



IGNORANTIA NOCET

Stelara[®] (ustekinumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Janssen-Cilag Polska sp. z o.o.

Warszawa, 17.11.2020 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana 17 listopada 2020 roku w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.39.2020.KD.12. Pierwotnie analiza została zakończona 30 września 2020 roku.

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

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Janssen-Cilag Polska sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	16
2. Strategia analityczna.....	17
3. Perspektywa	17
4. Horyzont czasowy	17
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	18
5.1. Skuteczność kliniczna	18
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	19
6. Technika analityczna.....	19
7. Modelowanie.....	20
7.1. Struktura modelu.....	20
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	25
7.3. Oszacowania wskaźników śmiertelności	26
7.4. Jakość życia w modelu Markowa	27
7.5. Horyzont czasowy w modelu	29
7.6. Dyskontowanie.....	30
8. Analiza kosztów.....	30
8.1. Koszty leków	31
8.1.1. Ustekinumab.....	32

8.1.2. Infliksymab, wedolizumab i tofacytynib	34
8.1.3. Leczenie standardowe	35
8.1.4. Zestawienie kosztów leków	37
8.2. Koszty podania leków.....	38
8.3. Koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego	39
8.4. Koszty stanów zdrowia oraz operacji.....	39
8.5. Całkowity koszt różniący	42
9. Założenia i dane wejściowe	43
10. Wyniki analizy	62
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	62
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	71
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy	74
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	74
13. Walidacja modelu	75
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	75
13.2. Walidacja konwergencji.....	81
13.3. Walidacja zewnętrzna	81
14. Ograniczenia i założenia	82
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	84
16. Dyskusja	85
17. Załączniki	86
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	86

17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	86
17.1.2. Strategia wyszukiwania	86
17.1.3. Selekcja badań.....	87
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	89
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	89
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	94
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	94
17.2.2. Strategia wyszukiwania	94
17.2.3. Selekcja badań.....	96
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	98
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	98
17.3. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach istniejącej grupy limitowej	99
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	99
17.5. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy	102
18. Spis tabel	162
19. Spis rysunków	168
20. Bibliografia.....	169

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
anty-TNF	ang. <i>tumor necrosis factor inhibitor</i> – inhibitor czynnika martwicy nowotworów
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AW	jednokierunkowa analiza wrażliwości
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
B_ODP	stan modelu – brak odpowiedzi na leczenie
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EQ-VAS	ang. <i>Euro-QoL-5D – Visual Analogue Scale</i> – część kwestionariusza EQ-5D, służąca do oceny ogólnej jakości życia przez samego chorego, wykorzystująca wizualną skalą analogową
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> - inkrementalny współczynnik kosztów - użyteczności
INF	infliksymab
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
ODP	stan modelu – odpowiedź na leczenie
OPE	stan modelu – operacja
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLN	polski złoty

Skrót	Rozwinięcie
PO_OPE	stan modelu – stan pooperacyjny
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
TNF-alfa	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa
TOF	tofacytynib
U_ODP	stan modelu – utrata odpowiedzi na leczenie
UST	ustekinumab
WED	wedolizumab
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Stelara® (ustekinumab, UST) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w ramach programu lekowego.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). Pełna charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami wnioskowanego *Projekt programu lekowego WZJG*. Mając na uwadze różny status chorych względem wcześniej stosowanych terapii w analizie zostaną uwzględnione następujące podgrupy chorych:

- ⊕ po niepowodzeniu leczenia standardowego;
- ⊕ po niepowodzeniu leczenia biologicznego.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym terapia ustekinumabem jest kontynuowana tak długo jak chorzy odpowiada na leczenie jednak nie dłużej niż przez maksymalnie 24 miesiące. Po tym okresie chory dotychczas skutecznie leczony przerywa terapię aż do czasu ponownego spełnienia kryteriów kwalifikacji i wówczas może wznowić leczenie.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie ustekinumab porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. infliksymabem, wedolizumabem oraz tofacytynibem.

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

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykonano model Markowa. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących):

- ⊕ koszty leków;
- ⊕ koszty podania leków;
- ⊕ koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego;
- ⊕ koszty zależne od stanu zdrowia;
- ⊕ koszty operacji.

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

Z uwagi na występujące różnice w ścieżkach leczenia oraz w odpowiedzi klinicznej na ustekinumab u pacjentów po niepowodzeniu leczenia biologicznego oraz po niepowodzeniu wyłącznie leczenia standardowego, przedstawiono wyniki oddzielnie dla tych dwóch grup pacjentów.

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

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością. W analizie rozpatrywano również szczególny, dodatkowy wariant, w którym ustekinumab może być stosowany przez chorych bez ograniczenia czasowego (chory stosuje lek tak długo jak odpowiada na leczenie).

WYNIKI

Wyniki w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego

[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]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted text block]

W ramach analizy scenariuszy testowano hipotetyczny wariant, w którym ustekinumab byłby stosowany nieprzerwanie bez ograniczeń czasowych, do momentu stwierdzenia utraty odpowiedzi na leczenie w programie lekowym.

Należy przy tym zwrócić uwagę na fakt, że w obecnej sytuacji chorzy, którzy doświadczyli niepowodzenia leczenia w obecnie obowiązującym *Programie lekowym WZJG* z wykorzystaniem wedolizumabu infliksymabu czy tofacytynibu, pozbawieni są możliwości kontynuowania skutecznej terapii. Ustekinumab jako nowa opcja terapeutyczna w leczeniu WZJG o korzystnych wynikach skuteczności i odznaczająca się dobrym profilem bezpieczeństwa może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą dla tych chorych.

Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczącej oceny skuteczności potwierdzają korzyści płynące ze stosowania ustekinumabu u dorosłych chorych na WZJG. Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, iż podanie UST nie wiąże się ze zwiększeniem częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych ogółem, a stosunek korzyści do ryzyka pozostaje pozytywny. Uwzględniając przewlekły i postępujący charakter choroby znacznie obniżającej jakość życia stwierdzono, iż uzyskane wyniki wskazują na istotne klinicznie korzyści płynące z zastosowania ustekinumabu w praktyce klinicznej i można go uznać za skuteczną metodę leczenia chorych na WZJG.

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

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

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce ustekinumabu (Stelara[®], UST) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10 K51) w ramach programu lekowego.

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

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG); pełna charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami wnioskowanego *Projekt programu lekowego WZJG*.

Interwencja:

- ⊕ ustekinumab (UST).

Komparatory:

- ⊕ infliksymab (INF) (wyłącznie w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego);
- ⊕ wedolizumab (WED);
- ⊕ tofacytynib (TOF).

Wyniki:

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

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

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

2. Strategia analityczna

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

Ze względu na różnice w ścieżce leczenia oraz w wynikach zdrowotnych pomiędzy dwoma grupami chorych, po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz po niepowodzeniu leczenia biologicznego, wyniki modelowano i przedstawiono z podziałem na te dwie podgrupy.

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

3. Perspektywa

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

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

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

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii

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

W związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się przez całe życie chorego oraz z uwagi na fakt, że terapia wnioskowaną technologią ma być kontynuowana tak długo jak chory na nią odpowiada, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywni horyzont czasowy. Przeciętny wiek chorych dla populacji włączanej do modelu wynosi ok. 42 lata. Biorąc pod uwagę powyższe oraz dostępność danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej [*Dane GUS – tablice trwania życia*] przyjęto, że ok. 58-letni horyzont czasowy odpowiada dożywniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 7.5.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* ocena porównawcza skuteczności ustekinumabu względem komparatorów (INF, WED, TOF) została wykonana na podstawie wyników metaanalizy sieciowej opublikowanej w przeglądzie systematycznym *Welty 2020* w obrębie następujących punktów końcowych:

- ⊗ odpowiedź kliniczna;
- ⊗ remisja kliniczna;
- ⊗ wygojenie błony śluzowej.

Wyniki metaanalizy sieciowej potwierdzają wyższą skuteczność płynącą ze stosowania ustekinumabu względem uwzględnionych komparatorów u dorosłych chorych na WZJG. Uzupełniająca ocena skuteczności wskazuje natomiast na korzystny efekt leczenia utrzymujący się w dłuższej perspektywie czasu, m.in. w zakresie remisji objawów podmiotowych i remisji w częściowej skali Mayo.

Wyniki skuteczności (w zakresie częstości występowania odpowiedzi na leczenie) z badań włączonych do metaanalizy sieciowej [*Welty 2020*], które uwzględniono w niniejszej analizie ekonomicznej oraz testowano w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy, przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 12.).

5.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, iż podanie UST nie wiąże się ze zwiększeniem częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych ogółem, a stosunek korzyści do ryzyka pozostaje pozytywny.

Porównanie profili bezpieczeństwa ustekinumabu oraz komparatorów przeprowadzone w ramach *Analizy klinicznej* wskazuje, że wśród chorych stosujących ustekinumab odnotowano mniejszą liczbę działań niepożądanych (odnotowanych zarówno w ramach badań klinicznych, jak i zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek) niż w przypadku pozostałych leków poddanych zestawieniu.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w *ChPL Stelara*® wśród chorych stosujących ustekinumab nie odnotowano występowania zdarzeń niepożądanych m.in. w kategoriach takich jak:

- ⊕ nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy);
- ⊕ zaburzenia krwi i układu chłonnego;
- ⊕ zaburzenia oka;
- ⊕ zaburzenia serca;
- ⊕ zaburzenia naczyniowe;
- ⊕ zaburzenia wątroby i dróg żółciowych,

których występowanie odnotowano w przypadku stosowania pozostałych leków.

6. Technika analityczna

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* analiza ekonomiczna powinna standardowo składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Biorąc pod uwagę fakt, że przeżycie chorych (stosujących wnioskowaną interwencję oraz leczenie z wykorzystaniem komparatorów) nie było punktem końcowym analizowanym w ramach badań uwzględnionych w *Analizie klinicznej*, w niniejszym raporcie odstąpiono od wykonania analizy kosztów-efektywności (CEA) z uwzględnieniem lat życia (LYG) jako wyniku zdrowotnego. Biorąc pod uwagę powyższe, a także z uwagi na wykazaną w ramach *Analizy klinicznej* przewagę w skuteczności wnioskowanej interwencji nad komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny

współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

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

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 51 838 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **155 514 PLN**.

7. Modelowanie

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

7.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby.

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

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. W związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii wynikający ze zróżnicowanych prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Biorąc pod uwagę przeciętny wiek chorych włączanych do modelu (ok. 42 lata) oraz dostępność danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej [*Dane GUS – tablice trwania życia*] przyjęto, że ok. 58-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni) odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 7.5.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

W modelu uwzględniono szereg założeń porządkujących, które wymieniono poniżej:

- 1) W ramach analizy wykonano osobne modelowanie dla następujących populacji chorych:
 - ⊕ po niepowodzeniu leczenia standardowego;
 - ⊕ po niepowodzeniu leczenia biologicznego.
- 2) W przypadku populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego porównano UST z następującymi komparatorami:
 - ⊕ INF;
 - ⊕ WED;
 - ⊕ TOF;
- 3) W przypadku populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego porównano UST z następującymi komparatorami:
 - ⊕ WED;
 - ⊕ TOF;

- 4) Oprócz leków biologicznych (UST, INF, WED) oraz TOF chory może przyjmować również leczenie standardowe.
- 5) Terapie biologiczne (UST, INF, WED) oraz TOF stosowane są w skojarzeniu z leczeniem standardowym.
- 6) W przypadku braku lub utraty odpowiedzi na leczenie chory przechodzi na kolejną linię leczenia (odpowieź na leczenie definiowana jest zapisami programu lekowego).
- 7) Chory nie może być leczony terapią, w ramach której utracił odpowiedź na leczenie w dowolnym momencie w przeszłości (utrata odpowiedzi definiowana jest zapisami *Programu lekowego WZJG* oraz *Projektu programu lekowego WZJG*).
- 8) Przyjęto, że w modelu chory może być leczony maksymalnie 2 różnymi terapiami w ramach programu lekowego – w związku z tym modelowane są 2 linie aktywnego leczenia w programie lekowym w przypadku populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego.
- 9) W ramach analizy podstawowej przyjęto, iż po wykazaniu braku lub utraty odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem poszczególnych komparatorów na kolejnej linii stosowane są ściśle określone substancje: INF->WED, WED->INF, a także TOF->WED (te same substancje stosowane są także po wykazaniu braku lub utraty odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem UST), w związku z czym w ramach analizy podstawowej porównywane są następujące ścieżki leczenia: UST->WED vs INF->WED, UST->INF vs WED->INF, a także UST->WED vs TOF->WED. W modelu uwzględniono dodatkową funkcjonalność – możliwość wyboru dowolnych terapii stosowanych na kolejnych liniach leczenia celem oszacowania wyników analizy.
- 10) W przypadku wykazania nieskuteczności wszystkich uwzględnionych w modelu linii leczenia stosowanych w programie lekowym chory do końca horyzontu czasowego przyjmuje wyłącznie leczenie standardowe.
- 11) W przypadku konieczności przerwania skutecznej terapii z powodu ograniczeń czasowych warunkowanych zapisami programu lekowego (2 lata dla UST oraz 1 rok dla INF, WED oraz TOF) chory przechodzi na leczenie standardowe. W przypadku utraty odpowiedzi podczas leczenia standardowego chory wraca na dokładnie tę samą terapię, którą stosował przed leczeniem standardowym.

W modelu uwzględniono następujące stany:

1. Odpowiedź na leczenie (ODP),
2. Utrata odpowiedzi na leczenie (U_ODP),
3. Brak odpowiedzi na leczenie (B_ODP),
4. Operacja (OPE),
5. Stan pooperacyjny (PO_OPE)
6. Zgon (ZGON).

Zmiana pomiędzy stanami mogła zachodzić w cyklach 4-tygodniowych w horyzoncie dożywnym. Zdarzenia, takie jak utrata odpowiedzi na leczenie albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytocznymi AOTMiT*, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu dla oszacowań kosztów oraz jakości życia. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu / jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu, jest stan B_ODP. W przypadku braku odpowiedzi na terapię indukcyjną chory pozostaje w stanie B_ODP i przechodzi na kolejną linię leczenia, zaś w przypadku wykazania odpowiedzi na leczenie indukcyjne przechodzi do stanu ODP i kontynuuje skuteczną terapię.

W stanie ODP chory pozostaje tak długo, jak wykazuje odpowiedź na leczenie. W przypadku utraty odpowiedzi na leczenie chory trafia do stanu U_ODP.

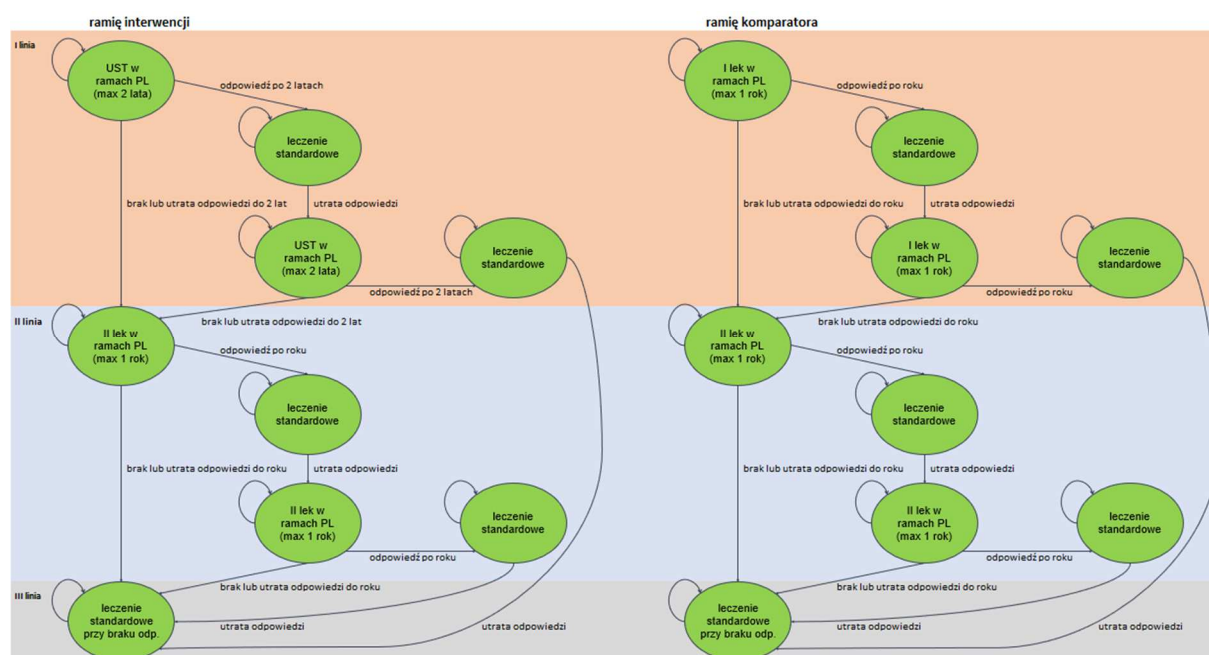
Stan U_ODP jest stanem tunelowym, co oznacza, że chory przebywa w nim tylko jeden cykl. Po utracie odpowiedzi chory zmienia terapię na kolejną dostępną w jego ścieżce leczenia i w przypadku odpowiedzi przechodzi do stanu ODP, zaś w przypadku braku odpowiedzi do stanu B_ODP. Biorąc pod uwagę zapisy programu lekowego, chory nie zawsze trafia bezpośrednio ze stanu U_ODP na kolejną linię leczenia. W ramach programu lekowego zmiana terapii na inną może bowiem nastąpić w wyniku stwierdzenia utraty odpowiedzi w trakcie wizyt monitorujących, których częstotliwość jest rzadsza niż długość cyklu modelu (w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie i konieczności oczekiwania na wizytę monitorującą dłużej niż 4 tygodnie, chory oczekuje na tę wizytę w stanie B_ODP).

W sytuacji braku lub utraty odpowiedzi i niemożności przejścia na kolejną aktywną formę leczenia, chory przyjmuje leczenie standardowe do końca horyzontu czasowego analizy w stanie B_ODP.

Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów modelu.

Biorąc pod uwagę wyżej wymienione założenia oraz opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu, na poniższych schematach przedstawiono możliwe ścieżki leczenia dla obu analizowanych populacji chorych.

Rysunek 1.
Ścieżki leczenia chorych w modelu



W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 7.4.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

W ramach *Analizy klinicznej* ocena porównawcza skuteczności ustekinumabu względem komparatorów (INF, WED, TOF) została wykonana na podstawie wyników metaanalizy sieciowej opublikowanej w przeglądzie systematycznym *Welly 2020*. Metaanaliza została przeprowadzona oddzielnie dla 2 subpopulacji analizowanych w niniejszym raporcie, a interwencje, które ostatecznie włączono do porównań w *Analizie klinicznej*, to UST, INF, WED oraz TOF w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego, a także UST, WED oraz TOF w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego.

Wśród analizowanych punktów końcowych znalazła się odpowiedź kliniczna, która stanowi kryterium kontynuacji leczenia w programie lekowym i zgodnie z zapisami *Programu lekowego WZJG* oraz *Projektu programu lekowego WZJG* definiowana jest jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo. W badaniach włączonych do metaanalizy odpowiedź kliniczną definiowano jako redukcję całkowitego wyniku w skali Mayo o $\geq 30\%$ i o ≥ 3 punkty względem wartości początkowej z jednoczesnym obniżeniem o ≥ 1 punkt w kategorii krwawienia z odbytnicy lub osiągnięciem wyniku 0 lub 1 pkt w tej kategorii. Należy zauważyć, że kryterium odpowiedzi w badaniach jest węższe niż to obowiązujące w programie lekowym. Analizując dokładnie zapisy można jednak dojść do wniosku, iż prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg kryterium z badań przy jednoczesnym niewystąpieniu odpowiedzi na leczenie wg kryterium z programu lekowego jest w praktyce klinicznej niewielkie, wręcz pomijalnie małe. W związku z powyższym przyjęto, iż wyniki z badań włączonych do metaanalizy sieciowej opisanej w publikacji *Welly 2020* są najlepszym dostępnym źródłem danych do modelowania skuteczności (odpowiedzi na leczenie) w niniejszej analizie.

Metaanalizę sieciową wykonano wykorzystując model bayesowski, a wyniki zaprezentowano jako ilorazy szans z 95% przedziałami wiarygodności. Wyniki porównań przedstawiono w *Analizie klinicznej* jako prawdopodobieństwa, że leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej interwencji wiąże się z wyższą skutecznością niż leczenie z wykorzystaniem poszczególnych komparatorów (w ramach tych porównań wykazywano przewagi UST w zakresie częstości występowania odpowiedzi klinicznej). W niniejszej analizie ekonomicznej w modelowaniu uwzględniono jednak nie wartości ilorazów szans, tylko konkretne częstości występowania bądź utrzymywania odpowiedzi klinicznej z badań włączonych do metaanalizy. Należy

zauważyć, że ze względu na różne okresy obserwacji w badaniach wystąpiła konieczność oszacowania prawdopodobieństw utrzymania odpowiedzi na leczenie porównywalnych dla wszystkich interwencji, tj. w przeliczeniu na cykl modelu.

Zestawienie prawdopodobieństw uzyskania odpowiedzi na leczenie w indukcji i utrzymania odpowiedzi na leczenie poszczególnymi technologiami w przeliczeniu na cykl modelu w fazie leczenia podtrzymującego, które oszacowano na podstawie opisanych wyżej danych wraz z opisem założeń oraz z alternatywnymi wariantami testowanymi w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy, przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 12. i Tabela 13.). Dokładne oszacowania przedstawiono natomiast w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

7.3. Oszacowania wskaźników śmiertelności

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

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

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

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

7.4. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 7.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisals*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

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

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych zidentyfikowano 12 publikacji raportujących dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym. Publikacje te opisano w rozdziale 17.1.5. Struktura modelu wymagała przypisania użyteczności poszczególnym stanom wymienionym w rozdziale 7.1.

W wariancie podstawowym analizy przyjęto zestaw użyteczności dla poszczególnych stanów modelu oszacowanych na podstawie wyników z publikacji *Woehl 2008*, do której odwoływał się NICE w swojej ocenie modelu farmakoekonomicznego [*Raport NICE INF*]. Zgodnie z oceną NICE użyteczności przedstawione w publikacji *Woehl 2008* (a także *Swinburn 2012*, której wykorzystanie testowano w analizie scenariuszy) są najbardziej odpowiednie dla opisu jakości życia chorych na WZJG [*Raport NICE INF*]. W innym raporcie NICE oceniającym model farmakoekonomiczny dla wedolizumabu [*Raport NICE WED*] przyporządkowano użyteczności z publikacji *Woehl 2008* oraz *Swinburn 2012* poszczególnym stanom zdrowia (remisja, łagodne nasilenie, nasilenie umiarkowane do ciężkiego, operacja, remisja pooperacyjna, komplikacje pooperacyjne).

Ze względu na złożoność opisywanego w niniejszym raporcie modelu ekonomicznego zrezygnowano z podziału chorych odpowiadających na leczenie na szczegółowe podstany takie jak: remisja, łagodne nasilenie choroby czy nasilenie umiarkowane do ciężkiego. Na podstawie wyników w częściowej skali Mayo przedstawionych w publikacji *Sands 2019* przyjęto, że zdecydowana większość chorych odpowiadających na leczenie osiąga remisję lub łagodną postać choroby. W związku z tym w analizie podstawowej chorym odpowiadającym na leczenie (stan ODP) przypisano średnią arytmetyczną użyteczności przypisanych chorym w remisji oraz z łagodnym nasileniem choroby. Użyteczność chorych po operacji (stan PO_OPE) obliczono jako średnią ważoną użyteczność dla remisji pooperacyjnej oraz komplikacji pooperacyjnych (odsetek chorych z komplikacjami pooperacyjnymi uzyskano z publikacji *Mahadevan 2002*). Użyteczność chorych nieodpowiadających na leczenie (stany U_ODP oraz B_ODP) przyjęto na poziomie użyteczności choroby z nasileniem umiarkowanym do ciężkiego. W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową wartość użyteczności. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu, zaś zestawy użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej i testowane w analizie scenariuszy w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów w modelu¹

Stan modelu	Analiza podstawowa: Woehl 2008	Swinburn 2012	Punekar 2010 ²
ODP	0,815	0,855	0,880
B_ODP	0,410	0,550	0,420
U_ODP	0,410	0,550	0,420
OPE	0,410	0,550	0,420
PO_OPE	0,657	0,537	0,544

¹ W przypadku publikacji *Woehl 2008* i *Swinburn 2012* w obliczeniach uwzględniono użyteczności przyporządkowane poszczególnym stanom zdrowia, które na podstawie tych publikacji zostały oszacowane w *Raporcie NICE WED*.

² Spośród odnalezionych w przeglądzie systematycznym badań do jakości życia poza publikacjami *Woehl 2008* oraz *Swinburn 2012* w analizie testowano jeszcze uwzględnienie wyników jednego badania (*Punekar 2010*), w którym przedstawiono użyteczności chorych w stanach zbliżonych do stanów modelu.

7.5. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni. Biorąc pod uwagę strukturę modelu, w analizie podstawowej przyjęto, że ok. 58-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni) równy 760 cyklom odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej. Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji *Sands 2019* średnia wieku z badania *UNIFI* wyniosła około 42 lata (przyjęta w analizie podstawowej za wiek wejścia do modelu), co przy dostępności danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej (tablice trwania życia obejmują przedział wiekowy do 100. roku życia) [*dane GUS – tablice trwania życia*] pozwala na wykonanie oszacowań w maksymalnie 58-letnim horyzoncie czasowym.

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

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

czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [Orlewska 1999].

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

7.6. Dyskontowanie

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

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

8. Analiza kosztów

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

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

W analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszty leków;
- ⊗ koszty podania leków;
- ⊗ koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego;
- ⊗ koszty zależne od stanu zdrowia;
- ⊗ koszty operacji.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

Tabela 2.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	<p>W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> przedstawiono porównanie profili bezpieczeństwa ustekinumabu oraz innych leków biologicznych i tofacytynibu przeprowadzone na podstawie charakterystyk produktów leczniczych (wedolizumabu, infliksymabu i tofacytynibu). Porównanie to wykazało, że wśród chorych stosujących ustekinumab odnotowano mniejszą liczbę zdarzeń niepożądanych niż w przypadku pozostałych leków poddanych zestawieniu. W związku z tym, że różnice na korzyść ustekinumabu nie zostały poddane testowaniu o istotności statystycznej, przyjęto konserwatywnie brak różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych.</p>
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	<p>Chorzy będą kwalifikowani do programu lekowego w takim samym stopniu zarówno w scenariuszu istniejącym i nowym (założono przy tym, że koszty kwalifikacji do obecnego <i>Programu lekowego WZJG</i> jak i wnioskowanego opisanego w <i>Projekcie programu lekowego WZJG</i> są takie same)</p>

8.1. Koszty leków

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

8.1.1. Ustekinumab

Do obliczenia kosztu stosowania wnioskowanej technologii medycznej konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych poszczególnych prezentacji leków.

Dawkowanie ustekinumabu ustalono na podstawie zapisów *Projektu programu lekowego WZJG* stanowiących podstawę niniejszej analizy, które odwołują się do dawkowania zawartego w *ChPL Stelara®*. Zgodnie z nim leczenie produktem leczniczym Stelara® rozpoczyna się podaniem pojedynczej dożyłnej dawki wyliczonej na podstawie masy ciała. Roztwór do infuzji należy przygotować, wykorzystując odpowiednią liczbę fiolek produktu leczniczego Stelara® 130 mg zgodnie z tabelą przedstawioną poniżej.

Tabela 3.
Początkowe dożyłne dawkowanie produktu leczniczego Stelara®

Masa ciała chorego	Zalecana dawka UST	Liczba fiolek produktu leczniczego Stelara® 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

Na podstawie danych dotyczących średniej oraz odchylenia standardowego masy ciała w całej populacji chorych z badania *UNIFI [Sands 2019]* oszacowano, że przy założeniu rozkładu normalnego ok. 15% chorych na WZJG rozpoczyna leczenie UST od 2 fiolek, ok. 60% od 3 fiolek, zaś ok. 25% od 4 dożylnych fiolek leku Stelara® 130 mg, co daje przeciętnie ok. 3,1 fiolek przyjmowanych w fazie leczenia indukcyjnego.

Pierwszą dawkę podskórną produktu leczniczego Stelara® 90 mg należy podać w ósmym tygodniu po dawce dożyłnej. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tygodni.

Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią po 8 tygodniach od pierwszej dawki podskórnej mogą otrzymać wtedy drugą dawkę podskórną. Pacjenci, którzy utracili odpowiedź przy dawkowaniu co 12 tygodni, mogą osiągnąć lepsze wyniki po zwiększeniu częstości dawkowania na dawkowanie co 8 tygodni. Na podstawie oceny klinicznej pacjenci mogą dalej otrzymywać dawki co 8 tygodni lub co 12 tygodni. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów niewykazujących korzyści terapeutycznych po 16 tygodniach od dożyłnej dawki indukującej lub po 16 tygodniach od zmiany na dawkowanie podtrzymujące co 8 tygodni.

W związku z tym, że zgodnie z zapisami przedstawionymi w *Projekcie programu lekowego WZJG* leczenie podtrzymujące ustekinumabem w podaniu podskórnym powinno trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie, w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono możliwości kontynuacji leczenia (np. poprzez zwiększenie częstotliwości dawkowania na co 8 tygodni) w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie przy dawkowaniu co 12 tygodni. W analizie uwzględniono natomiast możliwość stosowania ustekinumabu co 8 tygodni w sytuacji początkowego braku odpowiedzi na leczenie (w 8. tygodniu po dawce dożylniej), natomiast wykazania opóźnionej odpowiedzi w 16. tygodniu po dawce dożylniej (wyniki skuteczności klinicznej dla takiej populacji chorych zostały uwzględnione w badaniu *UNIFI*).

Obecnie lek Stelara® nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie zgodnie z zapisami przedstawionymi w *Projekcie programu lekowego WZJG* do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie, jednakże nie dłużej niż 24 miesiące od momentu podania pierwszej dawki w terapii indukcyjnej i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3.

Cenę zbytu netto leku Stelara® otrzymano od Wnioskodawcy [*dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz wysokość limitu finansowania obowiązującą w oszacowaniu kosztu UST ponoszonego przez płatnika publicznego w wariantcie bez RSS.

Tabela 4.
Charakterystyka kosztowa leku Stelara® uwzględniona w analizie w wariantcie bez RSS (PLN)

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	+
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

8.1.2. Infliksymab, wedolizumab i tofacytynib

Infliksymab

Dawkowanie infliksymabu ustalono na podstawie zapisów *Programu lekowego WZJG*, który odwołuje się do dawkowania zawartego w *ChPL Remsima*. Zgodnie z nim dawkowanie INF podzielone jest na dwie fazy – leczenia indukcyjnego oraz podtrzymującego. Zalecany schemat dawkowania obejmuje 5 mg/kg m.c. INF podawanego w infuzji dożylniej w tygodniu 0, tygodniu 2 i tygodniu 6 (indukcja), a następnie co 8 tygodni (podtrzymanie). Przy szacowaniu średniej dawki INF uwzględniono średnią ważoną masę ciała z badania, którego wyniki uwzględniono w modelowaniu skuteczności, tj. badania *UNIFI [Sands 2019]*, na poziomie ok. 73,2 kg. W związku z powyższym średnia przyjęta do obliczeń dawka INF podawana w ramach pojedynczej infuzji wynosi ok. 366 mg.

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

Wedolizumab

Dawkowanie wedolizumabu ustalono na podstawie zapisów *Programu lekowego WZJG*, które odwołują się do dawkowania zawartego w *ChPL Entyvio*. Zgodnie z nim dawkowanie WED podzielone jest na dwie fazy – leczenia indukcyjnego oraz podtrzymującego. Zalecany schemat dawkowania obejmuje 300 mg produktu Entyvio® podawanego we wlewie dożylnym w tygodniu 0, tygodniu 2 i tygodniu 6 (indukcja), a następnie co 8 tygodni (podtrzymanie). U pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości dawkowania do 300 mg produktu Entyvio co cztery tygodnie (odsetek chorych stosujących leczenie co 4 tygodnie, tj. ok. 52,1%, oszacowano na podstawie danych z publikacji *Amiot 2019*). Koszt za miligram wedolizumabu obliczono na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ*, który wynosi ok. 11,08 PLN za 1 mg.

Tofacytynib

Dawkowanie tofacytynibu zostało określone na podstawie *ChPL Xeljanz*. Zgodnie z nim zalecana dawka tofacytynibu to 10 mg podawane doustnie dwa razy na dobę przez 8 tygodni w leczeniu indukującym. U pacjentów, u których do 8. tygodnia nie uzyska 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 (ten schemat dawkowania dla chorych z opóźnioną odpowiedzią na indukcję także został uwzględniony w analizie). Leczenie indukujące tofacytynibem należy przerwać u każdego pacjenta, u którego do 16. tygodnia nie uzyska się żadnych korzyści terapeutycznych. Zalecana dawka w leczeniu podtrzymującym to 5 mg tofacytynibu podawane doustnie dwa razy na dobę.

W analizie uwzględniono koszt TOF ponoszony przez płatnika publicznego zgodny z najbardziej aktualnymi danymi zawartymi w przetargach dotyczących zakupu tofacytynibu przez szpitale [*Dane przetargowe TOF*]. Koszt na podstawie tych danych wyniósł 7,43 PLN za 1 mg TOF.

8.1.3. Leczenie standardowe

Koszt leczenia standardowego odpowiada kosztowi stosowanych leków. Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji *Sands 2019* w badaniu *UNIFI* w ramach leczenia standardowego stosowano następujące grupy leków:

- ⊕ aminosalicylany,
- ⊕ kortykosteroidy,
- ⊕ immunosupresanty.

Aminosalicylany

W badaniu *UNIFI* w fazie leczenia podtrzymującego ok. 69% chorych (średni ważony odsetek chorych) przyjmowało stałe dawki aminosalicylanów. Odsetek stosujących mesalazynę lub sulfasalazynę w ramach aminosalicylanów wyznaczono na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ*. Przyjęto, że aminosalicylany będą stosowane w takim samym stopniu niezależnie od badanego ramienia (interwencji lub komparatora). Ceny preparatów wyznaczono na podstawie aktualnego *Wykazu leków refundowanych*, zaś dawkowanie na podstawie *ChPL Pentasa* oraz

ChPL Sulfasalazin Krka. Oszacowanie dobowego kosztu stosowania aminosalicylanów oraz kosztu w cyklu modelu zestawiono w tabeli w dalszej części rozdziału³.

Kortykosteroidy

W badaniu *UNIFI* w fazie leczenia podtrzymującego ok. 52% chorych (średni ważony odsetek chorych) przyjmowało kortykosteroidy. Mediana dawki kortykosteroidów z badania, którego wyniki uwzględniono w modelowaniu skuteczności, wynosiła 20 mg (w ekwiwalencie prednizonu) [*Sands 2019*]. Przyjęto stałe dawkowanie steroidów w całym horyzoncie analizy. W obliczeniach przyjęto dawki steroidów (hydrokortyzonu, metyloprednizolonu, prednizolonu, prednizonu) stanowiące ekwiwalent 20 mg prednizonu [*Corticosteroid converter*]. Odsetek stosujących hydrokortyzon, metyloprednizolon, prednizolon, prednizon w ramach kortykosteroidów wyznaczono na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ*. Przyjęto, że wymienione substancje będą stosowane w takim samym stopniu niezależnie od badanego ramienia (interwencji lub komparatora). Ceny kortykosteroidów wyznaczono na podstawie aktualnego *Wykazu leków refundowanych*, a oszacowanie dobowego kosztu ich stosowania oraz kosztu w cyklu modelu zestawiono w tabeli w dalszej części rozdziału.

Immunosupresanty

W badaniu *UNIFI* w fazie leczenia podtrzymującego ok. 28% chorych (odsetek z populacji włączonej do badania) przyjmowało stałe dawki leków immunosupresyjnych, tj. azatioprynę lub merkaptopurynę. Odsetek stosujących azatioprynę lub merkaptopurynę w ramach preparatów immunosupresyjnych wyznaczono na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ*. Przyjęto, że immunosupresanty będą stosowane w takim samym stopniu niezależnie od badanego ramienia (interwencji lub komparatora). Ceny leków wyznaczono na podstawie aktualnego *Wykazu leków refundowanych*. Wielkość dobowych dawek dla merkaptopuryny określono na podstawie *ChPL Mercaptopurinum VIS*, zaś azatiopryny na podstawie wytycznych *Eder 2013* (w związku z tym, że *ChPL Azathioprine VIS* nie precyzuje dawkowania w leczeniu WZJG). Oszacowanie dobowego kosztu stosowania leków immunosupresyjnych oraz kosztu w cyklu modelu zestawiono w poniższej tabeli.

³ W analizie uwzględniono fakt, że aminosalicylany, tj. sulfasalazyna i mesalazyna, są dostępne na liście D *Wykazu leków refundowanych*.

Tabela 5.
Koszt leczenia standardowego przyjęty w modelu

Substancja	Dawka dobową (mg)	Odsetek chorych stosujących w ramach leczenia standardowego	Chorzy w wieku do 75 r. ż.		Chorzy w wieku powyżej 75 r. ż.	
			Średni koszt dobowy NFZ (PLN)	Średni koszt dobowy wspólny (PLN)	Średni koszt dobowy NFZ (PLN)	Średni koszt dobowy wspólny (PLN)
Azatiopryna	164,70	25,7%	0,41	0,48	0,41	0,48
Merkaptopuryna	91,50	2,5%	0,04	0,04	0,04	0,04
Mesalazyna	2000,00	51,1%	1,50	1,82	1,82	1,82
Sulfazalazyna	2500,00	17,6%	0,48	0,53	0,53	0,53
Hydrokortyzon	80,00	1,2%	0,02	0,03	0,02	0,03
Metyloprednizolon	16,00	26,1%	0,19	0,30	0,19	0,30
Prednizolon	20,00	0,3%	0,00	0,01	0,00	0,01
Prednizon	20,00	24,3%	0,22	0,40	0,22	0,40
Łączny koszt dobowy (PLN)	n/d	n/d	2,86	3,61	3,23	3,61
Łączny koszt w cyklu (PLN)	n/d	n/d	80,21	101,04	90,43	101,04

8.1.4. Zestawienie kosztów leków

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

Tabela 6.
Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

Kategoria kosztowa	Koszt (PLN)	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
INF (1. cykl)	2 175,80	2 175,80
INF (kolejne cykle, w których lek jest podawany)	1 087,90	1 087,90
WED (1. cykl)	6 649,98	6 649,98
WED (kolejne cykle, w których lek jest podawany)	3 324,99	3 324,99
TOF (1. i 2. cykl)	4 162,30	4 162,30
TOF (kolejne cykle, w których lek jest podawany)	2 081,15	2 081,15

Kategoria kosztowa	Koszt (PLN)	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Koszt leczenia standardowego do 75 r.ż. w cyklu	80,21	101,04
Koszt leczenia standardowego powyżej 75 r.ż. w cyklu	90,43	101,04

8.2. Koszty podania leków

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

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

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

Koszt podania WED, INF oraz UST wyznaczono na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*. Przyjęto, że podanie WED, INF oraz podanie UST w indukcji odbywać się będzie w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” lub „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”, których koszt jest taki sam i wynosi 486,72 PLN. Z uwagi na podskórne podanie podtrzymujących dawek UST, koszt podania przyjęto na poziomie 108,16 PLN, zgodnie ze świadczeniem „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”. Uwzględnienie hospitalizacji na potrzeby rozliczenia kosztu podania WED i INF należy uznać za zasadne w świetle danych przedstawionych w *Sprawozdaniach NFZ za 2019 r.*, gdzie wskazano, że wśród świadczeń wykonywanych u chorych leczonych w ramach *Programu lekowego WZJG* zdecydowanie dominują hospitalizacje.

W przypadku leczenia standardowego przyjęto zerowy koszt podania leków, które przyjmowane są przez chorego doustnie lub samodzielnie (przepisanie leków uwzględnionych w analizie odbywa się w ramach wizyt/konsultacji u specjalisty – rozdział 8.4.).

Zgodnie z *ChPL Xeljanz*® tofacytynib występuje w postaci doustnych tabletek powlekanych, dlatego też w modelu założono zerowy koszt podania TOF.

8.3. Koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego

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

8.4. Koszty stanów zdrowia oraz operacji

Częstość badań oraz hospitalizacji chorych na WZJG w poszczególnych stanach zdrowia przyjęto na podstawie danych z publikacji *Tsai 2008*.

Tabela 7.
Liczba świadczeń na rok w poszczególnych stanach zdrowia z publikacji *Tsai 2008*

Świadczenie	Liczba świadczeń na rok				
	Remisja	Łagodne nasilenie choroby	Nasilenie umiarkowane do ostrego	Remisja pooperacyjna	Powikłania pooperacyjne
Wizyta konsultacyjna u specjalisty	2	4,5	6,5	1,5	1,75
Hospitalizacja	0 ⁴	0 ⁵	0,25	0	3,25
Badanie krwi	3,25	3,9	6,5	1,5	3,25
Endoskopia planowa	0,2	0,5	2	1,25	0,65

⁴ W związku z tym, że w badaniu, na podstawie którego obliczano częstotliwość hospitalizacji, nie różnicowano stanów zdrowia chorych, w publikacji *Tsai 2008* przyporządkowano wszystkim stanom przedoperacyjnym taką samą liczbę hospitalizacji. W niniejszej analizie ekonomicznej postanowiono stanom choroby równoznacznym odpowiedzi na leczenie (remisja oraz łagodne nasilenie choroby) nie przypisywać hospitalizacji, a pozostawić je jedynie w przypadku umiarkowanego do ostrego nasilenia choroby (tj. chorym nieodpowiadającym na leczenie).

⁵ j.w.

Świadczenie	Liczba świadczeń na rok				
	Remisja	Łagodne nasilenie choroby	Nasilenie umiarkowane do ostrego	Remisja pooperacyjna	Powikłania pooperacyjne
Endoskopia ratunkowa	0	0,25	0,75	0,5	0,125
Endoskopia łącznie	0,2	0,75	2,75	1,75	0,775

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę świadczeń na rok przypisaną poszczególnym stanom zdrowia w modelu w analizie podstawowej, zaś dokładne oszacowania w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

Tabela 8.
Liczba świadczeń na rok uwzględniona w analizie podstawowej w poszczególnych stanach

Świadczenie	Liczba świadczeń na rok		
	Odpowiedź (ODP)	Brak odpowiedzi (B_ODP i U_ODP)	Po operacji (PO_OPE)
Wizyta konsultacyjna u specjalisty	3,25	6,50	1,58
Hospitalizacja	0,00	0,25	1,01
Badanie krwi	3,58	6,50	2,04
Endoskopia	0,48	2,75	1,45

Koszt wizyty konsultacyjnej oraz badania krwi przyjęto zgodnie z wyceną świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11) na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. Koszt pojedynczej hospitalizacji przyjęto zgodnie z wyceną grupy JGP F58F: choroby zapalne jelit < 66 r.ż. oraz JGP F58E: choroby zapalne jelit > 65 r.ż. [*Zarządzenie leczenie szpitalne*]. Koszt endoskopii wyznaczono w oparciu o średni koszt dwóch świadczeń: 5.53.01.0001642 *Badanie endoskopowe przewodu pokarmowego: kolonoskopia diagnostyczna* oraz 5.53.01.0001643 *Badanie endoskopowe przewodu pokarmowego: kolonoskopia diagnostyczna (z badaniem histopatologicznym)* zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne*.

Tabela 9.
Oszacowanie kosztów badań

Rodzaj badania	Nazwa grupy JGP/ produktu rozliczeniowego	Wycena grupy (PLN)
Wizyta konsultacyjne u specjalisty	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	34,00
Hospitalizacja	F58F Choroby zapalne jelit < 66 r.ż.	4 724,00
	F58E Choroby zapalne jelit > 65 r.ż.	6 127,00

Rodzaj badania	Nazwa grupy JGP/ produktu rozliczeniowego	Wycena grupy (PLN)
Badanie krwi	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	34,00
Endoskopia	Badanie endoskopowe przewodu pokarmowego: kolonoskopia diagnostyczna	269,00
	Badanie endoskopowe przewodu pokarmowego: kolonoskopia diagnostyczna (z badaniem histopatologicznym)	359,00
	Średnia	314,00

W modelu koszt badań w poszczególnych stanach zdrowia podzielono również na chorych znajdujących się w programie lekowym oraz tych którzy aktualnie się w nim nie znajdują i przyjmują leczenie standardowe. W przypadku chorych znajdujących się w programie lekowym uwzględniono jedynie koszt hospitalizacji oraz endoskopii (przyjęto, że koszty badań krwi oraz wizyt konsultacyjnych są uwzględnione w ramach wyceny kosztu monitorowania leczenia w ramach programu lekowego). Dla chorych znajdujących się poza programem lekowym, uwzględniono wszystkie pozycje, czyli wizytę konsultacyjną u specjalisty, hospitalizację, badanie krwi oraz endoskopię. Koszt badań w poszczególnych stanach zdrowia w przeliczeniu na rok oraz na cykl w modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10.

Koszt badań w poszczególnych stanach zdrowia w przeliczeniu na rok oraz na cykl w modelu

Chorzy	Odpowiedź	Brak odpowiedzi	Po operacji
koszt roczny			
w PL (do 65 r.ż.)	149,15	2 044,50	n/d
w PL (powyżej 65 r.ż.)	149,15	2 395,25	n/d
poza PL (do 65 r.ż.)	381,20	2 486,50	5 337,10
poza PL (powyżej 65 r.ż.)	381,20	2 837,25	6 750,63
koszt w cyklu			
w PL (do 65 r.ż.)	11,43	156,73	n/d
w PL (powyżej 65 r.ż.)	11,43	183,62	n/d
poza PL (do 65 r.ż.)	29,22	190,61	409,14
poza PL (powyżej 65 r.ż.)	29,22	217,50	517,50

U części chorych na WZJG pojawi się konieczność przeprowadzenia operacji (np. kolektomii). Do analizy podstawowej wycenę tego zabiegu przyjęto na podstawie średniej grupy *JGP F51: kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit* oraz *JGP F52: duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit*. Zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne* koszt zabiegów operacji wynosi odpowiednio 9 033,00 PLN oraz 7 085,00 PLN. Średni koszt tych dwóch

zabiegów, który został uwzględniony w analizie podstawowej wynosi zatem 8 059,00 PLN. W ramach analizy wrażliwości testowano również każdy z wariantów tych grup JGP oddzielnie jako koszt operacji.

8.5. Całkowity koszt różniący

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

Tabela 11.
Koszty różniące – podsumowanie

Kategoria kosztowa	Koszt (PLN)	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
INF (1. cykl)	2 175,80	2 175,80
INF (kolejne cykle, w których lek jest podawany)	1 087,90	1 087,90
WED (1. cykl)	6 649,98	6 649,98
WED (kolejne cykle, w których lek jest podawany)	3 324,99	3 324,99
TOF (1. i 2. cykl)	4 162,30	4 162,30
TOF (kolejne cykle, w których lek jest podawany)	2 081,15	2 081,15
Koszt leczenia standardowego do 75 r.ż. w cyklu	80,21	101,04
Koszt leczenia standardowego powyżej 75 r.ż. w cyklu	90,43	101,04
Koszt monitorowania w programie lekowym - ryczałt roczny	865,28	865,28
Koszt podania leku we wlewie dożylnym w ramach PL	486,72	486,72
Koszt podskórnego podania leku w ramach PL	108,16	108,16
Koszt operacji	8 059,00	8 059,00
Koszt badań u chorych odpowiadających na leczenie w programie lekowym w cyklu do 65 r.ż.	11,43	11,43
Koszt badań u chorych odpowiadających na leczenie w programie lekowym w cyklu powyżej 65 r.ż.	11,43	11,43
Koszt badań u chorych odpowiadających na leczenie poza programem lekowym w cyklu do 65 r.ż.	29,22	29,22
Koszt badań u chorych odpowiadających na leczenie poza programem lekowym w cyklu powyżej 65 r.ż.	29,22	29,22

Kategoria kosztowa	Koszt (PLN)	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Koszt badań u chorych nieodpowiadających na leczenie w programie lekowym w cyklu do 65 r.ż.	156,73	156,73
Koszt badań u chorych nieodpowiadających na leczenie w programie lekowym w cyklu powyżej 65 r.ż.	183,62	183,62
Koszt badań u chorych nieodpowiadających na leczenie poza programem lekowym w cyklu do 65 r.ż.	190,61	190,61
Koszt badań u chorych nieodpowiadających na leczenie poza programem lekowym w cyklu powyżej 65 r.ż.	217,50	217,50
Koszt badań u chorych po operacji w cyklu do 65 r.ż.	409,14	409,14
Koszt badań u chorych po operacji w cyklu powyżej 65 r.ż.	517,50	517,50

9. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry modelu					
Stopa dyskonta kosztów	5%	alter	0%	<i>Wytyczne AOTMiT</i>	<i>Wytyczne AOTMiT</i>
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%	alter	0%		
Dni w roku	365,25	n/d	n/d	n/d	Założenie
Długość cyklu (tygodnie)	4	n/d	n/d	n/d	Założenie
Długość cyklu (dni)	28	n/d	n/d	n/d	Założenie
Długość cyklu (lata)	0,08	n/d	n/d	n/d	Założenie
Horyzont czasowy (cykle)	760	alter	130	Analiza podstawowa: w związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy Wartość alter 1: 10-letni horyzont czasowy Wartość alter 2: 20-letni horyzont czasowy	Założenie
		alter	261		
Próg opłacalności (PLN/QALY)	155 514	n/d	n/d	n/d	<i>Obwieszczenie Prezesa GUS</i>
Wiek wejścia do modelu (lata)	41,7	min	41,2	Analiza podstawowa: średnia ważona wieku z badania <i>UNIFI</i> Wartość min: minimalny średni wiek notowany w poszczególnych podgrupach badania Wartość max: maksymalny średni wiek notowany w poszczególnych podgrupach badania	<i>Sands 2019</i>
		max	42,2		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Odsetek mężczyzn	60,6%	min	59,4%	Analiza podstawowa: średni ważony odsetek z badania <i>UNIFI</i> Wartość min: minimalny odsetek notowany w poszczególnych podgrupach badania Wartość max: maksymalny odsetek notowany w poszczególnych podgrupach badania	<i>Sands 2019</i>
		max	61,8%		
Masa ciała chorych (kg)	73,2	min	72,9	Analiza podstawowa: średnia ważona masy ciała z badania <i>UNIFI</i> Wartość min: minimalna średnia masa ciała notowana w poszczególnych podgrupach badania Wartość max: maksymalna średnia masa ciała notowana w poszczególnych podgrupach badania	<i>Sands 2019</i>
		max	73,7		
Ryzyko zgonu chorych odpowiadających na leczenie względem populacji generalnej	1,00	alter	1,90	Analiza podstawowa: przyjęto, że śmiertelność chorych odpowiadających na leczenie (tj. z niską aktywnością choroby/remisją) jest taka sama jak w populacji generalnej Wartość alter: testowano przyjęcie takiej samej wartości dla ryzyka zgonu jak w przypadku chorych nieodpowiadających na leczenie	Założenie
Ryzyko zgonu chorych nieodpowiadających na leczenie względem populacji generalnej	1,90	alter	1,0	Przyjęcie wartości alternatywnych testowano łącznie w ramach scenariusza "Ryzyko zgonu chorych nieodpowiadających na leczenie oraz poddanych operacji / po operacji jak w populacji generalnej"	<i>Button 2010</i>
Ryzyko zgonu chorych poddanych operacji / po operacji	1,30	alter	1,0		<i>Jess 2007</i>
Użyteczność chorych odpowiadających na leczenie (EQ-5D)	0,815	min	0,760	Analiza podstawowa: wartość średnia użyteczności dla chorych w remisji oraz z łagodnym nasileniem choroby (na podstawie wyników w częściowej skali Mayo przedstawionych w publikacji <i>Sands 2019</i>	<i>Woehl 2008, Raport NICE WED</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
		max	0,870	przyjęto, że zdecydowana większość chorych odpowiadających na leczenie osiąga remisję lub łagodną postać choroby) Wartość min: użyteczność dla chorych z łagodnym nasileniem choroby Wartość max: użyteczność dla chorych w remisji	
Użyteczność chorych nieodpowiadających na leczenie (EQ-5D)	0,410	n/d	n/d	Przyjęcie wartości alternatywnych testowano łącznie w ramach scenariusza "Źródło danych dla użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia uwzględnionych w analizie"	Woehl 2008, Raport NICE WED
Użyteczność chorych poddanych operacji (EQ-5D)	0,410	n/d	n/d		
Użyteczność chorych w remisji po operacji (EQ-5D)	0,710	n/d	n/d		
Użyteczność chorych z powikłaniami po operacji (EQ-5D)	0,540	n/d	n/d		
Użyteczność chorych po operacji (EQ-5D)	0,657	n/d	n/d		
Odsetek chorych w remisji po operacji	69%	n/d	n/d	Różnica jedności i przyjętego odsetka chorych z powikłaniami po operacji	Założenie
Odsetek chorych z powikłaniami po operacji	31%	alter	50%	Analiza podstawowa: Mahadevan 2002 Wartość alter: wartość pozwalająca testować hipotetyczny wariant, w którym odsetki chorych w remisji i z powikłaniami po operacji są równe	Mahadevan 2002
Dawka dobową AZA (mg)	164,70	n/d	n/d	W związku z tym, że ChPL Azathioprine VIS nie precyzuje dawkowania w leczeniu WZJG, wielkość dawek dla AZA określono na podstawie wytycznych Eder 2013	Eder 2013, ChPL Azathioprine VIS
Dawka dobową MER (mg)	91,50	n/d	n/d	Zalecana dawka dla leczenia podtrzymującego w WZJG	ChPL Mercaptopurinum VIS

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Dawka dobową MES (mg)	2 000,00	n/d	n/d	Zalecana dawka dla leczenia podtrzymującego w WZJG	ChPL Pentasa
Dawka dobową SUL (mg)	2 500,00	n/d	n/d	Zalecana dawka dla leczenia podtrzymującego w WZJG	ChPL Sulfasalazin Krka
Dawka dobową HYD (mg)	80,00	n/d	n/d	Mediana dawki kortykosteroidów z badania, którego wyniki uwzględniono w modelowaniu skuteczności, wynosiła 20 mg (w ekwiwalencie prednizonu; konwersję na dawki odpowiadające pozostałym substancjom wykonano zgodnie z danymi przedstawionymi w załączonym źródle)	Sands 2019; https://globalrph.com/medcalcs/corticosteroid-converter-based-on-anti-inflammatory-potency/
Dawka dobową MET (mg)	16,00	n/d	n/d		
Dawka dobową PDL (mg)	20,00	n/d	n/d		
Dawka dobową PRE (mg)	20,00	n/d	n/d		
Dawka jednorazową INF (mg)	366,00	n/d	n/d	Dawka obliczona przy uwzględnieniu średniej masy ciała z badania UNIFI	ChPL Remsima
Dawka jednorazową WED (mg)	300,00	n/d	n/d	n/d	ChPL Entyvio
Dawka dobową TOF - indukcja (mg)	20,00	n/d	n/d	n/d	ChPL Xeljanz
Dawka dobową TOF - leczenie podtrzymujące (mg)	10,00	n/d	n/d	n/d	ChPL Xeljanz
Odsetek chorych stosujących aminosalicylany	68,7%	min	64,9%	Przyjęcie wartości alternatywnych testowano łącznie w ramach scenariusza "Odsetki chorych stosujących poszczególne grupy leków w ramach leczenia standardowego" Wartość min: minimalne odsetki notowane w poszczególnych podgrupach badania Wartość max: maksymalne odsetki notowane w poszczególnych podgrupach badania	Sands 2019
		max	73,9%		
Odsetek chorych stosujących kortykosteroidy	51,8%	min	49,2%		
		max	54,1%		
Odsetek chorych stosujących leki immunosupresyjne	28,2%	min	27,6%		
		max	29,1%		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Liczba fiolek UST w indukcji	3,10	min	3,09	Analiza podstawowa: liczba fiolek oszacowana przy uwzględnieniu dawkowania z <i>ChPL Stelara®</i> oraz rozkładu normalnego utworzonego na podstawie średniej oraz odchylenia standardowego w całej populacji chorych z badania <i>UNIFI</i> Wartość min: minimalna liczba fiolek oszacowana w poszczególnych podgrupach badania Wartość max: maksymalna liczba fiolek oszacowana w poszczególnych podgrupach badania	<i>ChPL Stelara®, Sands 2019</i>
		max	3,12		
Odsetek chorych stosujących WED w dawkowaniu co 4 tyg. w fazie leczenia podtrzymującego	52,1%	n/d	n/d	Odsetek chorych, którzy po roku leczenia w wielośrodkowym badaniu obserwacyjnym <i>OBSERV-IBD</i> , stosowali WED w dawkowaniu co 4 tygodnie	<i>Amiot 2019</i>
Prawdopodobieństwo operacji w cyklu	0,12%	min	0,09%	Analiza podstawowa: wartość oszacowana na podstawie ryzyka 5-letniego z publikacji <i>Frolkis 2013</i> Wartość min: wartość oszacowana na podstawie ryzyka 7-letniego z publikacji <i>Dan 2017</i> Wartość max: wartość oszacowana na podstawie ryzyka rocznego z publikacji <i>Frolkis 2013</i>	<i>Frolkis 2013, Dan 2017</i>
		max	0,21%		
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie indukcyjne WED (po niepowodzeniu leczenia standardowego)	53,1%	alter	63,7%	wartość testowana w analizie scenariuszy w obszarze modelowanym jako "Sposób szacowania parametrów skuteczności"	<i>GEMINI I (Feagan 2017)</i>
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie indukcyjne INF (po niepowodzeniu leczenia standardowego)	69,4%	alter	69,2%	wartość testowana w analizie scenariuszy w obszarze modelowanym jako "Sposób szacowania parametrów skuteczności"	<i>ACT I (Rutgeerts 2005)</i>
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie indukcyjne TOF (po niepowodzeniu leczenia standardowego)	64,5%	alter	59,5%	wartość testowana w analizie scenariuszy w obszarze modelowanym jako "Sposób szacowania parametrów skuteczności"	<i>OCTAVE (Dubinsky 2017)</i>














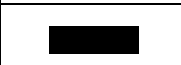




Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie indukcyjne UST (po niepowodzeniu leczenia standardowego)	66,7%	n/d	n/d	n/d	UNIFI I (Sands 2019)
Prawdopodobieństwo opóźnionej odpowiedzi na leczenie indukcyjne TOF (po niepowodzeniu leczenia standardowego)	40,4%	n/d	n/d	n/d	OCTAVE (FDA 2018)
Prawdopodobieństwo opóźnionej odpowiedzi na leczenie indukcyjne UST (po niepowodzeniu leczenia standardowego)	65,4%	n/d	n/d	n/d	UNIFI I (Welty 2020)
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie indukcyjne WED (po niepowodzeniu leczenia biologicznego)	39,0%	alter	48,3%	wartość testowana w analizie scenariuszy w obszarze modelowanym jako "Sposób szacowania parametrów skuteczności"	GEMINI I (Feagan 2017)
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie indukcyjne INF (po niepowodzeniu leczenia biologicznego)	69,4%	alter	59,6%	wartość testowana w analizie scenariuszy w obszarze modelowanym jako "Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie INF w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego jak w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego"	ACT I (Rutgeerts 2005)
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie indukcyjne TOF (po niepowodzeniu leczenia biologicznego)	51,0%	alter	56,0%	wartość testowana w analizie scenariuszy w obszarze modelowanym jako "Sposób szacowania parametrów skuteczności"	OCTAVE (Dubinsky 2017)
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie indukcyjne UST (po niepowodzeniu leczenia biologicznego)	57,2%	n/d	n/d	n/d	UNIFI I (Sands 2019)
Prawdopodobieństwo opóźnionej odpowiedzi na leczenie indukcyjne TOF (po niepowodzeniu leczenia biologicznego)	37,7%	n/d	n/d	n/d	OCTAVE (FDA 2018)

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Prawdopodobieństwo opóźnionej odpowiedzi na leczenie indukcyjne UST (po niepowodzeniu leczenia biologicznego)	46,5%	n/d	n/d	n/d	UNIFI I (Welty 2020)
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w cyklu leczenia podtrzymującego WED (po niepowodzeniu leczenia standardowego)	96,4%	alter	94,2%	wartość testowana w analizie scenariuszy w obszarze modelowanym jako "Sposób szacowania parametrów skuteczności"	GEMINI I (Feagan 2017)
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w cyklu leczenia podtrzymującego INF (po niepowodzeniu leczenia standardowego)	96,4%	alter	95,4%	wartość testowana w analizie scenariuszy w obszarze modelowanym jako "Sposób szacowania parametrów skuteczności"	ACT I (Rutgeerts 2005)
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w cyklu leczenia podtrzymującego TOF (po niepowodzeniu leczenia standardowego)	95,7%	alter	95,5%	wartość testowana w analizie scenariuszy w obszarze modelowanym jako "Sposób szacowania parametrów skuteczności"	OCTAVE (Dubinsky 2017)
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w cyklu leczenia podtrzymującego UST (po niepowodzeniu leczenia standardowego)	98,9%	n/d	n/d	n/d	UNIFI I (Welty 2020)

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w cyklu leczenia podtrzymującego TOF (opóźniona odpowiedź na indukcję) (po niepowodzeniu leczenia standardowego)	96,0%	n/d	n/d	w związku z brakiem danych z badań klinicznych przeprowadzonych w populacji z opóźnioną odpowiedzią na indukcję przyjmującej w fazie leczenia podtrzymującego TOF w dawce 5 mg 2 razy na dobę (zgodnie z <i>ChPL Xeljanz</i>), przyjęto wartość skorygowaną oszacowaną na podstawie wyników badania dla populacji z opóźnioną odpowiedzią na indukcję przyjmującej w fazie leczenia podtrzymującego TOF w dawce 10 mg 2 razy na dobę oraz populacji z odpowiedzią na indukcję przyjmującej w fazie leczenia podtrzymującego TOF w dawce 5 mg 2 razy na dobę	<i>OCTAVE (Dubinsky 2017, FDA 2018)</i>
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w cyklu leczenia podtrzymującego UST (opóźniona odpowiedź na indukcję) (po niepowodzeniu leczenia standardowego)	96,2%	n/d	n/d	n/d	<i>UNIFI I (Welty 2020)</i>
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w cyklu leczenia podtrzymującego WED (po niepowodzeniu leczenia biologicznego)	93,6%	alter	95,4%	wartość testowana w analizie scenariuszy w obszarze modelowanym jako "Sposób szacowania parametrów skuteczności"	<i>GEMINI I (Feagan 2017)</i>
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w cyklu leczenia podtrzymującego INF (po niepowodzeniu leczenia biologicznego)	96,4%	alter	94,4%	wartość testowana w analizie scenariuszy w obszarze modelowanym jako "Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie INF w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego jak w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego"	<i>ACT I (Rutgeerts 2005)</i>
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w cyklu leczenia podtrzymującego TOF (po niepowodzeniu leczenia biologicznego)	94,0%	alter	95,1%	wartość testowana w analizie scenariuszy w obszarze modelowanym jako "Sposób szacowania parametrów skuteczności"	<i>OCTAVE (Dubinsky 2017)</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w cyklu leczenia podtrzymującego UST (po niepowodzeniu leczenia biologicznego)	96,9%	n/d	n/d	n/d	UNIFI I (Welty 2020)
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w cyklu leczenia podtrzymującego TOF (opóźniona odpowiedź na indukcję) (po niepowodzeniu leczenia biologicznego)	94,7%	n/d	n/d	w związku z brakiem danych z badań klinicznych przeprowadzonych w populacji z opóźnioną odpowiedzią na indukcję przyjmującej w fazie leczenia podtrzymującego TOF w dawce 5 mg 2 razy na dobę (zgodnie z ChPL <i>Xeljanz</i>), przyjęto wartość skorygowaną oszacowaną na podstawie wyników badania dla populacji z opóźnioną odpowiedzią na indukcję przyjmującej w fazie leczenia podtrzymującego TOF w dawce 10 mg 2 razy na dobę oraz populacji z odpowiedzią na indukcję przyjmującej w fazie leczenia podtrzymującego TOF w dawce 5 mg 2 razy na dobę	OCTAVE (Dubinsky 2017, FDA 2018)
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w cyklu leczenia podtrzymującego UST (opóźniona odpowiedź na indukcję) (po niepowodzeniu leczenia biologicznego)	92,3%	n/d	n/d	n/d	UNIFI I (Welty 2020)
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w cyklu leczenia standardowego po skutecznej terapii WED (po niepowodzeniu leczenia standardowego)	89,1%	n/d	n/d	n/d	GEMINI I (Feagan 2017)

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w cyklu leczenia standardowego po skutecznej terapii INF (po niepowodzeniu leczenia standardowego)	94,0%	alter	89,1%	Analiza podstawowa: w związku z brakiem odpowiednich danych z badań klinicznych przyjęto konserwatywnie wartość na poziomie prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi w cyklu leczenia standardowego po skutecznej terapii UST (po niepowodzeniu leczenia standardowego) Wartość alter: wartość na poziomie prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi w cyklu leczenia standardowego po skutecznej terapii WED (po niepowodzeniu leczenia standardowego)	UNIFI I (Sands 2019)
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w cyklu leczenia standardowego po skutecznej terapii TOF (po niepowodzeniu leczenia standardowego)	89,8%	n/d	n/d	n/d	OCTAVE (Dubinsky 2017)
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w cyklu leczenia standardowego po skutecznej terapii UST (po niepowodzeniu leczenia standardowego)	94,0%	n/d	n/d	n/d	UNIFI I (Sands 2019)
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w cyklu leczenia standardowego po skutecznej terapii WED (po niepowodzeniu leczenia biologicznego)	85,2%	n/d	n/d	n/d	GEMINI I (Feagan 2017)

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w cyklu leczenia standardowego po skutecznej terapii INF (po niepowodzeniu leczenia biologicznego)	91,7%	alter	85,2%	Analiza podstawowa: w związku z brakiem odpowiednich danych z badań klinicznych przyjęto konserwatywnie wartość na poziomie prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi w cyklu leczenia standardowego po skutecznej terapii UST (po niepowodzeniu leczenia biologicznego) Wartość alter: wartość na poziomie prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi w cyklu leczenia standardowego po skutecznej terapii WED (po niepowodzeniu leczenia biologicznego)	UNIFI I (Sands 2019)
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w cyklu leczenia standardowego po skutecznej terapii TOF (po niepowodzeniu leczenia biologicznego)	86,2%	n/d	n/d	n/d	OCTAVE (Dubinsky 2017)
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w cyklu leczenia standardowego po skutecznej terapii UST (po niepowodzeniu leczenia biologicznego)	91,7%	n/d	n/d	n/d	UNIFI I (Sands 2019)
Parametry kosztowe					
VAT	8%	n/d	n/d	Ustawa o refundacji	Ustawa o refundacji
Marża hurtowa	5%	n/d	n/d	Ustawa o refundacji	Ustawa o refundacji
					
					
					

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt INF za 1 mg (PLN)	2,97	min	2,91	Analiza podstawowa: średnia ważona z przetargów Wartość min: wartość minimalna z w uwzględnionych przetargów Wartość max: wartość maksymalna z w uwzględnionych przetargów	Dane przetargowe INF
		max	3,32		
Koszt WED za 1 mg (PLN)	11,08	n/d	n/d	na podstawie danych za okres luty - marzec 2019 r. (najbardziej aktualne dostępne dane)	Dane refundacyjne NFZ
Koszt TOF za 1 mg (PLN)	7,43	n/d	n/d	n/d	Dane przetargowe TOF
Koszt leczenia standardowego w cyklu w perspektywie płatnika publicznego do 75 r.ż. (PLN)	80,21	n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych, Dane refundacyjne NFZ
Koszt leczenia standardowego w cyklu w perspektywie wspólnej do 75 r.ż. (PLN)	101,04	n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych, Dane refundacyjne NFZ
Koszt leczenia standardowego w cyklu w perspektywie płatnika publicznego powyżej 75 r.ż. (PLN)	90,43	n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych, Dane refundacyjne NFZ
Koszt leczenia standardowego w cyklu w perspektywie wspólnej powyżej 75 r.ż. (PLN)	101,04	n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych, Dane refundacyjne NFZ
Koszt monitorowania w programie lekowym - ryczałt roczny (PLN)	865,28	n/d	n/d	Zgodnie z wyceną świadczenia <i>Diagnostyka w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i>	Zarządzenie programy lekowe

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt podania leku we wlewie dożylnym w ramach PL (PLN)	486,72	alter	108,16	Analiza podstawowa: zgodnie z wyceną świadczenia hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu Wartość alter: zgodnie z wyceną świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	Zarządzenie programy lekowe
Koszt podskórnego podania leku w ramach PL (PLN)	108,16	n/d	n/d	Zgodnie z wyceną świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	Zarządzenie programy lekowe
Koszt operacji (PLN)	8 059,00	min	7 085,00	Analiza podstawowa: średnia z wycen 2 grup JGP Wartość min: wycena grupy JGP F52 Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit Wartość max: wycena grupy JGP F51 Kompleksowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit	Zarządzenie leczenie szpitalne
		max	9 033,00		
Koszt badań u chorych odpowiadających na leczenie w programie lekowym w cyklu (do 65 r.ż.) (PLN)	11,43	n/d	n/d	Przyjęcie wartości alternatywnych testowano łącznie w ramach scenariusza "Liczba badań przeprowadzanych u chorych odpowiadających na leczenie"	Tsai 2008, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Koszt badań u chorych odpowiadających na leczenie w programie lekowym w cyklu (powyżej 65 r.ż.) (PLN)	11,43	n/d	n/d		
Koszt badań u chorych odpowiadających na leczenie poza programem lekowym w cyklu (do 65 r.ż.) (PLN)	29,22	n/d	n/d		
Koszt badań u chorych odpowiadających na leczenie poza programem lekowym w cyklu (powyżej 65 r.ż.) (PLN)	29,22	n/d	n/d		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt badań u chorych nieodpowiadających na leczenie w programie lekowym w cyklu (do 65 r.ż.) (PLN)	156,73	n/d	n/d	n/d	
Koszt badań u chorych nieodpowiadających na leczenie w programie lekowym w cyklu (powyżej 65 r.ż.) (PLN)	183,62	n/d	n/d	n/d	
Koszt badań u chorych nieodpowiadających na leczenie poza programem lekowym w cyklu (do 65 r.ż.) (PLN)	190,61	n/d	n/d	n/d	
Koszt badań u chorych nieodpowiadających na leczenie poza programem lekowym w cyklu (powyżej 65 r.ż.) (PLN)	217,50	n/d	n/d	n/d	
Koszt badań u chorych po operacji w cyklu (do 65 r.ż.) (PLN)	409,14	n/d	n/d	n/d	
Koszt badań u chorych po operacji (powyżej 65 r.ż.) (PLN)	517,50	n/d	n/d	n/d	

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

Tabela 13.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Wartości rozpatrywane w analizie podstawowej oraz analizie scenariuszy są regulowane przez <i>Wytyczne AOTMiT</i>	<i>Wytyczne AOTMiT</i>
Ryzyko zgonu chorych nieodpowiadających na leczenie oraz poddanych operacji / po operacji jak w populacji generalnej	NIE	TAK	Analiza podstawowa: przyjęto, że jedynie śmiertelność chorych odpowiadających na leczenie jest taka sama jak w populacji generalnej Scenariusz alternatywny: testowano hipotetyczny wariant, w którym śmiertelność chorych w każdym ze stanów jest taka sama jak w populacji generalnej	Założenie
Źródło danych dla użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia uwzględnionych w analizie	Woehl 2008	Swinburn 2012	Analiza podstawowa: źródło danych rekomendowane przez NICE Scenariusze alternatywne: pozostałe źródła danych pozwalające oszacować użyteczności we wszystkich stanach uwzględnionych w modelu	<i>Woehl 2008, Swinburn 2012, Punekar 2010, Raport NICE WED</i>
		Punekar 2010		
Odsetki chorych stosujących poszczególne grupy leków w ramach leczenia standardowego	analiza podstawowa	wariant minimalny	Analiza podstawowa: średnie ważone odsetki chorych stosujących poszczególne składowe leczenia standardowego (aminosalicylany, kortykosteroidy, leki immunosupresyjne) w fazie leczenia podtrzymującego w badaniu <i>UNIFI</i> Wariant minimalny: minimalne odsetki notowane w poszczególnych podgrupach badania Wariant maksymalny: maksymalne odsetki notowane w poszczególnych podgrupach badania	<i>Sands 2019</i>
		wariant maksymalny		

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Maksymalny czas nieprzerwanego stosowania UST w programie lekowym	2 lata	bez ograniczeń czasowych	<p>Analiza podstawowa: zgodnie z wnioskiem refundacyjnym (założenie dotyczące czasu trwania terapii oparte na wynikach badań klinicznych dla wnioskowanej technologii; ocena skuteczności leczenia UST została przeprowadzona w ok. 2-letnim horyzoncie czasowym badania [<i>Analiza kliniczna</i>])</p> <p>Wariant alternatywny: testowano hipotetyczny wariant, w którym UST może być stosowany nieprzerwanie bez ograniczeń czasowych, do momentu stwierdzenia utraty odpowiedzi na leczenie definiowanej zapisami <i>Programu lekowego WZJG</i></p>	Założenie
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie INF w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego jak w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego	TAK	NIE	<p>Analiza podstawowa: w związku z brakiem danych z badań klinicznych przeprowadzonych w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego, przyjęto konserwatywnie prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie indukcyjne INF oraz utrzymania odpowiedzi w cyklu leczenia podtrzymującego INF jak w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego</p> <p>Wariant alternatywny: testowano przyjęcie prawdopodobieństw odpowiedzi na leczenie indukcyjne INF oraz utrzymania odpowiedzi w cyklu leczenia podtrzymującego INF jak w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego skorygowanych o obniżoną skuteczność (w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego względem populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego) wynikającą z wyników badań dla UST</p>	<i>Rutgeerts 2005, Sands 2019, Welty 2020</i>
Liczba badań przeprowadzanych u chorych odpowiadających na leczenie	analiza podstawowa	wariant alternatywny 1	<p>Analiza podstawowa: przyjęto średnie liczby badań dla chorych w remisji oraz z łagodnym nasileniem choroby z publikacji <i>Tsai 2008</i> (na podstawie wyników w częściowej skali Mayo przedstawionych w publikacji <i>Sands 2019</i> przyjęto, że zdecydowana większość</p>	<i>Tsai 2008</i>

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
		wariant alternatywny 2	<p>chorych odpowiadających na leczenie osiąga remisję lub łagodną postać choroby)</p> <p>Wariant alternatywny 1: liczby poszczególnych badań dla chorych w remisyj</p> <p>Wariant alternatywny 2: liczby poszczególnych badań dla chorych z łagodnym nasileniem choroby</p>	
Sposób szacowania parametrów skuteczności	dane z badań	OR	<p>Analiza podstawowa: Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy ekonomicznej w oparciu o model, w którym parametry skuteczności dla poszczególnych interwencji oszacowano bezpośrednio na podstawie danych z badań klinicznych włączonych do metaanalizy sieciowej <i>Welty 2020</i>. Wybór takiego podejścia do modelowania odpowiedzi na leczenie wynikał ze stopnia złożoności i struktury modelu ekonomicznego, w której to uwzględniono wszystkie potencjalne ścieżki leczenia chorych. Biorąc pod uwagę fakt, że nie dla wszystkich ścieżek leczenia istniałyby wartości OR z metaanalizy sieciowej, na podstawie których można byłoby oszacować parametry skuteczności, celem zachowania spójności w analizie podstawowej przyjęto bezpośrednio dane z badań klinicznych jako parametry wejściowe modelu.</p> <p>Wariant alternatywny: W analizie scenariuszy testowano alternatywne podejście, w ramach którego oszacowania parametrów skuteczności oparto na wartościach OR z metaanalizy sieciowej <i>Welty 2020</i>, przy czym tylko w przypadku tych parametrów, w których było to możliwe i przy uwzględnieniu ograniczeń wynikających z wykorzystania tych danych (szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu)</p>	Założenie, <i>Welty 2020</i>

10. Wyniki analizy

10.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej (w niniejszej analizie uwzględniono dostosowanie cen za opakowania leku *Stelara, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce 90 mg* oraz *Stelara, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg*, zachowując przy tym proporcję cen taką jak w wariancie z RSS). Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne przedstawiono w poniższych tabelach.

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej, w wariancie z RSS i bez RSS. Wyniki zaprezentowano również z podziałem na populację chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz po niepowodzeniu leczenia biologicznego.

Tabela 23.
Zestawienie kosztów i konsekwencji w porównaniu UST vs WED w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego

Kategoria	UST		WED	
	Koszt	Konsekwencja	Koszt	Konsekwencja
...
...				
...
...				
...
...				
...
...				
...
...				

Tabela 24.
Zestawienie kosztów i konsekwencji w porównaniu UST vs TOF w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego

Kategoria	UST		TOF	
	Koszt	Konsekwencja	Koszt	Konsekwencja
...
...				
...
...				
...
...				
...
...				
...
...				

Tabela 25.

Zestawienie kosztów i konsekwencji w porównaniu UST vs WED w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego

Kategoria	UST		WED	
	Koszt	Konsekwencja	Koszt	Konsekwencja
...
...				
...
...				
...
...				
...
...				
...
...				

Tabela 26.

Zestawienie kosztów i konsekwencji w porównaniu UST vs TOF w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego

Kategoria	UST		TOF	
	Koszt	Konsekwencja	Koszt	Konsekwencja
...
...				
...
...				
...
...				
...
...				
...
...				

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

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

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

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

Ze względu na znaczne rozmiary tabel wynikowych szczegółowe rezultaty jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy przedstawiono w załączniku (rozdział 17.5.).

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Zgodnie z *Wytocznymi AOTMiT* w celu określenia niepewności wyników analizy ekonomicznej należy przeprowadzić również wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości (AWW), w której uwzględnia się parametry, które mają potencjalnie największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej. [REDACTED]

[REDACTED] W związku z tym, że modelowanie rozkładów pojedynczych parametrów w ramach AWW miałyby potencjalnie niewielki wpływ na wynik ICUR lub jest niemożliwe ze względu na założenia modelu (zmianie ulega cały zestaw parametrów jednocześnie), odstąpiono od wykonania analizy probabilistycznej w ramach niniejszego raportu.

13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 17.5.

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

13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Wyniki walidacji wewnętrznej w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego⁷

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

⁷ Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego w wariantcie z RSS dla porównania UST vs WED

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]
			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[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 28.
Wyniki walidacji wewnętrznej w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego⁸

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

⁸ Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego w wariantcie z RSS dla porównania UST vs WED

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

- ⊕ odsetek chorych w stanie ODP + odsetek chorych w stanie U_ODP + odsetek chorych w stanie B_ODP + odsetek chorych w stanie OPE + odsetek chorych w stanie PO_OPE + odsetek chorych w stanie ZGON = 1.

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

13.2. Walidacja konwergencji

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

13.3. Walidacja zewnętrzna

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

Walidacja zewnętrzna w postaci zalecanej przez AOTMiT nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań (o wieloletnim horyzoncie czasowym, tj. kilkunasto- lub kilkudziesięcioletnim) oceniających skuteczność analizowanej interwencji. Należy jednak podkreślić, że w analizie uwzględniono najlepsze

dostępne dane, a ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy dowodzących stabilności uzyskanych wyników.

14. Ograniczenia i założenia

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

W ramach modelu uwzględniono szereg założeń porządkujących, które wymieniono w rozdziale 7.1. Biorąc pod uwagę te założenia przedstawiono potencjalne ścieżki leczenia chorych w ramieniu interwencji oraz w ramieniu komparatora modelowane dla populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz po niepowodzeniu leczenia biologicznego (Rysunek 1.). W niniejszej analizie ograniczono się do modelowania 2 linii leczenia w programie lekowym – modelowane są 2 linie aktywnego leczenia w programie lekowym w przypadku populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego oraz populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego. W ramach analizy podstawowej przyjęto, iż po wykazaniu braku lub utracie odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem poszczególnych komparatorów na kolejnej linii stosowane są ściśle określone substancje: INF->WED, WED->INF, a także TOF->WED (te same substancje stosowane są także po wykazaniu braku lub utracie odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem UST), w związku z czym w ramach analizy podstawowej porównywane są następujące ścieżki leczenia: UST->WED vs INF->WED (tylko w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego), UST->INF vs WED->INF, a także UST->WED vs TOF->WED.

W ramach *Analizy klinicznej*, której wyniki uwzględniono w niniejszej analizie ekonomicznej, wśród analizowanych punktów końcowych znalazła się odpowiedź kliniczna, która stanowi kryterium kontynuacji leczenia w programie lekowym i zgodnie z zapisami programu lekowego definiowana jest jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo. W badaniach włączonych do metaanalizy odpowiedź kliniczną definiowano jako redukcję całkowitego wyniku w skali Mayo o $\geq 30\%$ i o ≥ 3 punkty względem wartości początkowej z jednoczesnym obniżeniem o ≥ 1 punkt w kategorii krwawienia z odbytnicy lub osiągnięciem wyniku 0 lub 1 pkt w tej kategorii. Należy zauważyć, że kryterium odpowiedzi w badaniach jest węższe niż to obowiązujące w programie lekowym, co stanowi pewne ograniczenie. Analizując

dokładnie zapisy można jednak dojść do wniosku, iż prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg kryterium z badań przy jednoczesnym niewystąpieniu odpowiedzi na leczenie wg kryterium z programu lekowego jest w praktyce klinicznej niewielkie, wręcz pomijalnie małe. W związku z powyższym przyjęto, iż wyniki z badań włączonych do metaanalizy sieciowej są najlepszym dostępnym źródłem danych do modelowania skuteczności w niniejszej analizie ekonomicznej.

Kolejnym ograniczeniem analizy jest fakt, że chorzy, którzy po raz drugi przyjmują leczenie standardowe po tej samej skutecznej terapii w programie lekowym, w przypadku utraty odpowiedzi nie wracają już na terapię biologiczną (lub TOF), tylko przyjmują leczenie standardowe w stanie braku odpowiedzi na leczenie do końca horyzontu czasowego analizy. To założenie stanowi pewne ograniczenie, ponieważ wygasza możliwość powrotu na skuteczne leczenie w programie lekowym. Przyjęcie tego założenia było jednak uwarunkowane poziomem złożoności potencjalnych ścieżek leczenia chorych narastającym wraz z rozważaniem kolejnych linii leczenia.

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

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

W analizie uwzględniono dożywotni horyzont czasowy, który technicznie określono na około 58 lat. Założono również, że jeden rok ma 365,25 dni.

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

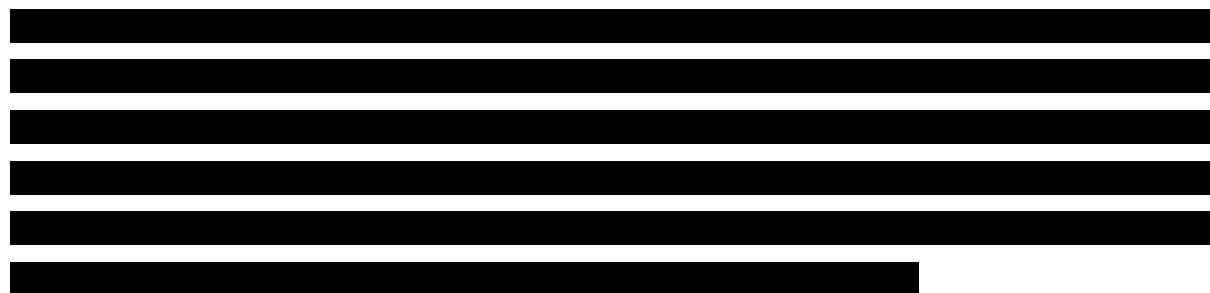
Dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania ustekinumabu względem infliksymabu, wedolizumabu oraz tofacytynibu w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w ramach programu lekowego. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach badań z metaanalizy sieciowej opublikowanej w przeglądzie systematycznym *Welly 2020*, na podstawie której została wykonana ocena porównawcza skuteczności ustekinumabu względem komparatorów w ramach *Analizy klinicznej*. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych, Danych refundacyjnych NFZ* oraz danych z przetargów. Koszt procedur zabiegowych oraz świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o odpowiednie Zarządzenia Prezesa NFZ.

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



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

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej oraz komparatorów w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.2. Ostatecznie nie odnaleziono żadnej innej analizy ekonomicznej, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania ustekinumabu oraz komparatorów uwzględnionych w analizie. W związku z tym nie ma możliwości porównania wyników niniejszej analizy ekonomicznej do wyników jakiegokolwiek innej analizy, w której przedstawione byłyby analogiczne oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych.

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

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na WZJG;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 29.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	(ulcerative OR ulcerativa OR ulcerosa OR ulceration OR ulcerous)	230 783
#2	(colitis OR colon OR proctocolitis OR coloproctitis OR "procto colitis")	271 223
#3	#1 AND #2	51 687
#4	("idiopathic Proctocolitis" OR "Colitis Gravis" OR "mucosal colitis" OR UC OR "inflammatory Bowel Disease" OR IBD)	80 875
#5	#3 OR #4	108 116
#6	(QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index")	83 310
#7	#5 AND #6	511

Data ostatniego wyszukiwania: 21.04.2020

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

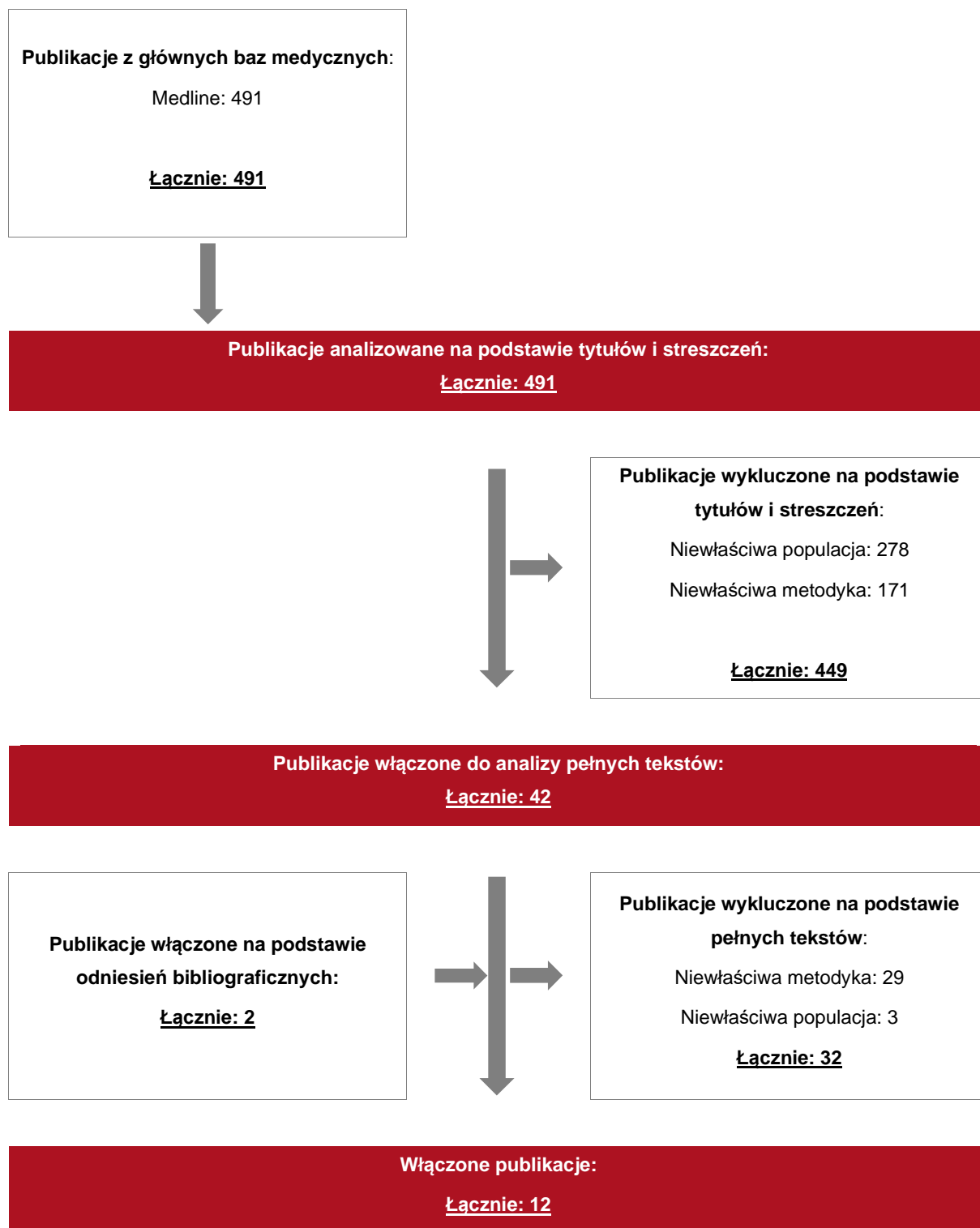
17.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 2.

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



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

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

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

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Wartości użyteczności zebrane z omówionych powyżej publikacji zestawia poniższa tabela.

Tabela 30.

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

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

Publikacja	Remisja	Łagodne nasilenie	Nasilenie ostre	Operacja	Remisja pooperacyjna	Komplikacje pooperacyjne	Komentarz
<i>Lohan 2019</i>	0,87	0,76	0,41	b/d	0,71	0,56	Opracowanie wtórne na podstawie <i>Woehl 2008</i>
<i>Hernandez 2019</i>	0,87	0,76	0,41	0,66	0,71	0,56	Opracowanie wtórne na podstawie <i>Woehl 2008</i>

17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
- ⊕ **interwencja:** UST;
- ⊕ **komparatory:** INF, WED, TOF;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

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

17.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 31.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	(ulcerative OR ulcerativa OR ulcerosa OR ulceration OR ulcerous)	230 783	26 714
#2	(colitis OR colon OR proctocolitis OR colorectitis OR "procto colitis")	271 223	39 100
#3	#1 AND #2	51 687	4 769
#4	("idiopathic Proctocolitis" OR "Colitis Gravis" OR "mucosal colitis" OR UC OR "inflammatory Bowel Disease" OR IBD)	80 875	12 957
#5	#3 OR #4	108 116	13 995
#6	(ustekinumab OR "Stelara" OR "CNTO 1275" OR "CNTO-1275" OR "cnto1275" OR "125, CNTO)	1900	761
#7	#5 AND #6	272	129
#8	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 186 438	91 205
#9	#7 AND #8	24	15

Data ostatniego wyszukiwania: 21.04.2020

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

Tabela 32.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	ustekinumab	24
2	Stelara	6

Data ostatniego wyszukiwania: 21.04.2020

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanych komparatorów.

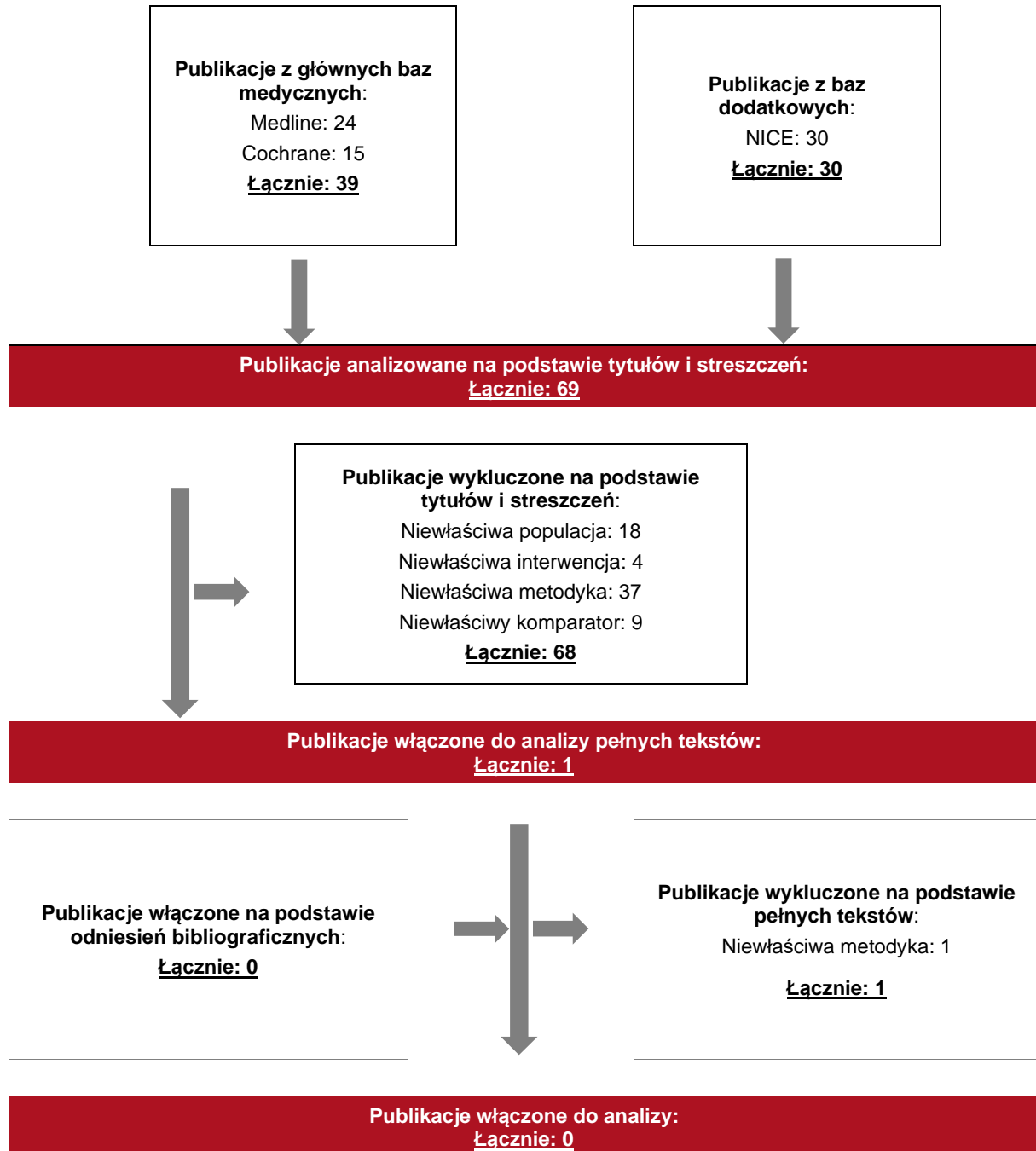
17.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.1.

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

Rysunek 3.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 69 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 24 publikacji;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 15 publikacji;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 30 publikacji.

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

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie nie odnaleziono żadnej innej analizy ekonomicznej, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania ustekinumabu we wnioskowanej populacji. Nie odnaleziono także jakiegokolwiek analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (populacji chorych na WZJG określonej w *ChPL Stelara*®).

17.3. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach istniejącej grupy limitowej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że lek Stelara® można zakwalifikować do finansowania w ramach obecnie istniejącej grupy limitowej 1107.0, *Ustekinumab*. Lek ten spełnia kryteria kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 *Ustawy o refundacji*, ponieważ w grupie limitowej 1107.0, *Ustekinumab* jest już dostępny lek o tej samej nazwie międzynarodowej, który posiada taką samą skuteczność w porównaniu do wnioskowanego produktu. Lek Stelara® jest już obecnie finansowany w grupie limitowej 1107.0, *Ustekinumab* [*Wykaz leków refundowanych*].

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

Tabela 33.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	TAK, rozdział 17.2.
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: ⊕ oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii ⊕ oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii	TAK, rozdział 10.1.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. I 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 17.5.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), ⊗ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

17.5. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy

Tabela 34.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs INF w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Cena		Efektywność		Wzrost	Ciężar ciała	Cena
		Min	Max	Min	Max	Min	Max			
Scenariusz bazowy	1,75	65	90	1000	1000	0,5	0,5	1,75	65	1000
Wzrost +10%	1,92	65	90	1000	1000	0,5	0,5	1,92	65	1000
Ciężar ciała +10%	1,75	65	99	1000	1000	0,5	0,5	1,75	65	1000
		74	90	1000	1000	0,5	0,5	1,75	74	1000
Cena -10%	1,75	65	90	900	1000	0,5	0,5	1,75	65	900
				1100	1000	0,5	0,5	1,75	65	1100
Efektywność +10%	1,75	65	90	0,6	0,5	1000	1000	1,75	65	1000
				0,4	0,5	1000	1000	1,75	65	1000
Wzrost -10%	1,58	65	90	1000	1000	0,5	0,5	1,58	65	1000
				1000	1000	0,5	0,5	1,58	65	1000
Ciężar ciała -10%	1,75	59	90	1000	1000	0,5	0,5	1,75	59	1000
		65	90	1000	1000	0,5	0,5	1,75	65	1000
Cena +10%	1,75	65	90	1100	1000	0,5	0,5	1,75	65	1100
				900	1000	0,5	0,5	1,75	65	900
Efektywność -10%	1,75	65	90	0,4	0,5	1000	1000	1,75	65	1000
				0,6	0,5	1000	1000	1,75	65	1000
Wzrost +10% i Ciężar ciała +10%	1,92	74	99	1000	1000	0,5	0,5	1,92	74	1000

Tabela 35.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs WED w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

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

Tabela 37.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs INF w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Czas choroby		Wiek		Wzrost	Ciężar ciała
		Min	Max	Min	Max	Min	Max		
Scenariusz bazowy	1,75	70	90	10	15	50	60	1,75	70
Wzrost	1,75	70	90	10	15	50	60	1,75	70
Ciężar ciała	70	70	90	10	15	50	60	70	90
		90	70	10	15	50	60	90	70
Czas choroby	10	10	15	50	60	50	60	10	15
		15	10	50	60	50	60	15	10
Wiek	50	50	60	50	60	50	60	50	60
		60	50	50	60	50	60	60	50
Wzrost i Ciężar ciała	1,75	70	90	10	15	50	60	1,75	70
Wzrost i Czas choroby	1,75	70	90	10	15	50	60	1,75	70
Wzrost i Wiek	1,75	70	90	10	15	50	60	1,75	70
Ciężar ciała i Czas choroby	70	90	70	10	15	50	60	70	90
Ciężar ciała i Wiek	70	90	70	10	15	50	60	70	90
Czas choroby i Wiek	10	15	50	60	50	60	50	60	10
Wzrost, Ciężar ciała i Czas choroby	1,75	70	90	10	15	50	60	1,75	70
Wzrost, Ciężar ciała i Wiek	1,75	70	90	10	15	50	60	1,75	70
Wzrost, Czas choroby i Wiek	1,75	70	90	10	15	50	60	1,75	70
Ciężar ciała, Czas choroby i Wiek	70	90	70	10	15	50	60	70	90
Wzrost, Ciężar ciała, Czas choroby i Wiek	1,75	70	90	10	15	50	60	1,75	70

Tabela 38.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs WED w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Czas choroby		Wiek		Wzrost	Ciężar ciała
		Wzrost	Ciężar ciała	Czas choroby	Wiek	Wzrost	Ciężar ciała		
Scenariusz 1	170	70	70	10	10	50	50	170	70
Scenariusz 2	170	70	70	10	10	50	50	170	70
Scenariusz 3	170	70	70	10	10	50	50	170	70
		70	70	10	10	50	50	170	70
Scenariusz 4	170	70	70	10	10	50	50	170	70
		70	70	10	10	50	50	170	70
Scenariusz 5	170	70	70	10	10	50	50	170	70
		70	70	10	10	50	50	170	70
Scenariusz 6	170	70	70	10	10	50	50	170	70
		70	70	10	10	50	50	170	70
Scenariusz 7	170	70	70	10	10	50	50	170	70

Tabela 40.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs INF w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Czas leczenia		Koszt		Wzrost	Ciężar ciała	Czas leczenia
		Min	Max	Min	Max	Min	Max			
Scenariusz 1	1,75	60	90	12	24	1000	2000	1,75	60	12
Scenariusz 2	1,75	60	90	12	24	1000	2000	1,75	60	12
Scenariusz 3	1,75	60	90	12	24	1000	2000	1,75	60	12
Scenariusz 4	1,75	60	90	12	24	1000	2000	1,75	60	12
Scenariusz 5	1,75	60	90	12	24	1000	2000	1,75	60	12
Scenariusz 6	1,75	60	90	12	24	1000	2000	1,75	60	12
Scenariusz 7	1,75	60	90	12	24	1000	2000	1,75	60	12
Scenariusz 8	1,75	60	90	12	24	1000	2000	1,75	60	12
Scenariusz 9	1,75	60	90	12	24	1000	2000	1,75	60	12
Scenariusz 10	1,75	60	90	12	24	1000	2000	1,75	60	12

Tabela 41.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs WED w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Czas choroby		Czas leczenia		Wzrost	Ciężar ciała	Czas choroby
		Min	Max	Min	Max	Min	Max			
Scenariusz 1	170	60	90	1	5	1	5	170	60	1
Scenariusz 2	170	60	90	1	5	1	5	170	60	1
Scenariusz 3	170	60	90	1	5	1	5	170	60	1
		60	90	1	5	1	5	170	60	1
Scenariusz 4	170	60	90	1	5	1	5	170	60	1
		60	90	1	5	1	5	170	60	1
Scenariusz 5	170	60	90	1	5	1	5	170	60	1
		60	90	1	5	1	5	170	60	1
Scenariusz 6	170	60	90	1	5	1	5	170	60	1
		60	90	1	5	1	5	170	60	1
Scenariusz 7	170	60	90	1	5	1	5	170	60	1

Tabela 42.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs TOF w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Czas leczenia		Koszt		Wartość oczekiwana	Wzrost	Ciężar ciała
		kg	m ²	tygodni	lat	PLN	USD			
Scenariusz bazowy	1,75	75	24,2	52	5,5	100000	100000	100000	1,75	75
Wzrost +0,05	1,80	75	23,1	52	5,5	100000	100000	100000	1,80	75
Wzrost -0,05	1,70	75	25,3	52	5,5	100000	100000	100000	1,70	75
Ciężar ciała +10%	1,75	82,5	26,8	52	5,5	100000	100000	100000	1,75	82,5
Ciężar ciała -10%	1,75	67,5	21,6	52	5,5	100000	100000	100000	1,75	67,5
Czas leczenia +10%	1,75	75	24,2	57,2	5,5	100000	100000	100000	1,75	75
Czas leczenia -10%	1,75	75	24,2	49,2	5,5	100000	100000	100000	1,75	75
Koszt +10%	1,75	75	24,2	52	6,05	110000	110000	110000	1,75	75
Koszt -10%	1,75	75	24,2	52	4,95	90000	90000	90000	1,75	75
Wartość oczekiwana	1,75	75	24,2	52	5,5	100000	100000	100000	1,75	75

Tabela 43.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs INF w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Czas leczenia		Koszt		Wzrost	Ciężar ciała	Czas leczenia
		Min	Max	Min	Max	Min	Max			
Scenariusz bazowy	1,75	70	90	12	24	1000	1000	1,75	70	12
Wzrost +10%	1,92	70	90	12	24	1000	1000	1,92	70	12
Wzrost -10%	1,58	70	90	12	24	1000	1000	1,58	70	12
		70	90	12	24	1000	1000	1,58	70	12
Ciężar ciała +10%	1,75	70	99	12	24	1000	1000	1,75	70	12
		70	90	12	24	1000	1000	1,75	70	12
Ciężar ciała -10%	1,75	70	81	12	24	1000	1000	1,75	70	12
		70	90	12	24	1000	1000	1,75	70	12
Czas leczenia +10%	1,75	70	90	13	26	1000	1000	1,75	70	13
		70	90	12	24	1000	1000	1,75	70	12
Czas leczenia -10%	1,75	70	90	11	22	1000	1000	1,75	70	11
		70	90	12	24	1000	1000	1,75	70	12
Scenariusz 1	1,75	70	90	12	24	1000	1000	1,75	70	12

Tabela 44.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs WED w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Czas choroby		Wiek		Wzrost	Ciężar ciała	Czas choroby
		Min	Max	Min	Max	Min	Max			
Scenariusz 1	170	60	90	10	15	40	60	170	60	10
Scenariusz 2	170	60	90	10	15	40	60	170	60	10
Scenariusz 3	170	60	90	10	15	40	60	170	60	10
		60	90	10	15	40	60	170	60	10
Scenariusz 4	170	60	90	10	15	40	60	170	60	10
		60	90	10	15	40	60	170	60	10
Scenariusz 5	170	60	90	10	15	40	60	170	60	10
		60	90	10	15	40	60	170	60	10
Scenariusz 6	170	60	90	10	15	40	60	170	60	10
		60	90	10	15	40	60	170	60	10
Scenariusz 7	170	60	90	10	15	40	60	170	60	10

Tabela 45.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs TOF w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Czas leczenia		Koszt		Wzrost	Ciężar ciała
		Min	Max	Min	Max	Min	Max		
Scenariusz 1	170	60	100	12	24	1000	2000	170	100
Scenariusz 2	170	60	100	12	24	1000	2000	170	100
Scenariusz 3	170	60	100	12	24	1000	2000	170	100
Scenariusz 4	170	60	100	12	24	1000	2000	170	100
Scenariusz 5	170	60	100	12	24	1000	2000	170	100
Scenariusz 6	170	60	100	12	24	1000	2000	170	100
Scenariusz 7	170	60	100	12	24	1000	2000	170	100
Scenariusz 8	170	60	100	12	24	1000	2000	170	100
Scenariusz 9	170	60	100	12	24	1000	2000	170	100
Scenariusz 10	170	60	100	12	24	1000	2000	170	100

Tabela 46.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs WED w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Czas choroby		Czas leczenia		Wzrost	Ciężar ciała	Czas choroby
		Min	Max	Min	Max	Min	Max			
Scenariusz 1	1,70	60	90	12	24	12	24	1,70	60	12
Scenariusz 2	1,70	60	90	12	24	12	24	1,70	60	12
Scenariusz 3	1,70	60	90	12	24	12	24	1,70	60	12
Scenariusz 4	1,70	60	90	12	24	12	24	1,70	60	12
Scenariusz 5	1,70	60	90	12	24	12	24	1,70	60	12
Scenariusz 6	1,70	60	90	12	24	12	24	1,70	60	12
Scenariusz 7	1,70	60	90	12	24	12	24	1,70	60	12
Scenariusz 8	1,70	60	90	12	24	12	24	1,70	60	12
Scenariusz 9	1,70	60	90	12	24	12	24	1,70	60	12
Scenariusz 10	1,70	60	90	12	24	12	24	1,70	60	12

Tabela 47.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs TOF w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Czas leczenia		Koszt		Wzrost	Ciężar ciała
		Min	Max	Min	Max	Min	Max		
Scenariusz 1	1,75	60	100	12	24	10000	20000	1,75	60
Scenariusz 2	1,75	60	100	12	24	10000	20000	1,75	60
Scenariusz 3	1,75	60	100	12	24	10000	20000	1,75	60
		60	100	12	24	10000	20000		
Scenariusz 4	1,75	60	100	12	24	10000	20000	1,75	60
		60	100	12	24	10000	20000		
Scenariusz 5	1,75	60	100	12	24	10000	20000	1,75	60
		60	100	12	24	10000	20000		
Scenariusz 6	1,75	60	100	12	24	10000	20000	1,75	60
		60	100	12	24	10000	20000		
Scenariusz 7	1,75	60	100	12	24	10000	20000	1,75	60
		60	100	12	24	10000	20000		
Scenariusz 8	1,75	60	100	12	24	10000	20000	1,75	60

Tabela 48.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs WED w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Czas choroby		Czas leczenia		Wzrost	Ciężar ciała
		Min	Max	Min	Max	Min	Max		
Scenariusz 1	170	60	100	10	10	10	10	170	60
Scenariusz 2	170	60	100	10	10	10	10	170	60
Scenariusz 3	170	60	100	10	10	10	10	170	60
		60	100	10	10	10	10	170	60
Scenariusz 4	170	60	100	10	10	10	10	170	60
		60	100	10	10	10	10	170	60
Scenariusz 5	170	60	100	10	10	10	10	170	60
		60	100	10	10	10	10	170	60
Scenariusz 6	170	60	100	10	10	10	10	170	60
		60	100	10	10	10	10	170	60
Scenariusz 7	170	60	100	10	10	10	10	170	60
		60	100	10	10	10	10	170	60

Tabela 51.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs TOF w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Czas choroby		Czas leczenia		Wzrost	Ciężar ciała
		Min	Max	Min	Max	Min	Max		
Scenariusz bazowy	1,75	70	100	12	24	12	24	1,75	70
Wzrost +10%	1,92	70	100	12	24	12	24	1,92	70
Wzrost -10%	1,58	70	100	12	24	12	24	1,58	70
Ciężar ciała +10%	1,75	77	110	12	24	12	24	1,75	77
Ciężar ciała -10%	1,75	63	90	12	24	12	24	1,75	63
Czas choroby +10%	1,75	70	100	13,2	26,4	13,2	26,4	1,75	70
Czas choroby -10%	1,75	70	100	10,8	21,6	10,8	21,6	1,75	70
Czas leczenia +10%	1,75	70	100	12	24	13,2	26,4	1,75	70
Czas leczenia -10%	1,75	70	100	12	24	10,8	21,6	1,75	70
Wzrost +10%, Ciężar ciała +10%	1,92	84,7	121	12	24	12	24	1,92	84,7
Wzrost +10%, Ciężar ciała -10%	1,92	70,7	99	12	24	12	24	1,92	70,7
Wzrost -10%, Ciężar ciała +10%	1,58	77,3	107	12	24	12	24	1,58	77,3
Wzrost -10%, Ciężar ciała -10%	1,58	63,3	89	12	24	12	24	1,58	63,3
Czas choroby +10%, Czas leczenia +10%	1,75	70	100	13,2	26,4	13,2	26,4	1,75	70
Czas choroby +10%, Czas leczenia -10%	1,75	70	100	13,2	26,4	10,8	21,6	1,75	70
Czas choroby -10%, Czas leczenia +10%	1,75	70	100	10,8	21,6	13,2	26,4	1,75	70
Czas choroby -10%, Czas leczenia -10%	1,75	70	100	10,8	21,6	10,8	21,6	1,75	70
Wzrost +10%, Ciężar ciała +10%, Czas choroby +10%	1,92	84,7	121	13,2	26,4	13,2	26,4	1,92	84,7
Wzrost +10%, Ciężar ciała +10%, Czas choroby -10%	1,92	84,7	121	10,8	21,6	13,2	26,4	1,92	84,7
Wzrost +10%, Ciężar ciała +10%, Czas leczenia +10%	1,92	84,7	121	12	24	13,2	26,4	1,92	84,7
Wzrost +10%, Ciężar ciała +10%, Czas leczenia -10%	1,92	84,7	121	12	24	10,8	21,6	1,92	84,7
Wzrost +10%, Ciężar ciała -10%, Czas choroby +10%	1,92	70,7	99	13,2	26,4	13,2	26,4	1,92	70,7
Wzrost +10%, Ciężar ciała -10%, Czas choroby -10%	1,92	70,7	99	10,8	21,6	13,2	26,4	1,92	70,7
Wzrost +10%, Ciężar ciała -10%, Czas leczenia +10%	1,92	70,7	99	12	24	13,2	26,4	1,92	70,7
Wzrost +10%, Ciężar ciała -10%, Czas leczenia -10%	1,92	70,7	99	12	24	10,8	21,6	1,92	70,7
Wzrost -10%, Ciężar ciała +10%, Czas choroby +10%	1,58	77,3	107	13,2	26,4	13,2	26,4	1,58	77,3
Wzrost -10%, Ciężar ciała +10%, Czas choroby -10%	1,58	77,3	107	10,8	21,6	13,2	26,4	1,58	77,3
Wzrost -10%, Ciężar ciała +10%, Czas leczenia +10%	1,58	77,3	107	12	24	13,2	26,4	1,58	77,3
Wzrost -10%, Ciężar ciała +10%, Czas leczenia -10%	1,58	77,3	107	12	24	10,8	21,6	1,58	77,3
Wzrost -10%, Ciężar ciała -10%, Czas choroby +10%	1,58	63,3	89	13,2	26,4	13,2	26,4	1,58	63,3
Wzrost -10%, Ciężar ciała -10%, Czas choroby -10%	1,58	63,3	89	10,8	21,6	13,2	26,4	1,58	63,3
Wzrost -10%, Ciężar ciała -10%, Czas leczenia +10%	1,58	63,3	89	12	24	13,2	26,4	1,58	63,3
Wzrost -10%, Ciężar ciała -10%, Czas leczenia -10%	1,58	63,3	89	12	24	10,8	21,6	1,58	63,3

Tabela 52.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs WED w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Czas leczenia		Koszt		Wzrost	Ciężar ciała	Czas leczenia
		Min	Max	Min	Max	Min	Max			
Scenariusz 1	1,70	60	100	12	24	1000	2000	1,70	60	12
Scenariusz 2	1,70	60	100	12	24	1000	2000	1,70	60	12
Scenariusz 3	1,70	60	100	12	24	1000	2000	1,70	60	12
		60	100	12	24	1000	2000			
Scenariusz 4	1,70	60	100	12	24	1000	2000	1,70	60	12
		60	100	12	24	1000	2000			
Scenariusz 5	1,70	60	100	12	24	1000	2000	1,70	60	12
		60	100	12	24	1000	2000			
Scenariusz 6	1,70	60	100	12	24	1000	2000	1,70	60	12
		60	100	12	24	1000	2000			
Scenariusz 7	1,70	60	100	12	24	1000	2000	1,70	60	12
		60	100	12	24	1000	2000			
Scenariusz 8	1,70	60	100	12	24	1000	2000	1,70	60	12
		60	100	12	24	1000	2000			
Scenariusz 9	1,70	60	100	12	24	1000	2000	1,70	60	12

Tabela 53.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs TOF w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Czas leczenia		Koszt		Wartość oczekiwana	Wzrost	Ciężar ciała	
		Min	Max	Min	Max	Min	Max				
Scenariusz 1	1,75	70	100	12	24	1000	1000	1000	1,75	70	
Scenariusz 2	1,75	70	100	12	24	1000	1000	1000	1,75	70	
Scenariusz 3	1,75	70	70	100	12	24	1000	1000	1000	1,75	70
			100	100	12	24	1000	1000	1000	1,75	70
Scenariusz 4	1,75	70	70	100	12	24	1000	1000	1000	1,75	70
			100	100	12	24	1000	1000	1000	1,75	70
Scenariusz 5	1,75	70	70	100	12	24	1000	1000	1000	1,75	70
			100	100	12	24	1000	1000	1000	1,75	70
Scenariusz 6	1,75	70	70	100	12	24	1000	1000	1000	1,75	70
			100	100	12	24	1000	1000	1000	1,75	70
Scenariusz 7	1,75	70	70	100	12	24	1000	1000	1000	1,75	70
Scenariusz 8	1,75	70	70	100	12	24	1000	1000	1000	1,75	70

18. Spis tabel

Tabela 1. Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów w modelu	28
Tabela 2. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	31
Tabela 3. Początkowe dożylnie dawkowanie produktu leczniczego Stelara®	32
Tabela 4. Charakterystyka kosztowa leku Stelara® uwzględniona w analizie w wariacie bez RSS (PLN)	33
Tabela 5. Koszt leczenia standardowego przyjęty w modelu	37
Tabela 6. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)	37
Tabela 7. Liczba świadczeń na rok w poszczególnych stanach zdrowia z publikacji <i>Tsai 2008</i>	39
Tabela 8. Liczba świadczeń na rok uwzględniona w analizie podstawowej w poszczególnych stanach.....	40
Tabela 9. Oszacowanie kosztów badań	40
Tabela 10. Koszt badań w poszczególnych stanach zdrowia w przeliczeniu na rok oraz na cykl w modelu	41
Tabela 11. Koszty różniące – podsumowanie.....	42
Tabela 12. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	44
Tabela 13. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości.....	59
Tabela 14. Wyniki analizy CUA w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	63

Tabela 15.	Wyniki analizy CUA w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	64
Tabela 16.	Wyniki analizy CUA w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	65
Tabela 17.	Wyniki analizy CUA w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	66
Tabela 18.	Wyniki analizy CUA w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	67
Tabela 19.	Wyniki analizy CUA w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	68
Tabela 20.	Wyniki analizy CUA w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	69
Tabela 21.	Wyniki analizy CUA w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	70
Tabela 22.	Zestawienie kosztów i konsekwencji w porównaniu UST vs INF w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego	71
Tabela 23.	Zestawienie kosztów i konsekwencji w porównaniu UST vs WED w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego	72
Tabela 24.	Zestawienie kosztów i konsekwencji w porównaniu UST vs TOF w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego	72
Tabela 25.	Zestawienie kosztów i konsekwencji w porównaniu UST vs WED w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego.....	73

Tabela 26. Zestawienie kosztów i konsekwencji w porównaniu UST vs TOF w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego.....	73
Tabela 27. Wyniki walidacji wewnętrznej w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia standardowego.....	76
Tabela 28. Wyniki walidacji wewnętrznej w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego.....	78
Tabela 29. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	87
Tabela 30. Zastawienie wartości użyteczności uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D z odnalezionych publikacji z podziałem na stany	92
Tabela 31. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	95
Tabela 32. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	95
Tabela 33. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	99
Tabela 34. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs INF w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	102
Tabela 35. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs WED w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	105
Tabela 36. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs TOF w populacji po niepowodzeniu leczenia	

standardowego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	108
Tabela 37. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs INF w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS.....	111
Tabela 38. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs WED w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS.....	114
Tabela 39. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs TOF w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS.....	117
Tabela 40. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs INF w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.....	120
Tabela 41. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs WED w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.....	123
Tabela 42. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs TOF w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.....	126
Tabela 43. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs INF w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS.....	129
Tabela 44. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs WED w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS.....	132

Tabela 45. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs TOF w populacji po niepowodzeniu leczenia standardowego w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS	135
Tabela 46. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs WED w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS	138
Tabela 47. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs TOF w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS	141
Tabela 48. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs WED w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS.....	144
Tabela 49. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs TOF w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS.....	147
Tabela 50. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs WED w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS	150
Tabela 51. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs TOF w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS	153
Tabela 52. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs WED w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS.....	156

Tabela 53. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie UST vs TOF w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS.....	159
--	-----

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Ścieżki leczenia chorych w modelu.....24

Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu88

Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....97

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Dane przetargowe TOF	Dane z przetargu o numerze CSKDZP-2375/22/11/01/2019, dostępny na stronie: https://e-propublico.pl/Zamawiajacy/Wyniki?przetargId=bffcaef-bf7d-4fbd-86d7-b6d05477f9cd&zamawiajacyId=18652ed0-e937-4434-87ec-357e0b8da8b2 (dostęp: 05.05.2020r.)
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-marzec 2019 r.)
Dubinsky 2017	Dubinsky M, Peyrin-Biroulet L, Melmed G i in. <i>Efficacy of tofacitinib in patients with ulcerative colitis by prior tumor necrosis factor inhibitor treatment status: results from OCTAVE Induction and Maintenance studies</i> . World Congress of Gastroenterology at the American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting; 2017 October 13–18; Orlando, FL, USA.
Eder 2013	Eder P., Łodyga M. I in. <i>Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego</i> . Przegląd Gastroenterologiczny 2013; 8 (1) 1-20
FDA 2018	The Food and Drug Administration, <i>FDA Advisory Committee Meeting sNDA 203214Supplement 018 BRIEFING DOCUMENT February 2018</i> https://www.fda.gov/media/111383/download (data dostępu: 27.04.2020 r.)
Feagan 2017	Feagan B.G., Rubin D.T., Danes S. i in., <i>Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists</i> , Clinical Gastroenterology and Hepatology 2017, 15 (2): 229-239
Frolkis 2013	Frolkis A. D., Dykeman J. i in., <i>Risk of Surgery for inflammatory Bowel Diseases Has Decreased Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis of Population-Based Studies</i> , Gastroenterology 2013;145:996–1006
Gibson 2014	Gibson P.R., Vaizey C. I in., <i>Relationship between disease severity and quality of life and assessment of health care utilization and cost for ulcerative colitis in Australia: A cross-sectional, observational study</i> . Journal of Crohn's and Colitis (2014) 8, 598–606
Hernandez 2019	Hernandez L., Kuwabara H., Shah A. i in., <i>Cost-Effectiveness Analysis of Vedolizumab Compared with Other Biologics in Anti-TNF-Naïve Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis in Japan</i> , Pharmacoeconomics. 2019 Sep 24
Jess 2007	Jess T., Gamborg M., Munkholm P. i in., <i>Overall and Cause-Specific Mortality in Ulcerative Colitis: Meta-analysis of Population-Based Inception Cohort Studies</i> , American Journal of Gastroenterology 2007;102:609–617
Kawalec 2018	Kawalec P., Stawowczyk E., <i>Relationship between physician-based assessment of disease activity, quality of life, and costs of ulcerative colitis in Poland</i> , Gastroenterology Review 2018; 13(1)
Lohan 2019	Lohan C, Diamantopoulos A, LeReun C. i in., <i>Tofacitinib for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review, network meta-analysis and economic evaluation</i> BMJ Open Gastroenterology 2019
Mahadevan 2002	Mahadevan U., Loftus E.V. <i>Azathioprine or 6-Mercaptopurine Before Colectomy for Ulcerative Colitis Is Not Associated With Increased Postoperative Complications</i> , inflammatory Bowel Diseases 2002 8(5):311–316

Publikacja/Źródło danych	Referencje
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2013, https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781 (data dostępu 05.05.2020 r.)
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Program lekowy WZJG	Program lekowy „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” regulowany załącznikiem B.55 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r.
Projekt programu lekowego WZJG	Projekt zmienionego programu lekowego B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” został dołączony jako osobny załącznik do wniosku
Punekar 2010	Punekar Y.S., Hawkins N., <i>Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis</i> . European Journal of Health Economics 2010; 11:67-76
Raport NICE INF	https://www.nice.org.uk/guidance/ta329/resources/infliximab-adalimumab-and-golimumab-for-treating-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis-after-the-failure-of-conventional-therapy-pdf-82602495307717 (data dostępu 30.04.2020 r.)
Raport NICE WED	https://www.nice.org.uk/guidance/ta342/resources/vedolizumab-for-treating-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis-pdf-82602604482757 (data dostępu 30.04.2020 r.)
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Rutgeerts 2005	Rutgeerts P., Sandborn W., Feagan B. i in., <i>Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative</i> , N Engl J Med. 2005 Dec 8;353(23):2462-76
Sands 2019	Sands B.E., Sandborn W.J., Panaccione R. i in., <i>Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis</i> , N Engl J Med. 2019, 381(13): 1201-1214
Sprawozdania NFZ za 2019 r.	Załącznik IV.3.2. do Uchwały Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.
Swinburn 2012	Swinburn P., Elwick H. i in. <i>The impact of surgery on health related quality of life in ulcerative colitis</i> . Gut 2012; 61:A237
Tsai 2008	Tsai H.H., Punekar Y.S., Morris J., Fortun P. <i>A model of the long-term cost effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for moderate-to-severe ulcerative colitis</i> . Aliment Pharmacol Ther 2008; 28, 1230–1239

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Vaizey 2014	Vaizey C.J., Gibson P.R. i in., <i>Disease status, patient quality of life and healthcare resource use for ulcerative colitis in the UK: an observational study</i> . <i>Frontline Gastroenterology</i> 2014; 5:183-189
Van Assche 2016	Van Assche G., Peyrin-Biroulet L. i in., <i>Burden of disease and patient-reported outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis in the last 12 months – Multicenter European cohort study</i> . <i>Digestive and Liver Disease</i> (2016)
Van der Valk 2015	Van der Valk M.E., Mangan M.J. i in., <i>Comparison of costs and quality of life in ulcerative colitis patients with an ileal pouch-anal anastomosis, ileostomy and anti-TNFα therapy</i> . <i>Journal of Crohn's and Colitis Advance Access published August 7, 2015</i>
Welty 2020	Welty M., Mesana L., Padhiar A., Naessens D. i in., <i>Efficacy of ustekinumab vs. advanced therapies for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis</i> , <i>Curr Med Res Opin.</i> 2020, 36(4): 595-606
Woehl 2008	Woehl A., Hawthorne A., McEwan P., <i>The relation between disease activity, quality of life and health utility in patients with ulcerative colitis</i> . <i>Gut</i> 2008; 57(Suppl1):A153
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r.
Wytoczne AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 23/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyspospecjalistyczne
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 50/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 1 kwietnia 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe