próbach. W części badań (w tym w próbie *OCTAVE Sustain* prezentującej wyniki dla tofacytynibu) pacjenci po zakończeniu fazy indukującej byli ponownie randomizowani do grup leczenia w ramach terapii podtrzymującej, natomiast w części badań chorzy kontynuowali w fazie podtrzymującej

leczenie stosowane w fazie indukującej, bez ponownej randomizacji. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim za główny uznano więc wynik porównania, w którym uwzględniono spójne badania – próby z ponowną randomizacją w fazie terapii podtrzymującej. W ramach analizy wrażliwości wykonano również porównania, gdzie uwzględniono wszystkie dostępne badania, bez względu na status randomizacji po fazie indukującej.

Na podstawie wyników porównania pośredniego można wnioskować, że TOF jest równie efektywnym lekiem w leczeniu chorych na WZJG jak IFX i VDZ – główne porównanie pośrednie nie przyniosło znamienych statystycznie różnic w skuteczności leczenia TOF, IFX i VDZ (*AKL Xeljanz 2018*). Ponieważ istnieją wiarygodne dowody potwierdzające, że wyniki zdrowotne porównywanych interwencji są równe, została wykonana analiza minimalizacji kosztów.

Podsumowanie wyników porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej przedstawiono w rozdziałach 2.4.1, 0 oraz 28.1.

2.4.1 Leczenie indukujące

Odpowiedź kliniczna

Porównanie tofacytynibu 10 mg zarówno z infliksymabem, jak również z wedolizumabem nie przyniosło znamienych statystycznie różnic, wskazując na podobną efektywność tych leków, odpowiednio OR = 0,82 (95% CrI: 0,54; 1,25) oraz OR = 1,13 (95% CrI: 0,66; 1,94). Przeprowadzone analizy wrażliwości dały zgodne wyniki i nie zmieniały wnioskowania płynącego z analizy głównej, nie stwierdzono również istotnych różnic w analizach w podgrupie chorych wyróżnionych ze względu na wcześniejsze leczenie anty-TNF, w tym wśród chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii anty-TNF: OR = 1,34 (95% CrI: 0,55; 3,22).

Remisja kliniczna

Szansa uzyskania remisji klinicznej była zbliżona podczas terapii tofacytynibem w dawce 10 mg oraz terapii infliksymabem: OR = 1,01 (95% CrI: 0,53; 1,99), a także pomiędzy tofacytynibem 10 mg a wedolizumabem, OR = 1,11 (95% CrI: 0,41; 2,86). Analizy wrażliwości również wskazywały na podobny efekt każdego z

tych leków. Wśród chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia anty-TNF również nie wykazano istotnych różnic pomiędzy tofacytynibem 10 mg a wedolizumabem: OR = 3,72 (95% CrI: 0,33; 42,95).

Wygojenie błony śluzowej

Skuteczność tofacytynibu 10 mg w przyśpieszaniu procesu gojenia błony śluzowej była zbliżona do tej obserwowanej dla infliksymabu, OR = 0,89 (95% CrI: 0,54; 1,47), oraz wedolizumabu, OR = 1,30 (95% CrI: 0,71; 2,39) – w obu przypadkach obserwowane wyniki porównań nie osiągnęły progu znamienności statystycznej. Podobna efektywność tofacytynibu oraz komparatorów została potwierdzona w analizach wrażliwości oraz w analizie w podgrupie chorych wyróżnionych względem wcześniejszej terapii anty-TNF – w szczególności, nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic między tofacytynibem w dawce 10 mg a wedolizumabem u chorych nie odpowiadających na wcześniejsze leczenie anty-TNF – OR = 2,53 (95% CrI: 0,86; 7,70).

2.4.2 Leczenie podtrzymujące

Odpowiedź kliniczna

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic między grupą tofacytynibu podawanego w dawce 5 mg, a infliksymabem: OR = 1,55 (95% CrI: 0,90; 2,66), odnotowano istotny wynik w porównaniu tofacytynibu 10 mg z infliksymabem – tofacytynib ponad dwukrotnie zwiększał szansę uzyskania odpowiedzi klinicznej, OR = 2,37 (95% CrI: 1,37; 4,10). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 5 (95% CrI: 4; 13). Należy jednak mieć na uwadze, że dla tego porównania dostępne dane pozwalały jedynie na analizę w obrębie badań bez względu na ponowną randomizację, co może ograniczać jego wiarygodność (po stronie tofacytynibu zastosowano ponowną randomizację, w pozostałych badaniach – nie). W przeprowadzonej analizie wrażliwości uzyskano analogiczne wyniki, które potwierdziły wnioskowanie głównej analizy.

Trwała odpowiedź kliniczna

W ramach analizy opartej na badaniach z ponowną randomizacją, tofacytynib w dawce 5 mg podobnie wpływał na szansę uzyskania trwałej odpowiedzi klinicznej, co wedolizumab podawany co 4 tygodnie, OR

= 1,16 (95% CrI: 0,58; 2,35), oraz wedolizumab podawany co 8 tygodni, OR = 0,97 (95% CrI: 0,47; 1,96). Również wyniki porównania z tymi komparatorami dla tofacytynibu 10 mg wskazywały na brak różnic – analogiczne ilorazy szans wyniosły 1,78 (95% CrI: 0,88; 3,59) oraz 1,48 (95% CrI: 0,72; 3,01). W dodatkowej analizie uwzględniającej większą liczbę badań (włączenie prób bez względu na status re-randomizacji) uzyskano podobne wyniki w porównaniu z wedolizumabem, potwierdzono więc obserwacje głównej analizy. Dodatkowo, w wariancie tym możliwe było porównanie tofacytynibu z infliksymabem – nie stwierdzono znamienych różnic w porównaniu tofacytynibu 5 mg z tym lekiem, natomiast porównanie tofacytynibu w dawce 10 mg z infliksymabem wskazywało na ponad 2-krotnie większą szansę uzyskania trwałej odpowiedzi klinicznej: OR = 2,10 (95% CrI: 1,19; 3,72), NNT = 6 (95% CrI: 4; 24), należy jednak pamiętać o ograniczeniu tego porównania, wynikającym z uwzględnienia badań bez ponownej randomizacji w ocenie.

Remisja kliniczna

W głównej analizie uwzględniającej jedynie próby z ponowną randomizacją nie stwierdzono znamienych różnic między tofacytynibem w obu rozpatrywanych dawkach, a wedolizumabem. Iloraz szansy uzyskania remisji klinicznej dla porównania TOF 5 z VDZ E4W wyniósł 0,98 (95% CrI: 0,44; 2,18), natomiast dla porównania z VDZ E8W 1,11 (95% CrI: 0,50; 2,47). Analogiczne wyniki dla tofacytynibu w dawce 10 mg wyniosły odpowiednio 1,31 (95% CrI: 0,59; 2,92) oraz 1,48 (95% CrI: 0,66; 3,30). Wyniki te potwierdzono w ramach analizy wrażliwości, uwzględniającej ocenę lokalnej komisji oraz prowadzonej w obrębie wszystkich badań (bez względu na ponowną randomizację). W ramach tej drugiej oceny przeprowadzono również porównanie z infliksymabem – wykazano w nim istotną różnicę dla porównania tofacytynibu w dawce 10 mg z tym lekiem, wskazującą na większą szansę uzyskania remisji klinicznej u chorych leczonych tofacytynibem: OR = 2,36 (95% CrI: 1,26; 4,53), NNT = 5 (95% CrI: 3; 20), jednak należy mieć na uwadze ograniczenie tej analizy (uwzględnienie badań bez względu na ponowną randomizację).

Trwała remisja kliniczna

W obrębie badań z ponowną randomizacją, porównanie tofacytynibu z wedolizumabem wskazywało na podobną efektywność obu leków (brak istotnych statystycznie różnic), bez względu na zastosowaną dawkę tofacytynibu oraz schematu podawania wedolizumabu. Iloraz szansy uzyskania trwałej remisji w porównaniu tofacytynibu 5 mg z wedolizumabem podawanym co 4 tygodnie wyniósł 1,66 (95% CrI:

0,58; 4,72) natomiast w porównaniu z wedolizumabem podawanym co 8 tygodni – 2,04 (95% CrI: 0,71; 5,86). Analogiczne wyniki dla porównań tofacytynibu 10 mg z wedolizumabem podawanym co 4 i 8 tygodni wyniosły odpowiednio 2,03 (95% CrI: 0,72; 5,75) oraz 2,49 (95% CrI: 0,87; 7,19). Podobne wyniki odnotowano przy wykorzystaniu wszystkich dostępnych badań – dodatkowo, możliwe było wtedy porównanie tofacytynibu z infliksymabem, które również wskazywało na podobną efektywność obu tych leków: OR = 1,22 (95% CrI: 0,45; 3,42) dla porównania TOF 5 z IFX, oraz OR = 1,49 (95% CrI: 0,55; 4,17) dla porównania TOF 10 z IFX.

Remisja kliniczna bez GKS

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w szansie pojawienia się remisji klinicznej bez konieczności stosowania GKS pomiędzy tofacytynibem w dawce 5 mg, a wedolizumabem podawanym co 4 tygodnie, OR = 0,61 (95% CrI: 0,20; 1,89), oraz wedolizumabem podawanym co 8 tygodni, OR = 1,11 (95% CrI: 0,35; 3,54). Analogicznie, nie stwierdzono istotnych różnic porównując tofacytynib w dawce 10 mg z wedolizumabem, odpowiednio OR = 0,61 (95% CrI: 0,19; 1,90) oraz OR = 1,10 (95% CrI: 0,35; 3,56). W analizie wrażliwości uwzględniającej badania bez względu na ponowną randomizację potwierdzono te obserwacje, ponadto nie stwierdzono istotnego wyniku w porównaniu tofacytynibu z infliksymabem..

Wygojenie błony śluzowej

W ocenie obejmującej badania z powtórzną randomizacją, porównanie tofacytynibu w dawce 5 mg z wedolizumabem podawanym co 4 tygodnie, lub co 8 tygodni, nie przyniosło znamiennych statystycznie wyników – szansa wygojenia się błony śluzowej w przypadku obu tych porównań nie osiągnęła znamienności statystycznej, odpowiednio OR = 0,77 (95% CrI: 0,36; 1,64) oraz OR = 0,92 (95% CrI: 0,43; 1,95). Podobne wyniki uzyskano w przypadku tofacytynibu podawanego w dawce 10 mg – różnice wobec wedolizumabu nie były istotne, zarówno podawanego co 4 tygodnie, OR = 1,08 (95% CrI: 0,51; 2,31), jak również podawanego co 8 tygodni, OR = 1,29 (95% CrI: 0,60; 2,75). Wyniki te zostały potwierdzone w analizach wrażliwości – w analizie uwzględniającej lokalną ocenę wygojenia błony śluzowej, oraz analizie uwzględniającej wszystkie badania, bez względu na ponowną randomizację. W ramach tej analizy możliwe było również porównanie tofacytynibu z infliksymabem – wykazano znamienne szansę uzyskania wygojenia błony śluzowej dla tofacytynibu 10 mg: OR = 2,27 (95% CrI: 1,26; 4,12), NNT = 6 (95% CrI: 3; 18). Wia-

rygodność wyniku może być jednak ograniczona z uwagi na uwzględnienie w analizie badań bez względu na ponowną randomizację w fazie leczenia podtrzymującego.

2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Xeljanz i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Obecnie leczenie preparatem Xeljanz nie stanowi świadczenia gwarantowanego finansowanego ze środków publicznych we wskazaniu obejmującym terapię chorych na WZJG.

Propozycja Wnioskodawcy zakłada umieszczenie produktu leczniczego:

- Xeljanz (tofacytynib, 56 tabletek powlekanych × 5 mg);
- Xeljanz (tofacytynib, 56 tabletek powlekanych × 10 mg);

w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach programu lekowego „B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 3. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Xeljanz.

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

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

Tabela 4. Wnioskowana cena leku Xeljanz (tofacytynib).

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

3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

3.1 Metodyka

3.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie i analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

3.1.3 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 11 grudnia 2018 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej *Embase, Pubmed, Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Xeljanz w leczeniu WZJG - Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	'economic review' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization' OR 'cost-minimisation' OR 'cost utility' OR 'cma' OR 'cea' OR 'cua' OR 'economic' OR 'cost' OR 'costs' OR 'economic evaluation'	1 281 699
#2	'inflammatory bowel disease' OR 'ulcerative colitis'	118 963
#3	'tofacitinib' OR 'xeljanz' OR 'jakvinus' OR 'cp-690550'	3 192
#4	#1 AND #2 AND #3	28

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
Data przeszukania: 11 grudnia 2018 r.		

Tabela 7. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Xeljanz w leczeniu WZJG - Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimisation" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	772 109
#2	"ulcerative colitis" OR "inflammatory bowel disease"	67 806
#3	"Tofacitinib" OR "Xeljanz" OR "Jakvinus" OR "CP-690550"	927
#4	#1 AND #2 AND #3	6
Data przeszukania: 11 grudnia 2018 r.		

Tabela 8. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Xeljanz w leczeniu WZJG - Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	economic review OR cost effectiveness OR cost effectiveness OR pharmacoeconomic OR cost minimization OR cost-minimisation OR cost utility OR cma OR cea OR cua OR economic OR cost OR costs OR economic evaluation	59 828
#2	"ulcerative colitis" OR "inflammatory bowel disease"	4 618
#3	"Tofacitinib" OR "Xeljanz" OR "Jakvinus" OR "CP-690550"	428
#4	#1 AND #2 AND #3	6
Data przeszukania: 11 grudnia 2018 r.		

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 44 publikacje, które zostały poddane analizie.

3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- populacja: pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu ciężkim; w przypadku braku analiz przeprowadzonych w tej populacji do przeglądu badań ekonomicznych włączano również analizy ekonomiczne, w których populację docelową stanowili chorzy z WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;
- interwencja: tofacytynib;
- komparator: infliksymab, wedolizumab lub sekwencje leczenia zawierające wedolizumab lub infliksymab;

- metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), przeglądy badań ekonomicznych, opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Kryteria wyłączenia badań:

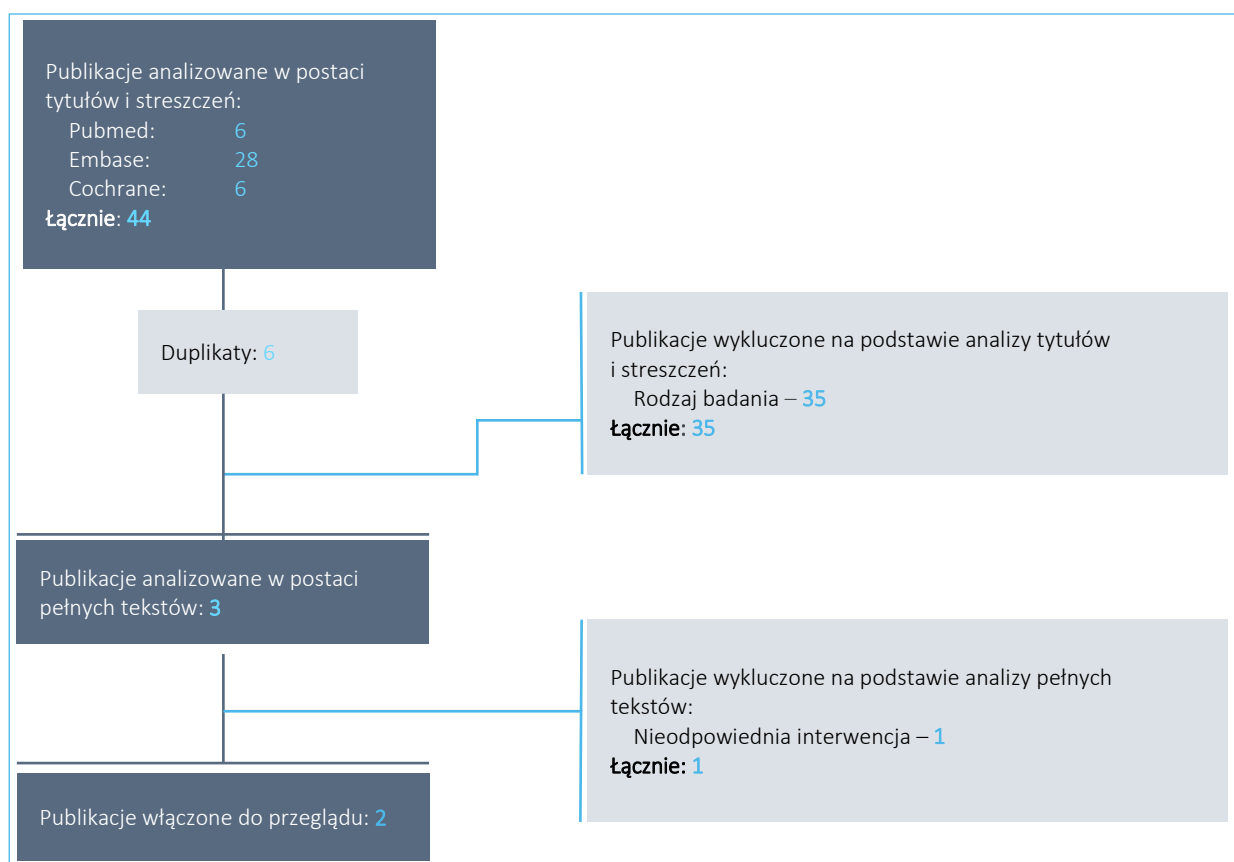
- populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 44 publikacje. Odnalezione doniesienie naukowe było wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Xeljanz.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów, do przeglądu analiz ekonomicznych włączono 2 opracowania ekonomiczne: *Milev 2018* oraz *Wu 2018*. Poniżej zestawiono podstawowe elementy metodyki oraz wyniki zidentyfikowanej analizy ekonomicznej *Wu 2018* oceniającej opłacalność stosowania leczenia TOF w porównaniu do terapii wedolizumabem oraz infliksymabem oraz abstraktu konferencyjnego *Milev 2018*, w którym porównywano miesięczne koszty terapii z TOF ze strategiami leczenia zawierającym adalimumab, golimumab, infliksymab oraz wedolizumab w leczeniu chorych na WZJG.

Tabela 9. Charakterystyka metodyki i wyniki badań *Wu 2018* oraz *Milev 2018* włączonych do przeglądu badań ekonomicznych.

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik				
<i>Wu 2018*</i>							
Wielka Brytania (kraj o wysokim dochodzie), Chiny (kraj o niskim dochodzie)	Populacja: WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;	BSC vs VDZ → BSC	Terapia	Kosz[£]	QALY	Remisja na rok	ICER (vs BSC)
	Sposób modelowania:	vs					
<u>Wielka Brytania:</u>							

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik					
o średnim dochodzie)	model Markowa; Typ analizy: CUA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: dożywni; Dyskontowanie: 3,5% w Wielkiej Brytanii, 5% w Chinach	TOF → BSC	BSC	132 769	10,49	0,20	ND	
		vs	VDZ → BSC	167 563	11,48	2,41	35 211	
		IFX → BSC	vs	TOF → BSC	152 610	11,51	2,82	19 411
		VDZ → TOF → BSC	vs	IFX → BSC	155 310	10,87	0,79	60 023
		IFX → TOF → BSC	vs	VDZ → TOF → BSC	184 737	12,37	4,96	27 723
		TOF → VDZ → BSC	vs	IFX → TOF → BSC	173 680	11,81	3,36	30 932
		TOF → IFX → BSC	(Dawkowanie: VDZ: 300 mg IV w tyg. 0, 2 i następnie co 8 tyg. TOF: 10 mg dwa razy dziennie w tyg. 0-8 i 5 mg dwa razy dziennie IFX: 5 mg/kg IV w tyg. 0, 2 i 6 i następnie, co 8 tyg.)	TOF → VDZ → BSC	182 728	12,37	4,97	26 574
		TOF → BSC	TOF → IFX → BSC	172 162	11,84	3,39	29 221	
		Chiny:	Terapia	Kosz[£]	QALY	Remisja na rok	ICER (vs BSC)	
		BSC	26 403	7,94	0,20	ND		
		VDZ → BSC	94 714	8,92	2,40	70 191		
		TOF → BSC	43 107	8,94	2,81	16 707		
		IFX → BSC	67 624	8,33	0,78	107 969		
		VDZ → TOF → BSC	108 428	9,74	4,93	45 692		
IFX → TOF → BSC	82 687	9,23	3,34	43 840				
TOF → VDZ → BSC	99 262	9,75	4,94	40 436				
TOF → IFX → BSC	77 108	9,26	3,38	38 575				

Wnioski autorów analizy:

Leczenie TOF i VDZ w umiarkowanym do ciężkiego WZIG prawdopodobnie będzie najkorzystniejszą opłacalną opcją w Wielkiej Brytanii, a TOF jest najbardziej opłacalną opcją w Chinach.

Milev 2018

Stany Zjednoczone	Populacja: WZIG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (podgrupa chorych wcześniej nie	TOF → IFX → VDZ → GOL vs ADA → IFX → VDZ → GOL	<u>Koszt na chorego na miesiąc (PMPM):</u> Chorzy wcześniej nie leczeni anty-TNF: TOF → IFX → VDZ → GOL: 2,13\$
-------------------	---	--	---

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
	leczonych anti-TNF oraz wcześniej leczonych anti-TNF)	vs TOF → ADA → IFX → VDZ	ADA → IFX → VDZ → GOL: 2,52\$ TOF → ADA → IFX → VDZ: 2,19\$
	Sposób modelowania: drzewo decyzyjne;	vs ADA → TOF → IFX → VDZ	ADA → TO → IFX → VDZ: 2,37\$
	Typ analizy: oszacowanie miesięcznych kosztów na chorego (PMPM);		<u>Wnioski autorów analizy:</u> Analiza ta sugeruje, że wczesne zastosowanie TOF wśród pacjentów nie leczonych anti-TNF i pacjentów po niepowodzeniu anti-TNF skutkuje niższymi kosztami PMPM w porównaniu z innymi strategiami leczenia.
	Perspektywa: płatnika publicznego;		
	Horyzont: 2 lata;		
	Dyskontowanie: bd.		

BSC: leczenie standardowe, ADA: adalimumab, GOL: golimumab, VDZ: wedolizumab, IFX: infliksumab,

* Porównano 14 sekwencji leczenia, w tabeli z wynikami uwzględniono wyłącznie sekwencje zawierające TOF, VDZ, IFX lub leczenie standardowe

Populację docelową w analizie kosztów użyteczności *Wu 2018* stanowili chorzy z WZJG w umiarkowanym do ciężkiego stadium nasilenia. W modelu ekonomicznym porównano 14 sekwencji leczenia, na potrzeby niniejszej analizy przedstawiono wyniki analizy dotyczące wyłącznie VDZ, IFX oraz TOF (tj. 8 z 14 uwzględnionych w *Wu 2018* terapii). Wyniki analizy przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego w dwóch krajach będących przedstawicielami krajów o wysokim dochodzie oraz o średnim dochodzie tj. odpowiednio Wielkiej Brytanii i Chin. Analiza została przeprowadzona w dożywotnim horyzoncie czasowym z uwzględnieniem dyskontowania kosztów na poziomie 3,5% w Wielkiej Brytanii i 5% w Chinach. W analizie uwzględniono koszty leczenia indukującego oraz leczenia podtrzymującego, koszty *follow-up* oraz monitorowania, hospitalizacji, zabiegów chirurgicznych oraz leczenia komplikacji związanych z przeprowadzonym zabiegiem chirurgicznym. Na podstawie całej analizy ekonomicznej jej autorzy zauważyli, że w porównaniu z terapiami zawierającymi adalimumab, golimumab i infliksymab, stosowanie sekwencji leczenia zawierającej tofacytynib i wedolizumab wiąże się z lepszymi wynikami zdrowotnymi. Najbardziej opłacalnymi strategiami leczenia w Wielkiej Brytanii są sekwencje obejmujące tofacytynib i wedolizumab, a najbardziej opłacalną opcją leczenia w Chinach był tofacytynib (*Wu 2018*).

Analiza *Milev 2018* miała na celu porównanie miesięcznych kosztów terapii strategii leczenia z zastosowaniem tofacytynibu oraz bez tofacytynibu w leczeniu chorych na umiarkowane od ciężkiego WZJG. Analiza została wykonana z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych w dwuletnim horyzoncie czasowym. Model w postaci drzewa decyzyjnego dopuszczał zastosowanie 4 leków w obrębie jednej strategii leczenia. Każda terapia rozpoczynała się leczeniem indukującym i w przypadku uzyskania przez pacjenta odpowiedzi kontynuował on leczenie podtrzymujące, natomiast w przypadku braku odpowiedzi lub wystąpieniu zdarzeń niepożądanych chory był przełączany na inny lek. Koszty w analizie *Milev 2018* zosta-

ty oszacowana na 2017 rok. W analizie kosztów uwzględniono koszty leków, koszty podania, koszty monitorowania leczenia, koszty związane z pracą personelu medycznego oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Analiza ta sugeruje, że wczesne zastosowanie tofacytynibu wśród pacjentów nie leczonych anty-TNF i pacjentów po niepowodzeniu anty-TNF skutkuje niższymi kosztami w przeliczeniu na pacjenta na miesiąc w porównaniu z innymi strategiami leczenia (*Milev 2018*).

3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – agencja HTA

Uzupełniająco systematyczny przegląd badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano szybki przegląd zasobów Internetu (*google.com*) i internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Xeljanz w leczeniu chorych na WZJG uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Xeljanz 2018*):

- Scottish Medicines Consortium (SMC);
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);
- Haute Autorité de Santé (HAS);
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).

Analiza ekonomiczna dotyczącej produktu Xeljanz w leczeniu chorych na WZJG została zidentyfikowana w rekomendacji *NICE 2018a*.

Tabela 10. Metodyka analizy *NICE 2018a*.

Parametr	Wartość parametru w analizie <i>NICE 2018a</i>
Kraj	Wielka Brytania
Populacja	WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, podgrupa (1) chorych wcześniej nie leczonych anty-TNF lub lekami biologicznymi oraz (2) wcześniej leczonych anty-TNF lub lekami biologicznymi
Sposób modelowania	model Markowa;

Parametr	Wartość parametru w analizie <i>NICE 2018a</i>
Typ analizy	CEA;
Perspektywa	płatnika publicznego;
Horyzont	dożywotni, długość cyklu 8 tyg.;
Dyskontowanie	3,5%
Komparatory	<p>Chorzy wcześniej nie leczeni anty-TNF lub lekami biologicznymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie standardowe • ADA • GOL • IFX • VDZ <p>Chorzy wcześniej leczeni anty-TNF lub lekami biologicznymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie standardowe • VDZ • ADA (w analizie ERG)

W poniższej tabeli przedstawiono główne wyniki analizy ekonomicznej *NICE 2018a*, uwzględniono wyniki oszacowane przez wnioskodawcę oraz oszacowania wykonane przez ERG.

Tabela 11. Wyniki analizy ekonomicznej *NICE 2018a*.

Strategia leczenia	ICER (£/QALY)
Analiza wnioskodawcy:	
Wcześniej nie leczeni anty-TNF lub lekami biologicznymi:	
Leczenie standardowe	-
ADA	Zdominowany
GOL	Zdominowany
IFX	Zdominowany
TOF	8 554 £/QALY
VDZ	615 057 £/QALY
Wcześniej leczeni anty-TNF lub lekami biologicznymi:	
Leczenie standardowe	
TOF	10 302 £/QALY
VDZ	7 838 238 £/QALY
Analiza wnioskodawcy po korekcie ERG	
Wcześniej nie leczeni anty-TNF lub lekami biologicznymi	
TOF vs leczenie standardowe	8 564 £/QALY
TOF vs ADA	TOF dominujący

Strategia leczenia	ICER (£/QALY)
TOF vs GOL	TOF dominujący
TOF vs IFX	TOF dominujący
TOF vs VDZ	615 077 £/QALY
Wcześniej leczeni anty-TNF lub lekami biologicznymi	
TOF vs leczenie standardowe	10 311 £/QALY
TOF vs ADA	TOF dominujący
TOF vs VDZ	7 838 381 £/QALY
Analiza podstawowa ERG	
Wcześniej nie leczeni anty-TNF lub lekami biologicznymi	
TOF vs leczenie standardowe	7 815 £/QALY
TOF vs ADA	TOF dominujący
TOF vs GOL	TOF dominujący
TOF vs IFX	TOF dominujący
TOF vs VDZ	607 571 £/QALY
Wcześniej leczeni anty-TNF lub lekami biologicznymi	
TOF vs leczenie standardowe	9 389£/QALY
TOF vs ADA	TOF dominujący
TOF vs VDZ	TOF dominujący

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- analizy problemu decyzyjnego, w ramach której poddano analizie wytyczne oraz praktykę kliniczną leczenia oraz wybrano komparator (*APD Xeljanz 2018*);
- analizy klinicznej, przeprowadzonej w formie przeglądu systematycznego, w której oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania tofacytynibu w porównaniu z komparatorami w oparciu o dowody naukowe najwyższej jakości (*AKL Xeljanz 2018*).

Niniejszą analizę oparto na analizie problemu decyzyjnego (wybór komparatorów) oraz analizie klinicznej (dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa). W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono porównanie kosztów terapii WZJG z zastosowaniem tofacytynibu, infliksymabu i wedolizumabu.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona *de novo* w oparciu o wnioski z wcześniej przygotowanych analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej. Zadbano by model ekonomiczny był edytowalny pod względem danych wejściowych.

4.2 Technika analityczna

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, w ramach której oszacowane zostały koszty jakie generuje leczenie jednego pacjenta w horyzoncie czasowym analizy w przypadku zastosowania tofacytynibu oraz każdej z technologii opcjonalnych (komparatorów).

W analizie klinicznej wykazano brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności oraz bezpieczeństwie pomiędzy tofacytynibem i komparatorami (infliksymab, wedolizumab; *AKL Xeljanz 2018*) w ocenie kluczowych punktów końcowych (odpowiedź kliniczna, remisja kliniczna, wygojenie błony śluzowej, trwała odpowiedź na leczenie, trwała remisja kliniczna, występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich). Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 02/04/2012*) oraz wytycznymi *AOTMiT 2016*, w przypadku stwierdzenia w analizie klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie, analiza ekonomiczna powinna zostać przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost-minimisation analysis*). Ze względu na przyjęte założenia w modelu uwzględniono jedynie koszty porównywanych interwencji.

Podsumowując zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 02/04/2012*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*) analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (lek Xeljanz) oraz technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii.

Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla wszystkich kluczowych parametrów modelu, które w tym przypadku ograniczają się do parametrów kosztowych, masy ciała chorych oraz zużycia TOF, IFX i VDZ.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową dla porównania z każdym komparatorem. Pierwszym etapem obliczeń w analizie progowej było wyznaczenie kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Xeljanz, dla której całkowite koszty związane ze stosowaniem tofacytynibu są równe kosztom całkowitym związanym ze stosowaniem komparatora. W drugim etapie kwotę refundacji pomniejszono o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu) oraz podatek VAT

(8% od ceny zbytu netto), uzyskując w ten sposób cenę zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Xeljanz. Powyżej opisana metodyka przeprowadzenia analizy progowej jest zgodna z wymaganiami minimalnym (MZ 02/04/2012).

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016);
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 02/04/2012).

4.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 02/04/2012) oraz wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016) ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych w zakresie programów lekowych z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP).

Koszty uwzględnione w niniejszej analizie są kosztami płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (NFZ), przy czym pacjent (świadczeniobiorca) nie partycypuje w tych kosztach. Oszacowania przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) są zatem równe oszacowaniom z perspektywy wspólnej płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne i świadczeniobiorcy (NFZ + pacjent).

4.4 Horyzont czasowy

Według wymagań minimalnych horyzont czasowy powinien pozwolić na odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami (art. 3 pkt 3 wymagań minimalnych), z doprecyzowaniem (w art. 4 ust. 2 pkt 3 wymagań minimalnych), że w przypadku analizy minimalizacji kosztów dopuszczalne jest przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej bez porównania wyników zdrowotnych. (MZ 02/04/2012). Z kolei wytyczne AOTMiT 2016 wskazują, że w przypadku przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów, gdy koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są niezmiennie w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego (np. 1 rok).

Porównywane w niniejszej analizie opcje terapeutyczne nie różnią się pod względem skuteczności, a ich wpływ na losy pacjenta jest taki sam i zgodnie z przyjętą techniką analityczną nie jest konieczna ocena i modelowanie w ujęciu długookresowym. Z tego względu zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*) oraz wymaganiami minimalnymi (*MZ 02/04/2012*) horyzont czasowy przyjęto na poziomie 12 miesięcy, zapewniającym ujęcie wszystkich różnic w skuteczności, bezpieczeństwie oraz kosztach pomiędzy tofacytynibem i komparatorami.

4.5 Dyskontowanie

Ponieważ horyzont analizy ekonomicznej nie przekracza okresu jednego roku, nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.

4.6 Parametry modelu (danej wejściowe do modelu)

4.6.1 Charakterystyka populacji docelowej

W niniejszej analizie nie szacowano wyników zdrowotnych, w związku, z czym nie było wymagane uwzględnienie wielu elementów charakterystyki populacji docelowej (np. płeć, wzrost, czas jaki upłynął od zdiagnozowania WZJG, występowanie chorób współtowarzyszących). Jedynymi elementami charakterystyki populacji znajdującym zastosowanie w niniejszej analizie była masa ciała, służąca wyznaczeniu dawkowania substancji czynnej infliksymab, która jest komparatorem w niniejszej analizie.

4.6.1.1 Masa ciała chorych

W celu ustalenia średniej masy ciała dorosłych chorych na WZJG wykonano szybki przegląd źródeł, które potencjalnie mogą zawierać takie dane:

- analizy weryfikacyjne dotyczące WZJG w stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego lub ciężkim z lat 2014-2018: *AWA Entyvio 2017*, *AWA Humira 2015*, *AWA Remsima 2015*, *AWA Inflectra 2015*;
- badania kliniczne włączone do analizy klinicznej: *OCTAVE Induction 1*, *OCTAVE Induction 2*, *OCTAVE Sustain (Sandborn 2017)*, *badania ACT I i badanie ACT II (Rutgeerts 2005, Reinisch 2012, Sandborn 2009)*, *Jiang 2015*, *Kobayashi 2016*, *badanie GEMINI I (Feagan 2017a, Feagan 2013)*.

W poniższej tabeli przedstawiono zidentyfikowane dane dotyczące masy ciała chorych na WZJG:

Tabela 12. Przegląd źródeł danych dotyczących masy ciała chorych na WZJG.

Źródło	Populacja	Masa ciała [kg] (\pm SD)	Uwagi
<i>AWA Entyvio 2017</i>	Dorośli chorzy na czynne WZJG, z wynikiem w skali Mayo > 6 punktów.	76,62 (59,44-93,80)	Średnia masa ciała przyjęta w analizie została obliczona przez autorów analizy na podstawie badań: GEMINI-I, ULTRA-1, ULTRA-2, ACT I, ACT II oraz PURSUIT-S.C.
<i>AWA Humira 2015</i>	Umiarkowana do ciężkiej postaci WZJG	74,3	Średnia masa ciała przyjęta w analizie została obliczona przez autorów analizy na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej
<i>AWA Remsima 2015</i>	Ciężka postać WZJG	Przyjęta w analizie: 72,9 Ekspert kliniczny: ok. 70 Analiza danych NFZ dot. pacjentów przyjmujących IFX w leczeniu indukującym: 71,9 (mediana: 70,0, SD: 17,4)	Przyjęta w analizie masa ciała oszacowana na podstawie wyników badania ACT I i ACT II.
<i>AWA Inflectra 2015</i>	Umiarkowana do ciężkiej postaci WZJG	77,96	Masa ciała oszacowana na podstawie wyników badania ACT I i ACT II.
<i>Sandborn 2017 (badanie OCTAVE Induction 1)</i>	Umiarkowana do ciężkiej postaci WZJG Leczenie indukujące TOF 10 mg BID, n=476 PBO: n=122	TOF 10 BID: 72,9 (\pm 16,8) PBO: 72,7 (\pm 16,7)	Średnia ważona (TOF 10 BID + PBO): 72,86 kg [^]
<i>Sandborn 2017 (badanie OCTAVE Induction 2)</i>	Umiarkowana do ciężkiej postaci WZJG Leczenie indukujące TOF 10 mg BID, n=429 PBO: n=112	TOF 10 BID: 74,4 (\pm 16,8) PBO: 73,2 (\pm 16,2)	Średnia ważona (TOF 10 BID + PBO): 74,15 kg [^]
<i>Sandborn 2017 (badanie OCTAVE Sustain)</i>	Umiarkowana do ciężkiej postaci WZJG Leczenie podtrzymujące TOF 5 mg BID, n=198 Leczenie podtrzymujące TOF 10 mg BID, n=197 PBO: n=198	TOF 5 mg BID: 73,4 (\pm 17,8) TOF 10 mg BID: 74,6 (\pm 15,1) PBO: 76,2 (\pm 16,7)	Średnia ważona (TOF 5 mg BID + TOF 10 mg BID + PBO): 74,73 kg [^]
<i>Rutgeerts 2005 (badanie ACT I, ACT II)</i>	Umiarkowana do ciężkiej postaci WZJG (Mayo: 6-12 pkt) ACT I: PBO: n=121, wiek: 41,4 \pm 13,7 IFX 5 mg: n = 121 wiek: 42,4 \pm 14,3 IFX 10 mg: n = 122, wiek: 41,8 \pm 14,9 ACT II: PBO: n=123, wiek: 39,3 \pm 13,5 IFX 5 mg: n = 121, wiek: 40,5 \pm 13,1 IFX 10 mg: n = 120, wiek: 40,3 \pm	ACT I: PBO: 76,8 (\pm 16,2) IFX 5 mg: 80,0 (\pm 17,8) IFX 10 mg: 76,9 (\pm 17,1) ACT II: PBO: 76,1 (\pm 17,4) IFX 5 mg: 78,4 (\pm 17,8) IFX 10 mg: 79,6 (\pm 20,6)	ACT I (PBO + IFX 5 mg + IFX 10 mg) średnia ważona: 77,90 kg [^] ACT II (PBO + IFX 5 mg + IFX 10 mg) średnia ważona: 78,02 kg [^]

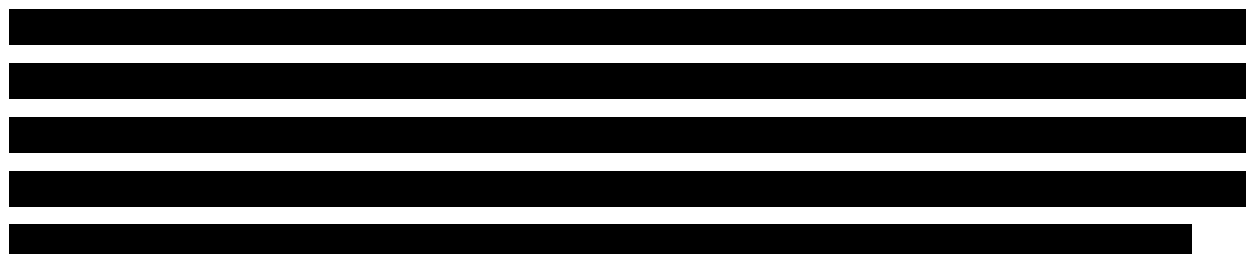
Źródło	Populacja	Masa ciała [kg] (± SD)	Uwagi
	13,3		
<i>Reinisch 2012</i> (faza wydłużona badanie ACT I, ACT II)	Umiarkowana do ciężkiej postaci WZJG (Mayo: 6-12 pkt) Chorzy otrzymujący IFX w ACT I i ACT II: n= 484, wiek: 41,3 ±13,88 Chorzy z fazy wydłużonej do badań ACT I i ACT II: n = 229, wiek: 41,0 ±13,38	Chorzy z fazy wydłużonej do badań ACT I i ACT II: 79,8 (± 19,93)*	Chorzy otrzymujący IFX w ACT I i ACT II, średnia ważona: 78,7 (± 18,35)*^
<i>Sandborn 2009</i> (badania ACT I, ACT II)	Umiarkowana do ciężkiej postaci WZJG (Mayo: 6-12 pkt) łącznie chorzy z badania ACT I i ACT II: PBO: n=244, wiek: 40,3 ± 13,6 IFX 5 mg: n = 242 wiek: 41,5 ± 13,7 IFX 10 mg: n = 242, wiek: 41,0 ± 14,1 łącznie IFX: n = 484, wiek: 41,3 ± 13,9	PBO: 76,4 ± 16,8 IFX 5 mg: 79,2 ± 17,8 IFX 10 mg: 78,2 ± 18,9 łącznie IFX: 78,7± 18,4	ACT I i ACT II średnia ważona (PBO + IFX 5 mg + IFX 10 mg): 77,96 kg^
<i>Jiang 2015</i>	Umiarkowana do ciężkiej postaci WZJG PBO: n= 41, wiek: 34,5 ± 14,9 IFX 3,5 mg: n = 41, wiek: 34,1 ± 13,8 IFX 5 mg: n = 141, wiek: 34,3 ± 14,3	PBO: 61,2 (± 15,7) IFX 3,5 mg: 63,1 (± 13,6) IFX 5 mg: 62,8 (± 14,9)	Populacja z Chin Średnia ważona (PBO + IFX 3,5 mg + IFX 5 mg): 62,37 kg^
<i>Kobayashi 2016</i>	WZJG (Mayo: 6-12 pkt) PBO: n=104, wiek: 37,8 ±12,9 IFX 5 mg: n = 104, wiek: 40,0 ± 12,7	PBO: 60,3 (±11,6) IFX 5 mg: 57,6 (± 12,7)	Populacja z Japonii Średnia ważona (PBO + IFX 5 mg): 58,95 kg^
<i>Feagan 2017a</i> (badanie GEMINI I)	Umiarkowana do ciężkiej postaci WZJG (Mayo: ≥6 pkt) Leczenie indukujące: Chorzy nieleczenie TNF: PBO: n=76, wiek: 40,5 ± 11,7 VDZ RCT: n = 130 wiek: 39,7 ± 13,1 VDZ open-label: n = 258, wiek: 40,6 ± 13,6 Chorzy po niepowodzeniu TNF: PBO: n=63, wiek: 41,8 ± 13,1 VDZ RCT: n = 82 wiek: 39,7 ± 12,5 VDZ open-label: n = 222, wiek: 40,2 ± 13,2 Leczenie podtrzymujące (populacja ITT) Chorzy nieleczenie TNF: PBO: n=79, wiek: 39,5 ± 14,2 VDZ e4w: n = 72 wiek: 41,0 ± 13,8 VDZ e8w: n = 73, wiek: 38,3 ± 12,6	Leczenie indukujące: Chorzy nieleczenie TNF: PBO: 70,0 ± 18,8 VDZ RCT: 69,2 ± 16,6 VDZ open-label: 72,7 ± 19,4 Chorzy po niepowodzeniu TNF: PBO: 74,2 ± 16,4 VDZ RCT: 74,9 ± 17,0 VDZ open-label: 75,3 ± 19,8 Leczenie podtrzymujące (populacja ITT): Chorzy nieleczenie TNF: PBO: 71,3 ± 18,3 VDZ e4w: 76,1 ± 19,0 VDZ e8w: 70,3 ± 16,9 Chorzy po niepowodzeniu TNF: PBO: 81,2 ± 23,8	Średnia ważona^: Leczenie indukujące: Chorzy nieleczenie TNF (PBO+ VDZ RCT+ VDZ open-label): 71,28 kg Chorzy po niepowodzeniu TNF (PBO+ VDZ RCT+ VDZ open-label): 75,02 kg Leczenie podtrzymujące (populacja ITT): Chorzy nieleczenie TNF (PBO+ VDZ e4w + VDZ e8w): 72,52 kg Chorzy po niepowodzeniu TNF (PBO+ VDZ e4w + VDZ e8w): 77,64 kg

Źródło	Populacja	Masa ciała [kg] (± SD)	Uwagi
	Chorzy po niepowodzeniu TNF: PBO: n=38, wiek: 41,6 ± 13,4 VDZ e4w: n = 43 wiek: 41,3 ± 10,9 VDZ e8w: n = 40, wiek: 39,9 ± 18,1	VDZ e4w: 79,1 ± 18,1 VDZ e8w: 72,7 ± 17,4	
<i>Feagan 2013 (badanie GEMINI I)</i>	Umiarkowana do ciężkiej postaci WZJG (Mayo: ≥6 pkt) Leczenie indukujące (wyjściowo): PBO: n=149, wiek: 41,2 ± 12,5 VDZ RCT: n = 225 wiek: 40,1 ± 13,1 VDZ open-label: n = 521, wiek: 40,1 ± 13,3 VDZ RCT + open-label: n= 746, wiek: 40,1 ± 13,2 Łączna: n = 895, wiek: 40,3 ± 13,1	PBO: 72,4 ± 17,6 VDZ RCT: 72,4 ± 17,1 VDZ open-label: 74,2 ± 19,3 VDZ RCT + open label: 73,6 ± 18,7 Łączna: 73,4 ± 18,5	-
<i>Feagan 2013 (appendix) (badanie GEMINI I)</i>	Umiarkowana do ciężkiej postaci WZJG (Mayo: ≥6 pkt) Leczenie podtrzymujące (chorzy którzy uzyskali odp. na leczenie VDZ): PBO: n=126, wiek: 40,3 ± 14,0 VDZ e8w: n = 122 wiek: 41,0 ± 13,0 VDZ e4w: n = 125, wiek: 38,6 ± 14,0	PBO: 74,7 ± 20,0 VDZ e8w: 78,2 ± 19,0 VDZ e4w: 71,8 ± 17,0	-

^ oszacowanie własne na podstawie dostępnych danych

* Mediana: 40,0, zakres IQ: 30,0-52,0; zakres: 18-81;

** Mediana: 40,0, zakres IQ: 30,0-50,0; zakres: 18-74.



Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne warianty masy ciała chorych na WZJG, szczegóły założeń analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 28.5.1.

4.7 Analiza kosztów

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem chorych na WZJG. W analizie przyjęto następujące założenia:

- analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – należy zauważyć, że ze względu na brak współpłacenia świadczeniobiorcy w niniejszej analizie PPP=PPP+P (szczegóły: Rozdział 4.3);
- uwzględniono koszty leków:
 - Xeljanz, 56 tabletek powlekanych, 5 mg (EAN: 5907636977100);
 - Xeljanz, 56 tabletek powlekanych, 10 mg (EAN: 5415062342800);
 - leki zawierające substancję czynną infliksymab refundowane w ramach programu lekowego B.55 (wykaz przedstawiono w Rozdziale 28.2);
 - leki zawierające substancję czynną wedolizumab refundowane w ramach programu lekowego B.55 (wykaz przedstawiono w Rozdziale 28.2);
- wnioskowane warunki finansowania leku Xeljanz zostały dostarczone przez Wnioskodawcę (szczegóły: Rozdział 2.5);
- w analizie podstawowej koszt komparatorów przyjęto na podstawie dostępnych źródeł danych (szczegóły Rozdział 4.7.1):
 - danych sprzedażowych *NFZ DGL 2018* za okres 01-09.2018 r.
- zużycie tofacytynibu, infliksymabu oraz wedolizumabu oszacowano na podstawie dawkowania wskazanego w charakterystykach produktów leczniczych (szczegóły: Rozdział 4.7.4);

- w analizie kosztów uwzględniono koszty podania leków oraz koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem leczenia w ramach programu lekowego, zostały one oszacowane zgodnie z obowiązującym Zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (*NFZ 124/2018*) (szczegóły: Rozdział 4.7.2, Rozdział 4.7.3)
- zgodnie z treścią ustawy refundacyjnej, obowiązująca w przyjętym horyzoncie analizy, wysokość marży hurtowej wynosi 5% urzędowej ceny zbytu (*Ustawa 2011*).

4.7.1 Koszt jednostkowy

4.7.1.1 Tofacytynib

Cena jednostkowa tofacytynibu została dostarczona przez Wnioskodawcę. W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki refundacji leku Xeljanz zarówno w wariantcie nieuwzględniającym instru-

mentu dzielenia ryzyka (bez RSS) jak i w wariantcie z proponowanym instrumentem dzielenia ryzyka (z RSS). Szczegółowy opis wnioskowanych warunków objęcia refundacją leku Xeljanz przedstawiono w Rozdziale O.

Tabela 13. Wnioskowana cena leku Xeljanz – koszt jednostkowy (PPP/PPP+P*).

Nazwa i zawartość opakowania	Koszt za opakowanie z PPP [zł]		Koszt za tabletkę z PPP [zł/tabł.]	
	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
Xeljanz 56 tabl. × 5 mg	■	■	■	■
Xeljanz 56 tabl. × 10 mg	■	■	■	■

* ponieważ lek Xeljanz jest bezpłatny dla pacjenta to PPP=PPP+P.



4.7.1.2 Infliksymab

W celu oszacowania kosztu jednostkowego infliksymabu przyjęto następujące założenia:

- W oszacowaniu kosztów infliksymabu uwzględniono wyłącznie preparaty finansowane w ramach programu lekowego „B.55” (szczegóły: Rozdział 28.2):
 - Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg (EAN 5713219492751);
 - Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg (EAN 5909991078881);
 - Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg (EAN 5909991086305).
- Chcąc zwiększyć wiarygodność otrzymanych w ramach analizy ekonomicznej kosztów leczenia infliksymabem podjęto starania by w analizie kosztów uwzględniono rzeczywiste koszty infliksymabu, w tym celu przeanalizowano:
 - aktualny wykaz leków refundowanych *MZ 31/10/2018*;
 - dane sprawozdawcze *NFZ DGL 2018*.

W poniższej tabeli przedstawiono wycenę preparatów zawierających substancję czynną infliksymab, które są aktualnie refundowane w ramach programu lekowego „B.55” zgodnie z warunkami określonymi w wykazie leków refundowanych *MZ 31/10/2018*.

Tabela 14. Koszt preparatów zawierających substancję czynną infliksymab refundowanych w ramach programu lekowego „B.55” – koszt jednostkowy (PPP/PPP+P*) (*MZ 31/10/2018*).

Nazwa i zawartość opakowania	Koszt za opakowanie z PPP/PPP+P [zł/fiolkę]
Flixabi 100 mg x 1 fiol.	1 048,95
Inflectra 100 mg x 1 fiol.	1 048,95
Remsima 100 mg x 1 fiol.	1 048,95

* ponieważ leki są bezpłatne dla pacjenta to PPP=PPP+P, cena na poziomie limitu finansowania.

Koszt infliksymabu oszacowany na podstawie aktualnego wykazu leków refundowanych wynosi 1 048,95 zł za fiolkę leku z perspektywy płatnika publicznego (*MZ 31/10/2018*).

Z kolei w poniższej tabeli przedstawiono koszty jednostkowe infliksymabu oszacowane na podstawie komunikatów NFZ DGL z okresu od stycznia do września 2018 roku (*NFZ DGL 2018*). W momencie przygotowania niniejszej analizy najnowsze dane sprawozdawcze NFZ DGL 2018 r. obejmowały okres 01.-09.2018 r.

Tabela 15. Oszacowanie kosztów jednostkowych infliksymabu na podstawie danych *NFZ DGL 2018* z okresu 01-09.2018 r.

Nazwa i zawartość opakowania	Liczba sprzedanych opakowań	Kwota refundacji [zł]	Koszt za 100 mg fiolkę [zł/fiolkę]
Flixabi 100 mg x 1 fiol.	463	347 976	751,04
Inflectra 100 mg x 1 fiol.	11 163	12 087 883	1 082,87
Remsima 100 mg x 1 fiol.	13 824	14 680 342	1 061,95
Średnia ważona:*			1 065,47

* waga: ilość sprzedanych opakowań.

Średni ważony koszt 1 fiolki infliksymabu oszacowany na podstawie danych *NFZ DGL 2018* z okresu 01-09.2018 r. wynosi 1 065,47,06 zł/fiolkę (*NFZ DGL 2018*).

Ponieważ cena jednostkowa równa 10,76 zł/mg substancji czynnej infliksymab oszacowanej na podstawie danych DGL z okresu od stycznia do września 2018 roku jest wyższa niż limit finansowania (10,49 zł/mg) infliksymabu z *MZ 31/10/2018*, podjęto próbę analizy przyczyny takiego stanu. Powodem tej sytuacji jest zmiana wysokości limitu finansowania w grupie limitowej „1050.3 blokery TNF – infliksimab” z dniem 1 lipca 2018 roku – wówczas limit finansowania dla infliksymabu został obniżony z 1 508,22 zł do 1 048,95

zł. (wskazanie refundacyjne dla leku Flixabi zostało rozszerzone o refundację w programie lekowym „B.47” oraz jednocześnie urzędowa cena tego leku uległa obniżeniu do 999,0 zł za opakowanie). Tym samym rzeczywiste ceny leków zawierających infliksymab również uległy obniżeniu, co ma potwierdzenie biorąc do oszacowania rzeczywistego kosztu infliksymabu wyłącznie dane z okresu 07-09.2018 r. (szczegóły: Rozdział 28.3, Tabela 67).

Tabela 16. Oszacowanie kosztów jednostkowych infliksymabu na podstawie danych NFZ DGL 2018 z okresu 07-09.2018 r.

Nazwa i zawartość opakowania	Liczba sprzedanych opakowań	Kwota refundacji [zł]	Koszt za 100 mg fiołkę [zł/fiołkę]
Flixabi 100 mg x 1 fioł.	442	329 773	746,14
Inflectra 100 mg x 1 fioł.	3 703	3 909 586	1055,93
Remsima 100 mg x 1 fioł.	4 666	4 610 560	988,06
Średnia ważona:*			1 004,45

* waga: ilość sprzedanych opakowań.

Średni ważony koszt 1 fiołki infliksymabu oszacowany na podstawie danych NFZ DGL 2018 za okres 07-09.2018 r. wynosi 1 004,45 zł/fiołkę (NFZ DGL 2018). W analizie ekonomicznej przyjęto koszt infliksymabu równy 1 004,45 zł za 100 mg opakowanie, ponieważ został on oszacowany na podstawie danych DGL z okresu od lipca do września 2018 roku, które odzwierciedlają aktualne warunki finansowania leków Flixabi, Inflectra oraz Remsima.

4.7.1.3 Wedolizumab

W celu oszacowania kosztu jednostkowego wedolizumabu przyjęto następujące założenia:

- uwzględniono wyłącznie preparaty finansowane w ramach programu lekowego „B.55”:
 - Entyvio, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg (5909991138202) – jest to jedyny lek zawierający substancję czynną wedolizumab, który aktualnie znajduje się na liście leków refundowanych.
- chcąc zwiększyć wiarygodność otrzymanych w ramach analizy ekonomicznej kosztów leczenia wedolizumabem podjęto starania by w analizie kosztów uwzględniono rzeczywiste koszty wedolizumabu, w tym celu przeanalizowano:
 - aktualny wykaz leków refundowanych MZ 31/10/2018;
 - dane sprawozdawcze NFZ DGL 2018.

W poniższej tabeli przedstawiono wycenę preparatów zawierających substancję czynną wedolizumab, które są aktualnie refundowane w ramach programu lekowego „B.55” zgodną z *MZ 31/10/2018*.

Tabela 17. Koszt preparatów zawierających substancję czynną wedolizumab refundowanych w ramach programu lekowego „B.55” – koszt jednostkowy (PPP/PPP+P*) (*MZ 31/10/2018*).

Nazwa i zawartość opakowania	Koszt za opakowanie z PPP [zł/fiolkę]
Entyvio 300 mg x 1 fiol.	7 371,00

* ponieważ leki są bezpłatne dla pacjenta to PPP=PPP+P.

Koszt wedolizumabu oszacowany na podstawie aktualnego wykazu leków refundowanych wynosi 7 371,00 zł za fiolkę leku (*MZ 31/10/2018*).

Lek Entyvio jest refundowany w Polsce od 1 maja 2018 roku, a pierwsze dane sprawozdawcze DGL NFZ dotyczące ilości sprzedanych opakowań i kwoty refundacji zostały zaraportowane w czerwcu 2018 roku. W momencie przygotowania niniejszej analizy najnowsze dane sprawozdawcze NFZ DGL 2018 r. obejmowały okres 01.-09.2018 r., w związku z czym rzeczywisty koszt leku Entyvio został oszacowany na podstawie danych sprawozdawczych NFZ DGL z okresu od czerwca do września 2018 roku (*NFZ DGL 2018*).

Tabela 18. Oszacowanie kosztów jednostkowych wedolizumabu na podstawie danych NFZ DGL 2018 z okresu 06-09.2018 r.

Nazwa i zawartość opakowania	Liczba sprzedanych opakowań	Kwota refundacji [zł]	Koszt za 300 mg fiolkę [zł/fiolkę]
Entyvio 300 mg x 1 fiol.	68	226 099,32	3 324,99

Koszt 1 fiolki wedolizumabu oszacowany na podstawie danych *NFZ DGL 2018* wynosi 3 324,99 zł/fiolkę z perspektywy płatnika publicznego (*NFZ DGL 2018*).

Na podstawie analizy otrzymanych kosztów opakowania leku Entyvio wydaje się, że rzeczywista cena tego leku jest niższa niż zamieszczona w wykazie leków refundowanych (prawdopodobne jest, że stosowany jest instrument dzielenia ryzyka). W analizie przyjęto konserwatywnie niższy koszt wedolizumabu oszacowany na podstawie *NFZ DGL 2018* równy 3 324,99 zł za 300 mg fiolkę.

4.7.2 Koszty związane z podaniem leków i monitorowaniem leczenia

4.7.2.1 Leki doustne: tofacytynib

Lek Xeljanz stosuje się doustnie, w związku z czym pacjent samodzielnie przyjmuje lek w warunkach domowych (*ChPL Xeljanz 2018*). Pacjent w celu otrzymania kolejnych recept na lek Xeljanz oraz nadzorowa-

nia postępów leczenia będzie odbywał wizytę ambulatoryjną związaną z wykonaniem programu (NFZ 124/2018).

Tabela 19. Wycena świadczenia związanego z podaniem i monitorowaniem leczenia tofacytynibem w ramach programu lekowego „B.55+TOF” (NFZ 98/2018).

Świadczenie	Wycena świadczenia [zł]
5.08.07.0000004 przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16

Koszt każdorazowego przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu wynosi 108,16 zł zgodnie z NFZ 124/2018.

4.7.2.2 Leki dożylnie: infliksymab, wedolizumab

W ramach programu lekowego „B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” zarówno infliksymab (produkty lecznicze: Remsima, Inflectra, Flixabi) jak i wedolizumab (produkt leczniczy: Entyvio) należy podawać dożylnie. Infuzja infliksymabem i wedolizumabem powinna być wykonana przez doświadczony personel medyczny i nadzorowana przez wykwalifikowanego lekarza. Infuzja powinna trwać 30 minut w przypadku wedolizumabu i 2 godziny w przypadku infliksymabu. Poza tym wszystkich pacjentów należy obserwować przez co najmniej 1-2 godziny po infuzji, aby zauważyć wystąpienie ewentualnych ostrych reakcji związanych z infuzją leku (ChPL Remsima, ChPL Inflectra, ChPL Flixabi, ChPL Entyvio). W związku z powyższymi wytycznymi dotyczącymi podania infliksymabu i wedolizumabu leki te należy podawać w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” lub „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” (NFZ 124/2018).

W poniższej tabeli przedstawiono aktualną wycenę tych świadczeń (NFZ 124/2018).

Tabela 20. Wycena świadczenia związanego z podaniem i monitorowaniem leczenia infliksymabem i wedolizumabem w ramach programu lekowego „B.55” (NFZ 124/2018).

Świadczenie	Wycena świadczenia [zł]
5.08.07.0000001 hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72
5.08.07.0000003 hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	

Koszt każdorazowej hospitalizacji związanej z podaniem infliksymabu lub wedolizumabu w ramach programu lekowego „B.55” wynosi 486,72 zł zgodnie z NFZ 124/2018

4.7.3 Koszt diagnostyki w programie lekowym B.55

Koszty badań diagnostycznych realizowanych w danym programie lekowym są rozliczane przez świadczeniodawcę ryczałtem określonym dla każdego programu lekowego w katalogu ryczałtów. Rozliczenie to dokonywane jest w całości nie częściej niż raz w roku kalendarzowym, w trakcie leczenia świadczeniobiorcy w ramach programu lub w częściach wykonanych do wysokości nie wyższej niż wysokość kwoty określonej w katalogu ryczałtów. Koszt diagnostyki rozlicza się proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia świadczeniobiorcy w programie po upływie danego okresu leczenia (NFZ 124/2018).

Tabela 21. Wycena diagnostyki w programie leczenia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (NFZ 124/2018).

Świadczenie	Wycena świadczenia [zł]
5.08.08.0000062 Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG)	865,28

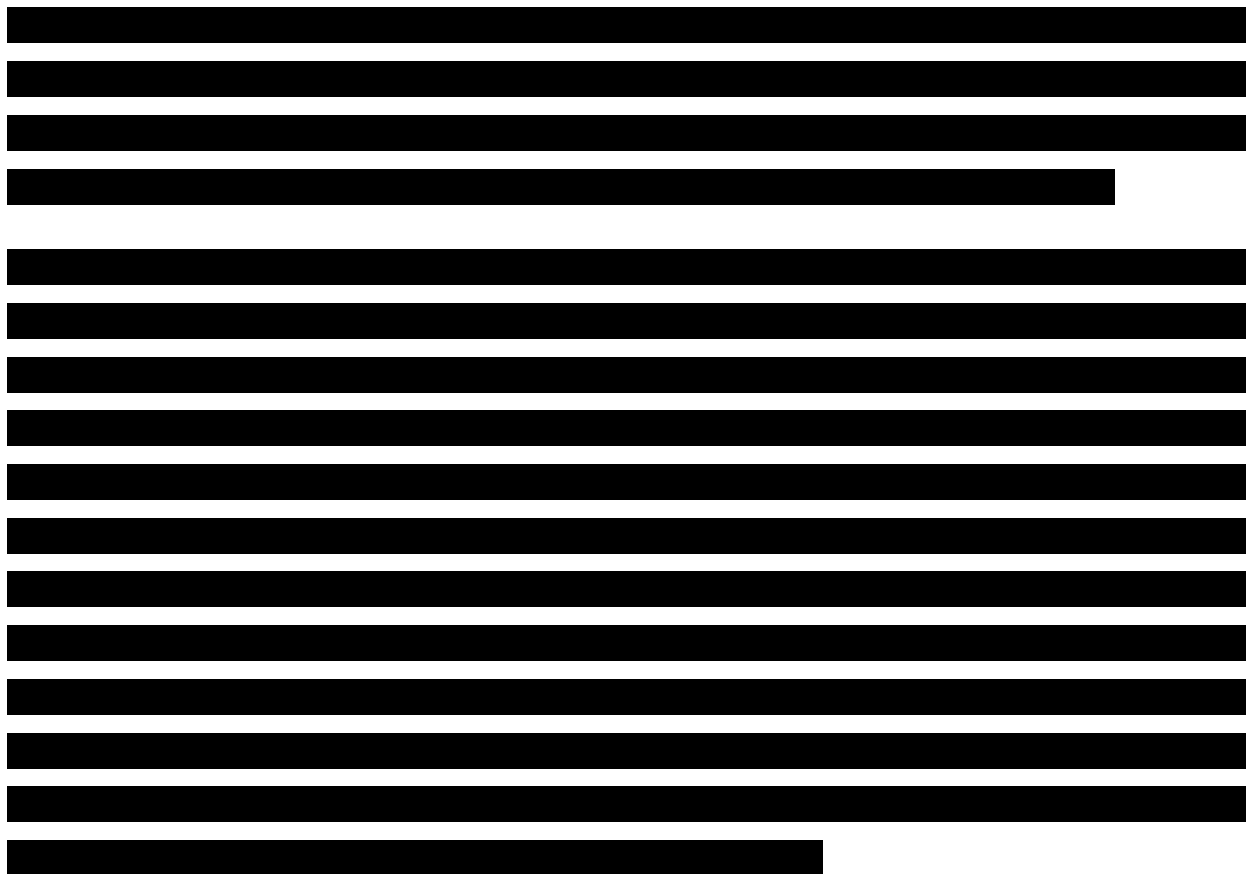
Koszt diagnostyki w programie leczenia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wynosi 865,28 zł (NFZ 124/2018).

4.7.4 Schemat dawkowania

4.7.4.1 Tofacytynib

Zalecana w *ChPL Xeljanz 2018* dawka to 10 mg podawana doustnie dwa razy na dobę przez 8 tygodni w leczeniu indukującym i 5 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym. Zgodnie z proponowaną treścią programu lekowego terapia tofacytynibem powinna trwać nie dłużej niż 12 miesięcy licząc od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukującej. Natomiast zakończenie leczenia następuje w przypadku stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby a

co najmniej 3 punkty w skali Mayo lub wystąpienie działań niepożądanych lub innych powikłań wymagających innego specyficznego leczenia.



W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie dawkowania tofacytynibu w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 22. Harmonogramu dawkowania tofacytynibu w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Łączna długość terapii: 12 miesięcy (52 tyg.)		
	Leczenie indukujące:	Leczenie podtrzymujące:
Dawkowanie standardowe		
Wielkość dawki leku [mg]	1 120 mg (=10 mg × 2 razy dziennie × 7 dni × 8 tyg.)	3 080 mg (=5 mg × 2 razy dziennie × 7 dni × 44 tyg.)
Liczba wizyt ambulatoryjnych	██████████	██████████

* w analizie podstawowej założono, że chory w ciągu roku odbędzie średnio 14 wizyt ambulatoryjnych (tj. średnio co 4 tygodnie), należy jednak zaznaczyć, że prawdopodobne jest, że w czasie fazy indukującej częstość wizyt może być częstsza niż w fazie leczenia podtrzymującego.

Przyjmując standardowe dawkowanie wskazane w *ChPL Xeljanz 2018* w czasie 12 miesięcy leczenia, w trakcie leczenia indukującego chory otrzyma 1 120 mg tofacytynibu ██████████

natomiast w czasie leczenia podtrzymującego chory otrzyma 3 080 mg leku

Zgodnie z *ChPL Xeljanz 2018* u pacjentów, u których do 8. tygodnia nie uzyskuje się wystarczających korzyści terapeutycznych, leczenie indukujące dawką 10 mg dwa razy na dobę można przedłużyć o dodatkowe 8 tygodni (co daje łącznie 16 tygodni), a następnie dawkę należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym. Leczenie indukujące tofacytynibem należy przerwać u każdego pacjenta, u którego do 16. tygodnia nie uzyskuje się żadnych korzyści terapeutycznych. (*ChPL Xeljanz 2018*). Powyższą populacją będą stanowić chorzy, którzy po 8-tygodniowej indukcji uzyskują odpowiedź na leczenie, jednak w celu jej utrzymania lub poprawy wskazane będzie wydłużenie fazy indukcji o kolejne 8 tygodni. Decyzja ta będzie podejmowana w oparciu o indywidualną analizę wyników każdego chorego przez lekarza prowadzącego. Zgodnie z przewidywaniami populacja ta będzie stanowiła niewielki odsetek chorych otrzymujących leczenie tofacytynibem.




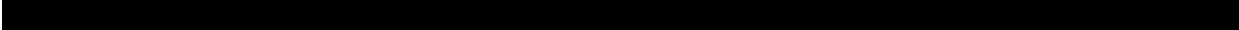
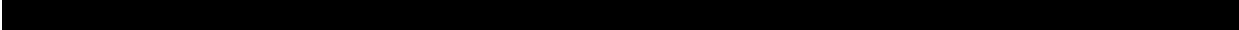
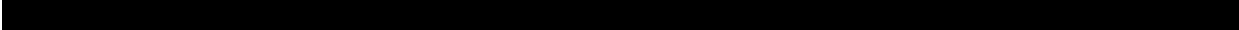


4.7.4.2 Infliksymab

Z treści programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” wynika, że infliksymab w terapii WZJG należy stosować zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (*MZ 31/10/2018*).

Zgodnie z *ChPL Flixabi*, *ChPL Remicade* oraz *ChPL Inflectra* substancja czynna infliksymab podawana jest w dawce 5 mg/kg mc. w infuzji dożylniej, następnie po 2 i po 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc, a potem co 8 tygodni. Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 14 tygodni leczenia, tj. po podaniu trzech dawek. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w czasie tego okresu (*ChPL Remisma*, *ChPL Inflectra*, *ChPL Flixabi*). Zgodnie z treścią programu lekowego B.55 terapia infliksymabem powinno trwać nie dłużej niż 12 miesięcy licząc od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukującej. Natomiast zakończenie leczenia następuje w przypadku stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby a co najmniej 3 punkty w skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI lub wystąpienie działań niepożądanych lub innych powikłań wymagających innego specyficznego leczenia (*MZ 31/10/2018*).

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie dawkowania infliksymabu w ramach programu lekowego.

Tabela 23. Podsumowanie harmonogramu dawkowania infliksymabu w programie lekowym.

Harmonogram podań [nr tygodnia]	Łączna długość terapii: 12 miesięcy (52 tyg.)	
	Leczenie indukujące:	Leczenie podtrzymujące:
	Nr tyg.: 0, 2, 6	Nr tyg.: 14, 22, 30, 38, 46
Łączna liczba podań	3 podania	5 podań
Zużycie leku [mg]		
Liczba hospitalizacji	3 hospitalizacje	5 hospitalizacji
		
		
		

W świetle obowiązujących przepisów, w powyższej sytuacji, wydaje się, że płatnik publiczny zrefunduje jedynie część leku faktycznie podaną choremu. Bowiern zgodnie z Zarządzeniem Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe):

„§ 15. 1. Jednostką rozliczeniową jest punkt.

4. Rozliczeniu podlegają podane lub wydane świadczeniobiorcy leki w ilościach stanowiących ich wielokrotność bądź ułamek poszczególnych pozycji w katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych.

5. Ilości podanych lub wydanych świadczeniobiorcy leków muszą wynikać ze schematu dawkowania (opis programu) dla odpowiedniego parametru: masy ciała, powierzchni ciała, dawki indywidualnej lub bezpośredniej.

7. Świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom. Niewykorzystane części postaci leku nie podlegają rozliczeniu.”

Biorąc pod uwagę, że infliksymab jest refundowany w ramach programu lekowego, rozliczeniu z podlega tylko taka ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom, co oznacza, że płatnik będzie finansował część fiołki w ilości rzeczywiście podanej pacjentowi (NFZ 75/2018).

4.7.4.3 Wedolizumab

Z treści programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” wynika, że wedolizumabu w terapii WZJG należy stosować zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (MZ 31/10/2018).

Zgodnie z *ChPL Entyvio* zalecany schemat dawkowania wedolizumabu obejmuje 300 mg produktu Entyvio podawanego we wlewie dożylnym w tygodniu 0, tygodniu 2 i tygodniu 6, a następnie co 8 tygodni. W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ciągu 10 tygodni należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia. U pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości dawkowania do 300 mg produktu Entyvio co cztery tygodnie. (*ChPL Entyvio*).

Zgodnie z treścią programu lekowego terapia wedolizumabem powinno trwać nie dłużej niż 54 tygodnie licząc od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukującej. Natomiast zakończenie leczenia następuje w przypadku stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby a co najmniej 3 punkty w skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI lub wystąpienie działań niepożądanych lub innych powikłań wymagających innego specyficznego leczenia (MZ 31/10/2018).

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie dawkowania wedolizumabu w ramach programu lekowego.

Tabela 24. Podsumowanie harmonogramu dawkowania wedolizumabu w programie lekowym.

	Łączna długość terapii: 12 miesięcy (52 tyg.)	
	Leczenie indukujące:	Leczenie podtrzymujące:
	Dawkowanie standardowe	
Harmonogram podań [nr tygodnia]	Nr tyg.: 0, 2, 6	Nr tyg.: 14, 22, 30, 38, 46
Łączna liczba podań	3 podania	5 podań
Wielkość dawki leku [mg]	900 mg (=300 mg × 3 podania)	1 500 mg (=300 mg × 5 podań)
Liczba hospitalizacji	3 hospitalizacje	6 hospitalizacji

Zgodnie z harmonogramem podań leku chory otrzyma 8 dawek wedolizumabu w wielkości 300 mg, każdorazowo podanie leku odbędzie się w czasie hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lekowego.

4.7.5 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Profil bezpieczeństwa tofacytynibu był zbliżony pomiędzy tofacytynibem oraz analizowanymi komparatorami – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem, infliksymabem oraz wedolizumabem w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, zarówno w trakcie terapii indukcyjnej, jak i w trakcie terapii podtrzymującej. Zgony w analizowanych badaniach były raportowane rzadko (pojedyncze przypadki) dla każdego z ocenianych leków. W większości analiz nie stwierdzano również znamienych statystycznie różnic dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych, uwzględnionych w ocenie porównania pośredniego. W analizie głównej nie stwierdzono znamienych różnic między grupami w analizie szansy wystąpienia zakażeń ogółem. Jedyne wyraźne różnice odnotowano w porównaniu tofacytynibu podawanego dawce 5 mg z wedolizumabem podawanym co 8 tygodni w ocenie szansy wystąpienia zapalenia zatok – szansa wystąpienia tego zdarzenia była ponad 13-krotnie wyższa po stronie tofacytynibu w ramach leczenia podtrzymującego, w analizie uwzględniającej same badania z ponowną randomizacją: OR = 13,32 (95% CrI: 1,27; 212,72), NNH = 15 (95% CrI: 6; 204). Należy jednak zaznaczyć, że zapalenie zatok jest jednym z działań niepożądanych zaliczających się do zakażeń ogółem, a w tym punkcie nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

W związku z brakiem istotnych różnic w występowaniu zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz w częstości występowania zakażeń ogółem nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, gdyż są to koszty nieróżniące, więc ich oszacowanie nie wniosłoby istotnej informacji do wyników analizy.

Szczegółowe wyniki oceny bezpieczeństwa TOF w porównaniu z IFX oraz VDZ znajdują się w *AKL Xeljanz 2018*.

5 Walidacja modelu

5.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych;

- analizy kodu programu pod kątem błędów syntaktycznych (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft® Office Excel 2010);
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy.

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów. W każdym wariantcie AW wpływ zmiany parametru na koszty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;
- zmniejszenie/zwiększenie średniej masy ciała prowadziło do zmniejszenia/zwiększenia kosztu infliksymabu, (dawkowanie uzależnione jest od masy ciała); modyfikacja średniej masy ciała nie wpłynęła na koszty inne niż koszty ww. leków;
- modyfikacja cen jednostkowych prowadziła do zmian jedynie kosztów leków; inne koszty nie uległy zmianie;
- zwiększenie/zmniejszenie częstotliwości wizyt ambulatoryjnych oraz hospitalizacji prowadziło do wzrostu/spadku jedynie kosztów podania leków przyjmowanych w formie doustnej (tofacytynib) lub dożylniej (wedolizumab); inne koszty nie uległy zmianie;
- zwiększenie dawki leku tofacytynib prowadziło do zwiększenia kosztów terapii tofacytynibem; inne koszty nie ulegały zmianie;

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 7.3

5.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoeconomicznych dotyczących zastosowania leku Xeljanz w leczeniu chorych na WZJG. Wyniki przeglądu przedstawiono w Rozdziale 3. Do przeglądu badań ekonomicznych włączono dwa badania ekonomiczne *Wu 2018* oraz *Milev 2018*.

Odnaleziona analizy były opracowaniami zagranicznym z kosztami specyficznymi dla danego kraju oraz płatnika, w związku z czym wyników niniejszej analizy (tj. kosztów stosowania leków w ramach programu

lekowego leczenia WZJG w Polsce) nie można bezpośrednio porównać z wynikami analiz zagranicznych. Dodatkowo do badań *Wu 2018* i *Milev 2018* włączono chorych na WZJG w umiarkowanym do ciężkiego stopnia nasilenia, podczas gdy populację docelową w niniejszej analizie stanowią chorzy z ciężką postacią WZJG. Nie było również zasadne przeprowadzenie porównania założeń poczynionych w niniejszej analizie z założeniami przyjętymi w odnalezionych analizach zagranicznych. Niniejsza analiza jest analizą minimalizacji kosztów, w której oszacowano koszty stosowania technologii medycznych bez konieczności skomplikowanego modelowania przeżycia. Natomiast w badaniu *Wu 2018* porównywano kilka sekwencji leczenia, w tym celu wykonano analizę kosztów-użyteczności, z kolei w analizie *Milev 2018* porównywano koszty leczenia sekwencji terapii (z/bez TOF), a wyniki podawano w przeliczeni na miesiąc na pacjenta. W związku z powyższymi różnicami wykonanie walidacji konwergencji nie było możliwe.

5.3 Walidacja zewnętrzna

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi i może polegać np. na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań (*AOTMiT 2016*).

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, w której oszacowano koszty, natomiast nie szacowano wyników zdrowotnych (np. liczba lat życia, liczba lat życia skorygowanych o jakość). Wobec powyższego walidacja zewnętrzna mogłaby dotyczyć jedynie wyników wyrażonych w kosztach.

Przeprowadzony przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową TOF stosowanego u chorych na WZJG nie dostarczył polskich danych empirycznych w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie walidacji zewnętrznej wyników wyrażonych w kosztach.

6 Zestawienie parametrów modelu

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie, których dokonano obliczeń w analizie podstawowej minimalizacji kosztów. Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 3.1).

Tabela 25. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej CMA.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	
Masa ciała chorych na WZIG (Rozdział 4.6.1.1)	[REDAKTOWANE]	
Cena za tabletkę Xeljanz – bez RSS (Rozdział 2.5, Rozdział 4.7.1.1)	[REDAKTOWANE]	
Cena za tabletkę Xeljanz – z RSS (Rozdział 2.5, Rozdział 4.7.1.1)	[REDAKTOWANE]	
Cena za 1 fiolkę 100 mg infliksymabu (Rozdział 4.7.1.2)	1 004,45 zł/1 fiol.	
Cena za 1 fiolkę 100 mg wedolizumabu (Rozdział 4.7.1.3)	3 324,99 zł/1 fiol.	
Schemat dawkowania i zużycie leku TOF (Rozdział 4.7.4.1)	Leczenie indukujące: Zużycie: 1 120 mg (=10 mg × 2 razy dziennie × 7 dni × 8 tyg.)	Leczenie podtrzymujące: Zużycie: 3 080 mg (=5 mg × 2 razy dziennie × 7 dni × 44 tyg.)
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Schemat dawkowania i zużycie leku IFX (Rozdział 4.7.4.2)	Leczenie indukujące: [REDAKTOWANE]	Leczenie podtrzymujące: [REDAKTOWANE]
	Liczba hospitalizacji: 3	Liczba hospitalizacji: 5
Schemat dawkowania i zużycie leku VDZ (Rozdział 4.7.4.3)	Leczenie indukujące: Zużycie: 900 mg (=300 mg × 3 podania)	Leczenie podtrzymujące: Zużycie: 1 500 mg (=300 mg × 5 podań)
	Liczba hospitalizacji: 3	Liczba hospitalizacji: 5
Wycena świadczenia: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (Rozdział 4.7.2.1)	108,16 zł (NFZ 124/2018)	
Wycena świadczenia: hospitalizacja związana z wykonaniem programu (Rozdział 4.7.2.2)	486,72 zł (NFZ 124/2018)	
Koszt diagnostyki w programie leczenia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (Rozdział 4.7.3)	865,28 zł/rok (NFZ 124/2018)	
Horyzont czasowy (Rozdział 4.4)	1 rok	
Dyskontowanie	Brak dyskontowania	

7.2 Wyniki analizy minimalizacji kosztów oraz analizy progowej

7.2.1 Tofacytynib vs infliksymab

Z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty uzyskane w modelu w wariancie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego terapię TOF (lek Xeljanz) lub terapię IFX w leczeniu WZJG oraz inkrementalne koszty wynikające z zastąpienia leczenia IFX terapią TOF.

Tabela 27. Wyniki CMA: TOF vs IFX z PPP/PPP+P z RSS.

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Progowa jednostkowa cena netto leku Xeljanz	
			zł/5 mg tabl.	zł/10 mg tabl.
Xeljanz (tofacytynib)	██████	██████	████	████
Infliksymab	██████			

Wyniki analizy minimalizacji kosztów zobrazowano również na poniższym wykresie.

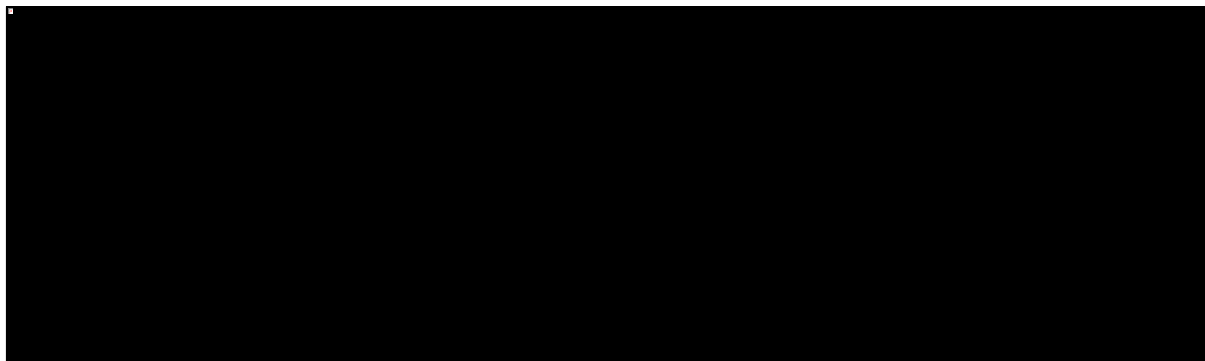
Wykres 2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: TOF vs IFX z PPP/PPP+P z RSS.



Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając ceny zbytu netto produktu leczniczego Xeljanz (5 mg

Wyniki analizy minimalizacji kosztów zobrazowano również na poniższym wykresie.

Wykres 3. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: TOF vs IFX z PPP/PPP+P bez RSS.



Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając ceny zbytu netto produktu leczniczego Xeljanz (5 mg × 56 tabl.; 10 mg × 56 tabl.), przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

W wariantcie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka najwyższa cena netto za tabletkę TOF, przy której koszt terapii lekiem Xeljanz nie jest wyższy niż koszt terapii IFX wynosi:

[Redacted]
[Redacted]

Wyniki analizy progowej ceny produktu Xeljanz (progowa cena netto za opakowanie) przedstawiono poniżej:

[Redacted]
[Redacted]

7.2.2 Tofacytynib vs wedolizumab

Z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

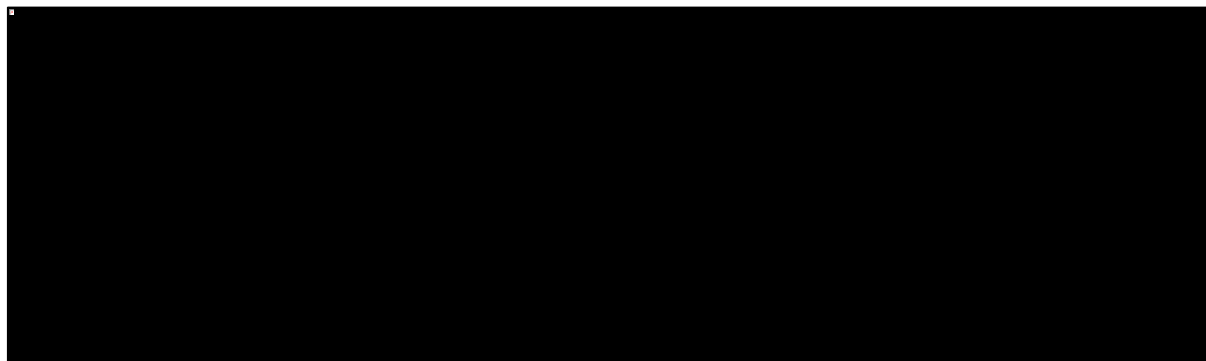
W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty uzyskane w modelu w wariancie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego terapię TOF (lek Xeljanz) lub terapię VDZ w leczeniu WZJG oraz inkrementalne koszty wynikające z zastąpienia leczenia VDZ terapią TOF.

Tabela 29. Wyniki CMA: TOF vs VDZ z PPP/PPP+P z RSS.

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Progowa jednostkowa cena netto leku Xeljanz	
			zł/5 mg tabl.	zł/10 mg tabl.
Xeljanz (tofacytynib)	██████████	██████████	██████████	██████████
Wedolizumab	31 358,96	██████████	██████████	██████████

Wyniki analizy minimalizacji kosztów zobrazowano również na poniższym wykresie.

Wykres 4. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: TOF vs VDZ z PPP/PPP+P z RSS.



Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając ceny zbytu netto produktu leczniczego Xeljanz (5 mg × 56 tabl.; 10 mg × 56 tabl.), przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

W wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka najwyższa cena netto za tabletkę TOF, przy której koszt terapii lekiem Xeljanz nie jest wyższy niż koszt terapii VDZ wynosi:

[REDACTED]

Wyniki analizy progowej ceny produktu Xeljanz (progowa cena netto za opakowanie) przedstawiono poniżej:

[REDACTED]

Bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

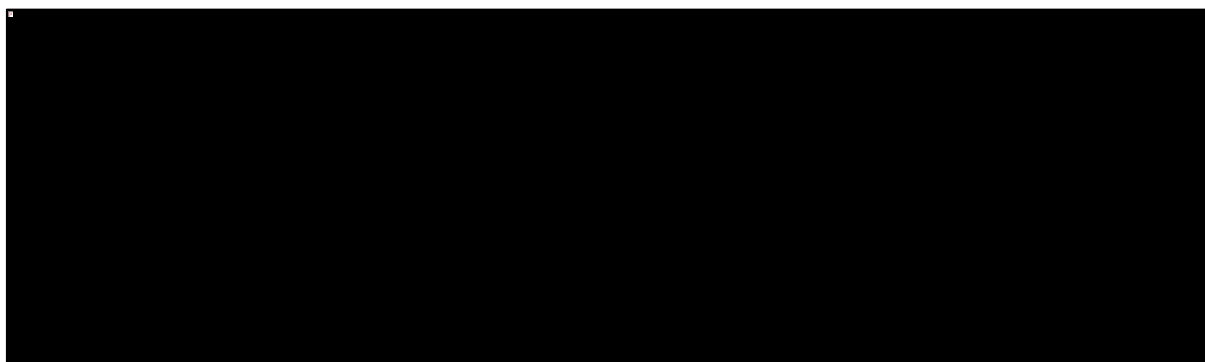
W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty uzyskane w modelu w wariantcie nieuwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego terapię TOF (lek Xeljanz) lub terapię VDZ w leczeniu WZJG oraz inkrementalne koszty wynikające z zastąpienia leczenia VDZ terapią TOF.

Tabela 30. Wyniki CMA: TOF vs VDZ z PPP/PPP+P bez RSS.

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Progowa jednostkowa cena netto leku Xeljanz	
			zł/5 mg tabl.	zł/10 mg tabl.
Xeljanz (tofacytynib)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wedolizumab	31 358,96	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki analizy minimalizacji kosztów zobrazowano również na poniższym wykresie.

Wykres 5. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: TOF vs VDZ z PPP/PPP+P bez RSS.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając ceny zbytu netto produktu leczniczego Xeljanz (5 mg × 56 tabl.; 10 mg × 56 tabl.), przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

W wariantcie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka najwyższa cena netto za tabletkę TOF, przy której koszt terapii lekiem Xeljanz nie jest wyższy niż koszt terapii VDZ wynosi:

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy progowej ceny produktu Xeljanz (progowa cena netto za opakowanie) przedstawiono poniżej:

[REDACTED]

[REDACTED]

7.3 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości wykonano celem identyfikacji parametrów modelu obciążonych niepewnością oraz oceny wpływu zmiany wartości tych parametrów na wynik końcowy analizy podstawowej. W analizie wrażliwości wyniki obliczono przy założeniu zakresów zmienności niepewnych parametrów, określonych m.in. na podstawie przeglądu literatury lub założeń własnych.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wrażliwości przedstawiono kolejno:

- określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej, i ich uzasadnienie;

- oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice powyższych zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.

Analizę wrażliwości przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), przy czym należy zauważyć, że uwzględnione w analizie kategorie kosztowe nie obejmują dopłaty pacjentów, w związku, z czym perspektywa płatnika publicznego jest równoważna z perspektywą wspólną płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P = PPP).

Celem oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera tabela poniżej.

Tabela 31. Zestawienie założeń analizy wrażliwości CMA.

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenia analizy podstawowej	Założenia analizy wrażliwości
Masa ciała chorych na WZJG	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt jednostkowy IFX	1 004,45 zł/fiolkę - cena oszacowana na podstawie danych NFZ DGL z okresu 07-09.2018 r. (Rozdział 4.7.1.2)	1 065,47 zł/fiolkę - koszt jednostkowy infliksymabu oszacowane na podstawie komunikatów NFZ DGL z okresu 01-09.2018 (NFZ DGL 2018) (Rozdział 28.5.2)
Koszt podania IFX oraz koszt diagnostyki w programie B.55	Koszt diagnostyki: 865,25 zł Koszt jednorazowego podania IFX: 486,72 zł W analizie podstawowej przyjęto średni ważony liczbą sprzedanych miligramów leku koszt jednostkowy infliksymabu oszacowany na podstawie danych sprzedażowych z 07-09.2018, wówczas nie był spełniony warunek, w którym konieczne było zastosowanie współczynnika korygującego zgodne z NFZ 98/2018	Koszt diagnostyki: 1 367,14 zł Koszt jednorazowego podania IFX: 681,41 zł Warunkiem zastosowania współczynnika korygującego jest próg kosztowy rozliczenia substancji czynnej wynoszący w przypadku infliksymabu 8,5000 zł/mg. Warunek ten spełnia lek Flixabi (EAN 5713219492751), którego cena za mg w okresie od lipca do września wynosiła od 7,21-7,60 zł/mg. W analizie wrażliwości założono, że 5% chorych

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenia analizy podstawowej (Rozdział 4.7.1.2)	Założenia analizy wrażliwości otrzyma lek Flixabi (są to udziały leku Flixabi w sprzedaży w 07-09.2018) w programie lekowym B.55. (Rozdział 28.5.2)
Schemat dawkowania TOF	[REDACTED]	[REDACTED]
Schemat dawkowania VDZ	<p>W ciągu roku zgodnie z harmonogramem podań leku chory otrzyma 8 dawek wedolizumabu w wielkości 300 mg, każdorazowo podanie leku odbędzie się w czasie hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lekowego. (Rozdział 4.7.4.3)</p>	<p>Zgodnie z treścią programu lekowego B.55 w przypadku terapii wedolizumabem możliwe jest zwiększenie liczby podań leku do 9, wówczas horyzont analizy będzie wynosił 54 tygodnie. (Rozdział 28.5.2)</p>
Możliwość przedwczesnego zakończenia leczenia TOF, IFX i VDZ	Nie uwzględniono	<p>W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ wcześniejszego zakończenia leczenia TOF, IFX lub VDZ. Założenia tego wariantu zostały opracowane w oparciu o wyniki badania klinicznego, należy zaznaczyć, że nie jest ono zgodne z treścią proponowanego programu lekowego (Rozdział 28.5.2.6)</p>

Przyjęto następującą numerację i definicje wariantów analizy wrażliwości:

Analiza podstawowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości do analizy minimalizacji kosztów z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii:
 - Xeljanz (TOF) vs IFX;
 - Xeljanz (TOF) vs VDZ;
- inkrementalnego kosztu terapii lekiem Xeljanz,
- oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Xeljanz, przy której powyższe różnice kosztów wynoszą 0 zł.

7.3.1 Wyniki analizy wrażliwości z RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantach z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

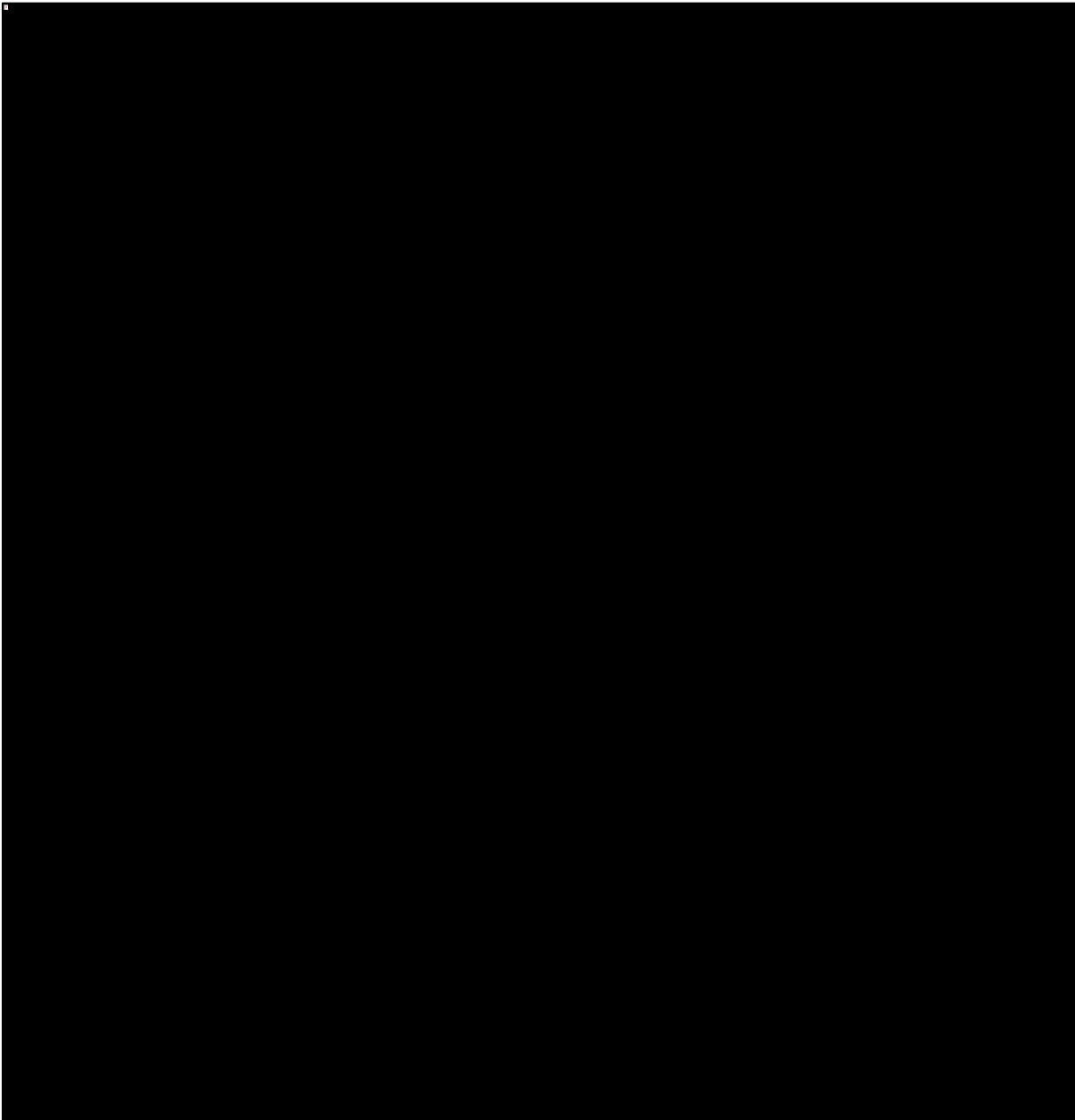
Tabela 32. Analiza wrażliwości minimalizacji kosztów (PPP=PPP+P, z RSS)

Wariant AW	Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Progowa cena netto Xeljanz	
				zł/5 mg tabl.	zł/10 mg tabl.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

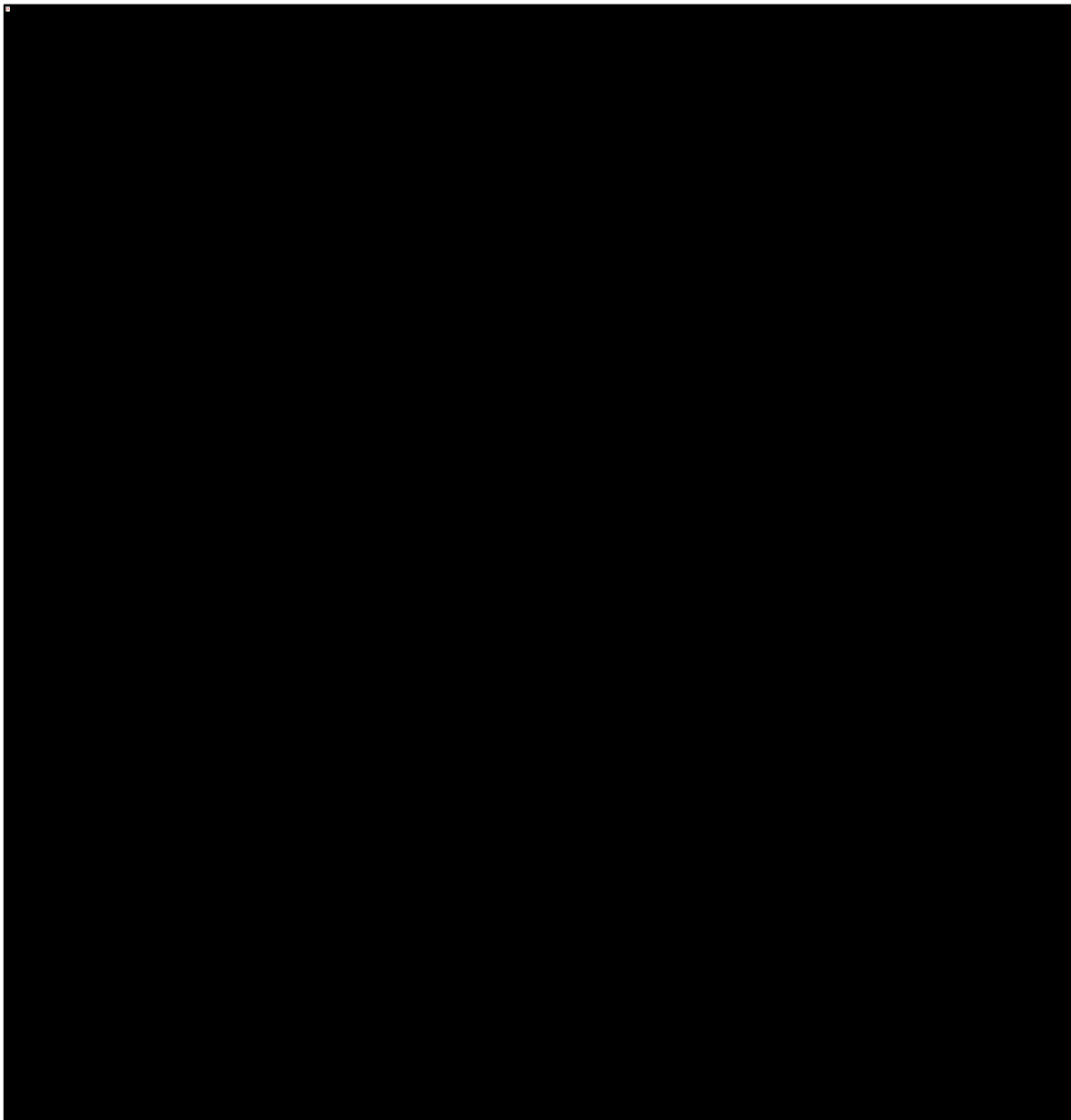
Wariant AW	Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Progowa cena netto Xeljanz	
				zł/5 mg tabl.	zł/10 mg tabl.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Poniżej wyniki uzyskane w analizie wrażliwości przedstawiono w formie graficznej, uwzględniając zmiany w obrębie kosztów porównywanych terapii.

Wykres 6. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów: TOF vs IFX (PPP=PPP+P, z RSS).



Wykres 7. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów: TOF vs VDZ (PPP=PPP+P, z RSS).



W poniższej tabeli przedstawiono ceny progowe otrzymane w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości.

Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów – progowa cena netto za opakowanie (z RSS, PPP/PPP+P).

Wariant analizy wrażliwości	TOF vs IFX [zł/opak.]		TOF vs VDZ [zł/opak.]	
	Xeljanz (56 tabl. × 5 mg)	Xeljanz (56 tabl. × 10 mg)	Xeljanz (56 tabl. × 5 mg)	Xeljanz (56 tabl. × 10 mg)
I	████	████	████	████
II	████	████	████	████
III	████	████	████	████
IV	████	████	████	████
V	████	████	████	████
VI	████	████	████	████
VII	████	████	████	████
VIII	████	████	████	████

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że w wariantach z uwzględnieniem RSS dla produktu leczniczego Xeljanz wnioski z analizy podstawowej są stabilne, mianowicie:

- tofacytynib generuje wyższe wydatki w porównaniu z IFX i VDZ.

7.3.2 Wyniki analizy wrażliwości bez RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantach bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

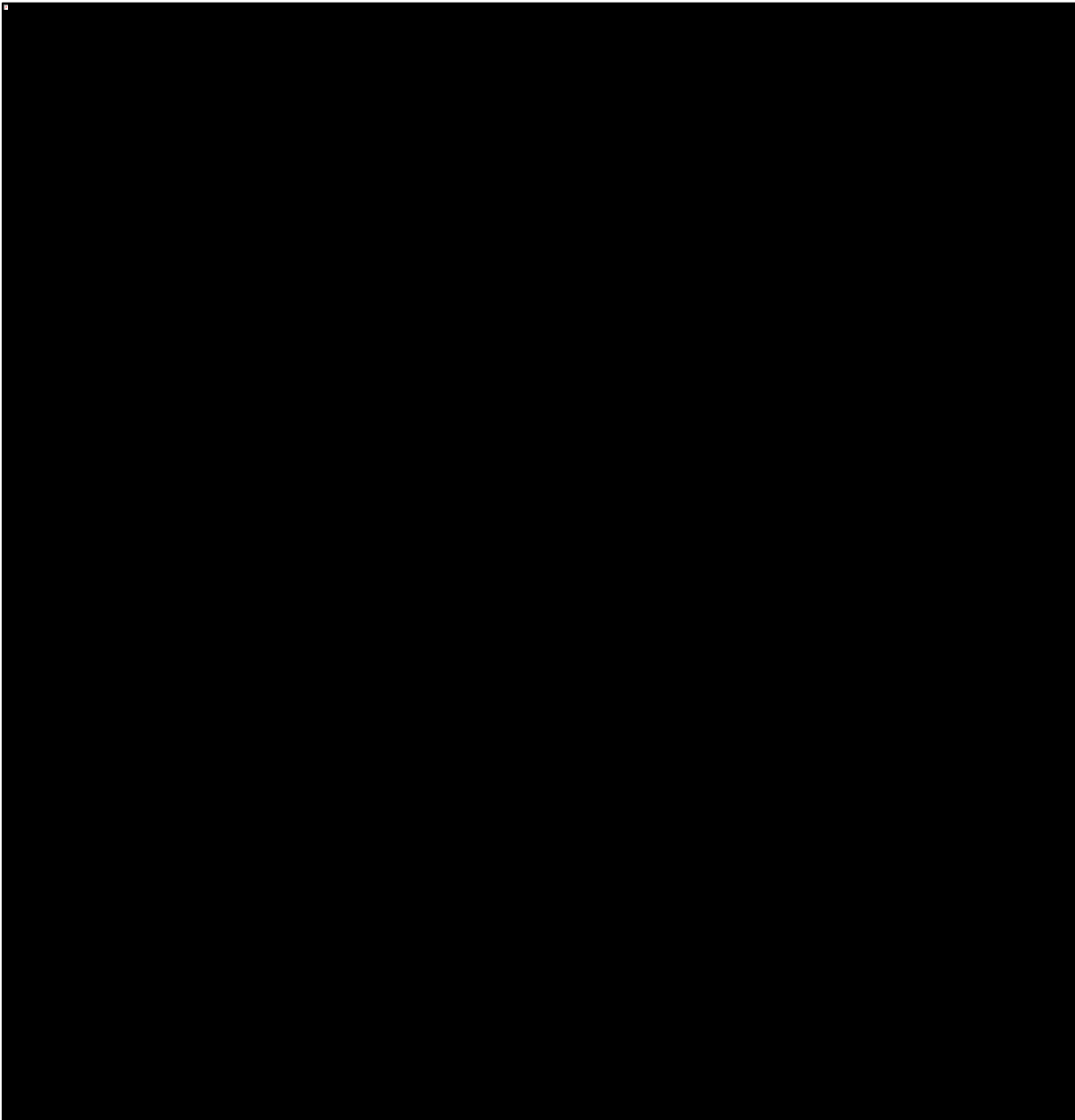
Tabela 34. Analiza wrażliwości minimalizacji kosztów (PPP=PPP+P, bez RSS)

Wariant AW	Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Progowa cena netto Xeljanz	
				zł/5 mg tabl.	zł/10 mg tabl.
████	█	████			
	█	████	████	████	████
	█	████	████	████	████
████	█	████			
	█	████	████	████	████
	█	████	████	████	████

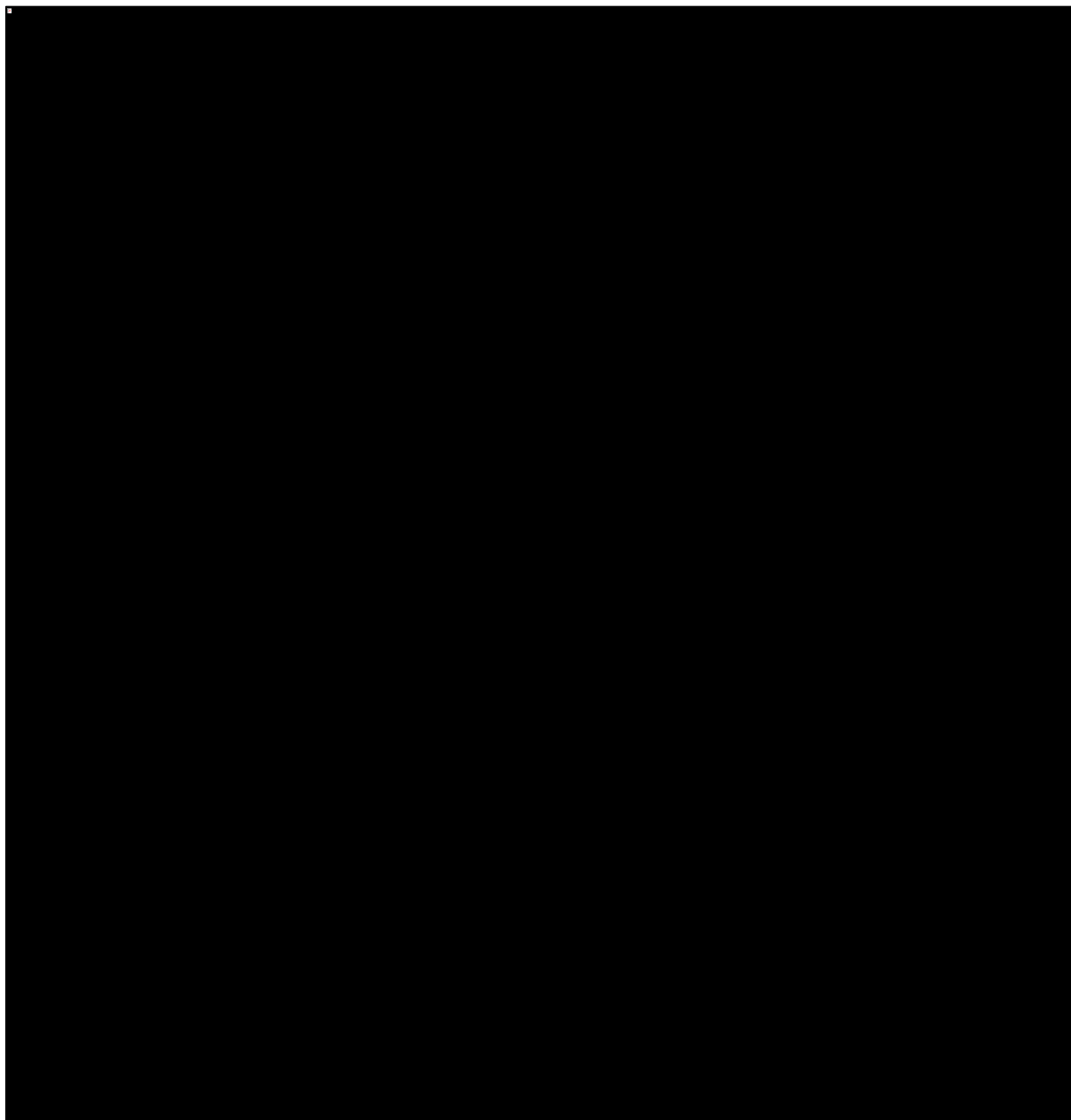
Wariant AW	Strategia leczenia	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Progowa cena netto Xeljanz	
				zł/5 mg tabl.	zł/10 mg tabl.
[REDACTED]	■	[REDACTED]			
	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]			
	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]			
	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]			
	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]			
	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]			
	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Poniżej wyniki uzyskane w analizie wrażliwości przedstawiono w formie graficznej, uwzględniając zmiany w obrębie kosztów porównywanych terapii.

Wykres 8. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów: TOF vs IFX (PPP=PPP+P, bez RSS).



Wykres 9. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów: TOF vs VDZ (PPP=PPP+P, bez RSS).



W poniższej tabeli przedstawiono ceny progowe otrzymane w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości.

Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów – progowa cena netto za opakowanie (bez RSS, PPP/PPP+P).

Wariant analizy wrażliwości	TOF vs IFX [zł/opak.]		TOF vs VDZ [zł/opak.]	
	Xeljanz (56 tabl. × 5 mg)	Xeljanz (56 tabl. × 10 mg)	Xeljanz (56 tabl. × 5 mg)	Xeljanz (56 tabl. × 10 mg)
I	■	■	■	■
II	■	■	■	■
III	■	■	■	■
IV	■	■	■	■
V	■	■	■	■
VI	■	■	■	■
VII	■	■	■	■
VIII	■	■	■	■

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że w wariacie bez uwzględnienia RSS dla produktu leczniczego Xeljanz wnioski z analizy podstawowej są stabilne, mianowicie:

- tofacytynib generuje wyższe wydatki w porównaniu z IFX i VDZ.

8 Wartość parametrów CUR dla porównanych terapii

W związku z faktem, że analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku Xeljanz (TOF) nad IFX lub VDZ tj. zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji leków (*Ustawa 2011*), w ramach analizy ekonomicznej dla powyższego wskazania przedstawiono dodatkowo:

- oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (lek Xeljanz), wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość;
- oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnych i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologie opcjonalne (IFX lub VDZ), wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość;
- kalkulację maksymalnych cen zbytu netto wnioskowanej technologii, przy których współczynnik CUR dla terapii lekiem Xeljanz nie jest wyższy od współczynnika CUR dla strategii komparatorów.

Na potrzeby oszacowania współczynników CUR dla ocenianych interwencji (Xeljanz), w analizie obliczono efekt zdrowotny leczenia WZJG w rocznym horyzoncie czasowym, wyrażony w latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Ze względu na fakt, że analiza podstawowa ma charakter minimalizacji kosztów (tj. zakłada brak różnic w skuteczności porównywanych interwencji), w obliczeniach założono jednakowy efekt zdrowotny dla porównywanych interwencji, przyjęty na poziomie użyteczności w populacji chorych na WZJG w ciężkim stopniu nasilenia. Wartość użyteczności równa 0,66 została zaczerpnięta z pracy *Poole 2010*, która została włączona do przeglądu *Malinowski 2016* (przeгляд użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w Rozdziale 28.3).

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty i efekty uzyskane w modelu, przypadające na jednego pacjenta otrzymującego lek Xeljanz lub IFX lub VDZ w leczeniu WZJG oraz wartości ilorazów kosztów i efektów (CUR).

Tabela 36. Wyniki CUR: Xeljanz vs IFX oraz Xeljanz vs VDZ (PPP/PPP+P, z RSS, bez RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	CUR [zł/QALY]	Progowa cena netto Xeljanz	
				zł/5 mg tabl.	zł/10 mg tabl.
PPP/PPP+P, z RSS					
TOF z RSS	█	0,66	█		
IFX	█	0,66	█	█	█
VDZ	█	0,66	█	█	█
PPP/PPP+P, bez RSS					
TOF bez RSS	█	0,66	█		
IFX	█	0,66	█	█	█
VDZ	█	0,66	█	█	█

Dla porównania TOF vs IFX zarówno w wariacie z RSS jak i bez RSS najwyższa cena netto za tabletkę TOF, przy której koszt terapii lekiem Xeljanz nie jest wyższy niż koszt terapii IFX wynosi:

█

- █

Natomiast dla porównania TOF vs VDZ zarówno w wariacie z RSS jak i bez RSS najwyższa cena netto za tabletkę TOF, przy której koszt terapii lekiem Xeljanz nie jest wyższy niż koszt terapii VDZ wynosi:

█

█

Wyniki analizy progowej ceny produktu Xeljanz (cena zbytu netto za opakowanie) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Wyniki analizy progowej ceny produktu Xeljanz (cena zbytu netto za opakowanie) – analiza CUR (z RSS/bez RSS)

Komparator	Cena progowa netto za opakowanie z RSS/bez RSS [zł opak.]	
	Xeljanz 5 mg × 56 tabl.	Xeljanz 10 mg × 56 tabl.
vs infliksymab	■	■
vs wedolizumab	■	■

9 Dyskusja i ograniczenia analizy

Wrzodzące zapalenie jelita grubego jest zaliczane do grupy nieswoistych zapaleń jelita o niewyjaśnionej etiologii. W jego etiopatogenezie biorą udział zarówno czynniki genetyczne i immunologiczne, jak i środowiskowe (Bartnik 2018). Rokowanie u chorych na WZJG dotyczące długości życia jest dobre – umieralność jest tylko nieznacznie większa niż w populacji ogólnej. U 10-30% pacjentów z zajęciem całej okrężnicy dochodzi do proktokolektomii. Rokowanie co do wyleczenia bez proktokolektomii jest niepomysłne (Bartnik 2018). U chorych na WZJG zwiększone jest ryzyko rozwoju dysplazji i raka jelita grubego (CAC, z ang. *colitis-associated cancer*). Ryzyko wystąpienia CAC zwiększa się wraz z wydłużaniem się czasu trwania choroby, zwłaszcza u pacjentów z jej aktywną postacią. Zwykle przyjmuje się, że CAC występuje u około 7% chorych po 20 latach od wystąpienia WZJG, 7-14% chorych po 25 latach i u 30% chorych po 35 latach. Ryzyko to jest wyższe u osób z *pancolitis* w porównaniu do lewostronnego WZJG (Rogler 2014).

Jedną ze skutecznych terapii WZJG w stopniu nasilenia ciężkim jest dożylne podawanie IFX i VDZ i wielu chorych z WZJG pozostaje zależnym od takiego leczenia. W Polsce leczenie chorych na WZJG za pomocą IFX i VDZ możliwe jest w ramach programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” (MZ 31/10/2018). Obecnie w leczeniu WZJG uznanie zyskuje tofacytynib, podawany pacjentom doustnie w formie tabletek co niesie ze sobą dodatkowe korzyści, szczególnie w długotrwałym leczeniu podtrzymującym, przy takiej samej efektywności leczenia.

Celem niniejszej analizy ekonomicznej jest ocena efektywności kosztowej terapii tofacytynibem (Xeljanz) w leczeniu chorych w wieku od 18 roku życia z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

- z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, (ocena >6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż.) lub
- nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub
- mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną

w ramach programu lekowego finansowanego ze środków publicznych w Polsce.

Jako komparatory w niniejszej analizie przyjęto leki finansowane z budżetu płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.55: infliksymab (Flixabi, Inflectra, Remisma) oraz wedolizumab (Entyvio) (MZ 31/10/2018). Ponieważ w analizie klinicznej wykazano brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy tofacytynibem i komparatorami - między innymi porównanie pośrednie w zakresie wystąpienie odpowiedzi klinicznej, remisji klinicznej oraz wygojenia błony śluzowej nie wykazało znamienych statystycznie różnic - do wykonania analizy ekonomicznej wybrano technikę minimalizacji kosztów (AKL *Xeljanz 2018*). Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w jednorocznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego. Należy zwrócić uwagę, że ze względu na fakt, że uwzględnione w analizie kategorie kosztowe nie obejmują dopłaty pacjentów to wydatki z perspektyw płatnika publicznego są równe wydatkom z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Zużycie leków (TOF, IFX, VDZ) ustalono na podstawie dawkowania wskazanego w charakterystykach produktów leczniczych oraz treści programu lekowego. Informacje o koszcie leku Xeljanz zostały dostarczone przez Wnioskodawcę. W przypadku refundacji leku Xeljanz Wnioskodawca zobowiązuje się do zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka. Koszt infliksymabu oraz wedolizumabu został oszacowany na podstawie danych sprawozdawczych NFZ dotyczących wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków w programach zdrowotnych lekowych (NFZ DGL 2018). Koszty podania leków oraz koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem leczenia w ramach programu lekowego oszacowano zgodnie z obowiązującym Zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważnej interwencji w bazach informacji medycznych. Do przeglądu badań ekonomicznych włączono dwa badania ekonomiczne *Wu 2018* oraz *Milev 2018*. Odnaleziona analizy były opracowaniami zagranicznym z kosztami specyficznymi dla danego kraju oraz płatnika, w związku z czym wyników niniejszej analizy (tj. kosztów stosowania leków w ramach programu lekowego leczenia WZJG w Polsce) nie można bezpośrednio porównać z wynikami analiz zagranicznych. Dodatkowo do badań *Wu 2018*

i Milev 2018 włączono chorych na WZJG w umiarkowanym do ciężkiego stopnia nasilenia, podczas gdy populację docelową w niniejszej analizie stanowią chorzy z ciężką postacią WZJG. Nie było również zasadne przeprowadzenie porównania założeń poczynionych w niniejszej analizie z założeniami przyjętymi w odnalezionych analizach zagranicznych. Niniejsza analiza jest analizą minimalizacji kosztów, w której oszacowano koszty stosowania technologii medycznych bez konieczności skomplikowanego modelowania przeżycia. Natomiast w badaniu *Wu 2018* porównywano kilka sekwencji leczenia, w tym celu wykonano analizę kosztów-użyteczności, z kolei w analizie *Milev 2018* porównywano koszty leczenia sekwencji terapii (z i bez TOF), a wyniki podawano w przeliczeni na miesiąc na pacjenta. W związku z powyższymi różnicami wykonanie walidacji konwergencji nie było możliwe.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Dla części pacjentów dożylna postać leków jest nieakceptowalna, co prowadzić może do przerwania leczenia. Poza tym podanie dożylne wymaga pobytu w szpitalu oraz często związane jest z wystąpieniem reakcji w miejscu podania. W przypadku terapii tofacytynibem procedura podania doustnego jest na tyle prosta, że może być wykonana samodzielnie przez pacjenta w domu, co niewątpliwie jest dużym udogodnieniem dla pacjenta (*APD Xeljanz 2018*).

Najważniejsze ograniczenia analizy wymieniono w poniższych punktach:

- W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących TOF z refundowanymi w polskich warunkach lekami biologicznymi w programie lekowym (IFX, VDZ). Z tego powodu konieczne było wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator (placebo), które charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością.

- Ze względu na sposób dawkowania IFX w przeliczeniu na masę ciała w analizie przyjęto średnią masę ciała chorych na WZJG z wiarygodnego źródła [REDACTED]. Z drugiej strony każde przyjęcie średniej wartości w analizie ekonomicznej wiąże się z niepewnością, w związku z czym parametr ten został przetestowany w ramach analizie wrażliwości – nie zmieniło to wnioskowania z analizy.
- Koszty jednostkowe leków aktualnie finansowanych w ramach programu lekowego leczenia WZJG (program lekowy B.55.) przyjęto w oparciu o analizę danych NFZ informujących o kwocie oraz liczbie zrefundowanych opakowań za okres 06.-09.2018 dla VDZ oraz 07.-09.2018 dla IFX. Uwzględnienie danych NFZ pozwoliło uwzględnić realną kwotę refundacji za leki dostępne w programie lekowym leczenia WZJG. Analiza średniej miesięcznej kwoty refundacji za opakowania jednostkowe poszczególnych leków wskazuje na nieznaczne wahania (Rozdział 4.7.1 oraz Rozdział 28.3), w związku z czym wyniki niniejszej analizy mogą również nieznacznie różnić się w zależności od przyjętego okresu rozliczeniowego NFZ, z którego to okresu zostałyby przyjęte średnie ceny jednostkowe leków. Jednocześnie obliczenia przeprowadzone w ramach analizie wrażliwości przy założeniu danych z alternatywnych okresów dotyczących kwoty refundacji za opakowania jednostkowe, wykazały, że w wariancie z uwzględnieniem RSS dla produktu leczniczego Xeljanz, wnioski z analizy ekonomicznej są stabilne – tj. stosowanie tofacytynibu generuje wyższe wydatki w porównaniu z komparatorami.

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

wnioskowanie z wyników analizy wrażliwości było spójne z wynikami analizy podstawowej.

W celu zapewnienia wysokiej jakości przeprowadzonych oszacowań niniejszą analizę wykonano według następujących aktualnych wytycznych przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (AOTMIT 2016);
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzę-

dowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 02/04/2012).

10 Wnioski końcowe

- Lek Xeljanz będący silnym selektywnym inhibitorem kinaz z rodziny JAK (kinazy janusowej) stanowi opcję terapeutyczną w leczeniu WZJG możliwą do zastosowania w postaci doustnej. Obecnie dostępne leki w ramach programu lekowego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w Polsce mogą być podawane jedynie dożylnie. Mechanizm działania tofacytynibu oraz jego charakter chemiczny odbiega od stosowanych obecnie leków biologicznych, co również skutkuje wartością dodaną leczenia, zwłaszcza poprzez poszerzenie potencjału terapeutycznego w przypadku niepowodzeń innych obecnie stosowanych schematów terapeutycznych.

- W wariancie z RSS:

[Redacted text block]

- W wariancie bez RSS:


[Redacted text block]

- Wyniki analizy progowej ceny produktu Xeljanz (progowa cena netto za opakowanie) dla porównania TOF vs IFX (z RSS/bez RSS):

[Redacted text block]

- Wyniki analizy progowej ceny produktu Xeljanz (progowa cena netto za opakowanie) dla porównania TOF vs VDZ (z RSS/bez RSS):

[Redacted text block]

-
- 
- Podanie doustne zamiast podania dożylnego związane jest z (*APD Xeljanz 2018*):
 - z brakiem występowania reakcji w miejscu podania;
 - prostszą procedurą – chory samodzielnie przyjmuje lek w warunkach domowych, podczas gdy podanie dożylne zawsze wymaga hospitalizacji;
 - forma doustna leku stanowi odpowiedź na potrzeby terapeutyczne pacjentów, którzy mają obawy przed częstymi wkłuciami.

ANALIZA

WPŁYWU

NA BUDŻET PŁATNIKA

AE

11 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji w leczeniu chorych w wieku od 18 roku życia z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

- z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, (ocena >6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥18 r.ż.) lub
- nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub
- mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną,

w ramach programu lekowego finansowanego ze środków publicznych w Polsce.

Propozycja wnioskodawcy zakłada, że lek Xeljanz zostanie dopisany do już istniejącego programu lekowego: „B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” (dla uproszczenia opisu analizy, w treści dokumentu mając na myśli wyżej wymieniony program lekowy posługiwano się skrótem „B.55”, natomiast pisząc o programie lekowym zawierającym terapię tofacytynibem był używany skrót „B.55 + TOF”) (MZ 31/10/2018).

Analiza wpływu na budżet płatnika jest załącznikiem wchodzącym – zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*) – w skład uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib), w następujących prezentacjach:

- Xeljanz, 56 tabletek powlekanych, 5 mg (EAN: 5907636977100);
- Xeljanz, 56 tabletek powlekanych, 10 mg (EAN: 5415062342800).

Analiza została wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego firmy Pfizer Polska sp. z o.o.

12 Metodyka

Przeprowadzona analiza obejmowała następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, kwalifikującej się do leczenia lekiem Xeljanz w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego;
- określenie zużycia TOF w scenariuszu aktualnym oraz w scenariuszu nowym;
- określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. sytuację, w której lek Xeljanz nie jest refundowany w leczeniu chorych na WZJG) oraz nowym (stan, w którym produkt leczniczy Xeljanz jest refundowany w leczeniu chorych na WZJG w ramach programu lekowego);
- oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej;
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym,
- wyznaczenie prognozy inkrementalnych wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu leczniczego Xeljanz; dla każdego roku horyzontu czasowego obliczono różnicę pomiędzy kosztem scenariusza nowego i kosztem scenariusza istniejącego.

W toku przygotowania analizy wpływu na budżet płatnika w pierwszej kolejności korzystano z danych źródłowych odnoszących się do populacji polskiej, w przypadku braku takich danych poszukiwano opublikowanych badań zawierających analogiczne dane dla populacji zagranicznych lub korzystano z danych dostarczonych przez Wnioskodawcę. Na potrzebny niniejszej analizy przeprowadzono również badania ankietowe mające na celu zebranie informacji na temat populacji chorych na WZJG leczonych infliksymabem i wedolizumabem w ramach programu B.55, a także możliwych zmian w udziałach poszczególnych terapii, w sytuacji, gdy tofacytynib byłby refundowany.

Oszacowanie populacji docelowej wykonano w oparciu o rzeczywiste dane dotyczące liczby pacjentów chorych na WZJG leczonych w ramach aktualnie realizowanego programu lekowego B.55.

Dla uproszczenia opisu części wyników w niniejszym dokumencie przedstawiono w postaci wartości zaokrąglonych, dokładne wartości są przedstawione w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do wniosku

refundacyjnego. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel® 2010.

Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu (Rozdział 17.2).

Niniejszą analizę przeprowadzono według następujących wytycznych przeprowadzania analiz HTA:

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 02/04/2012*);
- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (*AOTMiT 2016*).

12.1 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet oszacowano prognozowane wydatki płatnika w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym i nowym:

- **Scenariusz istniejący** stanowi przedłużenie (na lata 2020-2021 horyzontu czasowego) stanu aktualnego, w którym obecnie refundowane technologie medyczne pozostaną refundowane, natomiast produkt leczniczy Xeljanz w dalszym ciągu nie będzie finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym. Udziały rynkowe aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych.
- **Scenariusz nowy** przedstawia sytuację, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xeljanz w leczeniu chorych na WZJG (prognozowane objęcie refundacją: styczeń 2020 rok). Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Xeljanz we wnioskowanym wskazaniu spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych wynikające z zastąpienia technologii opcjonalnych (tj. IFX, VDZ) aktualnie stosowanych w danym wskazaniu przez terapię TOF. Przyszłe udziały rynkowe produktu Xeljanz określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

12.2 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych

Obecnie leczenie preparatem Xeljanz nie stanowi świadczenia gwarantowanego finansowanego ze środków publicznych we wskazaniu obejmującym terapię chorych na WZJG.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 38. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Xeljanz.

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

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

Tabela 39. Wnioskowana cena leku Xeljanz (tofacytynib).

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 40. Wnioskowane warunki refundacji leku Xeljanz (tofacytynib).

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

12.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 02/04/2012*) oraz wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*) ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych w zakresie programów lekowych z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP).

Koszty uwzględnione w niniejszej analizie są kosztami płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (NFZ), przy czym pacjent (świadczeniobiorca) nie partycypuje w tych kosztach. Oszacowania przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego (PPP) są zatem równe oszacowaniom z perspektywy wspólnej płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne i świadczeniobiorcy (PPP+P).

12.4 Horyzont czasowy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 02/04/2012*) horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet jest zdefiniowany jako perspektywa czasowa, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmującą przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu wnioskowanej interwencji.

W Wytycznych oceny technologii medycznych zaleca się, aby w analizie wpływu na budżet przyjęty został przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty wprowadzenia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (*AOTMiT 2016*).

W celu spełniania powyższych wytycznych *AOTMiT 2016* oraz *MZ 02/04/2012* w analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika w horyzoncie dwóch lat kalendarzowych tj. lata 2020-2021, przy założeniu, że prawdopodobną datą wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii jest styczeń 2020 roku.

13 Populacja docelowa

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym tofacytynib jest wskazany w leczeniu czynnej postaci WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego (*ChPL Xeljanz 2018*).

Zapisy w proponowanym programie lekowym uszczegółwiają kwestię ciężkości choroby oraz kryteria braku wcześniejszej odpowiedzi na leczenie. Zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego populację docelową dla produktu leczniczego Xeljanz stanowią będą chorzy w wieku od 18 roku życia z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

- z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, (ocena >6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż.) lub
- nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub
- mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną.

Należy zauważyć, że wybór populacji docelowej został dopasowany do systemu refundacyjnego w Polsce tj. kryteriów stosowanych w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego, dlatego wskazanie jest bardziej szczegółowo zdefiniowane od wskazania określonego w ChPL.

13.1 Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) jest rozlanym, nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy (*Bartnik 2018*).

Zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 rozpoznanie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego określone jest kodem K51, który znajduje się w podgrupie niezakaźnych zapaleń jelit i zapaleń jelita grubego (K50-K52). W tabeli poniżej zestawiono rozpoznania wraz z odpowiadającymi kodami ICD-10.

Tabela 41. Klasyfikacja ICD-10 wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10).

ICD-10	Rozpoznanie
K51.0	Wrzodziejące (przewlekłe) zapalenie jelita cienkiego i grubego
K51.1	Wrzodziejące (przewlekłe) zapalenie jelita krętego i grubego
K51.2	Wrzodziejące (przewlekłe) zapalenie prostonicy
K51.3	Wrzodziejące (przewlekłe) zapalenie prostonicy i esicy
K51.4	Rzekoma polipowatość jelita grubego
K51.5	Śluzowe zapalenie prostonicy i okrężnicy
K51.8	Inne wrzodziejące zapalenie jelita grubego
K51.9	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, nieokreślone

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, jest chorobą występującą na całym świecie, jest jednak zdecydowanie częstsza u rasy białej oraz w rozwiniętych krajach Europy i Ameryki Północnej. Zapadalność w Europie wynosi około 10/100 000 na rok. Szczyt zachorowalności przypada na wiek 20-40 lat (*Bartnik 2018*). Według danych z Wielkiej Brytanii około 20% chorych na WZJG ma ciężką postać tej choroby (*AWA Entyvio 2017*).

Nie zidentyfikowano wiarygodnych polskich danych dotyczących zapadalności i chorobowości na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Przyjmuje się, że częstość występowania WZJG w ostatnich dekadach jest stabilna i wynosi od 1,5 do 10/100 000 ludności. Natomiast na podstawie analizy danych z Europy i Ameryki Północnej ustalono, że szacunkowa chorobowość na WZJG wynosi od 70 do 150 przypadków na 100 000 mieszkańców (*AWA Entyvio 2017*).

Zgodnie z danymi NFZ z lat 2012-2016 liczba pacjentów z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 K51 wynosi około 62-68 tys. chorych (*AWA Entyvio 2017*).

Tabela 42. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 K51 (jako rozpoznanie główne, wraz z podkodami) (*AWA Entyvio 2017, AWA Remsima 2015*) - dane NFZ*.

Rok	Liczba chorych z rozpoznaniem K51	Liczba pacjentów > 18 r.ż. (niepowtarzające się numery PESEL) wg kwalifikacji ICD-10 K51*
2012 rok	62 237	59 798
2013 rok	63 283	60 822
2014 rok	65 852	63 253
2015 rok	67 691	54 829 [^]
2016 rok	68 001	-

* ICD-10: K51, K51.0, K51.1; K51.2, K51.3, K51.4, K51.5, K51.8, K51.9;

[^] z dostępnego okresu czasu w 2015 roku (nie podano jakiego).

Nieco niższe liczby pacjentów wskazała ekspertka kliniczna dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka (KW w dziedzinie gastroenterologii), zgodnie z jej opinią w Polsce jest około 50 000 chorych na WZIG. Natomiast liczba nowych przypadków zachorowań wynosi 700 na rok, z czego 200 chorych ma ciężką postać choroby (AWA Entyvio 2017).

W Polsce do końca 2016 roku w ramach programu leczenia chorych na WZIG dostępne było wyłącznie leczenie indukujące infliksymabem dla chorych w wieku 6 lat i powyżej z rozpoznaną ciężką postacią WZIG, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane oraz z niedostateczną odpowiedzią, nietolerancją lub przeciwwskazaniami do leczenia standardowego. Poniżej przedstawiono dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach tego programu w latach 2014-2016 (AWA Entyvio 2017, AWA Remsima 2015).

Tabela 43. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZIG)” (AWA Entyvio 2017, AWA Remsima 2015).

Rok	Liczba chorych leczonych w PL	Liczba pacjentów > 18 r.ż. (niepowtarzające się numery PESEL) wg kwalifikacji ICD-10 K51*
2014 rok	Dane NFZ: 206	Dane NFZ: Inflectra: 38 Remsima: 61 Remicade: 115
2015 rok	Dane NFZ: 298	Dane NFZ: Inflectra: 105^ Remsima: 88^ Remicade: 28^
2016 rok	Dane NFZ: 251 Prof. dr hab. Jarosław Reguła – KK w dziedzinie gastroenterologii: 248	-

^ z dostępnego okresu czasu w 2015 roku (nie podano jakiego).

Dane dotyczące liczby chorych na WZIG, otrzymujących leczenie w ramach programu lekowego raportowane są również w sprawozdaniach z Uchwał Rady NFZ.

Tabela 44. Dane dotyczące programu lekowego B.55 raportowane w Uchwałach Rady NFZ z lat 2014-2018 (UR NFZ 2018).

Rok	Liczba osób leczonych w PL	Uwagi
Na koniec I półrocza 2018 roku	477, w tym dzieci 21	IFX: 467, VDZ: 10
Na koniec II półrocza 2017 roku	401, w tym dzieci 16	IFX
Na koniec I półrocza 2017 roku	189	IFX
Na koniec II półrocza 2016 roku	248	IFX

Rok	Liczba osób leczonych w PL	Uwagi
Na koniec I półrocza 2016 roku	126	IFX
Na koniec II półrocza 2015 roku	292	-
Na koniec I półrocza 2015 roku	157	-
Na koniec II półrocza 2014 roku	205	-
Na koniec I półrocza 2014 roku	82	-

Należy zaznaczyć, że liczebności raportowane przez NFZ dotyczą unikalnych pacjentów (wg niepowtarzających się nr PESEL), u których w danym roku zastosowano co najmniej jedną dawkę substancji czynnych realizowanych w programie.

13.2 Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym dla leku Xeljanz populację docelową stanowią chorzy w wieku od 18 roku życia z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane (tj. z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, (ocena >6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż.) lub nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną.)

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych o rzeczywistej liczbie chorych leczonych w ramach aktualnie obowiązującego programu leczenia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego pochodzących z okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia z lat 2014-2018 publikowanych w postaci Uchwał Rady NFZ. Podejście to jest uzasadnione faktem, że obecnie pacjenci mają dostęp do innych nowoczesnych terapii w ramach programu B.55, w związku z czym wprowadzenie do istniejącego programu lekowego nowej substancji czynnej nie spowoduje istotnej zmiany ogólnej liczby leczonych w programie względem stanu bez obecności tofacytynibu

W poniższej tabeli porównano kryteria włączenia do terapii IFX i VDZ w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego B.55 oraz nowe kryteria kwalifikacji do terapii TOF.

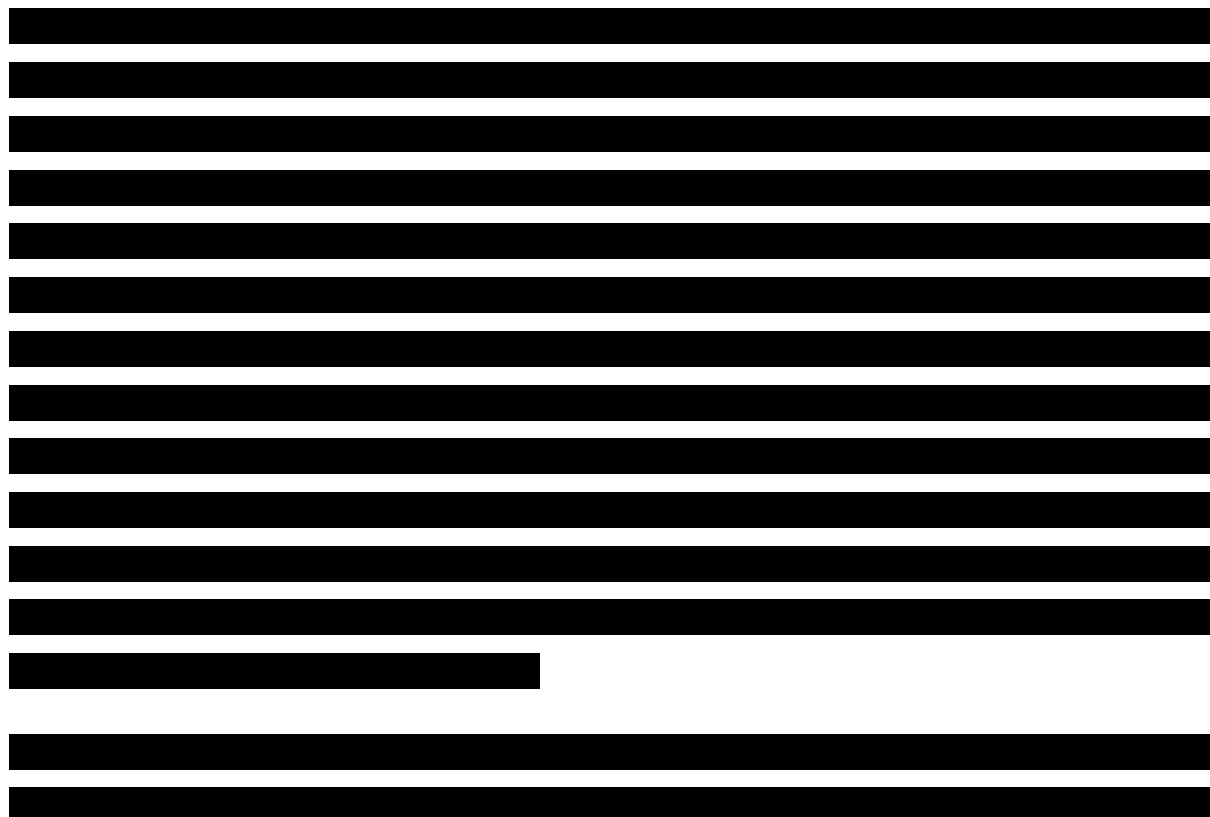
Tabela 45. Kryteria włączenia do leczenia IFX, VDZ w ramach PL B.55 oraz TOF w ramach wnioskowanego programu lekowego.

IFX (aktualny PL z MZ 31/10/2018)	VDZ (aktualny PL z MZ 31/10/2018)	TOF (wnioskowany PL B.55+TOF)
Kryteria włączenia		
<p>Do leczenia infliksymbem mogą zostać włączeni świadczeniobiorcy w wieku 6 lat i powyżej, z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6 - merkaptopuryną (6 - MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena > 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż. albo ocena ≥ 65 punktów w skali PU-CAI u osób w wieku < 18 r.ż.), lub 2) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6 - merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub 3) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6 - merkaptopuryną (6 - MP) lub azatiopryną (AZA). 	<p>Do leczenia wedolizumabem mogą zostać włączeni świadczeniobiorcy w wieku od 18 roku życia z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6 - merkaptopuryną (6 - MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena > 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż.), lub 2) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6 - merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub 3) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6 - merkaptopuryną (6 - MP) lub azatiopryną (AZA). 	<p>Do leczenia wedolizumabem mogą zostać włączeni świadczeniobiorcy w wieku od 18 roku życia z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6 - merkaptopuryną (6 - MP) lub azatiopryną (AZA), (ocena > 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż.), lub 2) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6 - merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub 3) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6 - merkaptopuryną (6 - MP) lub azatiopryną (AZA).
Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie		
<ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze; 2) ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne; 3) umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego; 4) niestabilna choroba wieńcowa; 5) przewlekła niewydolność oddechu; 6) przewlekła niewydolność nerek; 7) przewlekła niewydolność wątroby; 8) zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół; 9) choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby lub każda czynna postępująca choroba wątroby; 10) ciąża lub karmienie piersią; 11) rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych, również w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu; 12) powikłania wymagające innego postępowania (np. leczenia opera- 	<ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze; 2) ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne; 3) umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego; 4) niestabilna choroba wieńcowa; 5) przewlekła niewydolność oddechu; 6) przewlekła niewydolność nerek; 7) przewlekła niewydolność wątroby; 8) zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół; 9) choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby lub każda czynna postępująca choroba wątroby; 10) ciąża lub karmienie piersią; 11) rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych, również w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu; 12) powikłania wymagające innego postępowania (np. leczenia opera- 	<ol style="list-style-type: none"> 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze; 2) ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne; 3) umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego; 4) niestabilna choroba wieńcowa; 5) przewlekła niewydolność oddechu; 6) przewlekła niewydolność nerek; 7) przewlekła niewydolność wątroby; 8) zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół; 9) choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby lub każda czynna postępująca choroba wątroby; 10) ciąża lub karmienie piersią; 11) rozpoznanie stanów przednowotworowych lub nowotworów złośliwych, również w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu; 12) powikłania wymagające innego postępowania (np. leczenia opera-

IFX (aktualny PL z MZ 31/10/2018)	VDZ (aktualny PL z MZ 31/10/2018)	TOF (wnioskowany PL B.55+TOF)
cyjnego).	cyjnego).	cyjnego).

Po przeanalizowaniu kryteriów włączenia oraz kryteriów stanowiących przeciwwskazania do udziału w programie lekowym zauważono, że populacja docelowa dla leku VDZ i TOF jest tożsama, natomiast w przypadku IFX i TOF jedyną różnicą jest możliwość leczenia dzieci w wieku powyżej 6 lat za pomocą IFX. W związku z powyższymi wnioskami uznano za zasadne oszacowanie liczebności populacji docelowej dla leku TOF wykonano w oparciu o liczebność chorych na WZJG, którzy aktualnie są leczeni w ramach programu lekowego B.55, z wyłączeniem podgrupy chorych w wieku od 6 do 18 roku życia.

Roczna liczba pacjentów objętych programem lekowym B.55 w latach 2014-2016 była względnie stabilna (średnio ok. 250 pacjentów/rok; zob. Tabela 44), przy czym należy mieć na uwadze, że program w ww. okresie obejmował wyłącznie leczenie indukcyjne infliksymabem, bez możliwości kontynuacji leczenia w ramach terapii podtrzymującej. Po rozszerzeniu maksymalnego czasu leczenia w programie (w styczniu 2017 roku), w 2017 roku zaobserwowano znaczący wzrost liczby leczonych w ramach programu lekowego B.55 (łącznie 401 chorych, dane narastające od początku do końca 2017 roku z *UR NFZ 2018*).

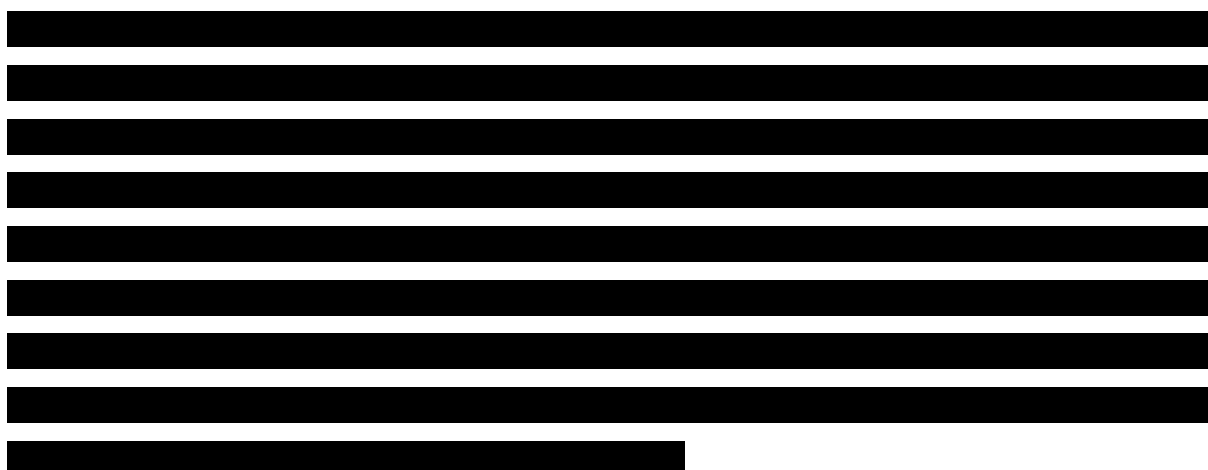


[Redacted text block]

Tabela 46. Prognoza liczby chorych na WZJG w Polsce na lata 2017-2023.

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

[Redacted text block]



Obliczenia liczebności populacji docelowej przedstawia Tabela 47. Prognozuje się, że potencjalną datą wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Xeljanz jest 1 styczeń 2020 r. wobec powyższego tabela przedstawia oszacowanie liczby pacjento-terapii dla dwóch lat horyzontu czasowego z okresu 01.2020-12.2021.

Tabela 47. Oszacowanie liczebności populacji docelowej (pacjento-terapię w skali roku).

	2020 r.	2021 r.
Liczba chorych na WZJG w Polsce (prognoza własna na podstawie danych NFZ)	74 974	76 568
[Redacted]	■	■
[Redacted]	■	■
[Redacted]	■	■

Ostatecznie, według oszacowań własnych roczna liczba pacjentów (pacjento-terapii) z WZJG w ramach programu lekowego kształtuje się na następującym poziomie:



13.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Zgodnie z *ChPL Xeljanz 2018* wskazania do stosowania dla tofacytynibu obejmują:

- Reumatoidalne zapalenie stawów

Tofacytynib w skojarzeniu z metotreksatem (ang. MTX, methotrexate) jest wskazany w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub z nietolerancją na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby. Tofacytynib może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub jeśli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie

- Łuszczycowe zapalenie stawów

Tofacytynib w skojarzeniu z MTX jest wskazany w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze leczenie lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (ang. DMARD, *disease-modifying antirheumatic drug*)

- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Tofacytynib jest wskazany w leczeniu czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub leczenia biologicznego.

Poniżej przedstawiono oszacowanie liczebności populacji docelowej w podziale na poszczególne wskazania do stosowania tofacytynibu uwzględnione w *ChPL Xeljanz 2018*.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

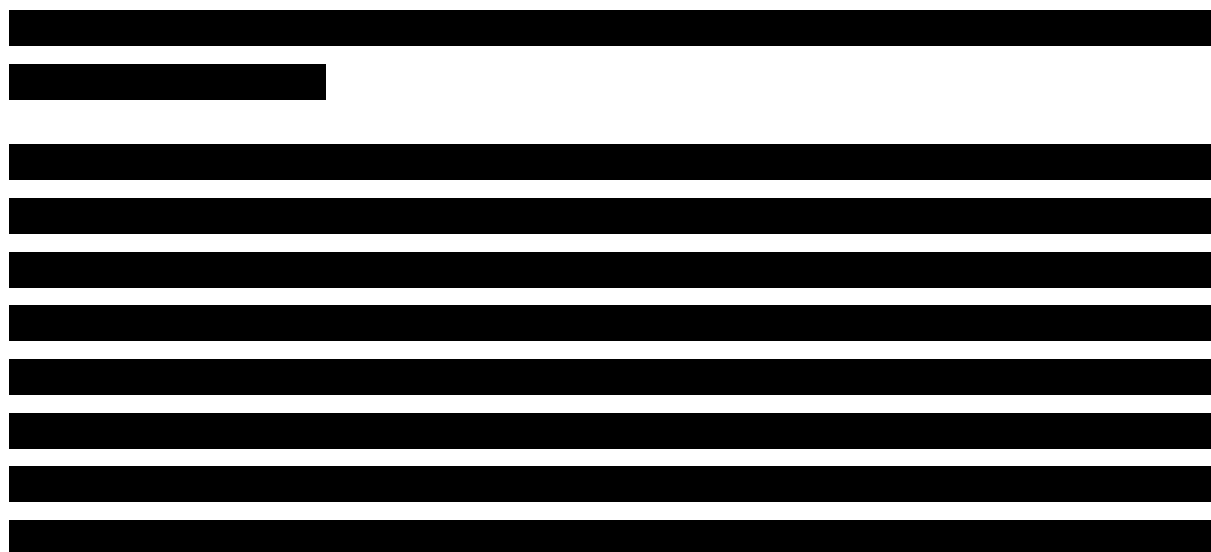
The table content is completely redacted with black bars.

Tabela 48. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których może być zastosowany lek Xeljanz – reumatoidalne zapalenie stawów.

z najbardziej aktualnym protokołem z posiedzenia Zespołu ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z 25 lipca 2018 roku w programie lekowym obejmującym chorych na ŁZS odnotowano 1 905 pacjentów, w remisji zarejestrowano 143 chorych, status zawieszono pacjenta ma 170 chorych, a zakończyło leczenia 37 pacjentów z RZS (*Protokół 113*).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)

Zarejestrowane wskazanie dla leku Xeljanz dla populacji chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest zbliżone z populacją docelową w niniejszej analizie. Szczegółowy sposób oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 0. Liczebność chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego u których wnioskowana technologia może być stosowana wynosi w 2019 roku 402 chorych, w 2020 roku 411 chorych a w 2021 roku 420 chorych.

Podsumowanie

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana.

Tabela 49. Oszacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których lek Xeljanz może być stosowany na rok 2019.

Populacja	Liczebność populacji
Reumatoidalne zapalenie stawów	
Łuszczycowe zapalenie stawów	Liczba chorych na ŁZS w Polsce: 40-230 tys. chorych Liczba chorych na ŁZS leczonych w ramach programu lekowego B.35 (stan na 25 lipiec 2015 rok): 1 905 chorych
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	Liczebność populacji docelowej w 2019 roku: 402 chorych.

13.4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych MZ 31/10/2018 produkt leczniczy Xeljanz nie jest refundowany w Polsce, w związku z czym liczba chorych otrzymujących lek Xeljanz w Polsce wynosi 0.

13.5 Udziały w liczbie pacjentów leczonych w ramach programu lekowego leczenia WZJG

Udziały poszczególnych terapii w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym została ustalona w oparciu o wyniki badania ankietowego. Ankietę przygotowano w związku z planowanym złożeniem wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib). Badanie ankietowe zostało przeprowadzone wśród 3 ekspertów klinicznych, specjalistów z dziedziny gastrologii, reprezentujących różne ośrodki kliniczne. Szczegółowe wyniki badania ankietowego przedstawiono w rozdziale 28.6, natomiast wzór badania ankietowego w rozdziale 28.7.

13.5.1 Scenariusz istniejący

[Redacted content]

14 Analiza kosztów

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem chorych na WZJG.

W analizie przyjęto następujące założenia:

- analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – należy zauważyć, że ze względu na brak współpłacenia świadczeniobiorcy w niniejszej analizie PPP=PPP+P (szczegóły: Rozdział 12.3);
- uwzględniono koszty leków:
 - Xeljanz, 56 tabletek powlekanych, 5 mg (EAN: 5907636977100);
 - Xeljanz, 56 tabletek powlekanych, 10 mg (EAN: 5415062342800);
 - Leki zawierające substancję czynną infliksymab refundowane w ramach programu lekowego B.55 (wykaz przedstawiono w Rozdziale 28.2);
 - Leki zawierające substancję czynną wedolizumab refundowane w ramach programu lekowego B.55 (wykaz przedstawiono w Rozdziale 28.2);
- warunki finansowania leku Xeljanz zostały dostarczone przez Wnioskodawcę (szczegóły: Rozdział 12.212.2);
- w analizie podstawowej koszt komparatorów przyjęto na podstawie dostępnych źródeł danych (szczegóły: AE Rozdział 4.7.1):
 - aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych *MZ 31/10/2018*;
 - danych sprzedażowych *NFZ DGL 2018* za okres 01-09.2018 r.
- zużycie tofacytynibu, infliksymabu oraz wedolizumabu oszacowano na podstawie dawkowania wskazanego w charakterystykach produktów leczniczych (szczegóły: AE Rozdział 4.7);

- w analizie kosztów uwzględniono koszty podania leków oraz koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem leczenia w ramach programu lekowego oszacowano zgodnie z obowiązującym Zarządzeniem Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (NFZ 124/2018) (szczegóły: AE Rozdział 4.7.2, AE Rozdział 4.7.3);
- zgodnie z treścią ustawy refundacyjnej, obowiązująca w przyjętym horyzoncie analizy, wysokość marży hurtowej wynosi 5% urzędowej ceny zbytu (*Ustawa 2011*).

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyłącznie podsumowanie analizy kosztów, natomiast szczegółowy opis założeń oraz oszacowanie kosztów przedstawiono w analizie ekonomicznej w rozdziałach:

- Rozdział 4.6.1 – założenia dotyczące masy ciała chorych na WZJG;
- Rozdział 4.7.1 – oszacowanie kosztów jednostkowych ocenianej interwencji (TOF) oraz komparatorów (IFX, VDZ);
- Rozdział 4.7.2 – oszacowanie kosztów związanych z podaniem leków (TOF, IFX, VDZ) i monitorowaniem leczenia;
- Rozdział 4.7.3 – oszacowanie kosztów diagnostyki w programie lekowym B.55;
- Rozdział 4.7.4 – założenia dotyczące dawkowanie leków (TOF, IFX, VDZ);
- Rozdział 4.7.5 – oszacowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

14.1 Podsumowanie analizy kosztów

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie oszacowania kosztów terapii lekiem Xeljanz oraz IFX i VDZ w ramach programu leczenia chorych na WZJG.

Tabela 52. Podsumowanie kosztów leczenia WZJG lekiem Xeljanz oraz IFZ i VDZ w ramach programu leczenia chorych na WZJG.

	TOF (z RSS)	TOF (bez RSS)	IFX	VDZ
Parametry kosztowe				
Koszt jednostkowy			1 004,45 zł/ 100 mg fiolkę	3 324,99 zł/ 300 mg fiolkę
Koszty związane z podaniem leków i monitorowaniem leczenia	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu: 108,16 zł		hospitalizacja związana z wykonaniem programu: 486,72 zł	
Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita			865,28 zł/rok	

		TOF (z RSS)	TOF (bez RSS)	IFX	VDZ
grubego (WZJG)					
Schemat dawkowania	Leczenie indukujące	Zużycie: 1 120 mg (=10 mg × 2 razy dziennie × 7 dni × 8 tyg.)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE] Liczba hospitalizacji: 3	Zużycie: 900 mg (=300 mg × 3 podania) Liczba hospitalizacji: 3
	Leczenie podtrzymujące	Zużycie: 3 080 mg (=5 mg × 2 razy dziennie × 7 dni × 44 tyg.)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE] Liczba hospitalizacji: 5	Zużycie: 1 500 mg (=300 mg × 5 podań) Liczba hospitalizacji: 5
Podsumowanie kosztów					
Koszt całkowity, w tym		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	31 359 zł
Koszt leku	Leczenie indukujące	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	9 975 zł
	Leczenie podtrzymujące	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	16 625 zł
Koszt podania		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	3 894 zł
Koszt diagnostyki		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	865 zł

[REDAKTOWANE] oraz 31 359 zł w przeliczeniu na chorego na WZJG.

15 Podsumowanie danych wejściowych modelu

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie, których dokonano obliczeń w analizie podstawowej minimalizacji kosztów. Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 12).

Tabela 53. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej BIA.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Źródło
Liczebność populacji docelowej (Rozdział 13.2)	[REDACTED]		[REDACTED]
Masa ciała chorych na WZJG (AE Rozdział 4.6.1.1, oraz BIA Rozdział 14)	[REDACTED]		[REDACTED]
Koszt jednostkowy TOF (AE Rozdział 2.5, Rozdział 4.7.1.1 oraz BIA Rozdział 12.2, Rozdział 14.10)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt jednostkowy IFX (AE Rozdział 4.7.1.2 oraz BIA Rozdział 14.1)	1 004,45 zł/ 100 mg fiołkę		Koszt infliksymabu oszacowano na podstawie danych NFZ DGL z okresu 07-09.2018 r. (NFZ DGL 2018)
Koszt jednostkowy VDZ (AE Rozdział 4.7.1.3, 4.7.1.2 oraz BIA Rozdział 14.10)	3 324,99 zł/ 300 mg fiołkę		Cena oszacowana na podstawie danych sprawozdawczych NFZ DGL z okresu 06-09.2018 r. (NFZ DGL 2018)
Schemat dawkowania i zużycie leku TOF (AE Rozdział 4.7.4.1 oraz BIA Rozdział 14)	Leczenie indukujące: Zużycie: 1 120 mg (=10 mg × 2 razy dziennie × 7 dni × 8 tyg.) [REDACTED]	Leczenie podtrzymujące: Zużycie: 3 080 mg (=5 mg × 2 razy dziennie × 7 dni × 44 tyg.) [REDACTED]	Schemat dawkowania i zużycie leku przyjęte na podstawie ChPL Xeljanz 2018. oraz treści proponowanego programu lekowego B.55+TOF
Schemat dawkowania i zużycie leku IFX (AE: Rozdział 4.7.4.2 oraz BIA Rozdział 14)	Leczenie indukujące: [REDACTED] Liczba hospitalizacji: 3	Leczenie podtrzymujące: [REDACTED] Liczba hospitalizacji: 5	Schemat dawkowania i zużycie leku przyjęte na podstawie ChPL Remisma, ChPL Inflectra, ChPL Flixabi oraz treści programu lekowego B.55 z MZ 31/10/2018
Schemat dawkowania i zużycie leku VDZ (AE: Rozdział 4.7.4.3 oraz BIA Rozdział 14)	Leczenie indukujące: Zużycie: 900 mg (=300 mg × 3 podania) Liczba hospitalizacji: 3	Leczenie podtrzymujące: Zużycie: 1 500 mg (=300 mg × 5 podań) Liczba hospitalizacji: 5	Schemat dawkowania i zużycie leku przyjęte na podstawie ChPL Entyvio oraz treści programu lekowego B.55 z MZ 31/10/2018

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Źródło
Wycena świadczenia: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (AE Rozdział 4.7.2 oraz BIA Rozdział 14)	108,16 zł		NFZ 124/2018
Wycena świadczenia: hospitalizacja związana z wykonaniem programu (AE Rozdział 4.7.2 oraz BIA Rozdział 14)	486,72 zł		NFZ 124/2018
Koszt diagnostyki w programie leczenia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (AE Rozdział 4.7.3 BIA Rozdział 14)	865,28 zł/rok		NFZ 124/2018
Roczny koszt terapii lekiem Xeljanz (AE Rozdział 4.7 oraz BIA Rozdział 14)	[REDACTED]		Oszacowanie własne na podstawie przyjętych założeń
Roczny koszt terapii IFX (AE Rozdział 4.7 oraz BIA Rozdział 14)	[REDACTED]		Oszacowanie własne na podstawie przyjętych założeń
Roczny koszt terapii VDZ (AE Rozdział 4.7 oraz BIA Rozdział 14)	31 359 zł/pacjent/rok		Oszacowanie własne na podstawie przyjętych założeń
Udziały w scenariuszu istniejącym (Rozdział 13.5.1)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Udziały w scenariuszu nowym (Rozdział 13.5.2)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba rocznych pacjentoterapii w scenariuszu istniejącym (Rozdział 13.5.1)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Źródło
Liczba rocznych pacjentoterapii w scenariuszu nowym (Rozdział 13.5.2)			
Horyzont czasowy (Rozdział 12.4)	1-roczny w horyzoncie dwóch lat 2020-2021		Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016
Perspektywa analizy (Rozdział 12.3)	PPP, przy czym PPP=PPP+P		Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016

16 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia

Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, wykonano dla roku 2018. Liczba pacjento-terapii w programie lekowym B.55 w 2018 roku [REDACTED], udziały w rynku poszczególnych schematów oraz koszty terapii przyjęto analogicznie jak dla scenariusza istniejącego.

Tabela 54. Oszacowanie rocznych wydatków płatnika, ponoszonych aktualnie w populacji docelowej (2018 r.).

Składowa kosztu	Wydatki
Łącznie	[REDACTED]
Xeljanz w PL	[REDACTED]
IFX w PL	[REDACTED]
VDZ w PL	4 056 969 zł

Łączne wydatki płatnika publicznego ponoszone aktualnie w populacji docelowej w 2018 roku wyniosły [REDACTED]

17 Wyniki analizy wpływu na budżet

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w pierwszej kolejności w wariantcie podstawowym. Obliczenia w ramach analizy wpływu na budżet oparto na prognozowanej liczbie rocznych pacjentoterapii.

Zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono:

- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku braku systemowej refundacji leku Xeljanz we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego (scenariusz istniejący), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Xeljanz;
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku refundacji leku Xeljanz we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Xeljanz;
- oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, stanowiących różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszach nowym i istniejącym, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Xeljanz.

17.1 Wariant podstawowy

17.1.1 Z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w horyzoncie dwóch lat kalendarzowych 2020-2021 przy założeniu, że prawdopodobną datą wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii jest styczeń 2020 roku.

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy z RSS (PPP=PPP+P).

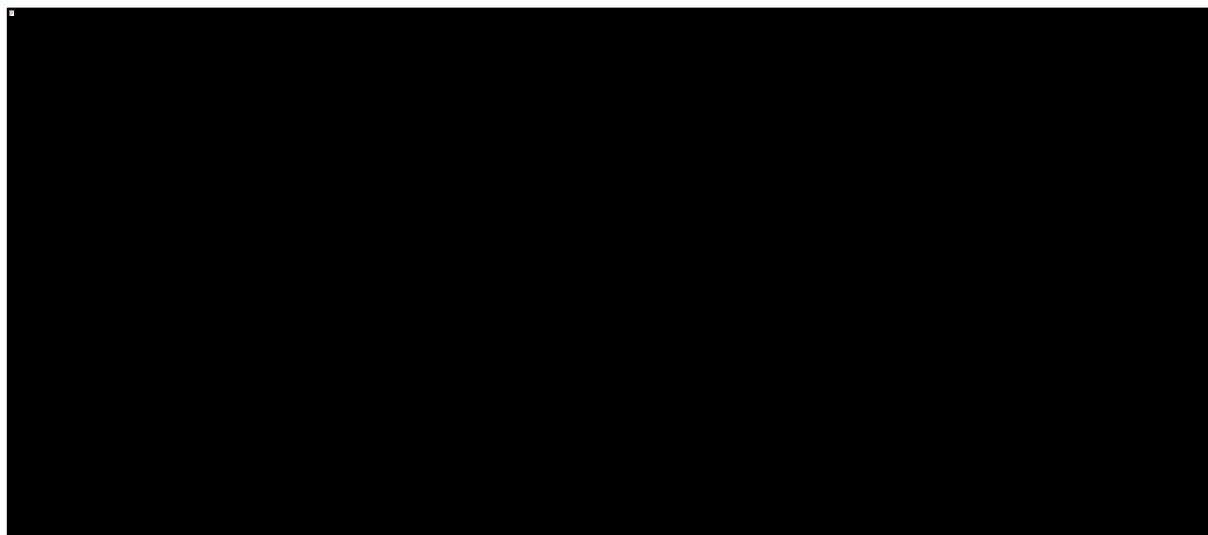
Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków	
			[zł]	[%]
I rok				
ŁĄCZNIE				
Xeljanz (TOF)				
Koszt podania TOF				
Koszt diagnostyki i monitorowania TOF				
Koszt komparatorów IFX i WED				
Koszt podania IFX i WED				
Koszt diagnostyki i monitorowania IFX i WED				
II rok				
ŁĄCZNIE				
Xeljanz (TOF)				
Koszt podania TOF				
Koszt diagnostyki i monitorowania TOF				
Koszt komparatorów IFX i WED				
Koszt podania IFX i WED				
Koszt diagnostyki i monitorowania IFX i WED				

Prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w I i II roku przyjętego horyzontu czasowego (scenariusz nowy) wynoszą odpowiednio [REDACTED]

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

Wyniki analizy inkrementalnej z perspektywy płatnika publicznego zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 10. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy z RSS (PPP=PPP+P).



Zmiana wydatków płatnika publicznego w pierwszych dwóch latach od rozpoczęcia refundacji leku Xeljanz w ramach programu lekowego B.55, [REDACTED]

17.1.1 Bez uwzględnienia RSS

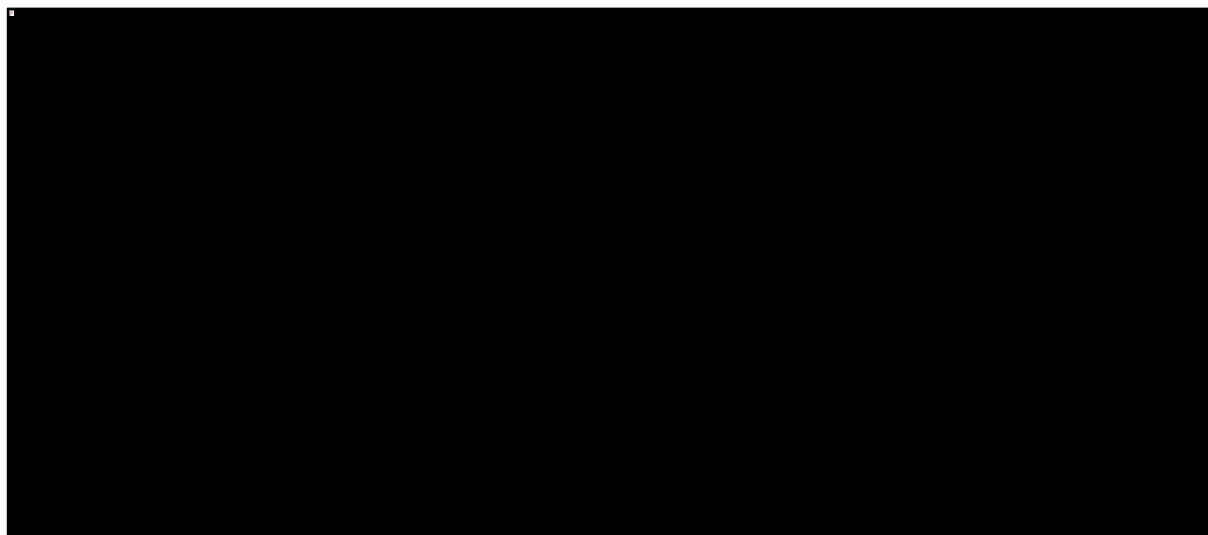
W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenie ryzyka w horyzoncie dwóch lat kalendarzowych 2020-2021 przy założeniu, że prawdopodobną datą wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii jest styczeń 2020 roku.

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy bez RSS (PPP=PPP+P).

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków	
			[zł]	[%]
I rok				
ŁĄCZNIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Xeljanz (TOF)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania TOF	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt diagnostyki i monitorowania TOF	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki analizy inkrementalnej z perspektywy płatnika publicznego zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 11. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy bez RSS (PPP=PPP+P).



Zmiana wydatków płatnika publicznego w pierwszych dwóch latach od rozpoczęcia refundacji leku Xeljanz w ramach programu lekowego B.55, [REDACTED]

17.2 Analiza wrażliwości



Zestawienie założeń analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla podstawowego wariantu BIA, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 57. Zestawienie założeń analizy wrażliwości BIA.

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenia analizy podstawowej	Założenia analizy wrażliwości
Cena leku Xeljanz	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
Roczna liczba pa- cjento-terapii	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenia analizy podstawowej	Założenia analizy wrażliwości
Masa ciała	[REDACTED]	[REDACTED]
Udziały TOF, IFX i VDZ w scenariuszu istniejącym i nowym	[REDACTED]	[REDACTED]

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenia analizy podstawowej	Założenia analizy wrażliwości
Koszt jednostkowy IFX	1 004,45 zł/ 100 mg fiołkę - koszt infliksymabu oszacowano na podstawie danych NFZ DGL z okresu 07-09.2018 r. (NFZ DGL 2018) (AE Rozdział 4.7.1.2, BIA Rozdział 14)	1 065,47 zł/fiołkę - koszt jednostkowy infliksymabu oszacowane na podstawie komunikatów NFZ DGL z okresu 01-09.2018 (NFZ DGL 2018) (Rozdział 28.5.2)
Koszt podania IFX oraz koszt diagnostyki w programie B.55	Koszt diagnostyki: 865,25 zł Koszt jednorazowego podania IFX: 486,72 zł W analizie podstawowej przyjęto średni ważony liczbą sprzedanych miligramów leku koszt jednostkowy infliksymabu oszacowany na podstawie danych sprzedażowych z 07-09.2018, wówczas nie był spełniony warunek, w którym konieczne było zastosowanie współczynnika korygującego zgodnie z NFZ 98/2018 (AE Rozdział 4.7.1.2, BIA Rozdział 14)	Koszt diagnostyki: 1 367,14 zł Koszt jednorazowego podania IFX: 681,41 zł Warunkiem zastosowania współczynnika korygującego jest próg kosztowy rozliczenia substancji czynnej wynoszący w przypadku infliksymabu 8,5000 zł/mg. Warunek ten spełnia lek Flixabi (EAN 5713219492751), którego cena za mg w okresie od lipca do września wynosiła od 7,21-7,60 zł/mg. W analizie wrażliwości założono, że 5% chorych otrzyma lek Flixabi (są to udziały leku Flixabi w sprzedaży w 07-09.2018) w programie lekowym B.55. (Rozdział 28.5.2)
Schemat dawkowania TOF		

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenia analizy podstawowej	Założenia analizy wrażliwości
Schemat dawkowania VDZ	<p>W ciągu roku zgodnie z harmonogramem podań leku chory otrzyma 8 dawek wedolizumabu w wielkości 300 mg, każdorazowo podanie leku odbędzie się w czasie hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lekowego. (AE Rozdział 4.7.4.3, BIA Rozdział 14)</p> <p>W analizie przyjęto zalecany schemat dawkowania VDZ (300 mg produktu Entyvio podawane we wlewie dożylnym w Tygodniu 0, Tygodniu 2, i Tygodniu 6, a następnie 8 tygodni.) (Rozdział 4.7.4.3, BIA Rozdział 14)</p>	<p>Zgodnie z treścią programu lekowego B.55 w przypadku terapii wedolizumabem możliwe jest zwiększenie liczby podań leku do 9, wówczas horyzont analizy będzie wynosił 54 tygodnie. (Rozdział 28.5.2)</p> <p>W analizie wrażliwości uwzględniono możliwość zwiększenia częstości dawki VDZ z co 8 tyg. do raz na 4 tyg. w leczeniu podtrzymującym (zgodnie z ChPL Entyvio). (Rozdział 28.5.2.4)</p>
Możliwość przedwczesnego zakończenia leczenia TOF, IFX i VDZ		

Przyjęto następującą numerację i definicje wariantów analizy wrażliwości:

































17.2.1 Z uwzględnieniem RSS

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w analizie wrażliwości z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 58. Wyniki analizy wrażliwości BIA z RSS z PPP/PPP+P.

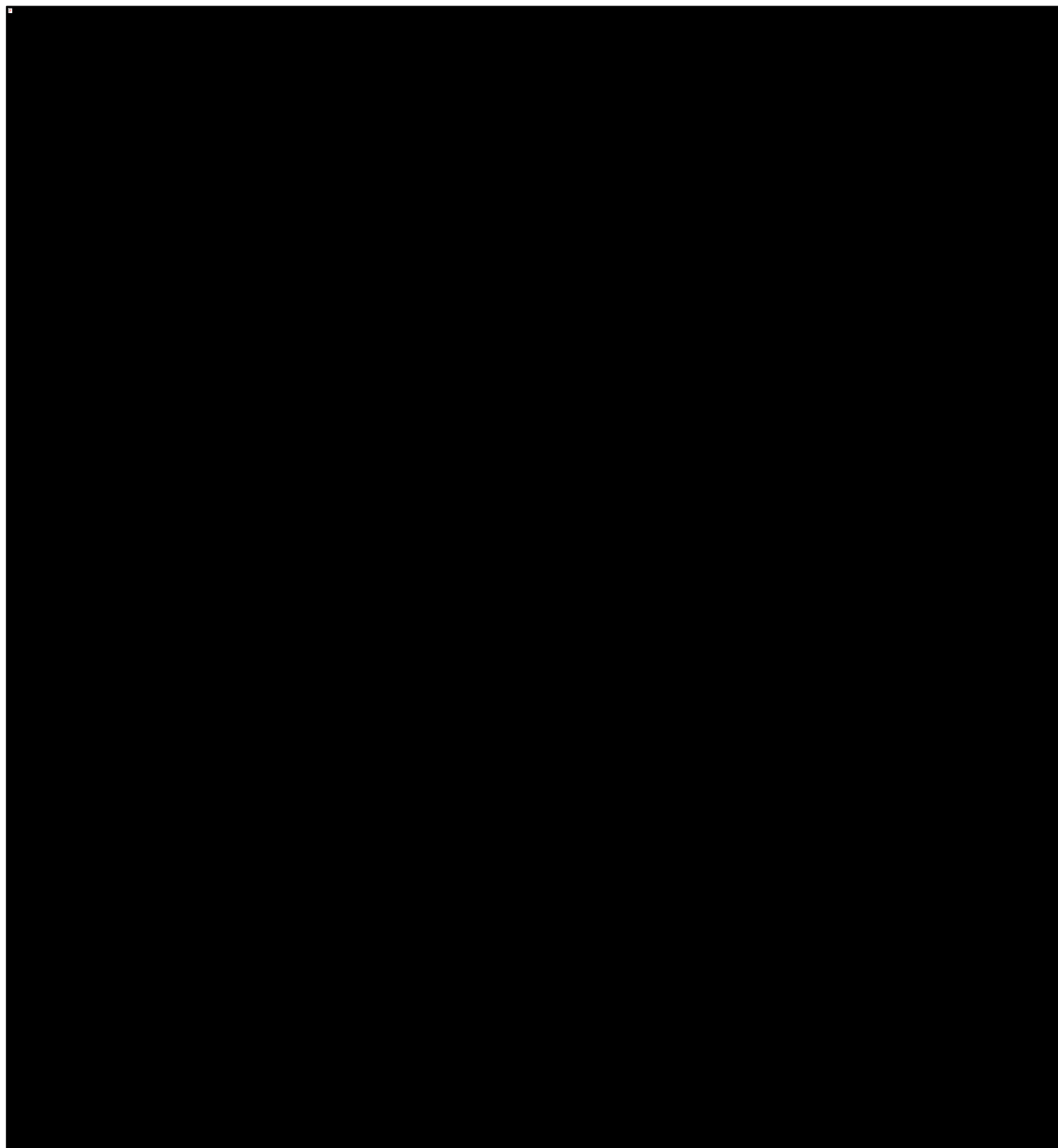
Wariant analizy wrażliwości	Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica kosztów [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy wrażliwości	Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica kosztów [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy wrażliwości	Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica kosztów [zł]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Poniżej wyniki uzyskane w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości przedstawiono w formie graficznej.

Wykres 12. Wyniki analizy wrażliwości BIA – PPP/PPP+P z RSS.



Wariant minimalny analizy wrażliwości

[REDACTED]

Wariant maksymalny analizy wrażliwości

[REDACTED]

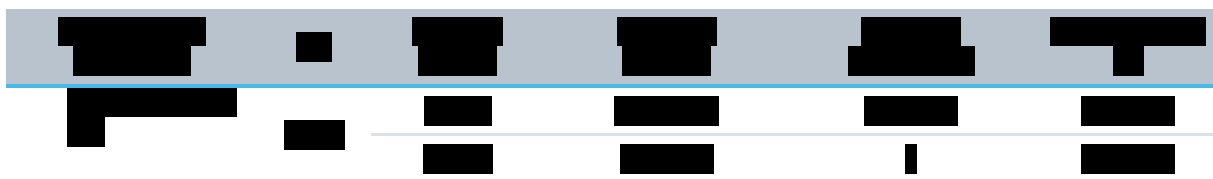
17.2.2 Bez uwzględnienia RSS

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane w analizie wrażliwości z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych bez uwzględniania proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 59. Wyniki analizy wrażliwości BIA bez RSS z PPP/PPP+P.

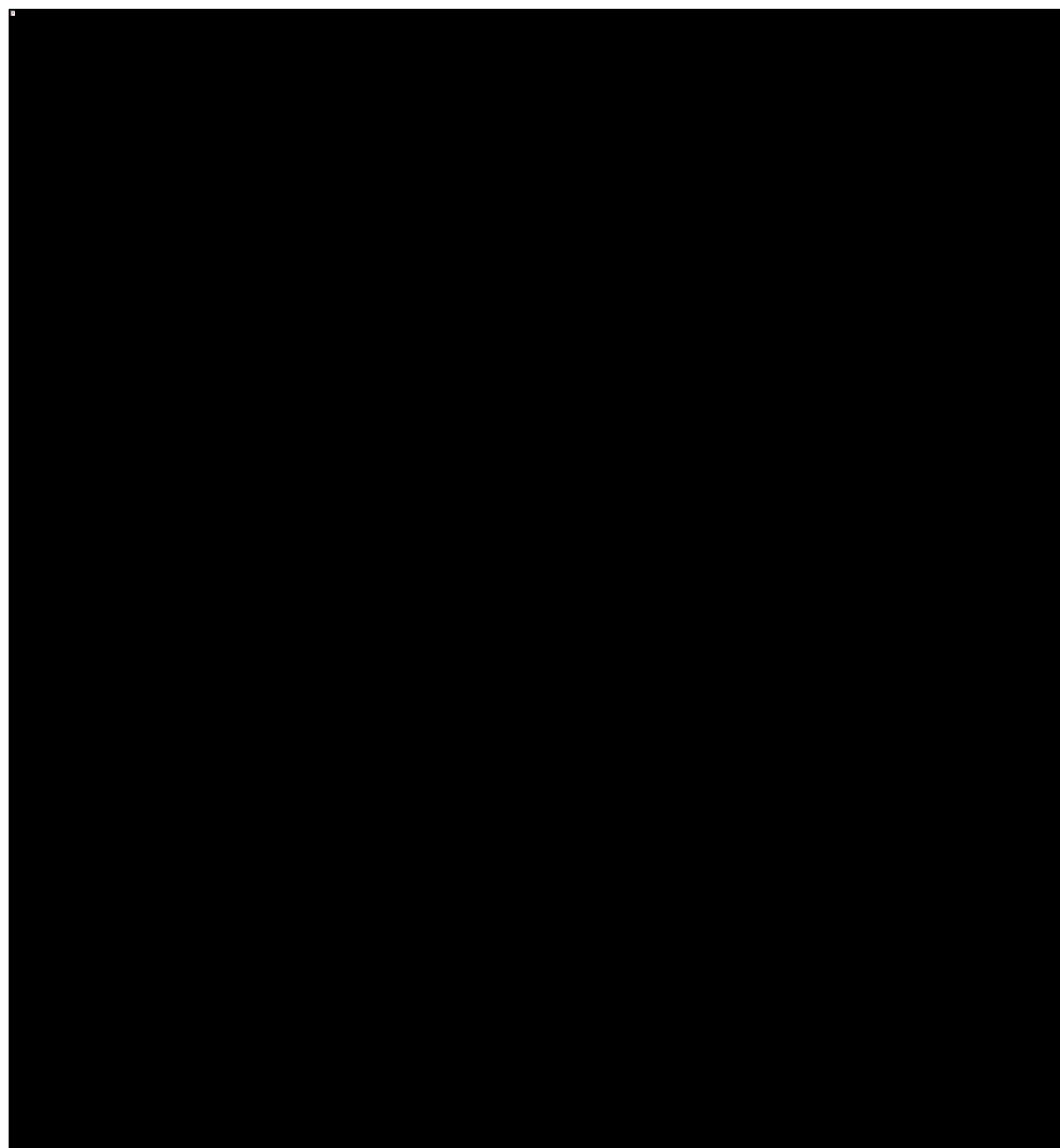
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Nazwa badania	Czas trwania	Czas	Czas	Czas	Czas
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Poniżej wyniki uzyskane w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości przedstawiono w formie graficznej.

Wykres 13. Wyniki analizy wrażliwości BIA – PPP/PPP+P bez RSS.



Wariant minimalny analizy wrażliwości

[Redacted content]

Wariant maksymalny analizy wrażliwości

[Redacted content]

18 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania leku Xeljanz w postaci tabletek we wskazaniu obejmującym leczenie chorych na WZJG w ramach programu lekowego nie będzie skutkować dodatkowymi nakła-

dami, związanymi z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd.

19 Aspekty etyczne i społeczne

Pomimo dostępności kilku opcji leczenia postaci ciężkiej wrzodziejącego zapalenia jelita grubego ich stosowanie wiąże się ze stosunkowo niskim odsetkiem uzyskiwanych remisji klinicznych przy towarzyszącym im ciężkim zdarzeniom niepożądanym i drodze podania nieakceptowanej przez część chorych. Należy podkreślić, że forma w jakiej występuje tofacytynib, czyli tabletki powlekane do podania doustnego są bardzo wygodne dla pacjenta. Do tej pory dostępne leki stosowane w ramach programu leczenia WZJG były podawane wyłącznie w formie infuzji dożylnych, co u części pacjentów, z uwagi na nieakceptowalną formę podania, może prowadzić do przerwania lub całkowitego zaniechania leczenia.

Objęcie tofacytynibu finansowaniem w leczeniu WZJG po niepowodzeniu terapii standardowej zapewni chorym alternatywę dla infliksymabu lub wedolizumabu oraz możliwość zastosowania kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu tych terapii.

Finansowanie leku Xeljanz nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Decyzja ta również nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 60).

Tabela 60. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Xeljanz w leczeniu chorych na WZJG.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Dostęp do leczenia będzie zobiektywizowany poprzez zapisy wnioskowanego programu lekowego
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	

Kryterium	Ocena
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach	Wymagane będą zmiany w wykazie leków refundowanych
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Cześć pacjentów preferowałaby leki przyjmowane doustnie w miejsce leków przyjmowanych obecne w formie wlewów dożylnych.

20 Dyskusja i ograniczenia

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji tofacytynibu (Xeljanz) w leczeniu chorych w wieku od 18 roku życia z rozpoznaną ciężką postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:

- z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, (ocena >6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥18 r.ż.) lub
- nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną, lub
- mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną lub azatiopryną

w ramach programu lekowego finansowanego ze środków publicznych w Polsce.

Ocenianą interwencją stanowi tofacytynib (produkt leczniczy Xeljanz), który jest silnym, selektywnym inhibitorem kinaz Janusowanych (JAK). Stanowi przykład celowanej cząsteczki syntetycznej, nie stanowi więc leku biologicznego w ścisłym tego słowa znaczeniu. Może to skutkować mniejszą immunogennością substancji czynnej w porównaniu z lekami biologicznymi. Ponadto tofacytynib wykazuje porównywalną siłę działania oraz wysoką selektywność, co, czyni go podobnym do innych leków biologicznych, pomimo innego mechanizmu działania (*ChPL Xeljanz 2018*).

Obecnie leczenie preparatem Xeljanz nie stanowi świadczenia gwarantowanego finansowanego ze środków publicznych we wskazaniu obejmującym terapię chorych na WZJG. Propozycja Wnioskodawcy zakłada umieszczenie dwóch prezentacji leku Xeljanz (56 tabl. × 5 mg oraz 56 tabl. × 10 mg) w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach programu lekowego „B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Informacje o koszcie leku Xeljanz oraz proponowany instrument dzielenia ryzyka zostały dostarczone przez Wnioskodawcę.

Komparatorami dla tofacytynibu są refundowane i rekomendowane interwencje, możliwe do zastosowania we wnioskowanej populacji tj.: infliksymab (produkty lecznicze dostępne w ramach programu lekowego B.55: Flixabi, Inflectra, Remisma) oraz wedolizumab (produkt leczniczy dostępny w ramach programu lekowego B.55: Entyvio). Koszty komparatorów oszacowany na podstawie danych *NFZ DGL 2018*. Koszty związane z podaniem leków oszacowano wykorzystując aktualnie obowiązujące Zarządzenia Prezesa NFZ. Zużycie leków (TOF, IFX, VDZ) ustalono na podstawie dawkowania wskazanego w charakterystykach produktów leczniczych oraz treści programu lekowego. Ze względu na brak współpłacenia świadczeniobiorcy w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i jest ona równa perspektywie wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie rzeczywistych danych dotyczących liczby chorych na WZJG leczonych w ramach aktualnie realizowanego programu leczenia chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. [REDACTED]

Zgodnie ze stanem aktualnym, lek Xeljanz nie jest dostępny dla chorych na WZJG w ramach programu lekowego B.55, chorzy Ci mogą otrzymywać wyłącznie IFX lub VDZ (*MZ 31/10/2018*). Natomiast wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Xeljanz w leczeniu WZJG spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych wynikające z zastąpienia technologii opcjonalnych (tj. IFX,

VDZ) aktualnie stosowanych w danym wskazaniu przez terapię TOF. Udziały poszczególnych terapii w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym została ustalona w oparciu o wyniki badania ankietowego. Ankietę przygotowano w związku z planowanym złożeniem wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib). Na pytania zadane w badaniu ankietowym odpowiedzi udzielili specjaliści z dziedziny gastrologii.

[REDACTED]

Najważniejsze ograniczenia analizy wymieniono w poniższych punktach:

- W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących TOF z refundowanymi w polskich warunkach lekami biologicznymi w programie lekowym (IFX, VDZ). Z tego powodu konieczne było wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator (placebo), które charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością.
- Ze względu na sposób dawkowania IFX w przeliczeniu na masę ciała w analizie przyjęto średnią masę ciała chorych na WZJG z [REDACTED]. Z drugiej strony każde przyjęcie średniej wartości w analizie ekonomicznej wiąże się z niepewnością, w związku z czym parametr ten został przetestowany w ramach analizie wrażliwości – nie zmieniło to wnioskowania z analizy.
- Do oszacowania przyszłych udziałów leków wykorzystano prognozy co zawsze wiąże się z nieuniknioną niepewnością, w związku z czym w ramach analizie wrażliwości testowano alternatywne udziały wskazane przez specjalistów z dziedziny gastrologii, którzy na co dzień zajmują się leczeniem chorych w na WZJG w ramach programu lekowego (wnioskowanie z analizy nie uległo zmianie);
- Koszty jednostkowe leków aktualnie finansowanych w ramach programu lekowego leczenia WZJG (program lekowy B.55.) przyjęto w oparciu o analizę danych NFZ informujących o kwocie oraz liczbie zrefundowanych opakowań za okres 06.-09.2018 dla VDZ oraz 07.-09.2018 dla IFX. Uwzględnienie danych NFZ pozwoliło uwzględnić realną kwotę refundacji za leki dostępne w programie lekowym leczenia WZJG. Analiza średniej miesięcznej kwoty refundacji za opakowania jednostkowe poszczególnych leków wskazuje na nieznaczne wahania (Rozdział 4.7.1

oraz Rozdział 28.3), w związku z czym wyniki niniejszej analizy mogą również nieznacznie różnić się w zależności od przyjętego okresu rozliczeniowego NFZ, z którego to okresu zostałyby przyjęte średnie ceny jednostkowe leków. Jednocześnie obliczenia przeprowadzone w ramach analizy wrażliwości przy założeniu danych z alternatywnych okresów dotyczących kwoty refundacji za opakowania jednostkowe, wykazały, że w wariancie z uwzględnieniem RSS dla produktu leczniczego Xeljanz, wnioski z analizy wpływu na budżet są stabilne.

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] – wnioskowanie z wyników analizy wrażliwości było spójne z wynikami analizy podstawowej.

21 Wnioski końcowe

Propozycja wnioskodawcy zakłada refundację substancji czynnej tofacytynib w leczeniu chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w ramach programu lekowego finansowanego ze środków publicznych w Polsce.

W scenariuszu nowym lek Xeljanz zostanie dopisany do już istniejącego programu lekowego: „B.55. Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”

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

Na podstawie wyników analizy porównawczej można wnioskować o zbliżonej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie oraz równoważności terapeutycznej produktu leczniczego Xeljanz w odniesieniu do komparatorów (IFX, VDZ).

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

Istotną potrzebą pacjentów jest możliwość otrzymywania skutecznego leczenia w wygodnej formie tabletek powlekanych które chory samodzielnie mógłby przyjmować w warunkach domowych. Pozwoli to uniknąć częstych wizyt w placówkach medycznych, co wpłynęłoby pozytywnie na jakość życia chorych.

ANALIZA

RACJONALIZACYJNA

AE

22 Cel analizy

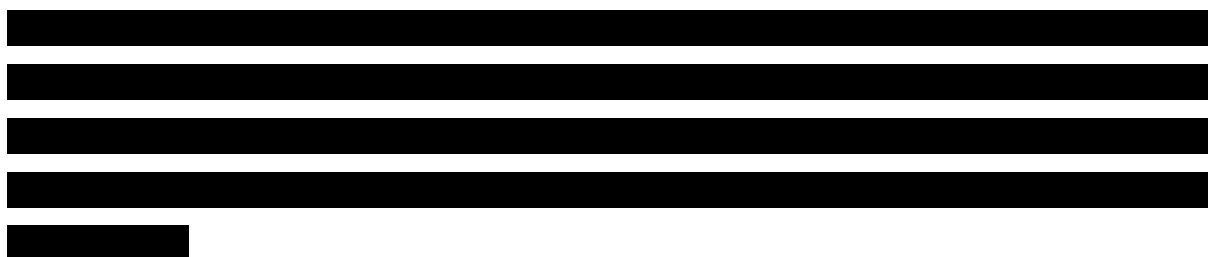
Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia decyzji finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xeljanz w ramach wskazania refundacyjnego, obejmującego leczenie pacjentów wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

23 Metodyka

W ramach analizy wpływu na budżet oszacowano, że finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Xeljanz będzie prowadziło do wzrostu wydatków płatnika, dlatego – zgodnie z wymogami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*) – w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną. W niniejszej analizie uwzględniono zapisy rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją (*MZ 02/04/2012*).

Rozważany w analizach: minimalizacji kosztów i klinicznej kontekst kliniczny jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Xeljanz ze środków publicznych.

24 Dodatkowe wydatki płatnika publicznego – zestawienie wyników BIA

The table content is completely redacted with black bars.

[REDACTED]

Tabela 61. Dodatkowe wydatki płatnika w analizie BIA (wariant podstawowy)

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

25 Proponowane rozwiązanie:

[REDACTED])

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 62. [Redacted]

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

Tabela 63. [Redacted]

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

26 Bilans wydatków płatnika

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

Tabela 64. Bilans wydatków płatnika.

27 Wnioski końcowe

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

28 Załączniki

28.1 Wyniki porównania pośredniego TOF vs komparatory

Tabela 65. Wyniki porównania pośredniego: TOF vs komparatory.

Punkt końcowy	Rodzaj oceny/ model / DIC	Porównanie	Średnia OR (95% CrI)
Leczenie indukujące			
Odpowiedź kliniczna	Analiza główna, ocena centralna / Model fixed / DIC = 108,294	TOF 10 vs IFX	0,82 (0,54; 1,25)
		TOF 10 vs VDZ	1,13 (0,66; 1,94)
Odpowiedź kliniczna	Chorzy wcześniej nie leczeni anti-TNF / Model random / DIC = 52,766	TOF 10 vs IFX	0,21 (0,01; 5,28)
		TOF 10 vs VDZ	0,43 (0,02; 9,93)
Odpowiedź kliniczna	Chorzy po niepowodzeniu anti-TNF / Model fixed / DIC = 36,199	TOF 10 vs VDZ	1,34 (0,55; 3,22)
Remisja kliniczna	Ocena centralna / Model fixed / DIC = 102,524	TOF 10 vs IFX	1,01 (0,53; 1,99)
		TOF 10 vs VDZ	1,11 (0,41; 2,86)
Remisja kliniczna	Chorzy wcześniej nie leczeni anti-TNF / Model fixed / DIC = 58,849	TOF 10 vs IFX	0,67 (0,21; 2,07)
		TOF 10 vs VDZ	0,56 (0,16; 1,72)
Remisja kliniczna	Chorzy po niepowodzeniu leczenia anti-TNF / Model fixed / DIC = 35,952	TOF 10 vs VDZ	3,72 (0,33; 42,95)
Wygojenie błony śluzowej	Ocena centralna / Model fixed / DIC = 93,544	TOF 10 vs IFX	0,89 (0,54; 1,47)
		TOF 10 vs VDZ	1,30 (0,71; 2,39)
Wygojenie błony śluzowej	Chorzy wcześniej nie leczeni anti-TNF / Model fixed / DIC = 51,802	TOF 10 vs IFX	0,46 (0,15; 1,33)
		TOF 10 vs VDZ	0,71 (0,31; 1,58)
Wygojenie błony śluzowej	Chorzy po niepowodzeniu anti-TNF / Model fixed / DIC = 27,046	TOF 10 vs VDZ	2,53 (0,86; 7,70)
Leczenie podtrzymujące			
Odpowiedź kliniczna	Wszystkie badania, ocena centralna / Model fixed / DIC = 75,477	TOF 5 vs IFX	1,55 (0,90; 2,66)
		TOF 5 vs TOF 10	0,65 (0,44; 0,98)
		TOF 10 vs IFX	2,37 (1,37; 4,10)
		TOF 10 vs TOF 5	1,53 (1,02; 2,29)
Trwała odpowiedź kliniczna	Wszystkie badania / Model fixed / DIC = 86,002	TOF 5 vs IFX	1,37 (0,78; 2,43)
		TOF 5 vs TOF 10	0,65 (0,44; 0,98)
		TOF 5 vs VDZ E4W	1,17 (0,57; 2,36)
		TOF 5 vs VDZ E8W	0,97 (0,48; 1,96)
		TOF 10 vs IFX	2,10 (1,19; 3,72)
		TOF 10 vs TOF 5	1,53 (1,03; 2,28)
		TOF 10 vs VDZ E4W	1,79 (0,87; 3,60)

Punkt końcowy	Rodzaj oceny/ model / DIC	Porównanie	Średnia OR (95% CrI)
Trwała odpowiedź kliniczna	Badania z ponowną randomizacją / Model fixed / DIC = 44,201	TOF 10 vs VDZ E8W	1,48 (0,73; 3,00)
		TOF 5 vs TOF 10	0,65 (0,44; 0,98)
		TOF 5 vs VDZ E4W	1,16 (0,58; 2,35)
		TOF 5 vs VDZ E8W	0,97 (0,47; 1,96)
		TOF 10 vs TOF 5	1,53 (1,02; 2,28)
		TOF 10 vs VDZ E4W	1,78 (0,88; 3,59)
		TOF 10 vs VDZ E8W	1,48 (0,72; 3,01)
Trwała remisja kliniczna	Wszystkie badania / Model fixed / DIC = 64,102	TOF 5 mg vs IFX 5mg/kg	1,22 (0,45; 3,42)
		TOF 5 mg vs TOF 10 mg	0,82 (0,51; 1,30)
		TOF 5 mg vs VDZ 300 mg co 4 tyg.	1,66 (0,58; 4,81)
		TOF 5 mg vs VDZ 300 mg co 8 tyg.	2,05 (0,71; 5,94)
		TOF 10 mg vs IFX 5mg/kg	1,49 (0,55; 4,17)
		TOF 10 mg vs TOF 5 mg	1,22 (0,77; 1,95)
		TOF 10 mg vs VDZ 300 mg co 4 tyg.	2,04 (0,71; 5,86)
Trwała remisja kliniczna	Badania z ponowną randomizacją / Model fixed / DIC = 40,969	TOF 10 mg vs VDZ 300 mg co 8 tyg.	2,51 (0,87; 7,24)
		TOF 5 vs TOF 10	0,82 (0,51; 1,30)
		TOF 5 vs VDZ E4W	1,66 (0,58; 4,72)
		TOF 5 vs VDZ E8W	2,04 (0,71; 5,86)
		TOF 10 vs TOF 5	1,22 (0,77; 1,95)
		TOF 10 vs VDZ E4W	2,03 (0,72; 5,75)
		TOF 10 vs VDZ E8W	2,49 (0,87; 7,19)
Wygojenie błony śluzowej	Wszystkie badania, ocena centralna / Model fixed / DIC = 97,234	TOF 5 vs IFX	1,61 (0,90; 2,92)
		TOF 5 vs TOF 10	0,71 (0,47; 1,06)
		TOF 5 vs VDZ E4W	0,77 (0,36; 1,64)
		TOF 5 vs VDZ E8W	0,91 (0,43; 1,95)
		TOF 10 vs IFX	2,27 (1,26; 4,12)
		TOF 10 vs TOF 5	1,41 (0,95; 2,12)
		TOF 10 vs VDZ E4W	1,08 (0,51; 2,31)
Wygojenie błony śluzowej	Badania z ponowną randomizacją, ocena centralna / Model fixed / DIC = 43,763	TOF 10 vs VDZ E8W	1,29 (0,60; 2,74)
		TOF 5 vs TOF 10	0,71 (0,47; 1,06)
		TOF 5 vs VDZ E4W	0,77 (0,36; 1,64)
		TOF 5 vs VDZ E8W	0,92 (0,43; 1,95)
		TOF 10 vs TOF 5	1,41 (0,94; 2,11)
		TOF 10 vs VDZ E4W	1,08 (0,51; 2,31)

Punkt końcowy	Rodzaj oceny/ model / DIC	Porównanie	Średnia OR (95% CrI)
Remisja kliniczna bez GKS	Wszystkie badania / Model fixed / DIC = 69,024	TOF 10 vs VDZ E8W	1,29 (0,60; 2,75)
		TOF 5 vs IFX	0,60 (0,20; 1,76)
		TOF 5 vs TOF 10	1,01 (0,53; 1,92)
		TOF 5 vs VDZ E4W	0,61 (0,19; 1,89)
		TOF 5 vs VDZ E8W	1,10 (0,35; 3,50)
		TOF 10 vs IFX	0,59 (0,20; 1,77)
		TOF 10 vs TOF 5	0,99 (0,52; 1,89)
		TOF 10 vs VDZ E4W	0,60 (0,19; 1,88)
		TOF 10 vs VDZ E8W	1,09 (0,34; 3,48)
Remisja kliniczna bez GKS	Badania z ponowną randomizacją / Model fixed / DIC = 39,076	TOF 5 vs TOF 10	1,01 (0,53; 1,93)
		TOF 5 vs VDZ E4W	0,61 (0,20; 1,89)
		TOF 5 vs VDZ E8W	1,11 (0,35; 3,54)
		TOF 10 mg vs TOF 5 mg	0,99 (0,52; 1,89)
		TOF 10 mg vs VDZ 300 mg co 4 tyg.	0,61 (0,19; 1,90)
TOF 10 mg vs VDZ 300 mg co 8 tyg.	1,10 (0,35; 3,56)		
Remisja kliniczna	Wszystkie badania, ocena centralna / Model fixed / DIC = 92,995	TOF 5 vs IFX	1,76 (0,93; 3,39)
		TOF 5 vs TOF 10	0,75 (0,50; 1,12)
		TOF 5 vs VDZ E4W	0,97 (0,43; 2,18)
		TOF 5 vs VDZ E8W	1,10 (0,49; 2,47)
		TOF 10 vs IFX	2,36 (1,26; 4,53)
		TOF 10 vs TOF 5	1,34 (0,89; 2,02)
		TOF 10 vs VDZ E4W	1,30 (0,58; 2,91)
Remisja kliniczna	Badania z ponowną randomizacją, ocena centralna / Model fixed / DIC = 43,387	TOF 10 vs VDZ E8W	1,47 (0,65; 3,29)
		TOF 5 vs TOF 10	0,75 (0,50; 1,13)
		TOF 5 vs VDZ E4W	0,98 (0,44; 2,18)
		TOF 5 vs VDZ E8W	1,11 (0,50; 2,47)
		TOF 10 vs TOF 5	1,34 (0,89; 2,01)
		TOF 10 vs VDZ E4W	1,31 (0,59; 2,92)
		TOF 10 vs VDZ E8W	1,48 (0,66; 3,30)

* wykazało istotne statystycznie zaznaczono **pogrubieniem**.

28.2 Wykaz preparatów refundowanych w ramach programu lekowego B.55 (MZ 31/10/2018).

Tabela 66. Wykaz preparatów refundowanych w ramach programu lekowego B.55 (MZ 31/10/2018).

EAN	Nazwa produktu	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Wskazanie refundacyjne
<i>Substancja czynna: Infliximabum</i>							
5713219492751	Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji	1 fiol. po 100 mg	999,00	1048,95	1048,95	bezpłatny	<1>B.33.; <2>B.35.; <3>B.36.; <4>B.32.a.; <5>B.55.; <6>B.47.
5909991078881	Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji	1 fiol. po 100 mg	1436,40	1508,22	1048,95	bezpłatny	<1>B.33.; <2> B.35.; <3> B.36.; <4> B.32.; <5>B.55.
5909991086305	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji	1 fiol. po 100 mg	1436,40	1508,22	1048,95	bezpłatny	<1>B.33.; <2>B.35.; <3>B.36.; <4>B.47.; <5>B.32.; <6> B.55.
<i>Substancja czynna: Wedolizumab</i>							
5909991138202	Entyvio, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji	1 fiol. po 300 mg	7020,00	7371,00	7371,00	bezpłatny	<1>B.55.

28.3 Dane NFZ DGL 2018

Tabela 67. Dane sprawozdawcze NFZ DGL 2018 dotyczące refundacji leków Flixabi, Inflectra, Remisma oraz Entyvio w okresie od 01-09.2018 r. (NFZ DGL 2018).

Okres	Flixabi (EAN 5713219492751)		Inflectra (EAN 5909991078881)		Remisma (EAN 5909991086305)		Entyvio (EAN 5909991138202)	
	L. op	Ref. [zł]	L. op	Ref. [zł]	L. op	Ref. [zł]	L. op	Ref. [zł]
01.2018 r.	0,00	0,00	896,99	989 559,75	1 457,06	1 623 832,87	0,00	0,00
02.2018 r.	0,00	0,00	1 134,29	1 245 921,28	1 024,13	1 141 128,72	0,00	0,00
03.2018 r.	0,00	0,00	740,31	812 681,33	767,04	846 050,46	0,00	0,00
04.2018 r.	0,00	0,00	1 525,69	1 677 574,17	2 615,32	2 871 900,78	0,00	0,00
05.2018 r.	0,00	0,00	664,92	720 263,70	818,86	893 147,17	0,00	0,00
06.2018 r.	21,35	18202,09	2 498,11	2 732 296,80	2 475,23	2 693 721,74	3,00	9 974,97
07.2018 r.	93,21	70 826,71	1137,62	1 205 271,39	1837,30	1 845 581,42	23,00	76 474,77
08.2018 r.	192,94	146 610,08	1861,10	1 971 766,82	1755,03	1 762 939,66	29,00	96 424,71
09.2018 r.	155,83	112 336,67	703,79	732 547,80	1073,95	1 002 038,91	13,00	43 224,87

L. op. - Liczba opakowań;; Ref. – kwota refundacji

Tabela 68. Koszt za opakowanie leków Flixabi, Inflectra, Remisma oraz Entyvio w okresie od 01-09.2018 r. (NFZ DGL 2018).

Okres	Flixabi (EAN 5713219492751) [zł/opak]	Inflectra (EAN 5909991078881) [zł/opak]	Remisma (EAN 5909991086305) [zł/opak]	Entyvio (EAN 5909991138202) [zł/opak]
01.2018 r.	-	1 103,21	1 114,46	-
02.2018 r.	-	1 098,42	1 114,24	-
03.2018 r.	-	1 097,77	1 103,01	-
04.2018 r.	-	1 099,55	1 098,11	-
05.2018 r.	-	1 083,24	1 090,73	-
06.2018 r.	852,56	1 093,75	1 088,27	3 324,99
07.2018 r.	759,87	1 059,46	1 004,51	3 324,99
08.2018 r.	759,87	1 059,46	1 004,51	3 324,99
09.2018 r.	720,92	1 040,87	933,04	3 324,99

28.4 Użyteczności stanów zdrowia

W celu identyfikacji badań zawierających wartości użyteczności dla populacji chorych na WZJG w stopniu ciężkim (lub umiarkowanym do ciężkiego) w dniu 11.12.2018 roku wykonano systematyczne przeszukanie bazy danych Medline przez Pubmed. Poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji publikacji do przeglądu badań zawierających użyteczności stanów zdrowia.

Tabela 69. Kryteria włączenia badań do przeglądu badań zawierających użyteczności stanów zdrowia.

	Kryteria włączenia	Kryterium wyłączenia
Populacja	Chorzy na WZJG w ciężkim lub umiarkowanym do ciężkiego stopniu nasilenia	Inne niż określone w kryteriach włączenia
Metodyka	Przeglądy systematyczne badań użyteczności, w których użyteczności uzyskano metodami pośrednimi, najlepiej przy pomocy kwestionariusza EQ-5D, opublikowane nie wcześniej niż 5 lat od daty wyszukania	Inne niż określone w kryteriach włączenia

Zastosowana strategia wyszukiwania zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową, poszukiwany parametr. Zastosowano również ograniczenie czasowe.

Tabela 70. Strategia wyszukiwania badań zawierających wartości użyteczności.

Nr	Zapytania(kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
#1	"ulcerative colitis" OR "inflammatory bowel disease"	67 806
#2	„utility” OR „eq-5d”	181 861
#3	"systematic review"	122 636
#3	#1 AND #2 NAD #3 Filters: published in the last 5 years	17
Data wyszukiwania: 9 listopad 2018 rok		

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 17 publikacji, z czego do przeglądu badań użyteczności włączono 1 publikację: *Malinowski 2016*. Pozostałe badania wykluczono z powodu nieprawidłowego punktu końcowego (n=16).

W poniższej tabeli zaprezentowano wartości użyteczności pochodzące z włączonej publikacji. Zaprezentowano wyłącznie wartości użyteczności dotyczące WZJG w umiarkowanym do ciężkiego (przynajmniej 50% populacji) lub ciężkim (przynajmniej 50% populacji) stopniu nasilenia, z badań, w których do pomiaru wykorzystano kwestionariusz EQ-5D.

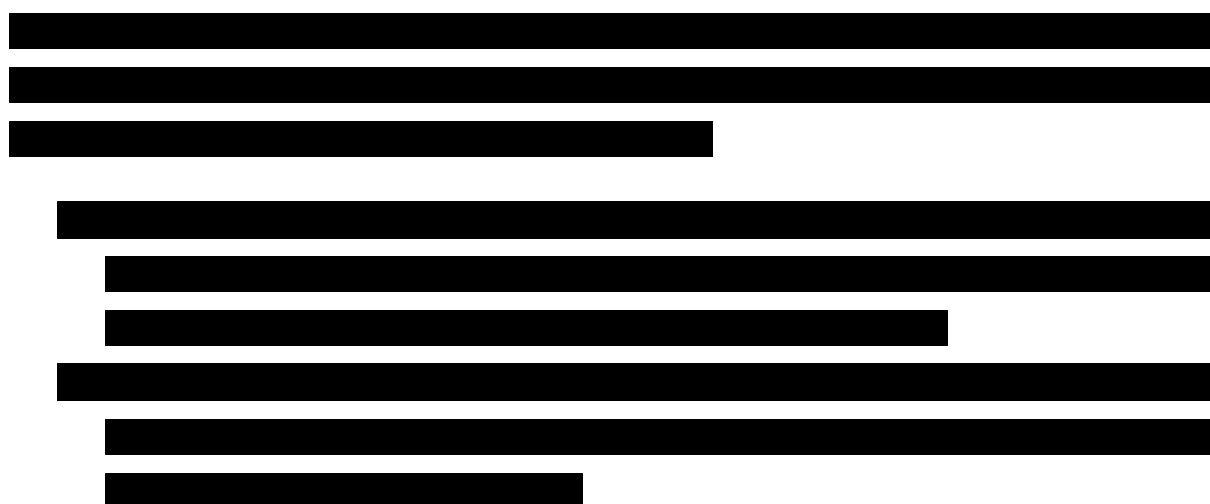
Tabela 71. Zestawienie użyteczności raportowanych w publikacji *Malinowski 2016*.

Badanie	Metodyka	Populacja i metoda pomiaru	Wartość użyteczności		
<i>Casellas 2005 b</i>	Typ: badanie obserwacyjne Kraj: Hiszpania Interwencja: -	Populacja: umiarkowane do ciężkiego WZIG (n = 101) Metoda pomiaru: EQ-5D	Mediana: 0,5 Q1: 0,5 Q2: 0,7		
<i>Gibson 2013</i>	Typ: badanie obserwacyjne Kraj: Austria Interwencja: -	Populacja: umiarkowane do ciężkiego WZIG (n = 52) Metoda pomiaru: EQ-5D	Średnia: 0,68 SD: 0,19		
<i>Poole 2010</i>	Typ: badanie obserwacyjne Kraj: - Interwencja: mesalazyna	Populacja: ciężkie WZIG Metoda pomiaru: EQ-5D	Badanie PINCE (zaobserwowane): Średnia: 0,7 LCI: 0,591 UCI: 0,81	Badanie PINCE (oszacowanie): Średnia: 0,63 LCI: 0,569 UCI: 0,69	Badanie PO-DIUM(oszacowanie): Średnia: 0,66 LCI: 0,602 UCI: 0,721

Zidentyfikowane wartości użyteczności dla WZIG w stopniu nasilenia ciężkim wyniosły od 0,63 do 0,7, natomiast w stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego były równe 0,5-0,63 (*Malinowski 2016*).

28.5 Analiza wrażliwości – charakterystyka testowanych parametrów

28.5.1 Masa ciała chorych na WZIG



28.5.2 Analiza kosztów

Parametrami mającymi wpływ na koszty leczenia WZIG, które charakteryzują się największą zmiennością są:

- Cena leku Xeljanz;
- Cena komparatorów (IFX);
- Schemat dawkowania TOF, IFX, VDZ;
- Przedwczesne zakończenie leczenia TOF, IFX, VDZ.

W związku z powyższym zostały one przetestowane w analizie wrażliwości AE i/lub BIA.

28.5.2.1 Cena leku Xeljanz

[Redacted content]

28.5.2.2 Cena komparatorów

W ramach analizy wrażliwości AE i BIA testowano następujące warianty cenowe komparatorów:

- Koszt IFX: koszt jednostkowy infliksymabu oszacowane na podstawie komunikatów NFZ DGL z okresu 01-09.2018 roku, wówczas średni ważony koszt 1 fiołki infliksymabu wynosi 1 065,47 zł/fiołkę (NFZ DGL 2018).

Tabela 72. Wycena terapii TOF [zł/pacj.] – analiza wrażliwości (zmiana częstości wizyt).

Tabela 73. Wycena terapii IFX [zł/pacj.] – analiza wrażliwości (cena jednostkowa oszacowana z NFZ DGL z okresu 01-09.2018).

Kategoria kosztów	Infliksymab [zł/pacj.]
Koszt całkowity, w tym	[Redacted]

Kategoria kosztów		Infliksymab [zł/pacj.]
Koszt leku	Leczenie indukujące	■
	Leczenie podtrzymujące	■
	Koszt podania	■
	Koszt diagnostyki	■

Dane na podstawie których oszacowano powyższe ceny jednostkowe komparatorów przedstawiono w Rozdziałach: 4.7.1.2, 4.7.1.3, 28.2 oraz 28.3.

28.5.2.3 Schemat dawkowania TOF

■	
■	
■	
■	
■	
■	
■	
■	
■	

Tabela 74. Harmonogramu dawkowania tofacytynibu w ramach programu lekowego – analiza wrażliwości ■

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

Tabela 75. Wycena terapii TOF [zł/pacj.] ■

■		■	
■		■	
■		■	
■		■	

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 76. [Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 77.

28.5.2.4 Schemat dawkowania VDZ

Zwiększenie liczby podań VDZ

Zgodnie z treścią programu lekowego B.55 w przypadku terapii wedolizumabem możliwe jest zwiększenie liczby podań leku do 9, wówczas horyzont analizy będzie wynosił 54 tygodnie. W tabeli poniżej przedstawiono schemat dawkowania leku VDZ testowany w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 78. Podsumowanie harmonogramu dawkowania wedolizumabu w programie lekowym – analiza wrażliwości (zwiększenie ilości dawek leku).

	łączna długość terapii: 12 miesięcy	
	Leczenie indukujące:	Leczenie podtrzymujące:
	Zwiększona liczba dawek VDZ w ciągu roku	
Harmonogram podań [nr tygodnia]	Nr tyg.: 0, 2, 6	Nr tyg.: 14, 22, 30, 38, 46, 54
łączna liczba podań	3 podania	6 podań
Wielkość dawki leku [mg]	900 mg (=300 mg × 3 podania)	1 800 mg (=300 mg × 6 podań)
Liczba hospitalizacji	3 hospitalizacje	6 hospitalizacji

W poniższej tabeli przedstawiono wycenę terapii VDZ, w przypadku zwiększenia liczby podań leku wedolizumab do dziewięciu.

Tabela 79. Wycena terapii VDZ [zł/pacj.] – analiza wrażliwości (zwiększenie liczby dawek).

Kategoria kosztów		VDZ [zł/pacj.]
Koszt całkowity, w tym		35 221
Koszt leku	Leczenie indukujące	9 975
	Leczenie podtrzymujące	19 950
Koszt podania		4 380
Koszt diagnostyki		915

Powyższe założenia testowano zarówno w analizie wrażliwości do AE jak i do BIA.

Zwiększenie częstości dawkowania VDZ w leczeniu podtrzymującym

Zgodnie z *ChPL Entyvio* u pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystane może być zwiększenie częstości dawkowania do 300 mg produktu Entyvio co cztery tygodnie.

Tabela 80. Podsumowanie harmonogramu dawkowania wedolizumabu w programie lekowym – analiza wrażliwości (dawkowanie leku, co 4 tyg. w fazie podtrzymującej).

	Łączna długość terapii: 12 miesięcy	
	Leczenie indukujące:	Leczenie podtrzymujące:
	Zwiększenie częstości dawkowanie VDZ	
Harmonogram podań [nr tygodnia]	Nr tyg.: 0, 2, 6	Nr tyg.: 14, 22, 30, 34, 38, 42, 46, 50*
Łączna liczba podań	3 podania	8 podań
Wielkość dawki leku [mg]	900 mg (=300 mg × 3 podania)	2 400 mg (=300 mg × 8 podań)
Liczba hospitalizacji	3 hospitalizacje	8 hospitalizacji

* Założono, że utrata odpowiedzi nastąpi średnio w połowie fazy podtrzymującej tj. w 30 tygodniu.

Zgodnie z wynikami badania *Feagon 2013* u 56,56 (= 69/122) chorych otrzymujących terapię wedolizumabem z częstością co 8 tygodni wystąpiła trwała odpowiedź na leczenie, tzn. uzyskali oni odpowiedź na leczenie zarówno w 6 jak i 52 tygodniu. U pozostałych chorych (43,4%) nie wystąpiła trwała odpowiedź na leczenie i w analizie wrażliwości założono, że chorzy Ci kwalifikują się do zwiększenia częstości dawkowania Entyvio co cztery tygodnie. Założono, że utrata odpowiedzi nastąpi średnio w połowie fazy podtrzymującej tj. w 30 tygodniu. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant w którym równocześnie zakładano, że u części pacjentów nastąpi zwiększenie dawki TOF w leczeniu podtrzymującym oraz u części chorych leczonych VDZ zostanie zwiększona częstość podań leku (szczegóły przedstawiono w Rozdziale 28.5.2.3).

Tabela 81. Wycena terapii VDZ [zł/pacj.] – analiza wrażliwości (zwiększenie liczby dawek).

Kategoria kosztów		VDZ [zł/pacj.]
Koszt całkowity, w tym		36 327
Koszt leku	Leczenie indukujące	9 975
	Leczenie podtrzymujące	20 958
Koszt podania		4 528
Koszt diagnostyki		865

Powyższe założenia testowano zarówno w analizie wrażliwości do AE jak i do BIA.

28.5.2.5 Schemat dawkowania IFX

Zastosowanie współczynnika korygującego u 5% chorych otrzymujących IFX

Zgodnie z komunikatem dla świadczeniodawców dotyczących rozliczenia świadczeń w chemioterapii i programach lekowych od 1 listopada 2018 r. w wybranych programach lekowych, w których zastosowane zostały substancje czynne określone w katalogu współczynników korygujących stosownych w programach lekowych, będzie można rozliczyć z wartością podniesioną o wartość współczynnika korygującego. Zasady rozliczeń zostały określone w zarządzeniu nr 98/2018/ DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2018 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, a także w samym zarządzeniu. W załączniku do zarządzenia *NFZ 98/2018* zawierającym katalog współczynników korygujących umieszczono substancję czynną infliksymab stosowaną w ramach programu lekowego B.55 oraz świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG)”. Warunkiem zastosowania współczynnika korygującego jest próg kosztowy rozliczenia substancji czynnej wynoszący w przypadku infliksymabu 8,5000 zł/mg. Warunek ten spełnia lek Flixabi (EAN 5713219492751), którego cena za mg w okresie od lipca do września wynosiła od 7,21-7,60 zł/mg. Udział tego leku w sprzedaży ogólnej w okresie 07-09.2018 r. wyniósł 5,02% - ponieważ są to jedyne dane dotyczące udziałów tego preparatu (tzn. brak jest dokładnych danych dotyczących sprzedaży tego preparatu konkretnie w ramach programu B.55) założono, że u takiego odsetka chorych z WZJG leczonych w programie lekowym B.55 będzie miało zastosowanie wprowadzenie współczynnika korygującego. Ponieważ lek Flixabi, jest stosunkowo krótko refundowany w Polsce, prawdopodobne jest, że w przyszłości udziały tego preparatu wzrosną. W analizie wrażliwości u tych chorych do oszacowania kosztów „Diagnostyki w programie leczenia pacjentów z WZJG” oraz kosztów

związanych z podaniem preparatu Flixabi (świadczenie: „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu”) zastosowano współczynnik korygujący o wartościach odpowiednio 1,58 oraz 1,40.

Tabela 82. Wycena świadczeń związanych z diagnostyką i podaniem preparatu Flixabi w ramach programu lekowego B.55 z uwzględnieniem współczynnika korygującego.

Świadczenie	Wycena świadczenia NFZ 124/2018	Wartość współczynnika korygującego NFZ 98/2018	Wycena świadczenia z uwzględnieniem współczynnika korygującego
Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG)	865,25	1,58	1 367,14
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	1,40	681,41

Powyższe założenia testowano zarówno w analizie wrażliwości do AE jak i do BIA.

28.5.2.6 Przedwczesne zakończenie leczenia TOF, IFX, VDZ

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 83. [Redacted]

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

[Redacted text block]

Tabela 84. [REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 85. [REDACTED]

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

28.5.3 Liczebność populacji docelowej

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 86. [REDACTED]

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

[REDACTED]

Tabela 87. [REDACTED]

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

[REDACTED]

Tabela 88. Oszacowanie liczebności populacji docelowej – analiza wrażliwości (roczny przyrost chorych na WZJG)

	2019 r.	2020 r.	2021 r.
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			

Udział dzieci w populacji chorych na WZJG, leczonych w ramach programu lekowego

W poniższej tabeli zebrano dane na podstawie, których możliwe jest oszacowanie udziału dzieci w populacji chorych na WZJG.

Tabela 89. Udział dorosłych chorych na WZJG – analiza wrażliwości.

Źródło	Rok	Liczebność chorych rozpoznaniem wg ICD-10 K51		Udział chorych rozpoznaniem wg ICD-10 K51	
		ogółem	w wieku ≥ 18 r.ż.	w wieku ≥ 18 r.ż.	w wieku < 18 r.ż.
	2012 rok	62 237	59 798	96,08%	3,92%
AWA Entyvio 2017, AWA Remsima 2015	2013 rok	63 283	60 822	96,11%	3,89%
	2014 rok	65 852	63 253	96,05%	3,95%
	2015 rok	67 691	54 829 [^]	81,00%	19,00%
	UR NFZ 2018*	2017 rok	401	385	96,01%
UR NFZ 2018*	II kwartał 2018 rok	477	456	95,60%	4,40%
Badanie ankietowe (Rozdział 28.6)	-	-	-	80,00%	20,00%
	-	-	-	85,00%	15,00%
	-	-	-	90,31%	9,69%

[^] dane te są niekompletne, ponieważ nie podano z jakiej części roku pochodzą, przez co charakteryzują się niską wiarygodnością;

* Dane dotyczące ogólnej liczby pacjentów leczonych lekami w programie lekowym B.55 (tj. ogólna liczba chorych na WZJG leczonych w ramach programu lekowego B.55) oraz liczby hospitalizacji związanych z wykonaniem programu u dzieci (przyjęto, że jest to jednoznaczne z liczbą dzieci leczonych w ramach programu lekowego B.55) z IV kwartału 2017 roku oraz z II kwartału 2018 roku raportowane przez NFZ w postaci Uchwał Rady NFZ.

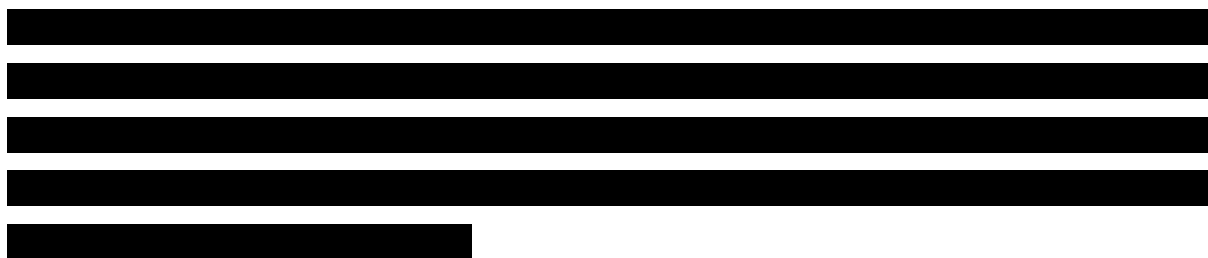


Tabela 90. Oszacowanie liczebności populacji docelowej – analiza wrażliwości (udział dorosłych chorych na WZJG).

	2019 r.	2020 r.	2021 r.
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			
[Redacted]			

Szczegółowy sposób oszacowanie liczebności populacji docelowej w analizie podstawkowej przedstawiono w rozdziale 13.2.

28.5.4 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów w scenariuszu nowym

W ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których przyjęto alternatywne udziały tofacytynibu oraz komparatorów w scenariuszu istniejącym oraz nowym na podstawie wyników badania ankietowego (wyniki badania ankietowego przedstawiono w Rozdziale 28.6).

Udziały poszczególnych terapii w oparciu o opinię Ekspert 1

Tabela 91. Udziały terapii w scenariuszu istniejącym i nowym w oparciu o opinię Eksperta 1.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

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

Udziały poszczególnych terapii w oparciu o opinię Ekspert 2

Tabela 92. Udziały terapii w scenariuszu istniejącym i nowym w oparciu o opinię Ekspert 2.

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

Udziały poszczególnych terapii w oparciu o opinię Eksperta 3

Tabela 93. Udziały terapii w scenariuszu istniejącym i nowym w oparciu o opinię Eksperta 3.

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

28.6 Wyniki badania ankietowego

Badanie ankietowe miało na celu zebranie uzupełniających informacji na temat populacji chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, leczonych obecnie infliksymabem lub wedolizumabem w ramach programu lekowego B.55., a także możliwych zmian w udziałach poszczególnych terapii, wynikających z pojawienia się trzeciego leku, zakładając, że kryteria włączenia dla tofacytynibu będą zbieżne z obowiązującymi aktualnie w programie lekowym (uwzględniając przy tym ograniczenia wiekowe).

Ankieta przygotowano w związku z planowanym złożeniem wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib). Badanie ankietowe zostało przeprowadzone wśród 3 ekspertów klinicznych, specjalistów z dziedziny gastrologii, reprezentujących 3 różne ośrodki kliniczne.

Tabela 94. Podstawowe dane dotyczące ekspertów uczestniczących w badaniu ankietowym.

Ekspert	Ekspert 1	Ekspert 2	Expert 3
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* wartości te posłużyły jako wagi do oszacowania średnich wartości wskazanych przez ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono opracowane wyniki badania ankietowego wykorzystane do oszacowania liczebności populacji docelowej oraz oszacowania udziałów poszczególnych terapii w scenariuszu istniejącym i nowym.

Podsumowanie wyników badania ankietowego

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

Tabela 95. Pytanie 1 z badania ankietowego.

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

Tabela 96. Odpowiedź na pytanie 1 z badania ankietowego.

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

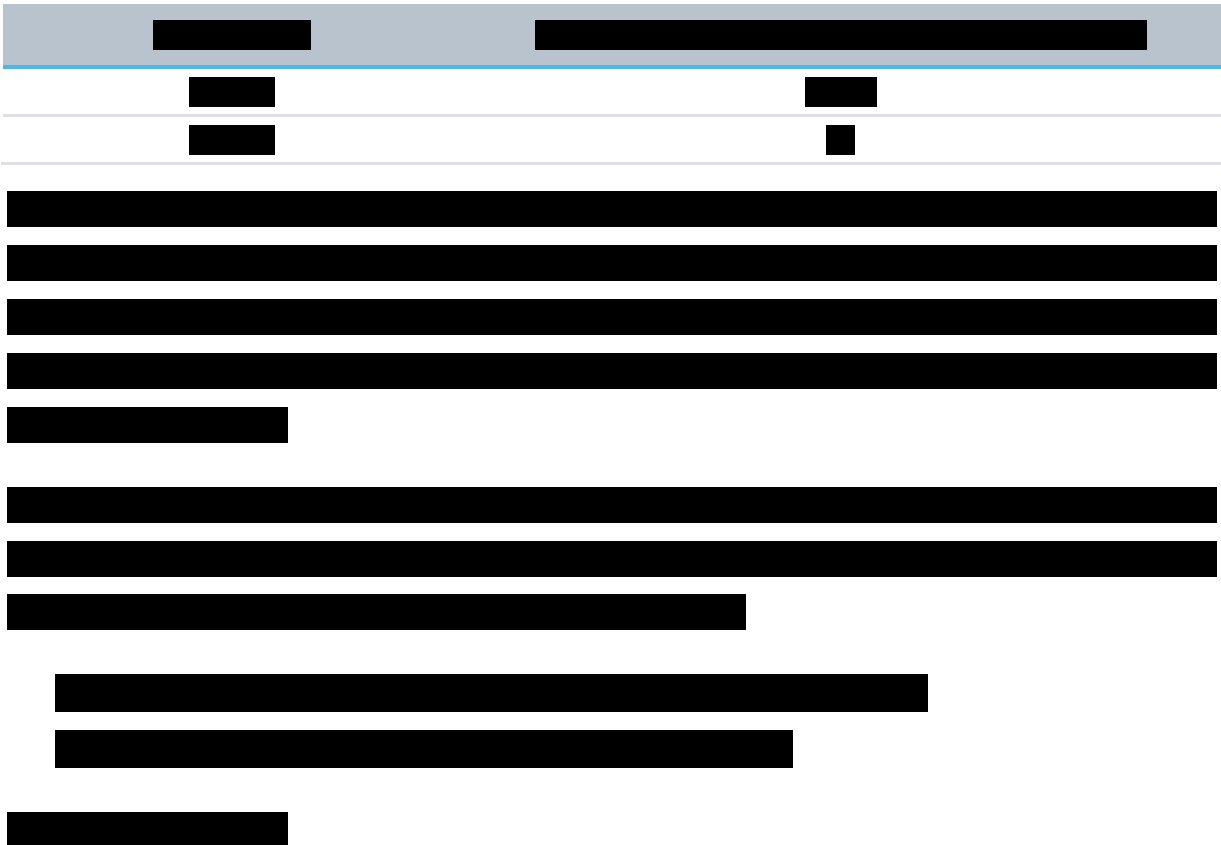
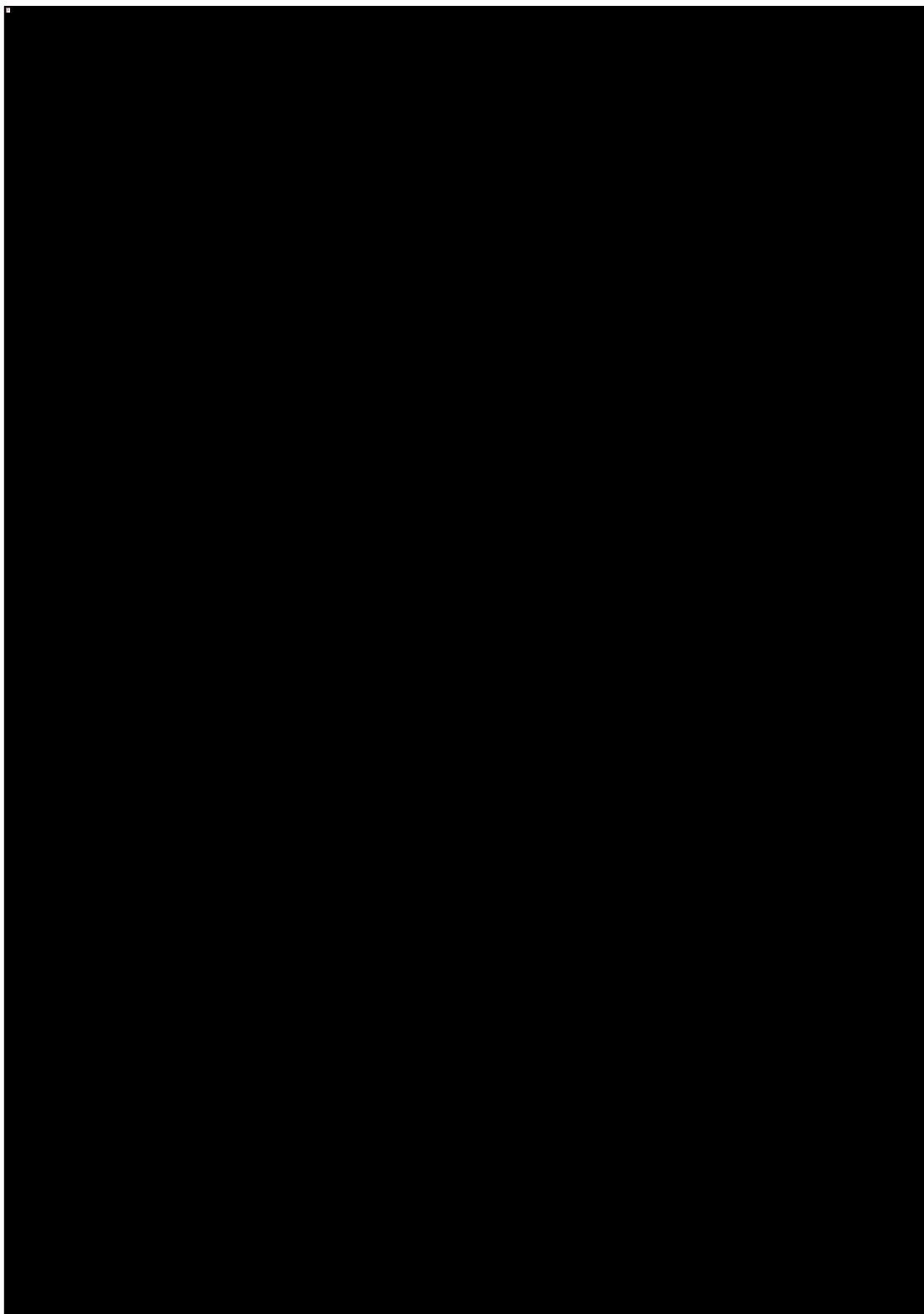
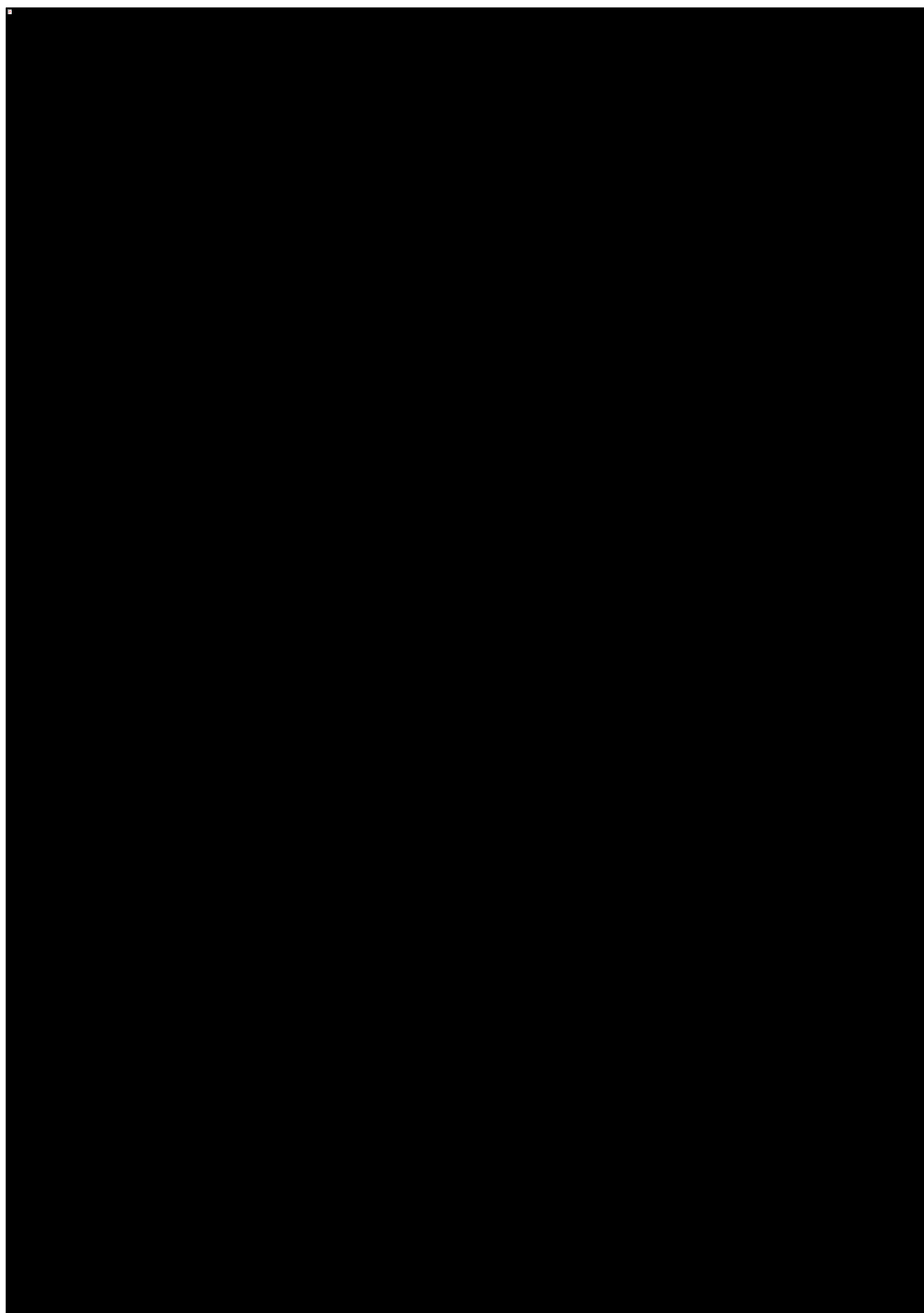


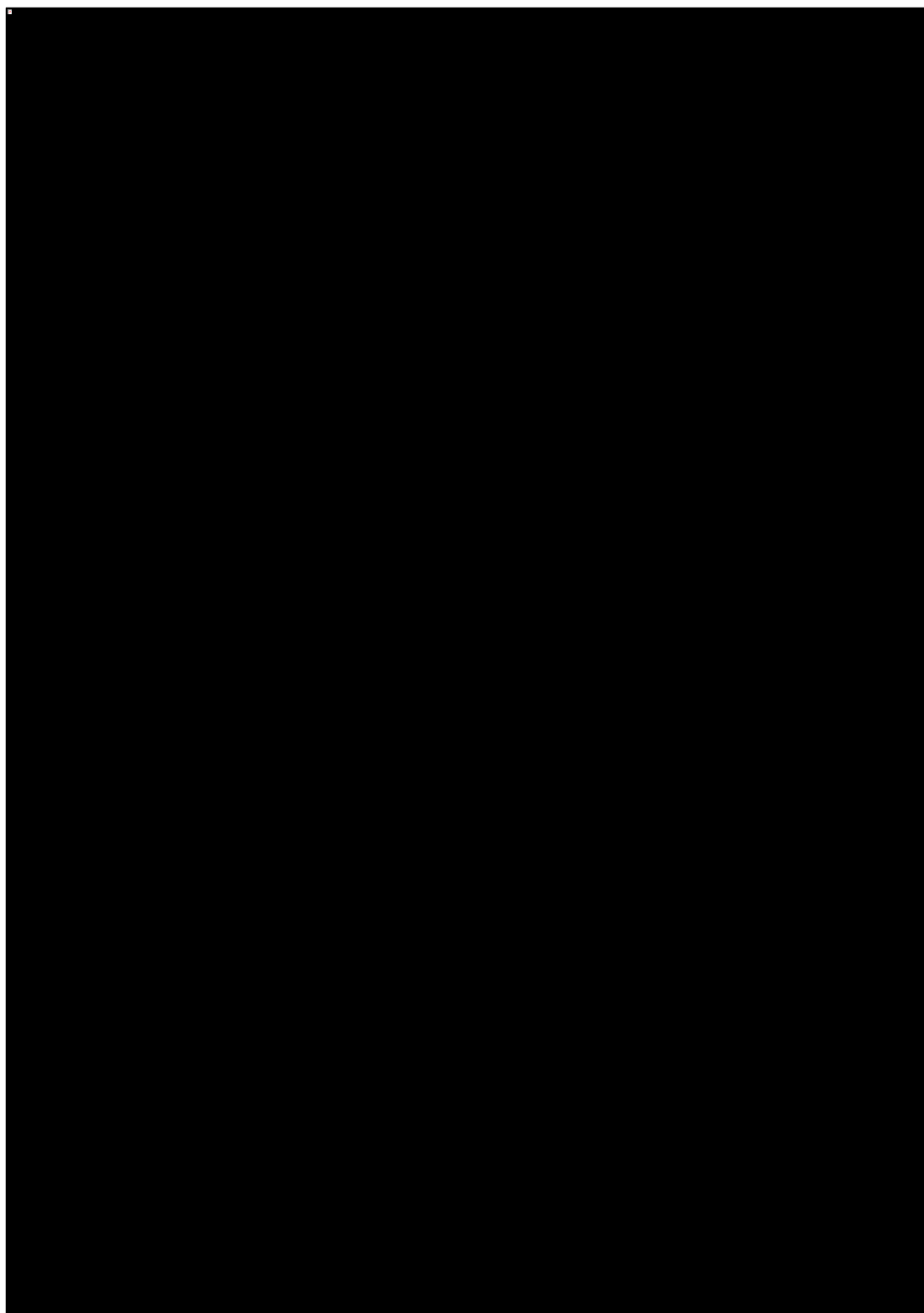
Tabela 97. Odpowiedź na pytanie 2 z badania ankietowego.

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

28.7 Wzór badania ankietowego







Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKCYJA]	założenia i opis metodyki, model, oszacowanie populacji, obliczenia, opracowanie kosztów, opis wyników i wniosków końcowych, korekta i formatowanie tekstu

Spis Tabel

Tabela 1. Zestawienie podstawowych informacji o tofacytynibie (<i>ChPL Xeljanz 2018, WHO 2018</i>)	21
Tabela 2. Zestawienie podstawowych informacji o infliksymabie i wedolizumabie (<i>ChPL Inflectra, ChPL Remicade, ChPL Remisma, ChPL Entyvio, WHO 2018</i>)	23
Tabela 3. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Xeljanz.	30
Tabela 4. Wnioskowana cena leku Xeljanz (tofacytynib).....	31
Tabela 5. Wnioskowane warunki refundacji leku Xeljanz (tofacytynib).	32
Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Xeljanz w leczeniu WZIG - Embase	33
Tabela 7. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Xeljanz w leczeniu WZIG - Pubmed.	34
Tabela 8. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Xeljanz w leczeniu WZIG - Cochrane Library.....	34
Tabela 9. Charakterystyka metodyki i wyniki badań <i>Wu 2018 oraz Milev 2018</i> włączonych do przeglądu badań ekonomicznych.	36
Tabela 10. Metodyka analizy <i>NICE 2018a</i>	39
Tabela 11. Wyniki analizy ekonomicznej <i>NICE 2018a</i>	40
Tabela 12. Przegląd źródeł danych dotyczących masy ciała chorych na WZIG.	45
Tabela 13. Wnioskowana cena leku Xeljanz – koszt jednostkowy (PPP/PPP+P*).	49
Tabela 14. Koszt preparatów zawierających substancję czynną infliksymab refundowanych w ramach programu lekowego „B.55” – koszt jednostkowy (PPP/PPP+P*) (<i>MZ 31/10/2018</i>).....	50
Tabela 15. Oszacowanie kosztów jednostkowych infliksymabu na podstawie danych <i>NFZ DGL 2018</i> z okresu 01-09.2018 r.	50
Tabela 16. Oszacowanie kosztów jednostkowych infliksymabu na podstawie danych <i>NFZ DGL 2018</i> z okresu 07-09.2018 r.	51
Tabela 17. Koszt preparatów zawierających substancję czynną wedolizumab refundowanych w ramach programu lekowego „B.55” – koszt jednostkowy (PPP/PPP+P*) (<i>MZ 31/10/2018</i>).....	52
Tabela 18. Oszacowanie kosztów jednostkowych wedolizumabu na podstawie danych <i>NFZ DGL 2018</i> z okresu 06-09.2018 r.	52
Tabela 19. Wycena świadczenia związanego z podaniem i monitorowaniem leczenia tofacytynibem w ramach programu lekowego „B.55+TOF” (<i>NFZ 98/2018</i>).....	53
Tabela 20. Wycena świadczenia związanego z podaniem i monitorowaniem leczenia infliksymabem i wedolizumabem w ramach programu lekowego „B.55” (<i>NFZ 124/2018</i>).	53
Tabela 21. Wycena diagnostyki w programie leczenia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (<i>NFZ 124/2018</i>).	54
Tabela 22. Harmonogramu dawkowania tofacytynibu w ramach wnioskowanego programu lekowego.	55

Tabela 23. Podsumowanie harmonogramu dawkowania infliksymabu w programie lekowym.....	57
Tabela 24. Podsumowanie harmonogramu dawkowania wedolizumabu w programie lekowym.	58
Tabela 25. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej CMA.	62
Tabela 26. Zestawienie oszacowań kosztów porównywanych strategii leczenia.	63
Tabela 27. Wyniki CMA: TOF vs IFX z PPP/PPP+P z RSS.	64
Tabela 28. Wyniki CMA: TOF vs IFX z PPP/PPP+P bez RSS.	65
Tabela 29. Wyniki CMA: TOF vs VDZ z PPP/PPP+P z RSS.	67
Tabela 30. Wyniki CMA: TOF vs VDZ z PPP/PPP+P bez RSS.	68
Tabela 31. Zestawienie założeń analizy wrażliwości CMA.	70
Tabela 32. Analiza wrażliwości minimalizacji kosztów (PPP=PPP+P, z RSS).	72
Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów – progowa cena netto za opakowanie (z RSS, PPP/PPP+P).	76
Tabela 34. Analiza wrażliwości minimalizacji kosztów (PPP=PPP+P, bez RSS)	76
Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów – progowa cena netto za opakowanie (bez RSS, PPP/PPP+P).	80
Tabela 36. Wyniki CUR: Xeljanz vs IFX oraz Xeljanz vs VDZ (PPP/PPP+P, z RSS, bez RSS).	81
Tabela 37. Wyniki analizy progowej ceny produktu Xeljanz (cena zbytu netto za opakowanie) – analiza CUR (z RSS/bez RSS)	82
Tabela 38. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Xeljanz.	93
Tabela 39. Wnioskowana cena leku Xeljanz (tofacytynib).	94
Tabela 40. Wnioskowane warunki refundacji leku Xeljanz (tofacytynib).	95
Tabela 41. Klasyfikacja ICD-10 wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ICD-10).	98
Tabela 42. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 K51 (jako rozpoznanie główne, wraz z podkodami) (AWA Entyvio 2017, AWA Remsima 2015) - dane NFZ*.	98
Tabela 43. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG)” (AWA Entyvio 2017, AWA Remsima 2015).	99
Tabela 44. Dane dotyczące programu lekowego B.55 raportowane w Uchwałach Rady NFZ z lat 2014-2018 (UR NFZ 2018).	99
Tabela 45. Kryteria włączenia do leczenia IFX, VDZ w ramach PL B.55 oraz TOF w ramach wnioskowanego programu lekowego.	101
Tabela 46. Prognoza liczby chorych na WZJG w Polsce na lata 2017-2023.	103
Tabela 47. Oszacowanie liczebności populacji docelowej (pacjento-terapię w skali roku).	104
Tabela 48. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których może być zastosowany lek Xeljanz – reumatoidalne zapalenie stawów.	106

Tabela 49. Oszacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których lek Xeljanz może być stosowany na rok 2019.	108
Tabela 50. Udziały TOF, IFX i VDZ w scenariuszu istniejącym – średnia ważona z odpowiedzi udzielonych przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym.*	110
Tabela 51. Udziały TOF, IFX oraz VDZ w scenariuszu nowym.....	110
Tabela 52. Podsumowanie kosztów leczenia WZIG lekiem Xeljanz oraz IFZ i VDZ w ramach programu leczenia chorych na WZIG.	112
Tabela 53. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej BIA.	114
Tabela 54. Oszacowanie rocznych wydatków płatnika, ponoszonych aktualnie w populacji docelowej (2018 r.).	116
Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy z RSS (PPP=PPP+P).....	118
Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy bez RSS (PPP=PPP+P). ..	119
Tabela 57. Zestawienie założeń analizy wrażliwości BIA.	122
Tabela 58. Wyniki analizy wrażliwości BIA z RSS z PPP/PPP+P.	126
Tabela 59. Wyniki analizy wrażliwości BIA bez RSS z PPP/PPP+P.	130
Tabela 60. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Xeljanz w leczeniu chorych na WZIG.	135
Tabela 61. Dodatkowe wydatki płatnika w analizie BIA (wariant podstawowy)	143
Tabela 62. [REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	145
Tabela 63. [REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	145
Tabela 64. Bilans wydatków płatnika.	146
Tabela 65. Wyniki porównania pośredniego: TOF vs komparatory.	147
Tabela 66. Wykaz preparatów refundowanych w ramach programu lekowego B.55 (MZ 31/10/2018).	150
Tabela 67. Dane sprawozdawcze NFZ DGL 2018 dotyczące refundacji leków Flixabi, Inflectra, Remisma oraz Entyvio w okresie od 01-09.2018 r. (NFZ DGL 2018).....	151
Tabela 68. Koszt za opakowanie leków Flixabi, Inflectra, Remisma oraz Entyvio w okresie od 01-09.2018 r. (NFZ DGL 2018).	151
Tabela 69. Kryteria włączenia badań do przeglądu badań zawierających użyteczności stanów zdrowia.	152
Tabela 70. Strategia wyszukiwania badań zawierających wartości użyteczności.	152
Tabela 71. Zestawienie użyteczności raportowanych w publikacji Malinowski 2016.	153
Tabela 72. Wycena terapii TOF [zł/pacj.] – analiza wrażliwości (zmiana częstości wizyt).	154
Tabela 73. Wycena terapii IFX [zł/pacj.] – analiza wrażliwości (cena jednostkowa oszacowana z NFZ DGL z okresu 01-09.2018).....	154

Tabela 74. Harmonogramu dawkowania tofacytynibu w ramach programu lekowego – analiza wrażliwości	
.....	155
Tabela 75. Wycena terapii TOF [zł/pacj.]	155
Tabela 76.	
.....	156
Tabela 77.	
.....	157
Tabela 78. Podsumowanie harmonogramu dawkowania wedolizumabu w programie lekowym – analiza wrażliwości (zwiększenie ilości dawek leku).	157
Tabela 79. Wycena terapii VDZ [zł/pacj.] – analiza wrażliwości (zwiększenie liczby dawek).	158
Tabela 80. Podsumowanie harmonogramu dawkowania wedolizumabu w programie lekowym – analiza wrażliwości (dawkowanie leku, co 4 tyg. w fazie podtrzymującej).	158
Tabela 81. Wycena terapii VDZ [zł/pacj.] – analiza wrażliwości (zwiększenie liczby dawek).	159
Tabela 82. Wycena świadczeń związanych z diagnostyką i podaniem preparatu Flixabi w ramach programu lekowego B.55 z uwzględnieniem współczynnika korygującego.	160
Tabela 83.	161
Tabela 84.	162
Tabela 85.	162
Tabela 86.	163
Tabela 87.	163
Tabela 88. Oszacowanie liczebności populacji docelowej – analiza wrażliwości (roczny przyrost chorych na WZIG)	
.....	164
Tabela 89. Udział dorosłych chorych na WZIG – analiza wrażliwości.	164
Tabela 90. Oszacowanie liczebności populacji docelowej – analiza wrażliwości (udział dorosłych chorych na WZIG).	165
Tabela 91. Udziały terapii w scenariuszu istniejącym i nowym w oparciu o opinię Eksperta 1.	165
Tabela 92. Udziały terapii w scenariuszu istniejącym i nowym w oparciu o opinię Ekspert 2.	166
Tabela 93. Udziały terapii w scenariuszu istniejącym i nowym w oparciu o opinię Eksperta 3.	166
Tabela 94. Podstawowe dane dotyczące ekspertów uczestniczących w badaniu ankietowym.	167
Tabela 95. Pytanie 1 z badania ankietowego.	167
Tabela 96. Odpowiedź na pytanie 1 z badania ankietowego.	167
Tabela 97. Odpowiedź na pytanie 2 z badania ankietowego.	168

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Xeljanz.	36
Wykres 2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: TOF vs IFX z PPP/PPP+P z RSS.	64
Wykres 3. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: TOF vs IFX z PPP/PPP+P bez RSS.	66
Wykres 4. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: TOF vs VDZ z PPP/PPP+P z RSS.	67
Wykres 5. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: TOF vs VDZ z PPP/PPP+P bez RSS.	68
Wykres 6. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów: TOF vs IFX (PPP=PPP+P, z RSS).	74
Wykres 7. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów: TOF vs VDZ (PPP=PPP+P, z RSS).	75
Wykres 8. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów: TOF vs IFX (PPP=PPP+P, bez RSS).	78
Wykres 9. Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów: TOF vs VDZ (PPP=PPP+P, bez RSS).	79
Wykres 10. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy z RSS (PPP=PPP+P).	119
Wykres 11. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy bez RSS (PPP=PPP+P). .	121
Wykres 12. Wyniki analizy wrażliwości BIA – PPP/PPP+P z RSS.	129
Wykres 13. Wyniki analizy wrażliwości BIA – PPP/PPP+P bez RSS.	133

Piśmiennictwo

- AKL Xeljanz 2018** [redacted]. Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza Kliniczna. Kraków 2018.
- AOTM 2010** Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 13/4/2010 dnia 15 lutego 2010 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.
Dostęp online: http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R9-2010-RoActerma/stanowisko_RK_AOTM_13_4_2010_tocilizumab_RoActemra.pdf, data dostępu 12.09.2017.
- AOTMIT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
Data ostatniego dostępu: 13.12.2018 r.
- APD Xeljanz 2018** [redacted] Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Analiza Problemu Decyzyjnego. Kraków 2018.
- AWA Entyvio 2017** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego: „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Analiza weryfikacyjna 2017
- AWA Humira 2015** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Analiza weryfikacyjna 2015
- AWA Inflectra 2015** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Inflectra (inflixymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”. Analiza weryfikacyjna 2015
- AWA Remsima 2015** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” dla osób dorosłych Analiza weryfikacyjna 2015
- Bartnik 2018** Bartnik W. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego. W: Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna; Kraków 2018: 1021-1028.
- BIA HealthQuest 2015** Certolizumab pegol w terapii łuszczykowego zapalenia stawów. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest 2015
- BIA Xeljanz 2017** Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R. Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Analiza wpływu na budżet płatnika. Kraków 2017
- Bressler 2015** Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, Panaccione R, Steinhart AH, Tse F, Feagan B; Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology*. 2015;148(5):1035-1058.
- CADTH 2018** CADTH Common Drug Review. Tofacitinib. Project Number: SR0572-000.
Dostępne online pod adresem: <https://www.cadth.ca/tofacitinib-5>
Data ostatniego dostępu: 21.10 2018 r.
- Casellas 2005** Casellas F, Arenas JI, Baudet JS, Fábregas S, García N, Gelabert J et al. Impairment of Health-related Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Spanish Multicenter Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2005 May;11(5):488-96.
- ChPL Benepali** Charakterystyka produktu leczniczego Benepali (etanercept). Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004007/human_med_001944.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

- Data ostatniego dostęp: 13.12.2018 r.
- ChPL Cimzia** Charakterystyka produktu leczniczego Cimzia (certolizumab). Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001037/human_med_001294.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostęp: 13.12.2018 r.
- ChPL Enbrel** Charakterystyka produktu leczniczego Enbrel (etanercept). Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000262/human_med_000764.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostęp: 13.12.2018 r.
- ChPL Entyvio** Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio. Dostępne online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002782/human_med_001751.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostęp: 13.12.2018 r.
- ChPL Flixabi** Charakterystyka Produktu Leczniczego Flixabi
Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/flixabi-epar-product-information_pl.pdf
Data ostatniego dostęp: 13.12.2018 r.
- ChPL Humira** Charakterystyka produktu leczniczego Humira (adalimumab). Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human_med_000822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostęp: 13.12.2018 r.
- ChPL Inflectra** Charakterystyka Produktu Leczniczego Inflectra. Dostępne online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002778/human_med_001677.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostęp: 13.12.2018 r.
- ChPL Remicade** Charakterystyka produktu leczniczego Remicade (infliksymab). Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000240/human_med_001023.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostęp: 13.12.2018 r.
- ChPL Remsima** Charakterystyka produktu leczniczego Remsima (infliksymab). Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002576/human_med_001682.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostęp: 13.12.2018 r.
- ChPL RoActemra** Charakterystyka produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab). Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000955/human_med_001042.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostęp: 13.12.2018 r.
- ChPL Simponi** Charakterystyka produktu leczniczego Simponi (golimumab). Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000992/human_med_001053.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostęp: 13.12.2018 r.
- ChPL Xeljanz 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz.
Dostępne online pod adresem: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm
Data ostatniego dostęp: 13.12.2018 r.
- ECCO 2017** Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Kucharzik T, Molnár T, Raine T, Sebastian S, de Sousa HT, Dignass A, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative

Colitis. Part 2: Current Management. J Crohns Colitis. 2017;11(7):769-784.

- Eder 2013** Eder P, Łodyga M, Łykowska-Szuber L, Bartnik W, Durlik M, Gonciarz M, Kłopocka M, Linke K, Małeczka-Panas E, Radwan P, Rydzewska G. Wytoczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Prz Gastroenterol 2013; 8(1): 1–20.
- EMA 2018** Xeljanz EMA/812925/2018. Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/documents/procedural-steps-after/xeljanz-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
Data ostatniego dostęp: 13.12.2018 r.
- FDA 2018** FDA News Release. Dostęp on-line: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm609225.htm>
Data ostatniego dostęp: 13.12.2018 r.
- Feagan 2013 (badanie ACT I, ACT II)** Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. New England journal of medicine 2013; 369(8):699-710
- Feagan 2017 (badanie GEMINI I)** Feagan BG, Patel H, Colombel JF, Rubin DT, James A, Mody R, Lasch K. Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomised GEMINI 1 trial. Aliment Pharmacol Ther 2017; 45(2):264-275
- Feagan 2017a (badanie GEMINI I)** Feagan BG, Rubin DT, Danese S, Vermeire S, Abhyankar B, Sankoh S, James A, Smyth M. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. Clin Gastroenterol Hepatol 2017; 15(2):229-239.e5
- Gibson 2013** Gibson PR, Vaizey C, Black CM, Nicholls R, Weston AR, Bampton P et al. 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. J Crohn's Colitis. 2013 Dec 14. pii: S1873-9946(13)00406-6.
- Gommollón 2013** Gommollón F, García-López, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J. The GETECCU clinical guideline for the treatment of ulcerative colitis: A guideline created using GRADE methodology. Gastroenterol Hepatol. 2013; 36(7): 483.e1-483.e46.
- GUS 2017** Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym (stanu w dniu 31.12.2016 r.) Dostęp online: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stand-w-dniu-31-12-2016-r-6,21.html>, data dostępu 12.09.2017.
- Jiang 2015** Jiang XL, Cui HF, Gao J, Fan H. Low-dose Infliximab for Induction and Maintenance Treatment in Chinese Patients With Moderate to Severe Active Ulcerative Colitis. J Clin Gastroenterol 2015; 49(7):582-588
- Kobayashi 2016** Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, Hirai F, Ogata H, Ito H, Sato N, Ozaki K, Watanabe M, Hibi T. First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis-results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis. J Gastroenterol 2016; 51(3):241-251
- Łodyga 2015** Łodyga M, Eder P, Bartnik W, Gonciarz M, Kłopocka M, Linke K, Małeczka-Panas E, Radwan P, Rydzewska G. New pharmaceuticals in inflammatory bowel disease. Prz Gastroenterol 2015; 10(2): 57–60
- Malinowski 2016** Malinowski KP, Kawalec P. Health utility of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2016; 16(4):441-453
- Milev 2018** Milev S, DiBonaventura M, Quon P, Goh J, Bourret J, Peeples-Lamirande K, Soonasra A, Cappelleri J, Quirk D. An economic evaluation of tofacitinib for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: Modeling the cost of treatment strategies in the united states. J Manag Care Spec Pharm 2018; 24(10 A):S74

- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 31/10/2018** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 31 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r.
- NFZ 124/2018** Zarządzenie Nr 124/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
- NFZ 75/2018** Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
- NFZ 98/2018** Zarządzenie Nr 98/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
- NFZ DGL 2018** Informacje o wielkości kwoty refundacji i ilości 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, w okresie od września 2012 roku do wrześni 2018 roku publikowane na tronie internetowej <http://www.nfz.gov.pl>
- NICE 2018** National Institute for Health and Care Excellence. Ulcerative colitis – NICE flowchart. Last updated: 18 January 2018. Dostępne online pod adresem: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/ulcerative-colitis/ulcerative-colitis-overview#content=view-index&path=view%3A/pathways/ulcerative-colitis/inducing-remission-in-people-with-ulcerative-colitis.xml>
Data ostatniego dostępu: 27.08.2018 r.
- NICE 2018a** Assessment report Xeljanz. EMA/414633/2018, 31 May 2018, Procedure No. EMEA/H/C/004214/X/0005/G
Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/xeljanz-h-c-4214-x-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 13.12.2018 r.
- Norman 2017** Norman P. Humira®: recent developments. Pharm. Pat. Anal. (2017) 6(3), 89–90.
- Peyrin-Biroulet 2016** Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X, Bonnaud G, Hagège H, Hébuterne X; gastroenterologist nominal group. French national consensus clinical guidelines for the management of ulcerative colitis. Dig Liver Dis. 2016;48(7):726-33.
- 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. J Crohn's Colitis. 2010 Sep;4(3):275-82.
- Protokół 113** Protokół Nr 113 Z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych dnia 25 lipca 2018 roku
- Ratajczak 2013** Ratajczak P, Nowakowska E, Koligat D, Kus K, Paczkowska A, Zaprutko T. Biofarmaceutyki a leki biopodobne – dostępność i koszty leczenia w Polsce. Nowiny Lekarskie 2013, 82, 5, 355–362.
- Reinisch 2012** Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Blank M, Lang Y, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. Inflammatory bowel diseases 2012; 18(2):201-211
- RoActemra AWA 2017** Wniosek o objęcie refundacją u ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego PoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”. Analiza weryfikacyjna 2017

- Rogler 2014** Rogler G. Chronic ulcerative colitis and colorectal cancer. *Cancer Lett.* 2014;345(2):235-41.
- Rutgeerts 2005 (badanie ACT I, ACT II)** 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. *N Engl J Med* 2005; 353(23):2462-2476
- Sandborn 2009 (badanie ACT I, ACT II)** Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Lu J, Horgan K, Rachmilewitz D, Hanauer SB, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009; 137(4):1250-60; quiz 1520
- Sandborn 2012** Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, Niezychowski W; Study A3921063 Investigators. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2012;367(7):616-24.
- Sandborn 2017** Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, Danese S, Feagan BG, Reinisch W, Niezychowski W, Friedman G, Lawendy N, Yu D, Woodworth D, Mukherjee A, Zhang H, Healey P, Panés J; OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1723-1736.
- SMC 2018** SMC. Tofacitinib (Xeljanz).
Dostępne online pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tofacitinib-xeljanz-ulcerative-colitis-fullsubmission-smc2122/>
Data ostatniego dostępu: 21.09.2018 r.
- Teixeira 2015** Teixeira FV, Hosne RS, Sobrado CW. Management of ulcerative colitis: a clinical update. *j coloproctol (Rio J)* 2015;3 5(4):230–237
- UR NFZ 2018** Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r.
Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r.
Uchwała Nr 21/2018/III III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696.
- WHO 2018** WHO TC/DDD Index 2019
Dostępne online pod adresem: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
Data ostatniego dostępu: 21.09.2018 r.
- Wilk 2015** Wilk N., Wierzganowska S. Długa droga do leków biopodobnych. *Menadżer Zdrowia*, kwiecień-maj 3/2015. Dostęp on-line: <https://issuu.com/termedia/docs/mz1503-issuu02sz> Data ostatniego dostępu: 20 sierpień 2017 r.
- Wu 2018** Wu B, Wang Z, Zhang Q. Cost-Effectiveness of Different Strategies for the Treatment of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24(11):2291-2302