



IGNORANTIA NOCET

Cortiment MMX[®] (budezonid) w leczeniu mikroskopowego zapalenia 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:
Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o. o.

Warszawa, 23.04.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

W dniu 23 kwietnia 2021 r. analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia OT.4230.7.2021.MKS.19 z dnia 8 kwietnia 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 8 grudnia 2020 r.

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

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 Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	13
2. Strategia analityczna.....	13
3. Perspektywa	14
4. Ocena wyników zdrowotnych.....	14
4.1. Skuteczność kliniczna	14
4.2. Profil bezpieczeństwa.....	18
5. Technika analityczna.....	20
6. Modelowanie.....	21
6.1. Struktura modelu.....	21
6.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	23
6.3. Jakość życia w modelu Markowa	27
6.4. Horyzont czasowy w modelu	32
6.5. Dyskontowanie.....	33
7. Analiza kosztów.....	33
7.1. Koszt leków	35
7.1.1. Dawkowanie leków.....	35
7.1.2. Ceny leków	36
7.1.3. Zestawienie kosztów wnioskowanej technologii i komparatora.....	39

7.1.4. Koszty leków stosowanych w przypadku nieskuteczności leczenia/braku odpowiedzi	40
7.2. Koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia	42
7.3. Koszty hospitalizacji	44
8. Założenia i dane wejściowe	45
9. Wyniki analizy	57
9.1. Analiza kosztów-użyteczności	57
9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	59
10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	61
10.1. Analiza wartości skrajnych i analiza scenariuszy	61
11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	72
11.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	73
11.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	74
12. Walidacja modelu	77
12.1. Walidacja wewnętrzna	77
12.2. Walidacja konwergencji	79
12.3. Walidacja zewnętrzna	79
13. Ograniczenia i założenia	82
14. Podsumowanie i wnioski końcowe	84
15. Dyskusja	85
16. Załączniki	88
16.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	88

16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	88
16.1.2. Strategia wyszukiwania	88
16.1.3. Selekcja badań.....	89
16.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	91
16.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	91
16.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	95
16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	95
16.2.2. Strategia wyszukiwania	95
16.2.3. Selekcja badań.....	96
16.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	99
16.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	99
16.3. Uzasadnienie kwalifikacji do obecnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej	100
16.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	101
17. Spis tabel	104
18. Spis rysunków	108
19. Bibliografia.....	109

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5-ASA	ang. <i>5-aminosalicylic acid</i> – aminowe pochodne kwasu salicylowego, np. mesalazyna
ADRReports	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
BP	ang. <i>pain</i> – domena ból w kwestionariuszu oceny jakości życia SF-36
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
BUD	budezonid
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CLAD	ang. <i>censored least absolute deviations</i> – metoda najmniejszych odchyień bezwzględnych z cenzurowaniem
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EUR	euro
GH	ang. <i>general health perception</i> – domena ogólne postrzeganie zdrowia w kwestionariuszu oceny jakości życia SF-36
GIQLI	ang. <i>Gastrointestinal Quality of Life Index</i> – kwestionariusz oceny jakości życia chorych ze schorzeniami przewodu pokarmowego
GLS	ang. <i>generalized least squares</i> - uogólniona metoda najmniejszych kwadratów
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat analysis</i> – analiza zgodnie z zaplanowanym leczeniem
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
KZJG	kolagenowe zapalenie jelita grubego
LZJG	limfocytowe zapalenie jelita grubego
m.c.	masa ciała
MES	mesalazyna

Skrót	Rozwinięcie
MH	ang. <i>mental health</i> – domena zdrowie psychiczne w kwestionariuszu oceny jakości życia SF-36
MMX	ang. multi-matrix system - system wielomacierzowy
MZ	Minister Zdrowia
MZJG	mikroskopowe zapalenie jelita grubego
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NNT	ang. <i>number needed to treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PF	ang. <i>physical functioning</i> – domena zdrowie fizyczne w kwestionariuszu oceny jakości życia SF-36
PGWB	ang. <i>Psychological General Well-Being</i> – kwestionariusz oceny dobrostanu psychologicznego
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PP	Ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
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
RE	ang. <i>role limitations due to emotional problems</i> – domena wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne w kwestionariuszu oceny jakości życia SF-36
RP	ang. <i>role limitations due to physical disability</i> – domena wpływ funkcjonowania fizyczne na życie codzienne w kwestionariuszu oceny jakości życia SF-36
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SF	ang. <i>social functioning</i> – domena funkcjonowanie społeczne dla kwestionariusza SF-36
SF-36	ang. <i>36-item Short-Form</i> – kwestionariusz oceny jakości życia
SF-6D	ang. <i>Short-Form Six-Dimensions</i> – skrócony kwestionariusz oceny jakości życia
SHS	ang. <i>Short Health Scale</i> – kwestionariusza oceny jakości życia związanej ze zdrowiem
UEG	ang. <i>United European Gastroenterology</i> – organizacja Zjednoczona Europejska Gastroenterologia

Skrót	Rozwinięcie
VT	ang. <i>vitality</i> – domena witalność w kwestionariuszu oceny jakości życia SF-36
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji w Uppsali

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce budezonidu (Cortiment MMX[®]) w indukcji remisji u chorych z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego (MZJG), finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią chorzy z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego, w indukcji remisji.

We wskazanej populacji jako terapia pierwszego rzutu, mająca na celu indukcję remisji klinicznej, **zalecany jest budezonid. W większości z analizowanych wytycznych zwracano uwagę na fakt, iż jest to najlepiej poznany i przebadany w badaniach klinicznych wariant leczenia MZJG.** Zastosowanie budezonidu w indukcji remisji rekomendowane jest w zarówno w KZJG (kolagenowe zapalenie jelita grubego), jak i w LZJG (limfocytowe zapalenie jelita grubego). Ponadto w wytycznych UEG opublikowanych w 2020 roku podkreślono, że **stosowanie budezonidu nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych**, ani zwiększonym ryzykiem złamań kości spowodowanych osteoporozą. W przypadku nawrotu choroby po odstawieniu leku, można ponownie zastosować budezonid.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie budezonid porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. mesalazyną. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono również porównanie budezonidu z BSC (ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające).

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

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[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]

W przypadku pozostałych parametrów wpływ na wynik analizy jest nie większy niż 10%.

Wyniki porównań cechują się małą wrażliwością na zmianę stóp dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych.

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Budezonid jest zalecany jako terapia pierwszego rzutu, mająca na celu indukcję remisji klinicznej chorych z mikroskopowym zapaleniem jelita grubego. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Bezpośrednią konsekwencją decyzji refundacyjnej będzie zapewnienie dostępności w Polsce skutecznej praktyki klinicznej leczenia chorych, wskazywanej w wytycznych leczenia mikroskopowego zapalenia jelita grubego, której dostęp do końca kwietnia 2021 roku gwarantowany jest dzięki refundacji budezonidu we wskazaniu *off-label*. Chorzy w przypadku braku refundacji wnioskowanego leku nie będą mieli dostępnej żadnej innej refundowanej opcji leczenia, co może mieć konsekwencje w problemach z kontrolą objawów choroby. W konsekwencji finansowanie leku Cortiment MMX[®] zapewni chorym na mikroskopowe zapalenie jelita grubego dostęp do skutecznego, dostępnego dla wszystkich leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia.

Biorąc pod uwagę udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz brak alternatywnego skutecznego leczenia, finansowanie BUD z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. [REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie BUD u chorych we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do zapewnienia chorym jedynej skutecznej terapii w leczeniu MZJG.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce budezonidu (Cortiment MMX[®]) w indukcji remisji u chorych z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego, finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę.

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

Populacja:

- chorzy na mikroskopowe zapalenie jelita grubego.

Interwencja:

- budezonid (BUD).

Komparator:

- mesalazyna (MES).

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 na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita grubego [*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 porównania bezpośredniego dla BUD względem MES stosowanych w Polsce w leczeniu MZJG. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto:

odsetek chorych z remisją kliniczną, prawdopodobieństwo nawrotu oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

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).

4. Ocena wyników zdrowotnych

4.1. Skuteczność kliniczna

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej*, analiza skuteczności budezonidu względem mesalazyny wykazała znamienne przewagę BUD dla kluczowych efektów zdrowotnych.

Udowodniono, że częstość występowania remisji klinicznej będącej pierwszorzędnym punktem końcowym, definiowanym jako ≤ 3 stolce dziennie w ciągu ostatnich 7 dni oraz remisji klinicznej wg kryteriów Hjortswang'a jest znacząco wyższa u chorych stosujących budezonid, w porównaniu do grupy otrzymującej mesalazynę. W badaniu *Miehlke 2014* wartość OR (ang. *odds ratio*, iloraz szans) wyniosła 5,09 (1,54; 16,79) dla populacji ITT (ang. *intention-to-treat analysis* – analiza zgodnie z zaplanowanym leczeniem) oraz 5,50 (1,34; 22,53) dla populacji *per protocol*. Zatem częstość występowania remisji klinicznej w grupie chorych leczonych budezonidem jest co najmniej 5-krotnie większa niż w grupie otrzymującej mesalazynę. Wykazano istotną statystycznie przewagę budezonidu nad mesalazyną zarówno zgodnie z pierwszorzędnym punktem końcowym, jak i według kryteriów Hjortswang'a.

Wartość parametru NNT (ang. *number needed to treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) dla remisji klinicznej oraz remisji klinicznej wg kryteriów Hjortswang'a wyniosła 3 zarówno w populacji ITT, jak i *per protocol*. Taką wartość uzyskano również w przypadku wystąpienia remisji histologicznej. Oznacza to, że należy poddać 3 chorych leczeniu budezonidem zamiast zastosować leczenie mesalazyną, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek remisji klinicznej w okresie do 8 tygodni. Tak niska wartość NNT świadczy o dużej sile interwencji.

Na podstawie analizy krzywych Kaplana-Meiera, wykazano, że czas do osiągnięcia remisji klinicznej był istotnie statystycznie krótszy wśród chorych stosujących budezonid niż u chorych leczonych mesalazyną. W publikacjach *Miehlke 2014* oraz *Miehlke 2018* mediana czasu do osiągnięcia remisji klinicznej wyniosła odpowiednio 7 i 3 dni wśród chorych leczonych budezonidem oraz 24 i 12 dni wśród chorych leczonych mesalazyną.

Analiza przeprowadzona dla budezonidu w odniesieniu do zmiany w średniej liczbie dni z wodnistym i stałym stolcem względem wartości początkowej, na podstawie badań *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018* wykazała korzystny wpływ badanej interwencji. Na podstawie wyników badania *Miehlke 2014* stwierdzono znaczne zmniejszenie średniej liczby dni w tygodniu z wodnistym stolcem, które obserwowano już w dwóch pierwszych tygodniach leczenia. Zmiana ta wynosiła średnio 5 dni i utrzymywała się do końca etapu zaślepionego (8 tygodni). Ponadto, w grupie stosującej budezonid obserwowano zwiększenie średniej liczby dni w tygodniu ze stałym stolcem, która po 2 tygodniach wzrosła o 2,5, a po 8 tygodniach o 3,2. W grupie chorych stosujących mesalazynę po 2 tygodniach redukcja w średniej liczbie dni z wodnistym stolcem wyniosła 1,6, a wzrost średniej liczby dni ze stałym stolcem wyniósł 0,7. Podobne wyniki zaobserwowano w badaniu *Miehlke 2018*.

W ramach oceny skuteczności budezonidu analizowano również zmianę w liczbie dni z umiarkowanym do ciężkiego bólem brzucha względem wartości początkowych. W badaniu *Miehlke 2014* wykazano, że średnia liczba dni w tygodniu z bólem brzucha w stopniu umiarkowanym do silnego uległa istotnej statystycznie redukcji z 1,8 do 0,8 ($p=0,047$) w grupie chorych stosujących badaną interwencję. Z kolei w przypadku średniej liczby stolców na dzień z silnym bólem brzucha lub skurczami w 8 tygodniu badania względem wartości początkowych w badaniu *Miehlke 2018* odnotowano spadek o 1,0 w grupie stosującej budezonid i o 0,1 w grupie chorych leczonych mesalazyną.

Ocenę skuteczności budezonidu przeprowadzono dodatkowo w oparciu o zmianę wyniku w skali SHS (ang. *Short Health Scale* – kwestionariusza oceny jakości życia związanej ze zdrowiem), czyli skróconego kwestionariusza oceny jakości życia związanej ze zdrowiem, względem wartości początkowych. Na podstawie odpowiedzi stwierdzono, że w grupie chorych leczonych budezonidem osiągnięto poprawę o 42 mm (SD) w obszarze obciążenia chorobą względem wartości początkowych. W przypadku mesalazyny poprawa ta wyniosła 36 mm (SD). Podobne wyniki osiągnięto w pozostałych obszarach SHS (codzienne funkcjonowanie, obawy związane z chorobą, ogólne samopoczucie), w przypadku których większą poprawę wykazano w grupie chorych stosujących BUD.

Uzupełniająca analiza skuteczności

Ocenę długoterminowej skuteczności budezonidu przeprowadzono w oparciu o jednoramienne badanie *Miehlke 2005a*, w którym mediana okresu obserwacji wynosiła 16 miesięcy oraz przedłużenia dwóch badań *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018*, w których chorych z remisją kliniczną w 8. tygodniu badania włączono do etapu kontrolnego, obejmującego 16 tygodni obserwacji bez leczenia. W przypadku wystąpienia nawrotu, chorym podawano BUD w dawce 9 mg przez okres 4 tygodni w celu indukcji remisji.

W badaniu *Miehlke 2005a* nawrót choroby po osiągnięciu remisji w wyniku leczenia budezonidem wystąpił u 60,6% chorych, przy czym trwałą remisję kliniczną przez okres co najmniej 12 miesięcy obserwowano u 36,4% chorych. Z kolei w badaniach *Miehlke 2014* oraz *Miehlke 2018* nawrót choroby w okresie 16 tygodni odnotowano u odpowiednio 35,2% oraz 25,9% chorych. Średni czas do wystąpienia nawrotu klinicznego obserwowany w badaniach *Miehlke 2005a* oraz *Miehlke 2014*, wyniósł odpowiednio 70 dni i 56 dni. Zgodnie z badaniem *Miehlke 2005a* stwierdzono, że 88% nawrotów występuje w okresie 3 miesięcy po zakończeniu leczenia. Typowymi objawami raportowanymi podczas nawrotu były zmiana częstości występowania stolca oraz występowanie bólu brzucha wraz z biegunką. W badaniu *Miehlke 2005a* średnia liczba stolców na dzień wynosiła 6,7, natomiast w badaniu *Miehlke 2014* zgłaszano średnio 24,4 wodniste/miękkie stolce na tydzień. Dodatkowo w badaniu *Miehlke 2005a* występowanie bólu brzucha wraz z biegunką obserwowano u 25% chorych z nawrotem choroby.

Skuteczność budezonidu w leczeniu nawrotu choroby określono w badaniu *Miehlke 2005a* jako odsetek chorych, którzy osiągnęli remisję po leczeniu budezonidem, natomiast w badaniach *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018* był to odsetek chorych z populacji ITT, którzy osiągnęli całkowitą remisję wg kryteriów Hjortswang'a. Remisję kliniczną w badaniu *Miehlke 2005a*

osiągnięto u wszystkich chorych leczonych BUD, z kolei w badaniach *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018* remisję osiągnięto u odpowiednio 73,7% i 88,2% chorych leczonych BUD. Dodatkowo w badaniu *Miehlke 2014* raportowano zmianę w liczbie wodnistych stolców w tygodniu. Po 4 tygodniach leczenia BUD wartość zmniejszyła się do 0,9. Dla porównania wartość początkowa podczas nawrotu MZJG wynosiła średnio 24,4.

Ocenę skuteczności budezonidu na podstawie badań rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzono w oparciu o dwa retrospektywne badania rejestrowe *Loreau 2019* i *Gentile 2013*. W badaniu *Loreau 2019* remisję kliniczną, definiowaną jako < 3 stolce na dzień, osiągnęło 94,6% chorych stosujących budezonid. Ponadto, stwierdzono wystąpienie steroidozależności i steroidooporności u odpowiednio 21,6% i 5,4% chorych stosujących budezonid. Mediana długości pierwszej terapii BUD wynosiła 92 dni (zakres: 70-168). Z kolei w badaniu *Gentile 2013* stwierdzono wystąpienie całkowitej odpowiedzi oraz częściowej odpowiedzi u odpowiednio 82,5% i 14% chorych otrzymujących terapię BUD.

Na podstawie badania *Loreau 2019* stwierdzono, że nawrót MZJG po leczeniu budezonidem w długim okresie obserwacji z medianą wynoszącą 9,5¹ roku (IQR (ang. *interquartile range* – rozstęp ćwiartkowy): 7,69-10,6), stwierdzono u 29,7% chorych. Z kolei na podstawie badania *Gentile 2013* z 4-letnim okresem obserwacji (zakres: 0,2-14 lat) mediana czasu do wystąpienia nawrotu klinicznego po zakończeniu leczenia budezonidem wyniosła 63,5 dni – w badaniu komparatorem dla budezonidu był prednizon, dla którego mediana wyniosła 21 dni, różnica była istotna statystycznie na korzyść BUD (p=0,02).

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatora wykorzystano następujące punkty końcowe:

- remisja kliniczna;
- nawrót choroby,

zaprezentowane w następujących badaniach klinicznych: *Miehlke 2014*, *Miehlke 2018* oraz *Miehlke 2008*.

Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 8.

¹ W publikacji pojawiają się dwie wartości określone jako długość okresu obserwacji: 9,5 roku oraz 9,6 roku. W niniejszej analizie uwzględniono wartość 9,5 roku.

4.2. Profil bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu BUD w porównaniu z komparatorem jest porównywalna.

Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania budezonidu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Ocenę bezpieczeństwa budezonidu w porównaniu z mesalazyną przeprowadzono względem punktów końcowych obejmujących wystąpienie zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, na podstawie dwóch randomizowanych badań *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018*.

Zdarzenia niepożądane, które raportowano w przypadku chorych leczonych BUD wystąpiły u 46,7% w badaniu *Miehlke 2014* oraz u 47,4% w badaniu *Miehlke 2018*. Natomiast wśród chorych otrzymujących MES wystąpienie zdarzeń niepożądanych odnotowano u 68% oraz u 68,4% odpowiednio w badaniu *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018*. Liczba zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z badanym lekiem w badaniu *Miehlke 2018* w obu grupach wyniosła 15,8%. W badaniu *Miehlke 2014* w grupie chorych stosujących MES wystąpiło 5 zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z badanym lekiem, natomiast w grupie chorych stosujących BUD żadne ze zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane za związane z badanym lekiem.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w obu ramionach w badaniu *Miehlke 2014* należały ból głowy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła oraz dyspepsja, natomiast w badaniu *Miehlke 2018* były to zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia układu nerwowego oraz zaburzenia żołądka i jelit. Wszystkie inne zdarzenia niepożądane wystąpiły u nie więcej niż 5 chorych w obu ramionach.

Ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniu *Miehlke 2018* wystąpiły z taką samą częstością (10,5%). W badaniu *Miehlke 2014* w grupie chorych leczonych budezonidem nie stwierdzono ciężkich zdarzeń niepożądanych, a w grupie otrzymującej mesalazynę, ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 3 chorych.

Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa budezonidu i mesalazyny przedstawiono na podstawie retrospektywnego badania rejestrowego *Loreau 2019* dla którego mediana czasu obserwacji

wyniosła 9,5 roku. W grupie chorych stosujących budezonid nie odnotowano działań niepożądanych. Natomiast 5 (16,1%) chorych stosujących mesalazynę musiało przerwać terapię ze względu na wystąpienie działań niepożądanych, wśród których wymieniono: ostre zapalenie trzustki, uszkodzenie wątroby, toksyczność hematologiczną, reakcję alergiczną i nietolerancję ze strony układu pokarmowego. W przypadku długoterminowej analizy bezpieczeństwa BUD w badaniu *Miehlke 2005a* (mediana okresu obserwacji 16 miesięcy) odnotowano 1 zgon w wyniku zatorowości płucnej u chorego będącego w remisji 4 miesiące po zakończeniu leczenia BUD. Nie stwierdzono związku przyczynowego zgonu z leczeniem LZJG. W badaniu *Miehlke 2018* (mediana okresu obserwacji 16 tygodni) zaobserwowano natomiast wystąpienie 5 zdarzeń niepożądanych, przy czym żadne nie zostało określone jako ciężkie.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla budezonidu wykorzystano dane pochodzące z *ChPL Cortiment MMX[®]* oraz baz danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków *ADRReports* i *WHO UMC* (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

W *Charakterystyce Produktu Leczniczego Cortiment MMX[®]* wskazano, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych były bezsenność, ból głowy, nudności, ból w nadbrzuszu, rozdęcie brzucha, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, niestrawność, trądzik, ból mięśni, zmęczenie oraz zmniejszone stężenie kortyzolu we krwi. Występowanie w/w działań niepożądanych zgłaszano w odniesieniu do grupy terapeutycznej stosującej Cortiment MMX[®] i określono jako częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Dodatkowo należy zaznaczyć, że większość działań niepożądanych wymienionych w ChPL można również oczekiwać w przypadku innych terapii z użyciem glikokortykosteroidów, dlatego możliwe jest wystąpienie działań niepożądanych typowych dla glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym (np. wygląd twarzy jak w zespole Cushinga i opóźnienie wzrostu).

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń raportowanych w bazie WHO UMC należały zdarzenia z kategorii zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (7 759), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (6 621), zaburzeń z kategorii urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (5 053), zaburzeń żołądka i jelit (4 051) oraz zaburzeń układu nerwowego (3 646). Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC pokrywa się z oceną bezpieczeństwa wg *ADRReports*. Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z

kategorię zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (2 583), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (2 466), zaburzenia z kategorii urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (1 783) oraz zaburzeń żołądka i jelit (1 600).

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* nie wykazała istotnych statystycznie różnic dla ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy badaną technologią a komparatorem. Na tej podstawie założono, że BUD i MES mają w analizowanym wskazaniu porównywalny profil bezpieczeństwa.

5. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) 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*.

Ze względu na brak bezpośredniego modelowania różnic w przeżyciu pomiędzy porównywanymi interwencjami nie przeprowadzono analizy **kosztów-efektywności** (CEA) z uwzględnieniem lat życia (LYG) jako wyniku zdrowotnego.

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 prognozy opłacalności wynosi w Polsce obecnie **155 514 PLN**.

6. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania BUD vs MES w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano model Markowa *de novo*.

6.1. 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 jednorocznym horyzoncie czasowym. Uwzględnienie krótkiego horyzontu czasowego związane było z analizą problemu zdrowotnego (indukcja remisji u chorych z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego), odnalezionymi badaniami długookresowymi dotyczącymi skuteczności BUD (badania rzeczywistej praktyki klinicznej) oraz odnalezioną analizą ekonomiczną dla BUD w MZJ. Na podstawie badania *Loreau 2019* stwierdzono, że w długim okresie obserwacji (mediana okresu obserwacji 9,5 lat) nawrót MZJG po leczeniu budezonidem wystąpił jedynie u 29,7% chorych. Dodatkowo biorąc pod uwagę ocenę długoterminowej skuteczności BUD na podstawie badań przedłużonych: *Miehlke 2014*, *Miehlke 2018*, *Miehlke 2005a* oraz *Miehlke 2008* większość nawrotów występuje w okresie 2 do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia. Warto zaznaczyć, iż w badaniu *Miehlke 2005a* zaobserwowano trwałą remisję kliniczną bez konieczności zastosowania ponownego leczenia przez okres co najmniej 12 miesięcy aż u 36,4% chorych leczonych wcześniej BUD. W związku z powyższym modelowanie w długim horyzoncie (dożywotnim) przy dostępności badań randomizowanych dla okresu 8 tygodni (faza zaślepienia) nie byłoby uzasadnione. Uwzględnienie w analizie podstawowej horyzontu jednorocznego przemawia zatem za wysoką wiarygodnością przyjętego czasu modelowania. W analizie wrażliwości przetestowano również uwzględnienie dwuletniego horyzontu czasowego.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

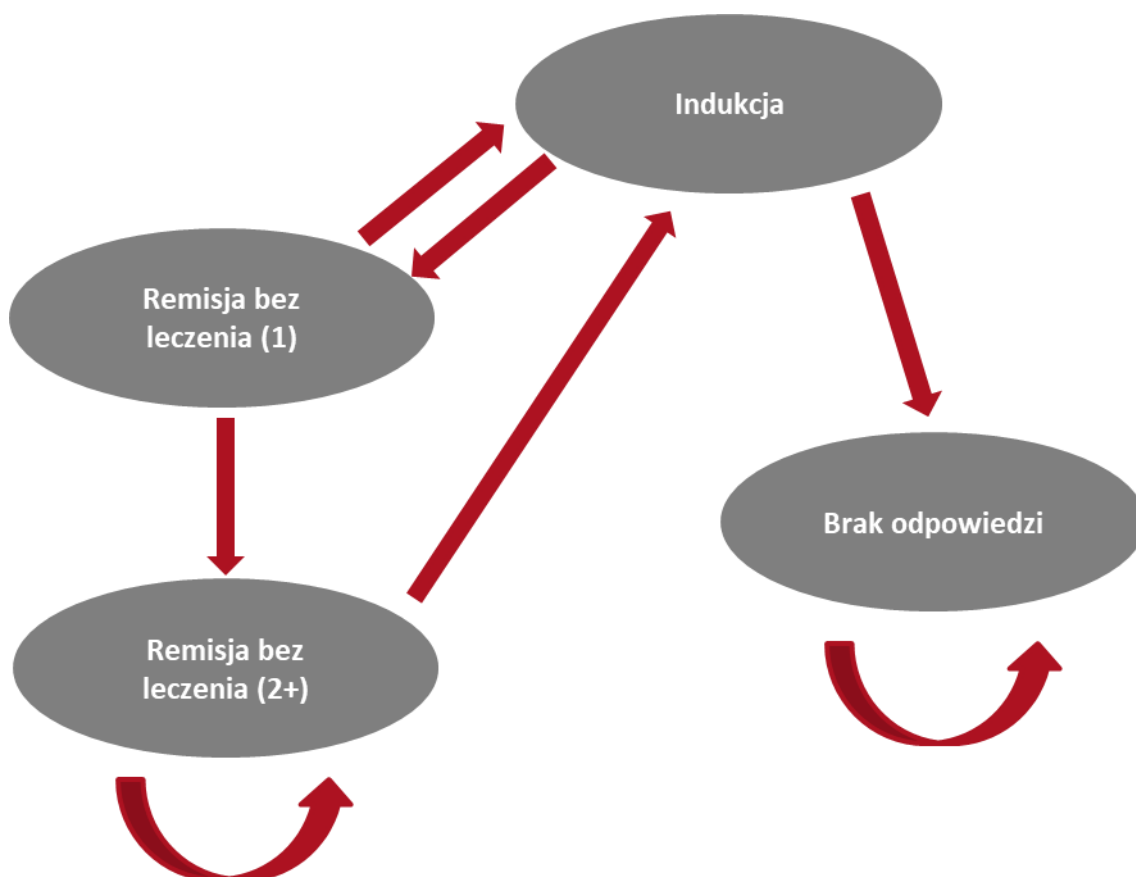
W modelu uwzględniono następujące stany:

1. Indukcja,
2. Remisja bez leczenia (1),
3. Remisja bez leczenia (2+),
4. Brak odpowiedzi,
5. Zgon (ZGON).

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach 8 - tygodniowych (co odpowiada długości indukcji leczenia) w horyzoncie jednorocznym. W związku z tym, iż przyjęto czas indukcji równy 8 tygodni (chory oceniany jest po 8 tygodniach leczenia) oraz przyjęto cykle 8 tygodniowe, w modelu nie zastosowano korekty połowy cyklu.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu, jest stan Indukcja. W stanie Indukcja chory przebywa przez jeden cykl leczenia i przechodzi następnie do stanu

Remisja bez leczenia (1) lub może przejść do stanu Brak odpowiedzi lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu ZGON). W stanie Indukcji chory otrzymuje leczenie w postaci budezonidu/mesalazyny, jest monitorowany i może być hospitalizowany.

Stan Remisja bez leczenia (1) jest stanem przejściowym. Stan przejściowy to taki stan, do którego chory może trafić, ale nie musi. Chory może trafić do stanu Remisja bez leczenia (1) ze stanu Indukcja. W stanie Remisja bez leczenia (1) chory nie otrzymuje leczenia w postaci budezonidu/mesalazyny a jedynie jest monitorowany. Ze stanu Remisja bez leczenia (1) chory może trafić do stanu Remisja bez leczenia (2+) lub mieć nawrót i trafić do stanu Indukcja.

Stan Remisja bez leczenia (2+) jest stanem przejściowym. Chory może trafić do tego stanu ze stanu Remisja bez leczenia (1). W stanie Remisja bez leczenia (2+) chory nie otrzymuje leczenia w postaci budezonidu/mesalazyny a jedynie jest monitorowany. Chory może pozostać w tym stanie lub mieć nawrót i przejść do stanu Indukcja.

Stan Brak odpowiedzi jest stanem przejściowym. Chory może trafić do niego ze stanu Indukcja. W stanie Brak odpowiedzi chory otrzymuje leczenia stosowane w przypadku nieskuteczności/braku odpowiedzi na BUD/MES, jest monitorowany oraz hospitalizowany.

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.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 0.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

6.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu były modelowane na podstawie najaktualniejszych badań klinicznych. Prawdopodobieństwo remisji indukcyjnej określono na podstawie badania *Miehlke 2014* dla porównania BUD vs MES. We wspomnianym badaniu pierwszym punktem końcowym był odsetek chorych z remisją kliniczną w 8. tygodniu badania, definiowaną jako ≤ 3 stolce dziennie w ciągu ostatnich 7 dni. Analizę skuteczności

przeprowadzono dla wszystkich zrandomizowanych chorych (populacja ITT), dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości dla populacji zgodnej z protokołem badania (PP, ang. *per-protocol*), zdefiniowanej jako wszyscy chorzy, którzy nie naruszyli protokołu badania. W analizie podstawowej *Analizy ekonomicznej* uwzględniono dane dla populacji ITT (odsetek chorych z remisją w ramieniu BUD: 80%, w ramieniu MES: 44%), natomiast w analizie wrażliwości przetestowano wartości dla populacji PP (odsetek chorych z remisją w ramieniu BUD: 84,6%, w ramieniu MES: 50,0%).

Prawdopodobieństwa nawrotu choroby po osiągnięciu remisji w wyniku leczenia budezonidem analizowano na podstawie następujących badań: *Miehlke 2005a*, przedłużenia dwóch badań *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018* oraz badania *Miehlke 2008*. W jednoramiennym badaniu *Miehlke 2005a* mediana okresu obserwacji wynosiła 16 miesięcy. Przedłużenia dwóch badań *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018*, w których chorych z remisją kliniczną w 8. tygodniu badania włączono do etapu kontrolnego, obejmowały 16 tygodni obserwacji bez leczenia. W przypadku wystąpienia nawrotu, chorym podawano BUD w dawce 9 mg przez okres 4 tygodni w celu indukcji remisji. Badanie kliniczne *Miehlke 2008*, które ukierunkowane jest na wyniki długookresowej terapii budezonidem w celu utrzymania remisji klinicznej obejmowało okres 6-miesięcznej fazy podtrzymującej, po indukcji remisji klinicznej - 6 tygodniach leczenia budezonidem. Komparatorem w fazie po 6 tygodniach indukcji było PLC. Warto podkreślić, iż w badaniu tym faza indukcji trwała 6 tygodni, a nie 8 tygodni jak w powyżej wskazanych badaniach.

W badaniu *Miehlke 2005a* nawrót choroby po osiągnięciu remisji w wyniku leczenia BUD wystąpił u 60,6% chorych w ciągu 16 miesięcy. W badaniach *Miehlke 2014* oraz *Miehlke 2018* nawrót choroby w okresie 16 tygodni raportowano u odpowiednio 35,2% (łącznie dla chorych stosujących wcześniej BUD, MES oraz PLC) oraz 25,9% chorych (nawrót wystąpił u 2 (16,7%) z 12 chorych stosujących BUD w podwójnie zaślepionym etapie badania, 3 (37,5%) z 8 chorych stosujących MES oraz 2 (28,6%) z 7 chorych stosujących PLC). W badaniu *Miehlke 2008*, w ramieniu, w którym przyjmowano PLC po okresie 6 tygodniowej indukcji na BUD, odsetek chorych z nawrotem w okresie pierwszych dwóch miesięcy po zakończeniu indukcji wyniósł 61%, natomiast w okresie 6 miesięcy 65%. Wyższy odsetek nawrotów w badaniu *Miehlke 2008*, w porównaniu z innymi analizowanymi badaniami klinicznymi (przedłużenie dwóch badań *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018*) być może jest związany z krótszym okresem indukcji, który wynosił 6 tygodni. W badaniu *Miehlke 2005a* zaobserwowano, że średni czas do wystąpienia nawrotu wynosi 70 dni po zakończeniu leczenia. W związku z tym większość

nawrotów (88%) występuje w okresie 3 miesięcy po zakończeniu leczenia. W badaniu *Miehlke 2014* czas do wystąpienia nawrotu wyniósł średnio 58 dni.

Biorąc pod uwagę wskazane powyżej dane można zaobserwować, iż większość nawrotów choroby występuje w okresie 2-3 miesięcy po zakończeniu leczenia. W związku z powyższym określono prawdopodobieństwo nawrotu w pierwszym cyklu (8 tygodni) po zakończeniu leczenia (indukcji) oraz prawdopodobieństwo nawrotu w kolejnych cyklach. W analizie podstawowej przyjęto najbardziej konserwatywne podejście i odsetek nawrotów w pierwszym cyklu po zakończeniu leczenia oraz w kolejnych cyklach określono na podstawie badania *Miehlke 2008* (61% chorych w pierwszym cyklu oraz 4% chorych w kolejnych cyklach, w obu ramionach przyjęto te same wartości). Dane z tego badania uwzględnione były również w odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego analizie ekonomicznej dla porównania BUD z PLC [Kolek 2018]. W analizie wrażliwości przetestowano dane na podstawie przedłużenia dwóch badań *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018*. W związku z tym, iż prawdopodobieństwo nawrotu zaprezentowane w tych badaniach dotyczyło okresu 16 tygodni bez leczenia, przeliczono wskazane prawdopodobieństwa na prawdopodobieństwa nawrotu w cyklu uwzględnionym w modelu (8 tygodni).

Przy uwzględnieniu poniższego wzoru:

$$P(t) = 1 - (1 - P(T))^{\frac{1}{n}},$$

gdzie $P(t)$ oznacza prawdopodobieństwo w cyklu, $P(T)$ to prawdopodobieństwo w danym okresie, natomiast n to liczba cykli w danym okresie, prawdopodobieństwa roczne przeliczono na prawdopodobieństwa przejść w cyklu uwzględnionym w modelu.

W tabeli poniżej zestawiono uwzględnione dane.

Tabela 1.
Prawdopodobieństwa przejść uwzględnione w modelu i ich warianty w przypadku prawdopodobieństwa nawrotu

Parametr	Wartość uwzględniona w analizie podstawowej	Wariant analizy wrażliwości (AW 1)	Wariant analizy wrażliwości (AW 2)	Źródło
BUD				

Parametr	Wartość uwzględniona w analizie podstawowej	Wariant analizy wrażliwości (AW 1)	Wariant analizy wrażliwości (AW 2)	Źródło
Prawdopodobieństwo uzyskania remisji po 8 tygodniach indukcji BUD	80,00%	80,00%	80,00%	<i>Miehlke 2014</i>
Prawdopodobieństwo nawrotu w pierwszym cyklu remisji bez leczenia	61,00%	19,49%	8,71%	<i>Miehlke 2008, Miehlke 2014, Miehlke 2018</i>
Prawdopodobieństwo nawrotu w kolejnych cyklach remisji bez leczenia	4,35%	4,35%	4,35%	<i>Miehlke 2008</i>
MES				
Prawdopodobieństwo uzyskania remisji po 8 tygodniach indukcji MES	44,00%	44,00%	44,00%	<i>Miehlke 2014</i>
Prawdopodobieństwo nawrotu w pierwszym cyklu remisji bez leczenia	61,00%	19,49%	20,94%	<i>Miehlke 2008, Miehlke 2014, Miehlke 2018</i>
Prawdopodobieństwo nawrotu w kolejnych cyklach remisji bez leczenia	4,35%	4,35%	4,35%	<i>Miehlke 2008</i>

W tabelach poniżej przedstawiono uwzględnione w analizie prawdopodobieństwa przejść między stanami uwzględnionymi w modelu. Z każdego ze stanu chory może przejść do stanu zgon. Prawdopodobieństwo zgonu określono na podstawie tablic trwania życia [Tablice trwania życia 2019].

Tabela 2.
Macierz prawdopodobieństw przejść w ramieniu BUD

BUD	Indukcja	Remisja bez leczenia (1)	Remisja bez leczenia (2+)	Brak odpowiedzi
Indukcja	0,00	0,80	0,00	0,20
Remisja bez leczenia (1)	0,61	0,00	0,39	0,00
Remisja bez leczenia (2+)	0,04	0,00	0,96	0,00

BUD	Indukcja	Remisja bez leczenia (1)	Remisja bez leczenia (2+)	Brak odpowiedzi
Brak odpowiedzi	0,00	0,00	0,00	1,00

Tabela 3.
Macierz prawdopodobieństw przejść w ramieniu MES

MES	Indukcja	Remisja bez leczenia (1)	Remisja bez leczenia (2+)	Brak odpowiedzi
Indukcja	0,00	0,44	0,00	0,56
Remisja bez leczenia (1)	0,61	0,00	0,39	0,00
Remisja bez leczenia (2+)	0,04	0,00	0,96	0,00
Brak odpowiedzi	0,00	0,00	0,00	1,00

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono również porównanie BUD vs BSC. Dla dodatkowego komparatora jakim jest BSC przeprowadzono analogiczne modelowanie jak dla BUD i MES. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji po 8 tygodniach leczenia BSC przyjęto na podstawie przeglądu systematycznego *Sebastian 2019* zaprezentowanego w ramach *Analizy klinicznej* i wynosiło ono 38,28%. W pierwszym cyklu modelowania – indukcji, w trakcie której chory otrzymuje leczenie technologią wnioskowaną lub komparatorem, w przypadku BSC nie uwzględniono stosowania leków. Przyjmuje się więc indukcję dla BSC, jako czas, w którym objawy mogą ustąpić samoistnie. W tym stanie oprócz leków, chory jest także monitorowany i może być hospitalizowany. Po ocenie odpowiedzi chorzy przechodzą do odpowiednich stanów jak opisano to powyżej w przypadku modelowania dla BUD i MES.

6.3. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 6.1. 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 appraisal*) 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 brano w pierwszej kolejności pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D. W wykonanym przeglądzie do jakości życia nie odnaleziono jednak badań przeprowadzonych tym kwestionariuszem. Rozważono więc badania, na podstawie których możliwe będzie przeprowadzenie mapowania do skali EQ-5D z wykorzystaniem innego kwestionariusza. Dodatkowo uwzględniono także badanie, na podstawie którego możliwe było mapowanie do wartości SF-6D. Biorąc po uwagę wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego uwzględniono więc publikacje: *Hjortswang 2011* oraz *Madish 2005*. Szczegółowy opis metodyki tych badań przedstawiono w podrozdziale 16.1.5.

W badaniu *Hjortswang 2011* opisano pomiary jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36 (ang. *36-item Short-Form*). W celu zmapowania tych wartości wykorzystano dwa algorytmy przedstawione w publikacji *Ara i Brazier 2008* oraz *Rowen 2009*.

W *Ara i Brazier 2008* opisano konstrukcję modeli regresji liniowej wykorzystujących metodę najmniejszych kwadratów do mapowania wartości z kwestionariuszy SF-36 do skali EQ-5D. W celu stworzenia najbardziej precyzyjnych modeli, wykorzystano dane 6 350 pacjentów z 12 badań klinicznych. Część z chorych (340 osób) uwzględnionych w badaniu zdiagnozowano z chorobą układu pokarmowego, a konkretne zespołem jelita drażliwego. Ogólny model wykorzystany w publikacji zaprezentowano poniżej:

$$EQ = \alpha + \beta_1 * x_i + \beta_2 * d_i + \beta_3 * r_i + \varepsilon$$

Gdzie:

α – stała;

EQ – wartość oszacowania w skali $EQ-5D$;

i – wartość dla respondenta;

x – wektor efektu (domen) w skali SF-36;

r – wektor kwadratu efektów (domen) w skali SF-36;

d – wektor zmiennych demograficznych (wiek oraz płeć);

ε – błąd regresji.

Do oszacowania wartości w skali EQ-5D wykorzystano równanie uwzględniające współczynniki na podstawie publikacji *Ara i Brazier 2008* (najlepiej zdaniem autorów dopasowanego modelu) oraz wyniki pomiaru użyteczności na podstawie publikacji *Hjortswang 2011*. Poniżej przedstawiono ostateczne równanie wykorzystane do szacowania użyteczności:

$$EQ - 5D = 0,03256 + 0,0037 * PF + 0,0011 * SF + 0,00024 * RP + 0,00024 * RE + 0,00256 * MH - 0,00063 * VT + 0,00286 * BP + 0,00052 * GH$$

Gdzie:

EQ-5D – wartość użyteczności w skali EQ-5D;

PF – wartość pomiaru jakości życia dla domeny zdrowie fizyczne (ang. *physical functioning*);

SF – wartość pomiaru jakości życia dla domeny funkcjonowania społeczne (ang. *social functioning*);

RP – wartość pomiaru jakości życia dla domeny wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (ang. *role limitations due to physical disability*);

RE - wartość pomiaru jakości życia dla domeny wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne (ang. *role limitations due to emotional problems*);

MH - wartość pomiaru jakości życia dla domeny zdrowie psychiczne (ang. *mental health*);

VT - wartość pomiaru jakości życia dla domeny witalność (ang. *vitality*);

BP - wartość pomiaru jakości życia dla domeny ból (ang. *pain*);

GH - wartość pomiaru jakości życia dla domeny ogólne postrzeganie zdrowia (ang. *general health perception*).

W publikacji *Rowen 2009* opisano zbiór modeli służących do mapowania wartości użyteczności przedstawionych w skali SF-36 na EQ-5D. W celu oszacowania współczynników zaproponowanych modeli wykorzystano dane zebrane dla grupy 33 248 chorych. Dane te,

dotyczyły oceny jakości życia w trakcie hospitalizacji bądź wizyt ambulatoryjnych, w różnych schorzeniach (autorzy nie wskazują konkretnie jakich). W publikacji szacowano współczynniki dla modeli uwzględniających różną metodykę – CLAD (ang. *censored least absolute deviations*, metoda najmniejszych odchyłeń bezwzględnych z cenzurowaniem), Tobit, model efektów losowych GLS (ang. *generalized least squares*, uogólniona metoda najmniejszych kwadratów). Poniżej przedstawiono ogólny wzór modelowania wykorzystany w publikacji:

$$y_i = \alpha + \beta * x_{ij} + \theta * r_{ij} + \delta * z_{ij} + \varepsilon_{ij}$$

Gdzie:

α – stała;

i – wartość dla kolejnych respondentów;

j – wartość dla kolejnych 8 domen;

y – wynik w skali EQ-5D;

x – wektor domen w skali SF-36;

r – wektor kwadratu domen w skali SF-36;

z – wektor interakcji pomiędzy domenami;

ε_{ij} – błąd predykcji.

Na jego podstawie oszacowano współczynniki (przedstawione w publikacji *Rowen 2009*²), które następnie wykorzystano do oszacowania wartości EQ-5D z wykorzystaniem publikacji dotyczących jakości życia odnalezionych w przeglądzie przeprowadzonym do niniejszej analizy, a konkretnie zawartych w nich wartości pomiarów dla wyróżnionych domen SF-36.

Zmapowane z publikacji *Hjortswang 2011* wartości użyteczności z wykorzystaniem dwóch algorytmów uwzględniono w analizie podstawowej (na podstawie *Ara i Brazier 2008*) oraz analizie wrażliwości (na podstawie *Rowen 2009*) i przedstawiono w poniższej tabeli.

² Ze względu na obszerność analizowanych danych, wartości współczynników oraz oszacowane na ich podstawie wartości ujęto jedynie w kalkulatorze będącym integralną częścią niniejszego raportu.

Tabela 4.
Jakość życia uwzględniona w niniejszym modelowaniu, oszacowana na podstawie publikacji Hjortswang 2011

Stan zdrowia	Analiza podstawowa – algorytm Ara i Brazier 2008	Analiza wrażliwości – algorytm Rowen 2009
Remisja	0,75	0,82
Aktywna choroba (stan Indukcja lub Brak odpowiedzi)	0,68	0,73

Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono mapowanie wartości przedstawionych w publikacji Madish 2005 na podstawie pomiarów w skali GIQLI (ang. *Gastrointestinal Quality of Life Index*) na wartości SF-6D (ang. *Short-Form Six-Dimensions*, skrócony kwestionariusz oceny jakości życia) z wykorzystaniem algorytmu przedstawionego w publikacji Lee 2013. Poniżej przedstawiono opisywany algorytm.

$$SF - 6D = 0,2159 + 0,0019 * skala\ objawów + 0,0035 * funkcyjne\ fizyczne + 0,0083 * funkcyjne\ emocjonalne + 0,0146 * funkcyjne\ społeczne + 0,0823 * odsetek\ mężczyzn$$

W celu otrzymania użyteczności, które mogą zostać wykorzystane w odniesieniu do stanów w modelu, uwzględniono wartości dla budezonidu z początku oraz zakończenia terapii. Jako odsetek mężczyzn wykorzystano wartość 19% na podstawie tego samego badania klinicznego, które posłużyło do określenia jakości życia. Wspomniany odsetek został oszacowany na podstawie danych przedstawionych w publikacji Miehlke 2002, dla ramienia budezonidu. Wybór wartości jedynie dla tego ramienia podyktowany był istotną statystycznie zmianą pomiędzy wartościami zaobserwowanymi w badaniu Madish 2005, większą liczebnością uwzględnionej grupy oraz opisane dla tych chorych zmiany w nasileniu objawów. Biorąc pod uwagę rozważane kryteria remisji przyporządkowano oszacowane wartości z początku i końca terapii, do stanów w modelu określających aktywną chorobę (indukcja lub brak odpowiedzi) oraz remisję.

Tabela 5.
Jakość życia uwzględniona w niniejszym modelowaniu, oszacowana na podstawie publikacji Madish 2005

Stan zdrowia	Analiza wrażliwości – algorytm Lee 2013
Remisja	0,80
Aktywna choroba (Stan Indukcja lub Brak odpowiedzi)	0,70

Dla wszystkich uwzględnionych zestawów użyteczności dodatkowo przyjęto zerową jakość życia chorych dla stanu Zgon.

W analizie podstawowej niniejszego modelowania wykorzystano wartości mapowane z wykorzystaniem algorytmu *Ara i Brazier 2008* na podstawie publikacji *Hjorstwang 2011*. Natomiast w analizie wrażliwości uwzględniono także dwa scenariusze: wykorzystanie algorytmu *Rowen 2009* do oszacowania użyteczności na podstawie publikacji *Hjorstwang 2011* oraz wykorzystanie algorytmu *Lee 2013* na podstawie publikacji *Madish 2005*. Wybór badania do mapowania uwzględnionego w analizie podstawowej jest uzasadniony znacznie większą liczebnością przebadanej pod względem jakości życia grupy chorych, jak również szerszym wykorzystaniem kwestionariuszy SF-36 do mapowania wartości do skali EQ-5D. Dodatkowo, przy wyborze algorytmu *Ara i Brazier 2008*, wzięto pod uwagę zbiór danych wykorzystanych do stworzenia modeli mapowania (część chorych z dolegliwościami ze strony układu pokarmowego). Ponadto, różnica w wartościach pomiędzy użytecznościami dla stanów remisji oraz aktywnej choroby oszacowana z wykorzystaniem publikacji *Ara i Brazier 2008* jest mniejsza, niż oszacowana na podstawie modelowania opisywanego w publikacji *Rowen 2009*. Wybór wspomnianego algorytmu do analizy podstawowej jest więc założeniem konserwatywnym. Publikację *Madish 2005* uwzględniono jedynie w analizie wrażliwości ze względu na niską liczebność próby oraz brak algorytmu mapowania do preferowanych wartości EQ-5D.

Wartości użyteczności oraz uzasadnienie ich wyboru do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 8.

6.4. Horyzont czasowy w modelu

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

Mikroskopowe zapalenie jelita grubego, w przeciwieństwie do innych nieswoistych chorób zapalnych jelit, nie jest związane ze zwiększoną śmiertelnością lub długoterminowymi niekorzystnymi skutkami, takimi jak rak jelita grubego czy konieczność operacji [Miehlke 2019].

Biorąc pod uwagę ocenę długoterminowej skuteczności BUD na podstawie badań przedłużonych: *Miehlke 2014*, *Miehlke 2018*, *Miehlke 2005a* oraz *Miehlke 2008* większość nawrotów występuje w okresie 2 do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia. Warto zaznaczyć, iż w badaniu *Miehlke 2005a* zaobserwowano trwałą remisję kliniczną bez konieczności zastosowania ponownego leczenia przez okres co najmniej 12 miesięcy aż u 36,4% chorych leczonych wcześniej BUD.

Dodatkowo na podstawie badania *Loreau 2019* (badanie rzeczywistej praktyki klinicznej) stwierdzono, że w długim okresie obserwacji (mediana okresu obserwacji 9,5 lat) nawrót MZJG po leczeniu budezonidem wystąpił jedynie u 29,7% chorych.

W związku z powyższym oraz biorąc pod uwagę przyjętą długość horyzontu czasowego w odnalezionej analizie ekonomicznej *Kolek 2018* [*Kolek 2018*]), w analizie podstawowej przyjęto jednoroczny horyzont czasowy analizy.

Wobec powyższego przyjęcie 1-rocznego horyzontu czasowego oraz testowanie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się być uzasadnione.

6.5. Dyskontowanie

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

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

7. Analiza kosztów

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

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

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia);
- koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty hospitalizacji.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty podania i przepisania leku, koszty diagnostyki 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. W poniższej tabeli (Tabela 6.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 6.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem.
Koszty diagnostyki	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości
Koszt podania i przepisania leków	Ze względu na doustną postać wszystkich leków rozważanych w obu ramionach, nie przypisano im oddzielnych kosztów podania. Założono natomiast, że przepisanie leku będzie odbywać się w ramach diagnostyki, której koszt jest również kosztem nieróżniącym

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: charakterystyk produktów leczniczych, przeprowadzonego badania ankietowego [Badanie ankietowe].

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*Dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie

zdrowotnym oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*].

7.1. Koszt leków

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

7.1.1. Dawkowanie leków

BUDEZONID

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Cortiment MMX[®]* określono, że w indukcji remisji u pacjentów z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego budezonid podawany jest w dawce 9 mg na dobę przez okres do 8 tygodni. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*. W analizie podstawowej przyjęto zatem stosowanie BUD w dawce 9 mg na dobę przez okres 8 tygodni (indukcja).

MESALAZYNA

Mesalazyna nie ma zarejestrowanego wnioskowanego wskazania. Niemniej jednak należy podkreślić, iż była ona refundowana do roku 2020 w ramach wskazania pozarejestacyjnego w MZJ. Dawka mesalazyny w okresie indukcji została określona na podstawie dawkowania wskazanego w analizowanym wskazaniu, w badaniach uwzględnionych w ramach *Analizy klinicznej*, w publikacji *Chreptowicz 2016* oraz w przeprowadzonym *Badaniu ankietowym*. W analizie podstawowej uwzględniono dawkę 3 g na dobę, natomiast w analizie wrażliwości przetestowano wartość minimalną i maksymalną wskazaną w ramach *Badania ankietowego* (wartość minimalna 2,4 g oraz wartość maksymalna 4,5 g).

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 7.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej

Substancja	Jednorazowa dawka leku (mg)	Dawkowanie leku w cyklu 8 - tygodniowym (mg)
BUD	9	504
MES	3 000	168 000

STEROIDY SYSTEMOWE (PREDNIZON)

W analizie uwzględniono stosowanie steroidów systemowych: prednizonu w kolejnych liniach leczenia MZJG. [REDACTED]

[REDACTED] Masę ciała chorych równą około 70 kg przyjęto na podstawie badania *Miehlke 2002*.

AZATIOPRYNA

W analizie jako przedstawiciel leków immunosupresyjnych uwzględnionych w kolejnych liniach leczenia MZJG przyjęto stosowanie azatiopryny. [REDACTED]

[REDACTED] Masę ciała chorych równą około 70 kg przyjęto na podstawie badania *Miehlke 2002*.

7.1.2. Ceny leków

BUDEZONID

Zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* obecnie lek Cortiment MMX[®] jest refundowany w leczeniu chorych na mikroskopowe zapalenie jelita grubego do końca kwietnia 2021 roku (zgodnie z okresem decyzji refundacyjnej, która wydana została dla rozważanego wskazania jeszcze jako wskazania pozarejestacyjnego).

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 16.3.



Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 8.).

Tabela 8.
Ceny leków (BUD) uwzględnione w analizie (PLN)

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt leków w przeliczeniu na dobę oraz cykl leczenia (8 tygodni). Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Koszty BUD (PLN)

MESALAZYNA

Komparator nie jest obecnie finansowany w analizowanym wskazaniu zgodnie z *Wykazem leków refundowanych*. Był on jednak refundowany do roku 2020 w analizowanym wskazaniu *off-label*. Ceny prezentacji zaczerpnięte ze strony internetowej Medycyna praktyczna (wybrano ceny prezentacji, które były refundowane we wskazaniu *off-label*) zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 10.).

Tabela 10.
Ceny leków (MES) uwzględnione w analizie (PLN)

Prezentacja	Liczba tabletek	Zawartość opakowania (mg)	Koszt p. wspólna	Koszt p. NFZ
Asamax 250	100,00	25 000,00	48,19	0,00

Prezentacja	Liczba tabletek	Zawartość opakowania (mg)	Koszt p. wspólna	Koszt p. NFZ
Asamax 500	100,00	50 000,00	77,47	0,00
Pentasa	50,00	50 000,00	150,41	0,00
Pentasa	60,00	120 000,00	348,39	0,00
Pentasa	30,00	120 000,00	350,71	0,00
Pentasa	60,00	60 000,00	178,75	0,00
Pentasa	100,00	50 000,00	149,70	0,00
Salofalk	50,00	25 000,00	51,71	0,00

STEROIDY SYSTEMOWE (PREDNIZON)

Steroidy systemowe: prednizon refundowany jest obecnie w *Wykazie leków refundowanych* we wskazaniu pozarejestacyjnym: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL. Przyjęto, iż MZJG zaliczane jest do chorób autoimmunizacyjnych i prednizon będzie refundowany w analizowanym wskazaniu.

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

Tabela 11.
Ceny prezentacji prednizonu uwzględnione w analizie (PLN)

Prezentacje	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Encorton, tabl., 1 mg	0,83	0,90	0,95	1,33	1,18	1,33
Encorton, tabl., 1 mg	7,00	7,56	7,94	8,32	1,18	8,32
Encorton, tabl., 10 mg	15,00	16,20	17,01	20,34	11,84	11,70
Encorton, tabl., 20 mg	20,00	21,60	22,68	27,95	23,68	8,54
Encorton, tabl., 5 mg	20,79	22,45	23,57	29,60	29,60	5,33
Encorton, tabl., 5 mg	9,00	9,72	10,21	12,09	5,92	9,37

AZATIOPRYNA

Leki immunosupresyjne: azatiopryna refundowana jest obecnie w *Wykazie leków refundowanych* we wskazaniu pozarejestacyjnym: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL. Przyjęto, iż MZJG zaliczane jest do chorób autoimmunizacyjnych i azatiopryna będzie refundowana w analizowanym wskazaniu.

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

Tabela 12.
Ceny prezentacji azatiopryny uwzględnione w analizie (PLN)

Prezentacje	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	12,60	13,61	14,29	18,50	16,28	5,42
Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	20,40	22,03	23,13	29,02	27,13	5,09
Imuran, tabl. powł., 50 mg	39,90	43,09	45,24	54,26	54,26	3,56

7.1.3. Zestawienie kosztów wnioskowanej technologii i komparatora

W oparciu o dawkowanie, ceny leków [REDAKTOWANE] wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na opakowanie oraz w cyklu leczenia. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]	
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

*koszt 30 dniowej terapii

7.1.4. Koszty leków stosowanych w przypadku nieskuteczności leczenia/braku odpowiedzi

Opcje terapeutyczne stosowane w przypadku nieskuteczności leczenia/braku odpowiedzi na terapii BUD określono na podstawie *Badania ankietowego*. Dla komparatora uwzględniono analogiczne terapie w takim samym udziale. W analizie wrażliwości przetestowano wariant w którym po nieskuteczności/braku odpowiedzi na MES stosowano inne opcje terapeutyczne różne od MES.

W tabelach poniżej zestawiono uwzględnione opcje terapeutyczne stosowane w przypadku nieskuteczności leczenia/braku odpowiedzi na terapii BUD oraz na terapii komparatorem, ich udział oraz oszacowane koszty. W przypadku leczenia objawowego nie uwzględniono żadnych terapii, natomiast w przypadku leków immunosupresyjnych uwzględniono koszty azatiopryny, której dawkowanie wskazywali eksperci w ramach badania ankietowego.

Tabela 14.
Koszty opcji terapeutycznych stosowanych w przypadku nieskuteczności leczenia/braku odpowiedzi na terapii BUD (PLN)

Tabela 15.
Koszty opcji terapeutycznych stosowanych w przypadku nieskuteczności leczenia/braku odpowiedzi na terapii MES – analiza podstawowa (PLN)

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]		■	■

Tabela 16.
Koszty opcji terapeutycznych stosowanych w przypadku nieskuteczności leczenia/braku odpowiedzi na terapii MES – analiza wrażliwości (PLN)

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]		■	■

Dla komparatora uwzględnionego w ramach analizy wrażliwości – BSC, w przypadku nieskuteczności leczenia/braku odpowiedzi uwzględniono opcje terapeutyczne analogiczne jak po nieskuteczności leczenia/braku odpowiedzi na terapii MES. W tabeli poniżej zaprezentowano uwzględnione koszty.

Tabela 17.
Koszty opcji terapeutycznych stosowanych w przypadku nieskuteczności leczenia/braku odpowiedzi na terapii BSC – w wariacie analizie wrażliwości dla uwzględnienia BSC jako komparatora dla BUD (PLN)

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■

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

7.2. Koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia

W analizie uwzględniono iż konsultacje lekarskie oraz podstawowe badania będą rozliczane w ramach świadczenia *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu*. Koszt świadczenia oszacowano na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. W tabeli poniżej zestawiono wycenę świadczenia.

Tabela 18.
Wycena świadczenia W11 (PLN)

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wartość punktowa od 1 stycznia 2021 r.	Koszt świadczenia (PLN)
W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	44,00

Częstość monitorowania chorych (konsultacje lekarskie i podstawowe badania) z aktywną chorobą, w braku odpowiedzi na leczenie oraz w remisji określono na podstawie wyników badania ankietowego [Badanie ankietowe]. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowane koszty w każdym ze stanów.

Tabela 19.
Koszty monitorowania (konsultacje lekarskie oraz podstawowe badania) w poszczególnych stanach (PLN)

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

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

W analizie podstawowej, w ramach monitorowania i oceny skuteczności leczenia uwzględniono również koszty kolonoskopii w stanie brak odpowiedzi. Koszty oszacowano na podstawie *Zarządzenie leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne*. W tabeli poniżej zestawiono wycenę świadczenia.

Tabela 20.
Wycena świadczeń w ramach których rozliczana jest kolonoskopia (PLN)

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wycena punktowa/Koszt świadczenia (PLN)
5.52.01.0001524	Pobyt diagnostyczny - w trybie ambulatoryjnym	150
5.53.01.0001643	Badanie endoskopowe przewodu pokarmowego: kolonoskopia diagnostyczna (z badaniem histopatologicznym).	359
Koszt świadczenia		509

Częstość kolonoskopii określono na podstawie wyników badania ankietowego [Badanie ankietowe]. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowane koszty w stanie brak odpowiedzi.

Tabela 21.
Koszty kolonoskopii (PLN)

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

W tabeli poniżej zestawiono łączne całkowite koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia chorych w poszczególnych stanach.

Tabela 22.
Łączne koszty monitorowania uwzględnione w analizie (PLN)

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

7.3. Koszty hospitalizacji

Koszty hospitalizacji wyceniono na podstawie *Zarządzenie leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne* oraz *Statystyk JGP* [Statystyki JPG], uwzględniając wyceny następujących świadczeń: *Choroby zapalne jelit > 65 r.ż.* oraz *Choroby zapalne jelit < 66 r.ż.* W tabeli poniżej zestawiono wycenę świadczeń oraz liczbę hospitalizacji na podstawie Statystyk JGP realizowanych w ramach kodu ICD-10 K52.8.

Tabela 23.
Wycena świadczeń w ramach których rozliczana jest hospitalizacja (PLN)

Kod grupy	Kod produktu	Świadczenie	Wartość punktowa hospitalizacji < 3 dni - typ umowy hospitalizacja/hospitalizacja planowa	Liczba hospitalizacji (Statystyki JGP)	Koszt świadczenia (PLN)
F58E	5.51.01.0006105	Choroby zapalne jelit > 65 r.ż.	3 064,00	3 773	2 673,90
F58F	5.51.01.0006106	Choroby zapalne jelit < 66 r.ż.	2 362,00	4 719	

Częstość hospitalizacji chorych i odsetek chorych, którzy doświadczają hospitalizacji w stanie aktywnej choroby (indukcja) oraz w przypadku braku odpowiedzi na leczenie określono na podstawie wyników badania ankietowego [Badanie ankietowe]. W analizie wrażliwości przetestowano dwa warianty oszacowania kosztu hospitalizacji w zależności od przyjętej częstości hospitalizacji (Tabela 25). W tabeli poniżej zestawiono całkowite koszty hospitalizacji chorych uwzględnione w poszczególnych stanach w analizie podstawowej.

Tabela 24.
Koszty hospitalizacji uwzględnione w analizie (PLN)

8. 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 25.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

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

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

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

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

-	-	-		-	-
		-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
-					
-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-

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

		■	■		
		■	■		
		■	■		
		■	■		

-	-	-		-	-
-	-	-	-	-	-
		-	-		-

-	-	-		-	-
-	-	■	■	-	-
-	-	■	■	-	-
-	-	■	■	-	-

9. Wyniki analizy

9.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej [REDACTED]

Tabela 26.
Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora

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

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

Wartości inkrementalnych kosztów, QALY i współczynnika kosztów-użyteczności oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku

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

9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: QALY został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta. Parametry te określono w rozdziale 8.

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta. Parametry te określono w rozdziale 8.


W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu 

Tabela 28.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną

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

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów (analiza scenariuszy).

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 8.

10.1. Analiza wartości skrajnych i analiza scenariuszy

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, [REDACTED] zebrano w poniższych tabelach.

Lp.	Nazwa leku	Dawkowanie	Cena netto	Cena brutto	Cena za 1000 mg		Cena za 1000 mg		Cena za 1000 mg	Cena za 1000 mg	Cena za 1000 mg
					z VAT	z VAT	z VAT	z VAT			
1	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
2	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
3	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
4	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
5	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
6	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
7	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
8	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
9	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
10	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
11	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
12	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
13	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
14	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
15	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
16	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
17	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
18	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
19	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
20	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
21	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
22	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
23	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
24	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
25	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
26	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
27	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
28	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
29	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
30	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
31	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
32	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
33	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
34	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
35	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
36	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
37	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
38	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
39	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
40	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
41	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
42	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
43	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
44	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
45	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
46	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
47	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
48	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
49	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000
50	MAHTA ⁺	1000 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000	1200	1000

Wartości przyjmowane przez większość wymienionych parametrów modelowano przy wykorzystaniu rozkładu trójkątnego. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz wartość minimalna i maksymalna. O wyborze rozkładu zdecydowała duża koncentracja wyników wokół wielkości średniej czego należy oczekiwać w rzeczywistym sposobie kształtowania się wartości tych zmiennych.

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

11.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia lepszych efektów zdrowotnych, przy niższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34.
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości, w perspektywie płatnika publicznego, w wariancie z RSS

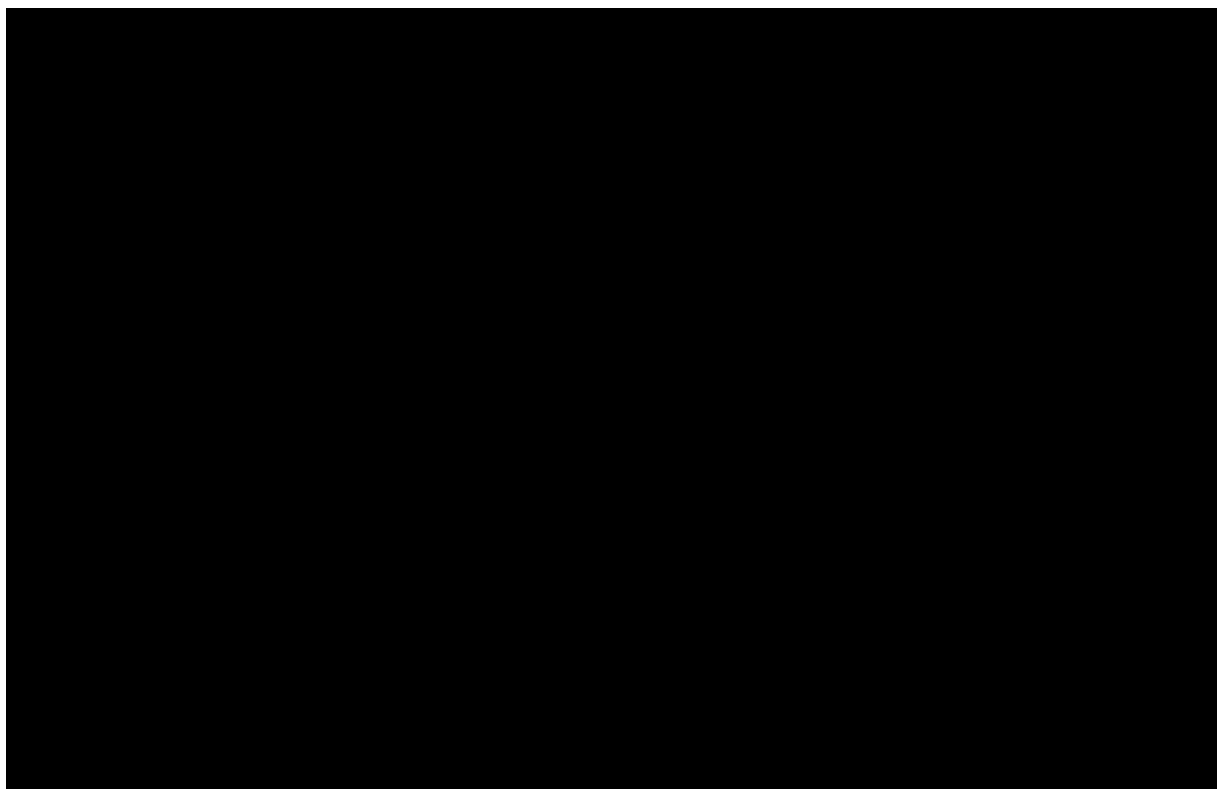
11.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora.

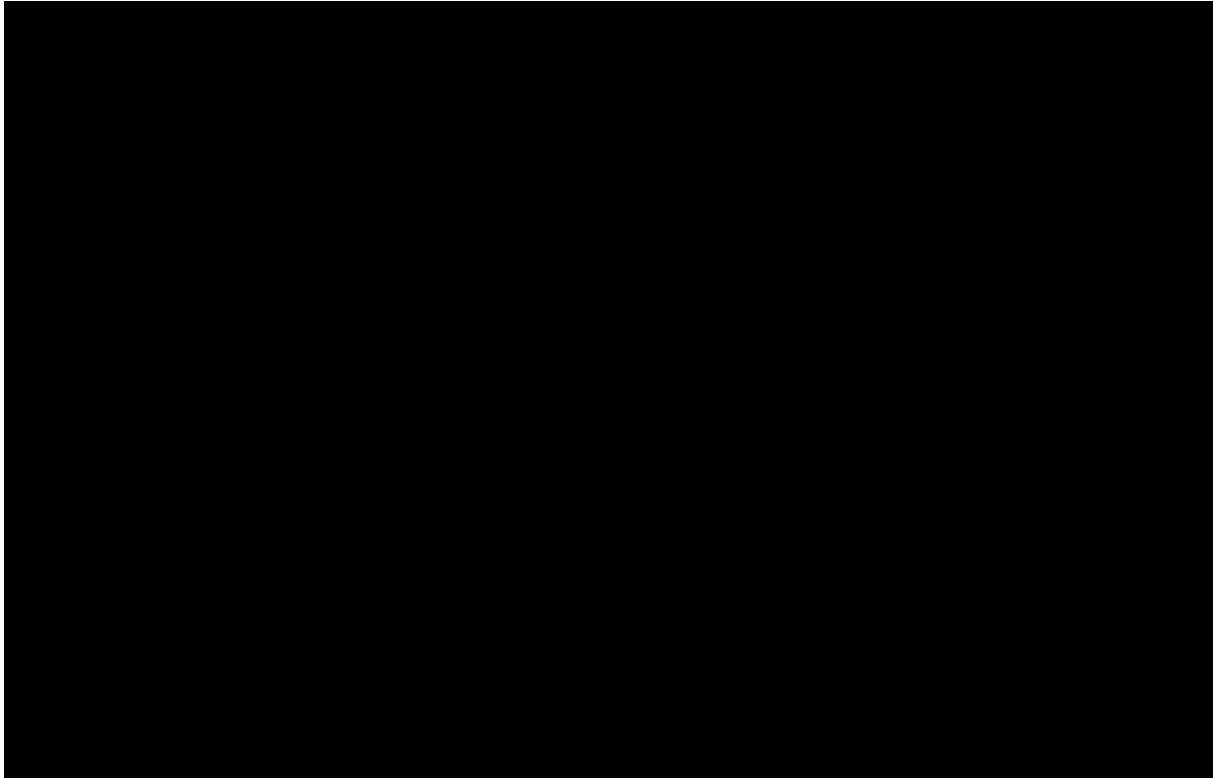
Na poniższych wykresach przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresach zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności. Na poniższych wykresach widać, że terapia BUD przy niższych kosztach pozwala na osiągnięcie takich samych efektów zdrowotnych, jak terapia komparatorem.

Rysunek 2.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego, [REDACTED]



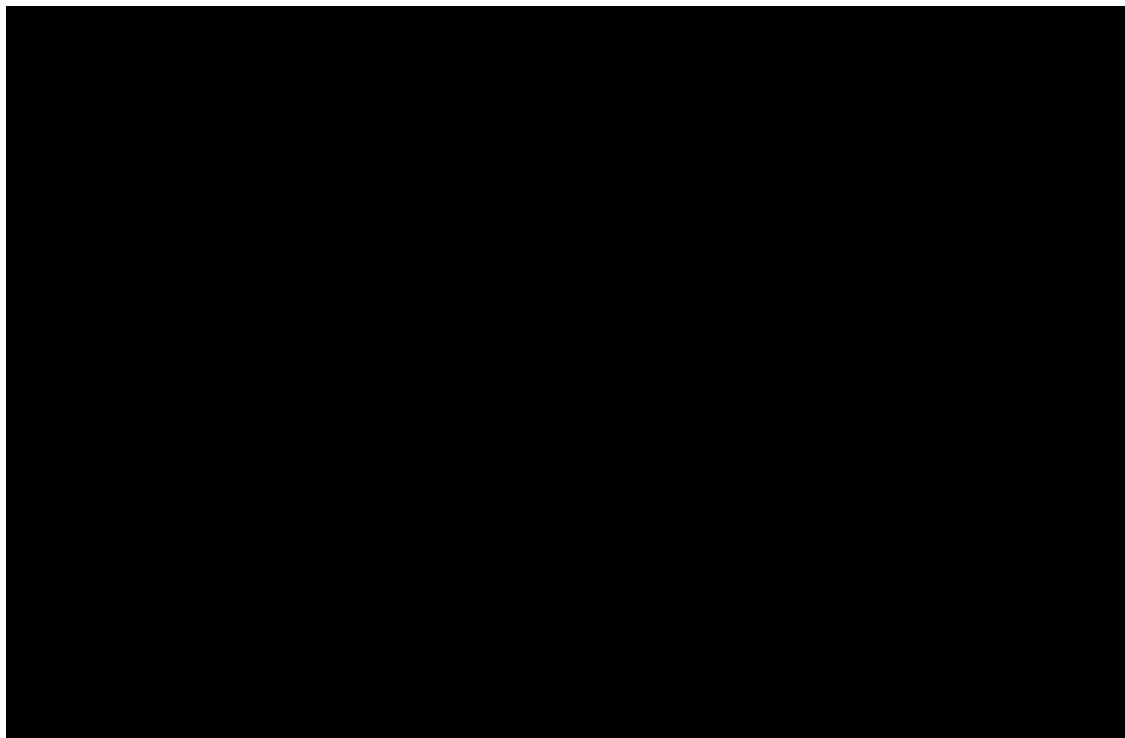
Rysunek 3.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego, [REDACTED]



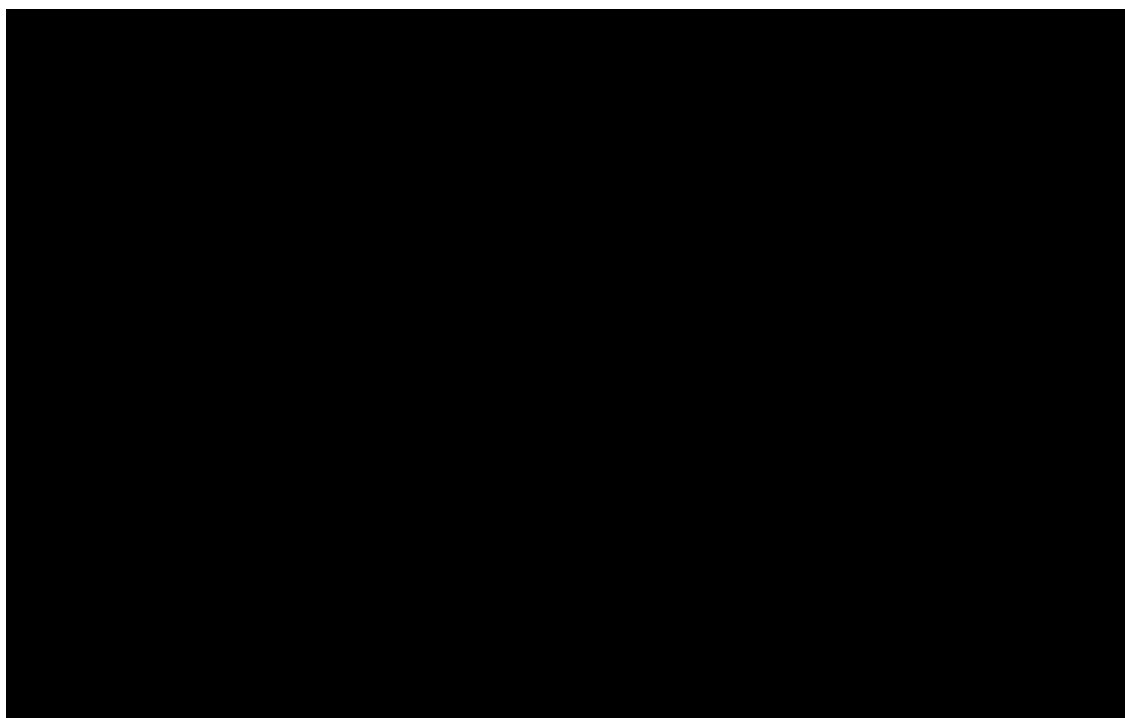
Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED]. Prawdopodobieństwo tego, że technologia będzie kosztowo efektywna (poniżej progu opłacalności 155 514 PLN/QALY) dla technologii wnioskowanej wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 4.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie płatnika publicznego 



Rysunek 5.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie płatnika publicznego 



12. 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 10.

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

12.1. 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.

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 równania, dla budezonidu oraz mesalazyny:

$$\begin{aligned} &\text{odsetek chorych w stanie Indukcja} + \text{odsetek chorych w stanie Remisja bez leczenia (1)} + \\ &\text{odsetek chorych w stanie Remisja bez leczenia (2)} + \text{odsetek chorych w stanie Brak} \\ &\text{odpowiedzi} + \text{odsetek chorych w stanie Zgon} = 1 \end{aligned}$$

W ramach walidacji powyższe równania zostały spełnione.

12.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 1 analizę ekonomiczną – *Kolek 2018*, w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Wyniki oraz omówienie odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 15.).

12.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

Walidacja zewnętrzna w przypadku niniejszej analizy obejmuje weryfikację danych wejściowych do modelu oraz uwzględnionych w modelowaniu założeń.

W publikacji *Loreau 2019* autorzy opisują długoterminowe badanie chorych na mikroskopowe zapalenie jelit. Wśród 130 chorych z Francji, u których zdiagnozowano MZJG w okresie 2005 – 2007 zebrano retrospektywnie dane kliniczne i demograficzne od czasu diagnozy do 2017 roku (mediana czasu obserwacji *follow-up* wyniosła 9,5 roku). W grupie analizowanych chorych u 28% zaobserwowano wznowę objawów choroby, z medianą czasu nawrotu – 3,9 roku. W niniejszej analizie sumaryczny odsetek wznowy przewyższa ten z publikacji, jednak analizowana kohorta pacjentów *Loreau 2019* obejmowała chorych leczonych różnymi opcjami terapeutycznymi (w tym 59% budezonidem i 25% aminowymi pochodnymi kwasu

salicylowego). Warto zaznaczyć także, że mediana czasu początkowej terapii budezonidem określona w publikacji wynosi 92 dni, obejmując dłuższy okres czasu niż rozważana terapia w modelowaniu, co może mieć również wpływ na obserwacje scharakteryzowane w literaturze. Ponadto zakładane prawdopodobieństwa nawrotów w niniejszym modelowaniu oparte są na danych z randomizowanych badań klinicznych. Oprócz podstawowego wysokiego odsetka prawdopodobieństwa nawrotu w pierwszym cyklu – 61% na podstawie badania *Miehlke 2008*, w analizie wrażliwości testowane są również znacznie niższe odsetki na podstawie *Miehlke 2014* - ok. 20% (dla BUD i MES) oraz na podstawie *Miehlke 2018* - ok. 9% dla BUD i ok. 21% dla MES.

W publikacji *Loreau 2019* opisywano również odsetki nawrotów przedstawione dla obu podtypów MZJG – kolagenowego zapalenia jelita grubego (KZJG) oraz limfocytowego zapalenia jelita grubego (LZJG). Wykazano jednak, że nie ma istotnie statystycznej różnicy w odsetkach nawrotów pomiędzy podtypami MZJG. Również odsetek liczby chorych hospitalizowanych w całym okresie obserwacji nie różnił się znacząco pomiędzy podtypami choroby (16,1% dla KZJG oraz 14,0% dla LZJG). Potwierdza to podejście uwzględnione w niniejszej analizie, tj. brak różnicowania rozwoju choroby ze względu na jej podtyp.

Dodatkowo, w opisywanej publikacji *Loreau 2019* nie zauważono, by którykolwiek ze zgonów miał związek z MZJG. Podobnie w niniejszej analizie nie uwzględniono zwiększonej śmiertelności chorych związanych z przebiegiem mikroskopowego zapalenia jelita grubego.

W badaniu *Loreau 2019* dla chorych stosujących budezonid nie wykryto zdarzeń niepożądanych. Natomiast przy stosowaniu mesalazyny u 16% chorych zaobserwowano działania niepożądane, które doprowadziły do odstawienia leku. W niniejszej analizie nie uwzględniono jednak działań niepożądanych, ze względu na brak jednoznacznej, istotnej statystycznie przewagi występowania działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie analizowanych badań klinicznych. Ze względu na krótki horyzont czasowy niniejszej analizy, nie stanowi to jednak dużego ograniczenia, gdyż koszty doraźnego leczenia działań niepożądanych nie powinny być wysokie. Ponadto w publikacji analizowana była mała grupa chorych przyjmujących mesalazynę i nie określono w jakim czasie i po jakim okresie wystąpiły zdarzenia.

W publikacji *Loreau 2019* zaobserwowano również, że większość chorych (80%) była pod opieką gastroenterologów, a kolonoskopie wykonywane były u chorych nie tylko w przypadku diagnozy objawów, jednak również w trakcie obserwowanego okresu *follow-up* (zaobserwowano 70 kolonoskopii i 40 rektosigmoidoskopii). W artykule opisywana jest również

liczba hospitalizacji. W okresie całego *follow-up* zaobserwowano 25 przypadków hospitalizacji związanej z objawami choroby.

W niniejszej analizie w szacowaniu kosztów uwzględniono zarówno wizyty monitorujące, kolonoskopie, jak i hospitalizacje. Zużycie tych zasobów wraz z częstotliwością określone zostało na podstawie opinii eksperckich [Badanie ankietowe]. W przeliczeniu na okres *follow-up* ok. 9,5, wartości określone w modelu nie odbiegają jednak w dużej mierze od wskazanych w publikacji i łączyć się mogą, ze zróżnicowaną praktyką kliniczną oraz stosowanymi opcjami terapeutycznymi pomiędzy analizowanymi krajami. Ekstrapolując wartości częstości odbywanych świadczeń z niniejszej analizy (rozdziały 0 i 7.3), oszacowano, że w przybliżonym do publikacji okresie *follow-up* można by zaobserwować ok. 14 kolonoskopii oraz ok. 45 hospitalizacji.

W posterze *Kolek 2018* opisywane jest modelowanie przebiegu MZJG i stosowanie budezonidu. Szczegółowy opis wspomnianego posteru zawarto w rozdziale dotyczącym dyskusji (rozdział 15). Warto w celach walidacyjnych zwrócić uwagę na podobne uwzględnienie stanów w modelu – aktywnej postaci choroby (indukcji bądź braku odpowiedzi) oraz remisji, jak również wykorzystanie krótkiego horyzontu czasowego. Ocenione koszty opieki chorych w posterze *Kolek 2018* są znacznie niższe niż oszacowane w niniejszej analizie: dla aktywnej postaci choroby – 9,9 EUR (ok. 44,23 PLN³) oraz remisji - 1,4 EUR (ok. 6,26 PLN). W pracy *Kolek 2018* nie zostało określone źródło wykorzystanych zasobów, można jednak mniemać, że w analizie tej nie uwzględniono hospitalizacji chorych, której występowanie wskazane jest zarówno w *Loreau 2019*, jak i przez ekspertów klinicznych. Dodatkowo, w posterze *Kolek 2018* wskazano, że wartości kosztów leczenia działań niepożądanych są zanedbywalne i zbliżone dla obu ramion, odpowiednio 0,35 EUR (ok. 1,56 PLN) dla budezonidu i 0,27 EUR (1,21 PLN) dla BSC.

Wyniki przedstawionej publikacji potwierdzają potrzebę uwzględnienia wymienionych w analizie świadczeń, jak również część przyjętych założeń.

³ Koszty uwzględnione w posterze *Kolek 2018* przeliczono biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 20.11.2020 publikowany przez Narodowy Bank Polski (1 EUR – 4,4679 PLN)

13. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie modelowano efekty zdrowotne w horyzoncie niepokrywającym się z większością uwzględnionych w analizie badań klinicznych, co wiąże się z pewną niepewnością. Aby zminimalizować niepewność niedoszacowania wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

Ze względu na charakter choroby (brak zwiększonej śmiertelności chorych, czy długoterminowych niekorzystnych skutków MZJG), a także określony na podstawie publikacji czas występowania większości nawrotów – okres od 2 do 3 miesięcy leczenia, uwzględniono krótki horyzont czasowy o długości jednego roku.

Założono, że modelowanie będzie obejmować cykle 8-tygodniowe, zgodne z czasem terapii indukcyjnej budezonidu. Ze względu na krótki horyzont czasowy nie uwzględniono korekty połowy cyklu.

W modelu wyróżniono stany: indukcji, remisji bez leczenia (1), remisji bez leczenia (2+), braku odpowiedzi oraz zgonu. Założono możliwość nawrotu objawów choroby, czyli możliwość przejść ze stanów remisji bez leczenia do stanu indukcji.

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami określono na podstawie badań klinicznych *Miehlke 2008* oraz *Miehlke 2014*. Pewnym ograniczeniem niniejszej analizy jest uwzględnienie prawdopodobieństw na podstawie badania *Miehlke 2008*, w którym to faza indukcji trwała 6. tygodni, a nie 8. tygodni jak w pozostałych uwzględnionych badaniach i przyjętej długości trwania terapii budezonidem. Przyjęcie w analizie podstawowej prawdopodobieństw nawrotów na podstawie wspomnianej publikacji stanowi podejście konserwatywne. W związku z możliwą niepewnością oszacowania w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne warianty oszacowania prawdopodobieństw nawrotów na podstawie badań przedłużonych *Miehlke 2014* i *Miehlke 2018*. W związku z tym, iż prawdopodobieństwo nawrotu zaprezentowane w tych badaniach dotyczyło okresu 16 tygodni bez leczenia, wskazane prawdopodobieństwa zostały również przeliczone na prawdopodobieństwa nawrotu w cyklu uwzględnionym w modelu.

Parametry kliniczne jak wiek, czy odsetek kobiet przyjęto na podstawie badania *Miehlke 2014*. Masę ciała z powodu braku danych we wspomnianej publikacji określono na podstawie badania *Miehlke 2002*. Przyjęcie parametrów klinicznych dla chorych na podstawie

wymienionych powyżej badań, związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych na MZJG w Polsce.

Założono, że zużycie i uwzględnienie świadczeń (wizyt monitorujących, hospitalizacji oraz kolonoskopii) w zależności od stanu, w którym chory znajdzie się w modelu będzie określone na podstawie uśrednionych wskazań ekspertów klinicznych z *Badania ankietowego*. Występujące skrajne i nieprecyzyjne odpowiedzi dotyczące uwzględnianej hospitalizacji bądź kolonoskopii łączą się z występowaniem pewnych ograniczeń, co do określenia najczęstszej praktyki klinicznej w Polsce. W związku z tym, w analizie wrażliwości zawarto dodatkowe, alternatywne warianty dotyczące częstości uwzględnianych świadczeń bądź uwzględnienia tych świadczeń w analizie.

Przyjęto, że chory w stanach aktywnej choroby (indukcja bądź brak odpowiedzi) jest monitorowany i może być hospitalizowany. Dodatkowo, założono, że w przypadku braku odpowiedzi bądź nieskuteczności leczenia chorzy mogą otrzymywać leki dodatkowe (mesalazynę, steroidy systemowe lub leki immunosupresyjne). W stanach remisji bez leczenia, założono, że chorzy są jedynie monitorowani.

Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia został oszacowany przy uwzględnieniu świadczenia *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu* na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*.

Koszt kolonoskopii oszacowano natomiast przy uwzględnieniu świadczeń *Pobyt diagnostyczny – w trybie ambulatoryjnym* oraz *Badanie endoskopowe przewodu pokarmowego: kolonoskopia diagnostyczna (z badaniem histopatologicznym)* na podstawie *Zarządzenie leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne*.

Założono, że koszt hospitalizacji będzie średnią ważoną liczbą hospitalizacji zaczerpniętą ze *Statystyk JGP* z wyceny świadczeń *Choroby zapalne jelit >65 r.ż.* oraz *Choroby zapalne jelit <65 r.ż.* na podstawie *Zarządzenie leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne*.

W niniejszej analizie ze względu na zbliżony profil bezpieczeństwa, nie uwzględniono występowania działań/zdarzeń niepożądanych.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego, założono, że jakość życia dla stanów aktywna choroba będzie dotyczyła stanu Indukcja oraz stanu Brak odpowiedzi. W analizie podstawowej dla wspomnianych stanów oraz stanu remisji określono jakość życia

na podstawie danych z publikacji *Hjortswang 2011* z wykorzystaniem algorytmu mapowania przedstawionego w publikacji *Ara i Brazier 2008*. Wykorzystanie danej metodyki łączy się z pewnymi ograniczeniami. W analizie wrażliwości uwzględniono więc dodatkowy wariant, wykorzystujący alternatywny algorytm mapowania przedstawiony w publikacji *Rowen 2009*, jak również uwzględnienie publikacji *Madish 2005*, w której wartości użyteczności mapowano z wartości GIQLI do SF-6D wykorzystując algorytm przedstawiony w *Lee 2013*.

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalność stosowania BUD względem MES w indukcji remisji u chorych z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykonano model Markowa (model wykonany *de novo*). Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy.

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



Finansowanie BUD u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do zapewnienia chorym jedynej skutecznej terapii w leczeniu MZJG.

15. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 16.2. W przeglądzie odnaleziono jedną publikację - poster *Kolek 2018*.

Nie odnaleziono w literaturze porównania opłacalności stosowania budezonidu i mesalazyny. Porównanie opłacalności stosowania budezonidu z BSC przedstawione w *Kolek 2018* może jednak przybliżyć oczekiwane wyniki w analizowanym schorzeniu i pozwala dla określenie prawidłowości kierunku otrzymanych oszacowań. Wyniki odnalezionej analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej

Publikacja	Wynik zdrowotny dla BUD (QALY)	Wynik zdrowotny dla BSC (QALY)	Koszt inkrementalny ^{*,^}	Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY) [^]	Współczynnik kosztów-efektywności
Kolek 2018	0,98	0,92	2 035 PLN	0,06	7 591 EUR/QALY (33 916 PLN/QALY)

*biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 20.11.2020 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 EUR – 4,4679 PLN

[^]oszacowanie własne na potrzeby niniejszej analizy

W zakresie opłacalności widoczna jest różnica, gdyż zgodnie z niniejszym opracowaniem, technologia wnioskowana jest dominująca względem MES, przy czym dla porównania z BSC z *Kolek 2018* technologia ta jest kosztowo-efektywna (ICUR – 7 591 EUR/QALY - 33 916

PLN/QALY). W obu porównaniach zaobserwowano zbliżony, niski uzysk QALY, przy czym wielkości te oprócz różnic w porównywanych technologiach mogą występować ze względu na niewielką różnicę w uwzględnionym horyzoncie czasowym (w modelowaniu *Kolek 2018* to 1,5 roku). Biorąc pod uwagę wyniki obu analiz, różnica w wynikach opłacalności nie jest zaskakująca, gdyż w niniejszej analizie przeprowadzone zostało porównanie aktywnych opcji leczenia, a nie jak w publikacji *Kolek 2018* porównania budezonidu z formą leczenia objawowego.

Oba modele mają zbliżoną konstrukcję co potwierdza słuszność przyjętych założeń. Podobieństwa pomiędzy oboma modelami dotyczą uwzględnionych stanów zdrowia oraz zbliżonych źródeł literaturowych dotyczących szacowania prawdopodobieństw (w posterze *Kolek 2018* to *Miehlke 2008* dla chorych pozostających w remisji).

Rozbieżności dotyczyły przede wszystkim czasu podawania terapii wnioskowanej. W posterze *Kolek 2018* uwzględnione zostało stosowanie budezonidu w terapii podtrzymania (różnica wynika z kształtu *ChPL Cortiment MMX[®]*), jak również długości horyzontu czasowego, co podyktowane może być wydłużonym dawkowaniem BUD. W analizie *Kolek 2018* uwzględniono również działania niepożądane, ich koszty określono jednak jako pomijalne. Nie doprecyzowano również jakie świadczenia zostały wykorzystane w celu oszacowania kosztów opieki nad chorymi we wspomnianym modelowaniu. Analizując jednak przedstawione w posterze koszty - maksymalnie 9,9 EUR (ok. 44,23 PLN⁴) można mniemać, iż nie zostały w tym zawarte koszty hospitalizacji. W analizie podstawowej *Kolek 2018* uwzględniono również inne źródło szacowania jakości życia. Niniejsza analiza wykorzystuje jednak te źródła *Madish 2005* oraz *Lee 2013* jako wariant analizy wrażliwości.

W przypadku porównania BUD vs MES na podstawie analizy wrażliwości stwierdzono, że w **perspektywie płatnika publicznego** największy wpływ współczynnik ICUR mają

⁴ biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 20.11.2020 publikowany przez Narodowy Bank Polski (1 EUR – 4,4679 PLN)

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

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED] Wyniki ten uwiarygadnia wnioskowanie w zakresie
opłacalności.

16. Załączniki

16.1. 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.

16.1.1. 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 mikroskopowe zapalenie jelita grubego;
- **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.

16.1.2. 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 37.

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	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR utility OR utilities OR HRQoL OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index " OR SF6D OR SF-6D or "Gastrointestinal Quality of Life Index" or GQLI	3 970 685
#2	"microscopic colitis" OR "collagenous colitis" OR "lymphocytic colitis"	1 720
#3	#1 AND #2	293

Data ostatniego wyszukiwania: 02.11 2020

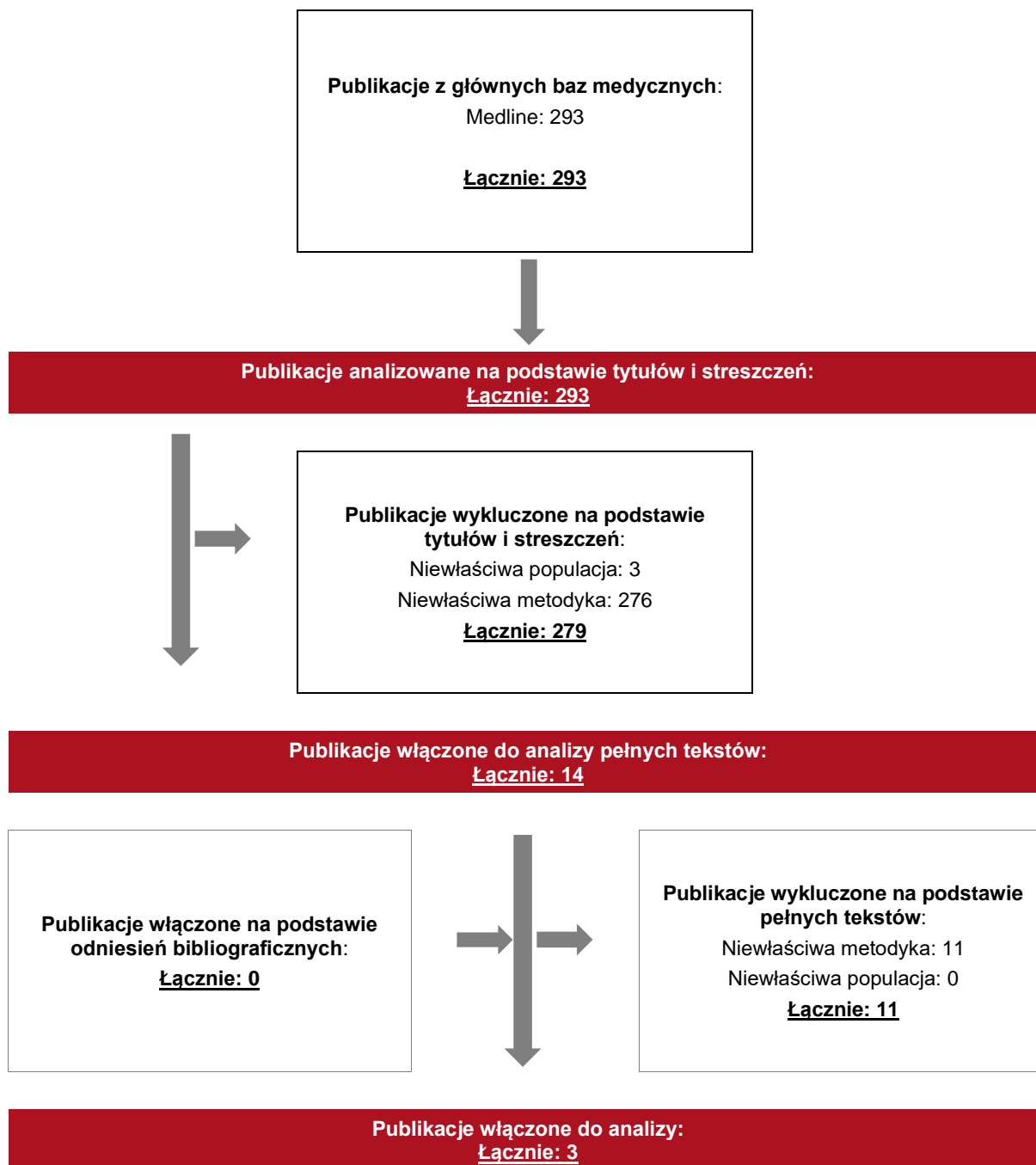
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

16.1.3. 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 PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 6.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej (baza Medline) odnaleziono łącznie 293 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 14 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych.

16.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Kane 2018*, *Hjortswang 2011* oraz *Madish 2005*.

Badanie *Madish 2005* opisuje jakość życia wśród chorych, którzy włączeni zostali do badania klinicznego przeprowadzonego w celu oceny skuteczności budezonidu, w leczeniu kolagenowego mikroskopowego zapalenia jelita grubego. Chorzy zostali podzieleni na dwie grupy – przyjmujący budezonid w dawce 9 mg na dzień lub placebo. W trakcie badania pacjenci wypełniali kwestionariusz oceny jakości życia chorych ze schorzeniami przewodu pokarmowego GIQLI. Pomiarzy kwestionariuszem wykonano u chorych w obu ramionach (w grupie budezonidu u 17 oraz w grupie placebo u 12 pacjentów) na początku leczenia (*ang. baseline*) oraz po zakończeniu terapii - 6. tygodniach. Badanie obejmuje ocenę jakości życia w skali od 0 do 144, a jego wyniki przedstawiono sumarycznie (całkowity wynik GIQLI) oraz w rozbiciu na podskale – skalę objawów, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie fizyczne oraz funkcjonowanie społeczne. Zmiany jakości życia pomiędzy początkiem a końcem terapii były istotne statycznie w grupie chorych przyjmujących budezonid w prawie wszystkich wyróżnionych w ramach kwestionariusza podskalach. W grupie chorych przyjmujących placebo nie zauważono istotnych statystycznie zmian w żadnej z ocen. W Tabeli 38. przedstawiono wyniki pomiarów jakości życia opisane w publikacji.

W badaniu dla obu grup odnotowano także częstotliwość (mediany) oddawania stolca związaną z nasileniem objawów choroby. Wśród chorych przyjmujących budezonid

odnotowano zmniejszenie liczby oddanych stolców z 6 do 2, natomiast w grupie chorych przyjmujących placebo, liczba oddanych stolców pozostała bez zmian i wyniosła 5.

Tabela 38.
Pomiary jakości życia oszacowanie na podstawie badania *Madish 2005*

Czas pomiaru	Budezonid		Placebo	
	Średnia	SD	Średnia	SD
Łączny wynik w skali GIQLI				
Baseline	67	35	86	13
Po 6. tygodniach leczenia	92	45	88	21
Podskale GIQLI				
Skala objawów				
Baseline	36	12	39,9	11,9
Po 6. tygodniach leczenia	51	14	42,1	14,9
Funkcjonowanie emocjonalne				
Baseline	10	4,5	13,5	4,5
Po 6. tygodniach leczenia	14,6	4,8	14,3	5,6
Funkcjonowanie fizyczne				
Baseline	16,5	4,5	20,4	3,3
Po 6. tygodniach leczenia	21,1	6,3	19,7	2,5
Funkcjonowanie społeczne				
Baseline	15,3	2,5	16,9	2,4
Po 6. tygodniach leczenia	16,5	2,8	15,8	4,2

Celem badania przekrojowego *Hjortswang 2011* było określenie jakości życia u chorych na kolagenowe zapalenie jelita grubego. 116 chorych z 4 szpitali w Szwecji wypełniło kwestionariusze oceny jakości życia – dwa generyczne SF-36 oraz kwestionariusz oceny dobrostanu psychologicznego – (ang. *Psychological General Well-Being, PGWB*), dwa kwestionariusze specyficzne dla pacjentów z chorobami zapalnymi jelit oraz tygodniowe dzienniki objawów określające nasilenie choroby. Zebrano również dane demograficzne chorych (średnia wieku w grupie wyniosła 62 lata, a odsetek kobiet 79,3%), jak również wykonano porównanie oszacowanej jakości życia z danymi dla populacji generalnej (grupa o liczebności n = 8 931) dla odpowiedniego wieku i odsetka płci. Wśród chorych część 23 osoby przyjmowały leki steroidowe (w tym 22 budezonid), a 48 chorych przyjmowało jeden lub więcej leków (w tym 9 chorych 5-ASA, 14 leki wiążące kwasy żółciowe, 5 bizmut oraz 34 loperamid),

zaś 44 chorych nie przyjmowało żadnych leków w celu leczenia objawów choroby. W publikacji przyjęto, że remisja i aktywna postać choroby definiowana jest poprzez liczbę oddanych stolców na dzień (<3 stolców oraz <1 wodnistego stolca dziennie w przypadku remisji, zaś ≥3 stolców oraz ≥1 wodnistych stolców dziennie w przypadku choroby aktywnej). Wyniki oceny jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36 przedstawiono w rozbiciu na kategorie oraz dla 3 podgrup – populacji generalnej, chorych z aktywną chorobą oraz chorych w remisji. Wykorzystując przedstawiony w publikacji wykres oceny jakości życia (Rysunek) oraz oprogramowanie do odczytu danych z informacji graficznych (*Engauge*) określono odpowiednie wartości i przedstawiono je w poniższej tabeli. (Tabela 39.)

Rysunek 7.
Jakość życia przedstawiona w publikacji Hjortswang 2011

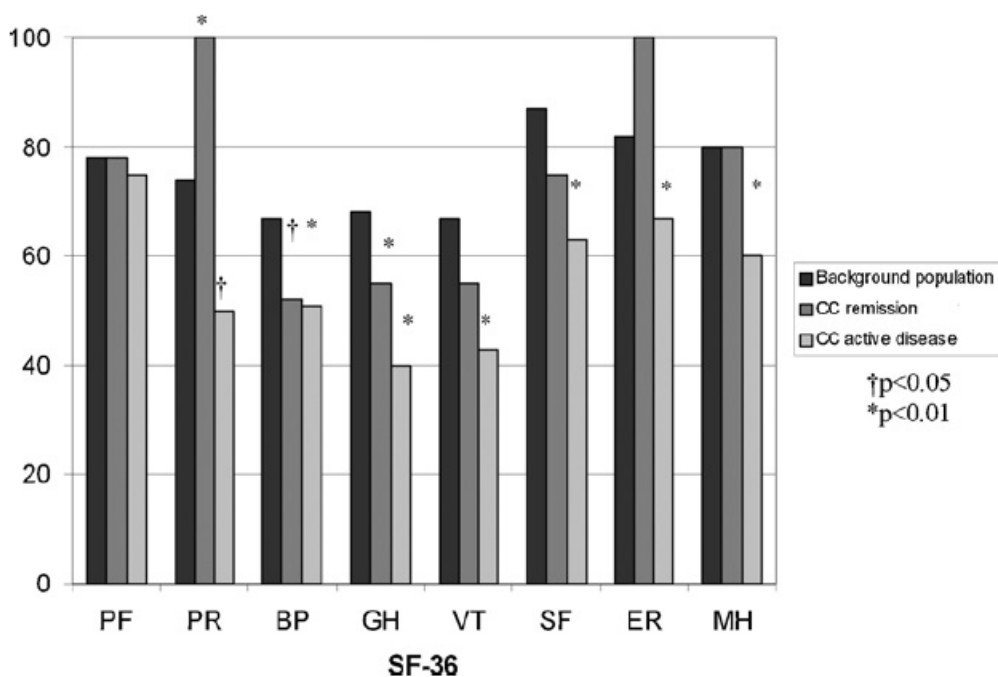


Tabela 39.
Wyniki oceny jakości życia określone na podstawie publikacji Hjortswang 2011

Domeny	Populacja generalna	Remisja	Aktywna postać choroby
PF – zdrowie fizyczne	78	78	75
PR – wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne	74	100	50
BP – ból	67	52	51
GH – ogólne postrzeganie zdrowia	68	55	40
VT - witalność	67	55	43
SF – funkcjonowanie społeczne	87	75	63

Domeny	Populacja generalna	Remisja	Aktywna postać choroby
ER – wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne	82	100	67
MH – zdrowie psychiczne	80	80	60

W publikacji *Kane 2018* opisywane jest występowanie oraz wskazanie do leczenia objawów syndromu jelita drażliwego w chorobie mikroskopowego zapalenia jelita grubego. Przeprowadzona przekrojowa ankieta dotycząca objawów choroby, danych demograficznych oraz jakości życia. Wśród zebranych danych (od 151 chorych), u 59 pacjentów określono występowanie limfocytowego zapalenia jelita grubego, a u 78 chorych kolagenowego zapalenie jelita grubego. 52 chorych określono występowanie objawów jelita drażliwego. W celu określenia jakości życia wykorzystano kwestionariusz HADS (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*), PHQ (ang. *Patients Health Questionnaire*) oraz kwestionariusz SF-36. Wyróżniona jakość życia za pomocą formularza SF-36 została przedstawiona dla podgrup LC, CC, jak również u chorych na mikroskopowe zapalenie jelit z występującymi objawami jelita drażliwego i bez tych objawów. W poniższej tabeli przedstawiono jedynie potencjalnie istotne dla niniejszej analizy pomiary dla chorych z MZJG bez objawów jelita drażliwego.

Tabela 40.
Wyniki oceny jakości życia określone na podstawie publikacji *Kane 2018*

Domeny	Populacja generalna
PF – zdrowie fizyczne	66,2
PR – wpływ funkcjonowania fizycznego na życie codzienne	54,8
BP – ból	62,2
GH – ogólne postrzeganie zdrowia	61,1
VT – witalność	55
SF – funkcjonowanie społeczne	76,6
ER – wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne	70,6
MH – zdrowie psychiczne	75,9

16.2. 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.

16.2.1. 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:** chorzy na mikroskopowe zapalenie jelita grubego;
- **interwencja:** budezonid;
- **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;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

16.2.2. 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 41.

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	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 395 208	96044
#2	"Budesonide" OR "budesonide MMX"	6 417	4968
#3	"microscopic colitis" OR "collagenous colitis" OR "lymphocytic colitis"	1 720	106
#4	#1 AND #2 AND # 3	5	3

Data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2020

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 42.

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	Cortiment	2

Data ostatniego wyszukiwania: 02.11.2019

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 potencjalnych komparatorów.

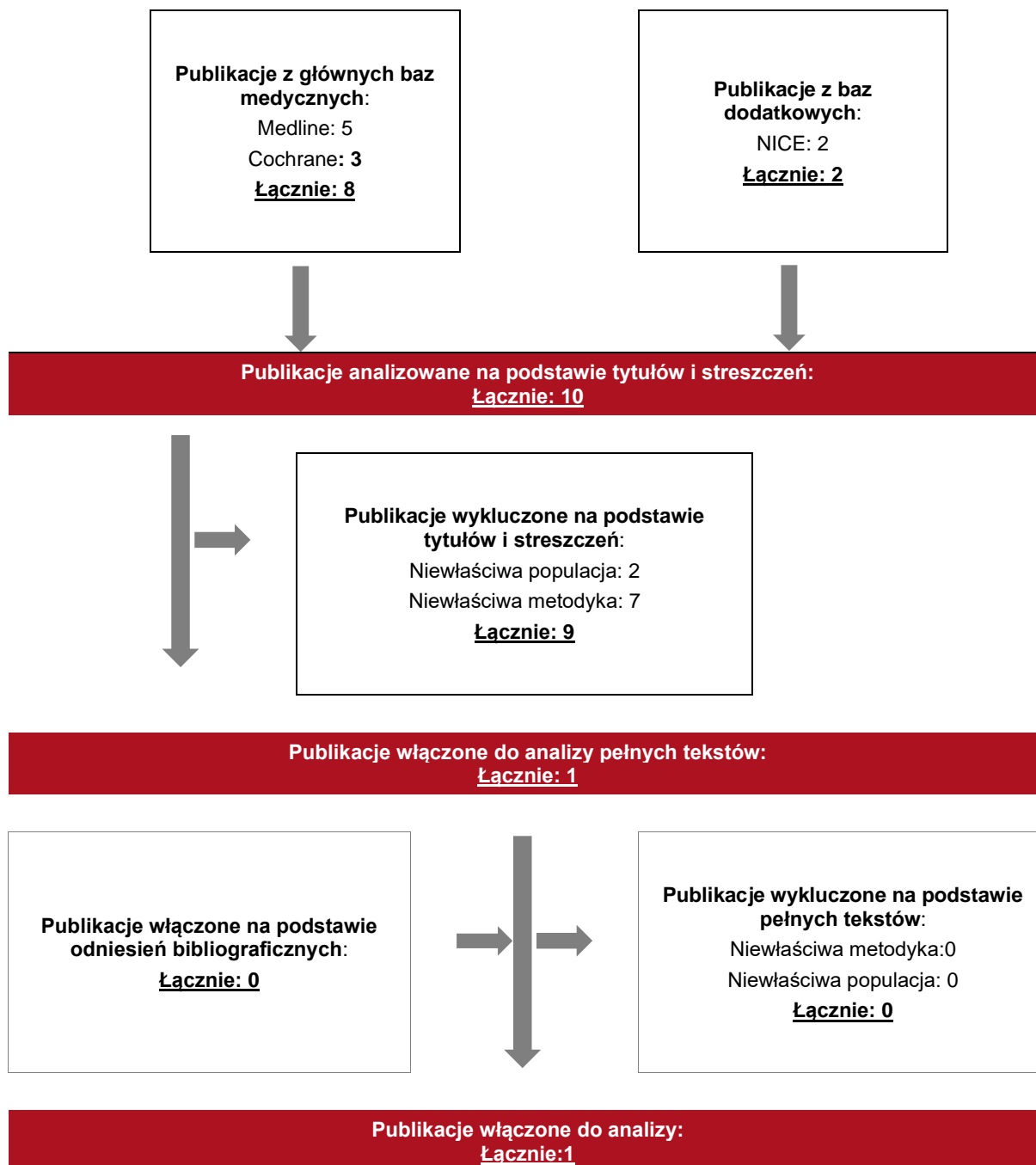
16.2.3. Selekcja badań

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 16.2.1.

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

Rysunek 8.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 10 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 5 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 3 publikacji;
- w bazie NICE odnaleziono 2 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono jedną publikację: *Kolek 2018*, prezentującą wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

16.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono jedną inną analizę ekonomiczną, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania budezonidu w mikroskopowym zapaleniu jelita grubego.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanej powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 15.).

16.3. Uzasadnienie kwalifikacji do obecnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

W przypadku leku Cortiment MMX[®] nie są spełnione wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 Ustawy o refundacji. Nie ma to jednak żadnego wpływu na decyzję w zakresie kwalifikacji do wspólnej albo odrębnej grupy limitowej. Zapis punktu 1 („... w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”) dotyczy tylko sytuacji, w której lek zawierający daną substancję czynną jest już refundowany (ale jest to lek o innej drodze podania lub innej postaci farmaceutycznej niż lek wnioskowany). Zapisy punktu 3 dotyczą wyłącznie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia. Lek Cortiment MMX[®] nie jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia.

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że lek Cortiment MMX[®] można zakwalifikować do obecnie istniejącej grup limitowej. Lek ten spełnia kryteria kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na tą samą nazwę międzynarodową, te same mechanizmy działania i podobne działania terapeutyczne, zgodność wskazań i przeznaczeń, tę samą skuteczność w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu. Niniejsza analiza obejmuje wnioskowanie o refundację dla leku Cortiment MMX[®] w indukcji remisji u pacjentów z aktywnym mikroskopowym zapaleniem jelita grubego, który jest aktualnie refundowany w grupie limitowej 11.1, *Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budezonid - we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego*, przy wskazaniu do indukcji remisji u dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej, aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, gdzie leczenie preparatami 5-ASA jest niewystarczające oraz kilku wskazaniach pozarejestacyjnych, w tym w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelit. Zmiana związana z rejestracją dodatkowego wskazania stosowania dla tego samego leku nie jest więc wystarczająca do stworzenia nowej grupy limitowej, ponieważ wskazania dla wnioskowanej prezentacji oraz leku w aktualnej sytuacji refundacyjnej pozostają do siebie zbliżone.

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

Tabela 43.
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 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10- 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 16.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 9.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 9.1
5.2.	dotaddkowego 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 9.1
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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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 8.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 13.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 16.1.
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 8.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 8.
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 10.
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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <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 	■
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. Spis tabel

Tabela 1. Prawdopodobieństwa przejść uwzględnione w modelu i ich warianty w przypadku prawdopodobieństwa nawrotu	25
Tabela 2. Macierz prawdopodobieństw przejść w ramieniu BUD	26
Tabela 3. Macierz prawdopodobieństw przejść w ramieniu MES.....	27
Tabela 4. Jakość życia uwzględniona w niniejszym modelowaniu, oszacowana na podstawie publikacji <i>Hjortswang 2011</i>	31
Tabela 5. Jakość życia uwzględniona w niniejszym modelowaniu, oszacowana na podstawie publikacji <i>Madish 2005</i>	31
Tabela 6. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	34
Tabela 7. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.....	36
Tabela 8. Ceny leków (BUD) uwzględnione w analizie (PLN)	37
Tabela 9. Koszty BUD (PLN)	37
Tabela 10. Ceny leków (MES) uwzględnione w analizie (PLN).....	37
Tabela 11. Ceny prezentacji prednizonu uwzględnione w analizie (PLN)	38
Tabela 12. Ceny prezentacji azatiopryny uwzględnione w analizie (PLN).....	39
Tabela 13. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	39
Tabela 14. Koszty opcji terapeutycznych stosowanych w przypadku nieskuteczności leczenia/braku odpowiedzi na terapii BUD (PLN).....	40
Tabela 15. Koszty opcji terapeutycznych stosowanych w przypadku nieskuteczności leczenia/braku odpowiedzi na terapii MES – analiza podstawowa (PLN).....	40
Tabela 16. Koszty opcji terapeutycznych stosowanych w przypadku nieskuteczności leczenia/braku odpowiedzi na terapii MES – analiza wrażliwości (PLN).....	41

Tabela 17. Koszty opcji terapeutycznych stosowanych w przypadku nieskuteczności leczenia/braku odpowiedzi na terapii BSC – w wariancie analizy wrażliwości dla uwzględnienia BSC jako komparatora dla BUD (PLN)	41
Tabela 18. Wycena świadczenia W11 (PLN).....	42
Tabela 19. Koszty monitorowania (konsultacje lekarskie oraz podstawowe badania) w poszczególnych stanach (PLN)	42
Tabela 20. Wycena świadczeń w ramach których rozliczana jest kolonoskopia (PLN)	43
Tabela 21. Koszty kolonoskopii (PLN)	43
Tabela 22. Łączne koszty monitorowania uwzględnione w analizie (PLN).....	43
Tabela 23. Wycena świadczeń w ramach których rozliczana jest hospitalizacja (PLN).....	44
Tabela 24. Koszty hospitalizacji uwzględnione w analizie (PLN)	44
Tabela 25. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	46
Tabela 26. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora.....	57
Tabela 27. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku	58
Tabela 28. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną	60
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania BUD vs MES w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – ██████████ w perspektywie płatnika publicznego.....	62
Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania BUD vs MES w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja ██████████ w perspektywie płatnika publicznego.....	64

Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania BUD vs MES w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – ██████████ w perspektywie wspólnej.....	67
Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania BUD vs MES w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja ██████████ w perspektywie wspólnej.....	69
Tabela 33. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	72
Tabela 34. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości, w perspektywie płatnika publicznego, w wariancie z RSS	73
Tabela 35. Wyniki walidacji wewnętrznej w perspektywie płatnika publicznego, ██████████	78
Tabela 36. Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej.....	85
Tabela 37. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	89
Tabela 38. Pomiary jakości życia oszacowanie na podstawie badania <i>Madish 2005</i>	92
Tabela 39. Wyniki oceny jakości życia określone na podstawie publikacji <i>Hjortswang 2011</i>	93
Tabela 40. Wyniki oceny jakości życia określone na podstawie publikacji <i>Kane 2018</i>	94
Tabela 41. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	96
Tabela 42. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	96

Tabela 43. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	101
--	-----

18. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	22
Rysunek 2. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego, ██████████.....	74
Rysunek 3. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego, ██████████.....	75
Rysunek 4. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie płatnika publicznego ██████████ █████████.....	76
Rysunek 5. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie płatnika publicznego ██████████ █████████.....	76
Rysunek 6. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	90
Rysunek 7. Jakość życia przedstawiona w publikacji <i>Hjortswang 2011</i>	93
Rysunek 8. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	98

19. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
ADR 2020	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków, <i>Budesonide</i> , http://www.adrreports.eu/pl/ (data dostępu: 12.11.2020)
AGA 2016	Nguyen G.C., Smalley W.E., Vege S.S. i in., we współpracy z Komitetem ds. Wytucznych Klinicznych, <i>American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Microscopic Colitis</i> , <i>Gastroenterology</i> 2016, 150: 242–246
Analiza kliniczna	Analiza problemu decyzyjnego, <i>Cortiment MMX[®] (budezonid) w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita grubego – analiza kliniczna</i> , MAHTA, Warszawa 2020
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, <i>Cortiment MMX[®] (budezonid) w leczeniu mikroskopowego zapalenia jelita grubego – analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA, Warszawa 2020
Ara i Brazier 2008	Ara R., Brazier J., <i>Deriving an Algorithm to Convert the Eight Mean SF-36 Dimension Scores into a Mean EQ-5D Preference-Based Score from Published Studies (Where Patient Level Data Are Not Available)</i> . <i>Value Health</i> , 2008. 11(7):1131-43.
BSG 2018	Arasradnam R.P., Brown S., Forbes A. i in., <i>Guidelines for the investigation of chronic diarrhea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition</i> , <i>Gut</i> 2018, 67: 1380–1399
C&CUK 2019	Crohn's & Colitis UK Information sheet, <i>Microscopic colitis</i> . Edition 5, Crohn's and Colitis UK 2019, www.crohnsandcolitis.org.uk (data dostępu: 5.10.2020 r.)
ChPL Asamax [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Asamax [®] , http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Asamax_250_tabl_dojeit_250mg.pdf (data dostępu: 19.10.2020 r.)
ChPL Cortiment MMX [®]	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cortiment MMX [®] , https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=32921-c (data dostępu: 19.11.2020)
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane przez Wnioskodawcę w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej, umowy podziału ryzyka
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7)
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
EMCG 2012	Münch A., Aust D., Bohr J. i in. dla EMCG, <i>Microscopic colitis: Current status, present and future challenges. Statements of the European Microscopic Colitis Group</i> , <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2012, 6: 932–945
Gentile 2013	Gentile N.M., Abdalla A.A., Khanna S. i in., <i>Outcomes of Patients With Microscopic Colitis Treated With Corticosteroids: A Population-Based Study</i> , <i>Am J Gastroenterol</i> 2013; 108:256–259
Hjortswang 2011	Hjortswang H., Tysk C., Bohr J. i in., <i>Health-related quality of life is impaired in active collagenous colitis</i> . <i>Dig Liver Dis</i> . 2011, 43(2):102-9.
Kane 2018	Kane J.S., Irvine A.J., Derwa Y., i in., High prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in microscopic colitis: implications for treatment, <i>Therap Adv Gastroenterol</i> . 2018, 11:1756284818783600

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Kolek 2018	Kolek M., Spousta T., Karbusicka M., <i>Cost-effectiveness of budesonide in microscopic colitis patients in the Czech Republic</i> , Value in health, 2018, 21, S454
Lee 2013	Lee L., Kaneva P., Latimer E. i in., <i>Mapping the Gastrointestinal Quality of Life Index to Short-Form 6D utility scores</i> , Journal of Surgical Research 186 (2014) 135-141
Loreau 2019	Loreau J., Duricova D., Gower-Rousseau C. i in., <i>Long-Term Natural History of Microscopic Colitis: A Population-Based Cohort</i> , Clinical and Translational Gastroenterology 2019; 10:e0007
Madisch 2005	Madisch A., Heymer P., Voss C., i in., <i>Oral budesonide therapy improves quality of life in patients with collagenous colitis</i> , Int J Colorectal Dis. 2005, 20(4):312-6
Miehlke 2002	Miehlke S., Heymer P., Bethke B., i in., <i>Budesonide Treatment for Collagenous Colitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial</i> . Gastroenterology, 2002.123(4):978-84
Miehlke 2005a	Miehlke S., Madisch A., Voss C. i in., <i>Long-term follow-up of collagenous colitis after induction of clinical remission with budesonide</i> , Aliment Pharmacol Ther. 2005;22(11-12):1115-9
Miehlke 2008	Miehlke S., Madisch A., Bethke B., i in., <i>Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial</i> , Gastroenterology. 2008. Nov;135(5):1510-6
Miehlke 2014	Miehlke S., Madisch A., Kupcinskas L. i in., <i>Budesonide is more effective than mesalazine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis</i> , Gastroenterology. 2014;146(5):1222-30.e1-2
Miehlke 2018	Miehlke S., Aust D., Mihaly E. i in., <i>Efficacy and Safety of Budesonide, vs Mesalazine or Placebo, as Induction Therapy for Lymphocytic Colitis</i> , Gastroenterology. 2018;155(6):1795-1804.e3
Miehlke 2019	Miehlke S., Verhaegh B., Tontini G.E. i in., <i>Microscopic colitis: pathophysiology and clinical Management</i> , Lancet Gastroenterol Hepatol 2019, 4: 305-14
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
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
Rowen 2009	Rowen D., Brazier J., Roberts J., <i>Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship?</i> , Health Qual Life Outcomes. 2009, 31;7:27
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
Statystyki JGP	Statystyki Narodowego Funduszu Zdrowia, strona internetowa: https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a (data dostępu: 16.11.2020)
Tablice trwania życia 2019	https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html

Publikacja/Źródło danych	Referencje
UEG 2020	Miehlke S., Guagnozzi D., Zabana Y. i in., <i>European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology (UEG) and European Microscopic Colitis Group (EMCG) statements and recommendations</i> , United European Gastroenterology Journal 2020; 0(0) 1–28
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
WHO UMC 2020	World Health Organization Upssala Monitoring Centre, Cortiment MMX [®] , http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 12.11.2020)
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne	Zarządzenie nr 97/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 lipca 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia specjalistyczne