



IGNORANTIA NOCET

# Zeposia<sup>®</sup> (ozanimod) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Analiza ekonomiczna  
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:  
Bristol Myers Squibb

Warszawa, 09.11.2022 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszek**

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

**Michał Jachimowicz**

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

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana 9 listopada 2022 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.49.2022.TG.10 z dnia 18.10.2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 5 kwietnia 2022 r.

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

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 Bristol Myers Squibb, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>6</b>
<b>Streszczenie.....</b>	<b>7</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>12</b>
<b>2. Strategia analityczna .....</b>	<b>13</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>14</b>
<b>4. Horyzont czasowy.....</b>	<b>15</b>
<b>5. Ocena wyników zdrowotnych.....</b>	<b>16</b>
5.1. Skuteczność kliniczna .....	16
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	16
<b>6. Technika analityczna .....</b>	<b>18</b>
6.1. Modelowanie.....	19
6.2. Struktura modelu .....	19
6.2.1. Okres indukcji.....	19
6.2.2. Okres podtrzymania .....	21
6.2.3. Podsumowanie stanów modelu .....	23
6.3. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu .....	24
6.4. Horyzont czasowy w modelu.....	25
6.5. Dyskontowanie .....	25
<b>7. Analiza kosztów.....</b>	<b>26</b>
7.1. Koszt leków.....	27
7.1.1. Dawkowanie leków.....	27

---

---

7.1.2. Ceny leków .....	31
7.1.3. Zestawienie kosztów leków.....	33
7.2. Koszty podania leków.....	34
7.3. Całkowity koszt różniący .....	35
<b>8. Założenia i dane wejściowe .....</b>	<b>37</b>
<b>9. Wyniki analizy.....</b>	<b>46</b>
9.1. Analiza minimalizacji kosztów .....	46
9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji.....	50
9.3. Analiza CUR .....	52
<b>10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy .....</b>	<b>55</b>
<b>11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości .....</b>	<b>56</b>
<b>12. Walidacja modelu.....</b>	<b>57</b>
12.1. Walidacja wewnętrzna.....	57
12.2. Walidacja konwergencji.....	62
12.3. Walidacja zewnętrzna.....	62
<b>13. Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>63</b>
<b>14. Podsumowanie i wnioski końcowe.....</b>	<b>64</b>
<b>15. Dyskusja.....</b>	<b>65</b>
<b>16. Załączniki .....</b>	<b>66</b>
16.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	66
16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych .....	66
16.1.2. Strategia wyszukiwania.....	67

---

---

16.1.3. Selekcja badań .....	68
16.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	70
16.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych .....	70
16.2. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej ..	71
16.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	71
16.4. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy .....	74
<b>17. Spis tabel.....</b>	<b>118</b>
<b>18. Spis rysunków .....</b>	<b>122</b>
<b>19. Bibliografia.....</b>	<b>123</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	ang. <i>cost minimization analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – dożylny
INF	infliksymab
m.c.	masa ciała
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
OZA	ozanimod
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PL	program lekowy
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórny
TOF	tofacytynib
UST	ustekinumab
WED	wedolizumab
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce ozanimodu (Zeposia®) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). Pełna charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami wnioskowanego *Projekt programu lekowego WZJG*.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego należy do nieswoistych chorób zapalanych jelit. Charakteryzuje się najczęściej przewlekłym przebiegiem, współwystępowaniem okresów remisji i zaostrzeń oraz wieloczynnikową, nie do końca poznaną etiologią.

### METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie ozanimod porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj.: infliksymabem (INF), wedolizumabem (WED), tofacytynibem (TOF) oraz ustekinumabem (UST).

Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej **techniką minimalizacji kosztów (CMA)**, polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatorów przy braku różnic w wynikach zdrowotnych. Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CMA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na [REDACTED]

[REDACTED]  
dzięki której porównano skuteczność wnioskowanej technologii z komparatorami.

Dodatkowo, zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności.

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

Wyniki w modelu zostały zaprezentowane w populacji ogółem, a także z uwzględnieniem dwóch podgrup chorych

- ⊕ po leczeniu biologicznym (ang. *biologic experienced*): chorzy z wcześniejszą ekspozycją na leczenie biologiczne oraz chorzy z odnotowanym niepowodzeniem (nietolerancją lub niedostateczną odpowiedzią na terapię) leczenia biologicznego;
- ⊕ bez uprzedniego leczenia biologicznego (ang. *biologic naïve*): chorzy bez wcześniejszej ekspozycji na leczenie biologiczne oraz chorzy z nieodnotowanym niepowodzeniem leczenia biologicznego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym. W związku z tym, że uwzględnione w analizie całkowite koszty różniące ponoszone przez płatnika publicznego są tożsame z całkowitymi kosztami różniącymi ponoszonymi z perspektywy wspólnej, w analizie przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.



## WYNIKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ozanimod jako nowa opcja terapeutyczna w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o korzystnych wynikach skuteczności i odznaczająca się dobrym profilem bezpieczeństwa może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą u chorych, którzy doświadczyli niepowodzenia terapii standardowej oraz niepowodzenia leczenia w obecnie obowiązującym *Programie lekowym WZJG*.

[REDACTED]

[REDACTED] Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, iż podanie leku Zeposia® charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i dobrą tolerancją leczenia, a stosunek korzyści do ryzyka pozostaje pozytywny. Uwzględniając przewlekły i postępujący charakter choroby znacznie obniżającej jakość życia stwierdzono, iż uzyskane wyniki wskazują na istotne klinicznie korzyści płynące z zastosowania ozanimodu w praktyce klinicznej i można go uznać za skuteczną metodę leczenia chorych na WZJG.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego oraz udowodnioną skuteczność leczenia, finansowanie wnioskowanej technologii z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. [REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie ozanimodu z budżetu płatnika publicznego przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych na WZJG. Należy przy tym podkreślić, iż wytyczne kliniczne oraz eksperci kliniczni wskazują na potrzebę jak najszerszego wyboru leków. Obecnie nie ma zdefiniowanych algorytmów postępowania, w związku z czym chorzy potrzebują jak najszerszego dostępu do różnych technologii medycznych.

---

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce ozanimodu (Zeposia®) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego zgodnie z zapisami *Projektu programu lekowego WZJG*.

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

Populacja:

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

Interwencja:

- ⊕ ozanimod (OZA).

Komparatory:

- ⊕ infliksymab (INF),
- ⊕ tofacytynib (TOF),
- ⊕ ustekinumab (UST),
- ⊕ wedolizumab (WED).

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN).

Analiza ekonomiczna została oparta przede wszystkim na [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] na podstawie której dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu wnioskowanej populacji.

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 dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wyniki porównania ozanimodu względem komparatorów stosowanych w Polsce w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Ze względu na porównywalną skuteczność ocenianej interwencji i komparatorów analiza ekonomiczna została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów, a zatem przeprowadzono jedynie kalkulację kosztów (nie było potrzeby modelowania efektów zdrowotnych).

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o wykorzystany model 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 (cena, przy której koszt inkrementalny jest równy zero).

---

---

### 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).

Należy zaznaczyć, że w niniejszej analizie wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

---

---

## 4. Horyzont czasowy

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

W związku z tym, że terapia wnioskowaną technologią oraz komparatorami ma być kontynuowana tak długo, jak chory na nią odpowiada, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Przeciętny wiek dorosłych chorych włączanych do modelu wynosi ok. 42 lat. Biorąc pod uwagę powyższe oraz dostępność danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej [*Dane GUS – tablice trwania życia*], przyjęto, że ok. 58-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu we wnioskowanej populacji – rozdział 6.4.

---

## 5. Ocena wyników zdrowotnych

### 5.1. Skuteczność kliniczna

Przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* ocena porównawcza skuteczności ozanimodu względem komparatorów [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki skuteczności (w zakresie częstości występowania odpowiedzi na leczenie bez remisji oraz odpowiedzi na leczenie z remisją) [REDACTED] które uwzględniono w niniejszej analizie ekonomicznej oraz testowano w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy, przedstawiono w rozdziale 8. (Tabela 12).

### 5.2. Profil bezpieczeństwa

Przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* ocena porównawcza bezpieczeństwa ozanimodu względem komparatorów została wykonana na podstawie wyników [REDACTED]

[REDACTED]



Zgodnie z opisem przedstawionym w *Analizie klinicznej* [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, iż podanie leku Zeposia® charakteryzuje się dobrą tolerancją leczenia, a stosunek korzyści do ryzyka pozostaje



---

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

---

## 6. Technika analityczna

Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami (rozdział 5.), w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów** (CMA), polegająca na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

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

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

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

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

## 6.1. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania ozanimodu względem komparatorów w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model otrzymany od Wnioskodawcy.

## 6.2. 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).

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

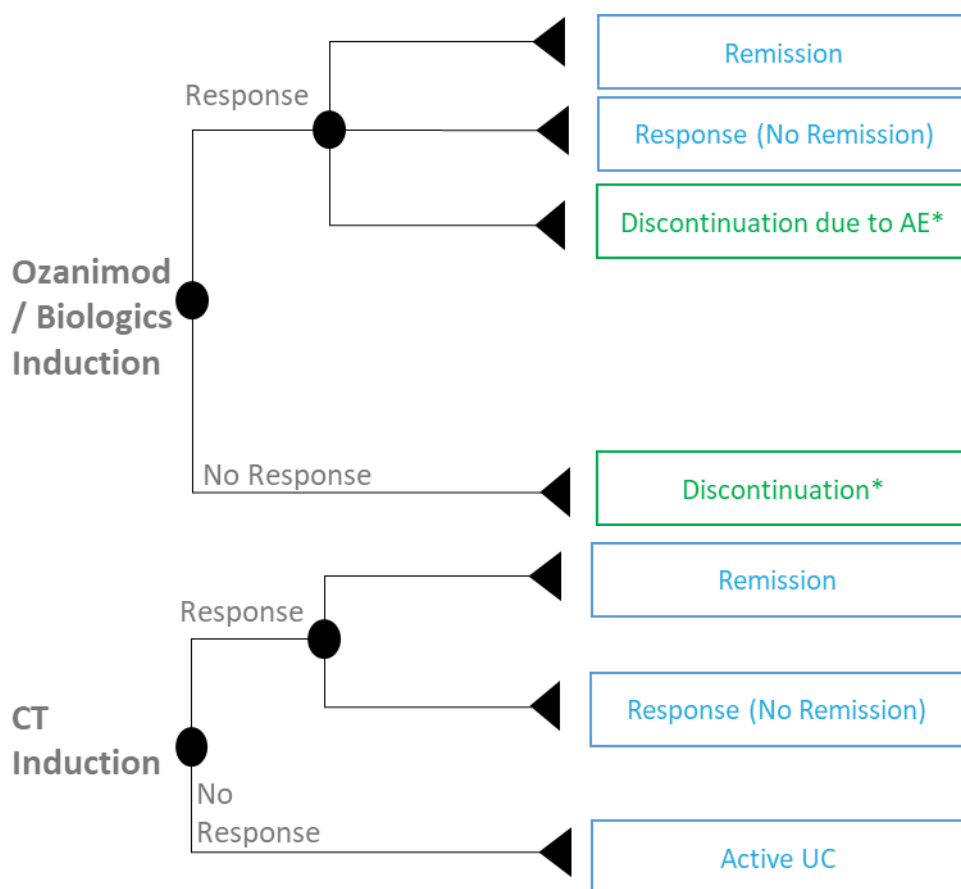
Model uwzględnia dwa okresy, w których wykorzystano różne metody modelowania:

1. Okres indukcji, drzewo decyzyjne
  - ⊗ w terapii ozanimodem lub komparatorem;
  - ⊗ w terapii konwencjonalnej.
2. Okres podtrzymania, model Markowa

### 6.2.1. Okres indukcji

Schemat struktury modelu w okresie indukcji oraz możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

**Rysunek 1.**  
**Struktura modelu w okresie indukcji uwzględniona w analizie ekonomicznej**



\*Po przerwaniu indukcji w terapii ozanimodem lub lekami biologicznymi chorzy przechodzą na terapię konwencjonalną CT (ang. *conventional therapy*)

Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu, jest stan „Indukcja w terapii ozanimodem lub lekami biologicznymi”.

W zależności od odpowiedzi na leczenie chory przechodzi do jednego z czterech stanów. W przypadku odpowiedzi na leczenie chory przechodzi do stanu „Odpowiedź z remisją” (Całkowity wynik w skali Mayo  $\leq 2$  punkty, bez indywidualnego wyniku cząstkowego  $>1$  punkt), „Odpowiedź bez remisji” (spadek całkowitego wyniku Mayo względem wartości wyjściowej o  $\geq 30\%$ , całkowity wynik Mayo  $\geq 3$  punkty i wynik dotyczący krwawienia z odbytu równy 0 lub 1,

lub spadek wyniku dotyczącego krwawienia z odbytu względem wartości wyjściowej o  $\geq 1$ )<sup>1</sup> lub „Przerwanie ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych” (tylko w indukcji w terapii ozanimodem lub lekami biologicznymi)<sup>2</sup>. Pacjenci, którzy przerwali leczenie ozanimodem lub leczeniem biologicznym i którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie w fazie indukcji, przechodzą do gałęzi „Indukcja w terapii konwencjonalnej” przed przejściem do fazy podtrzymującej (tylko raz).

„Odpowiedź z remisją” i „Odpowiedź bez remisji” są stanami kończącymi okres indukcji, a rozpoczynającymi okres podtrzymania.

Chorzy bez odpowiedzi na leczenie w terapii konwencjonalnej przechodzą do stanu „Aktywne WZJG”, który również jest stanem końcowym okresu indukcji.

Z każdego stanu w modelu chory może przejść do stanu „Zgon”.

Zakłada się, że chorzy, którzy utracili odpowiedź na leczenie, zaprzestają leczenia. Zaprzestanie z przyczyn innych niż utrata odpowiedzi i zdarzenia niepożądane nie jest modelowane. Uznano, że jest to podejście konserwatywne.

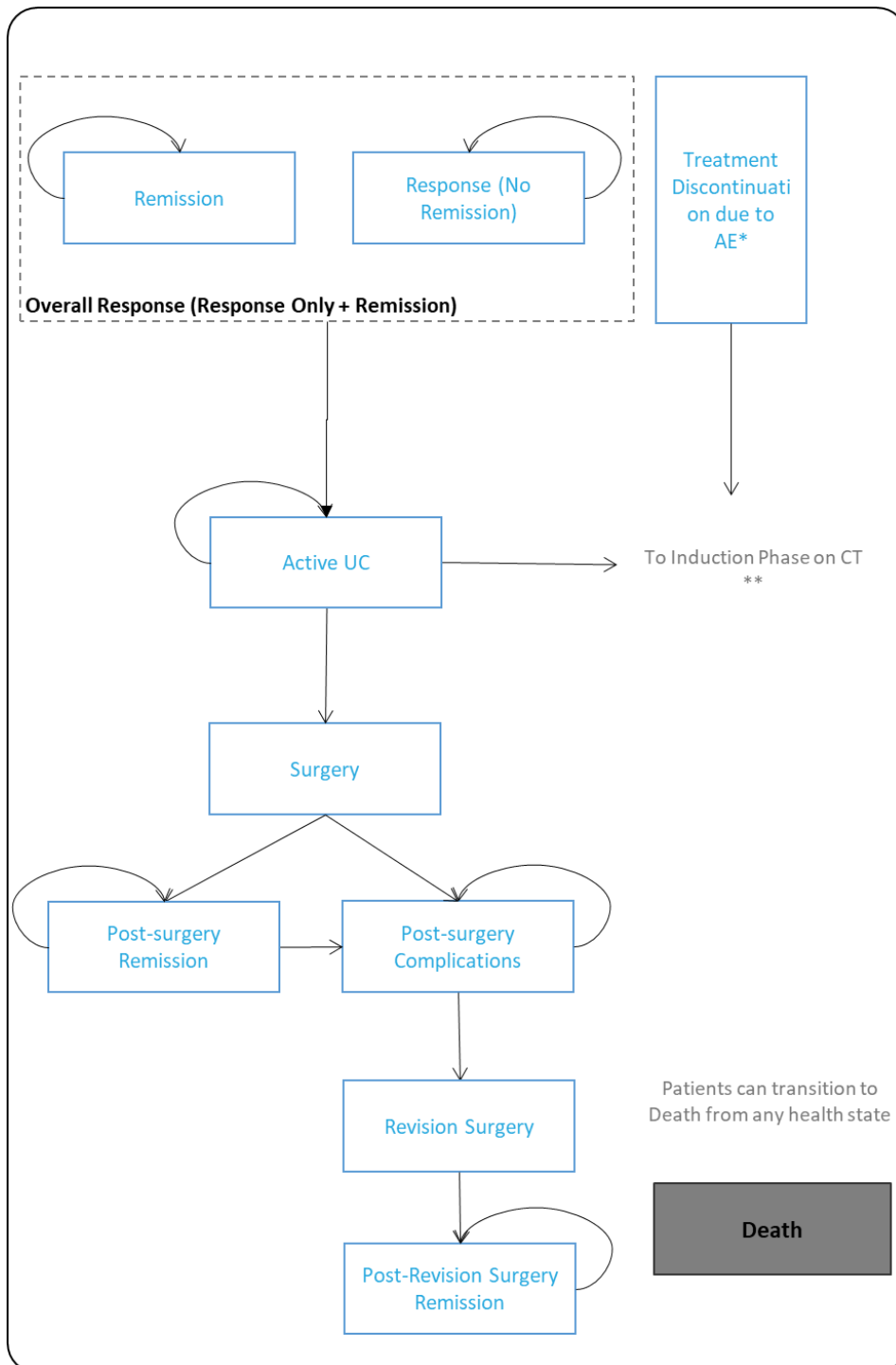
### 6.2.2. Okres podtrzymania

Schemat struktury modelu w okresie podtrzymania oraz możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

<sup>1</sup> Zgodnie z zapisami *Projekt programu lekowego WZJG* wśród kryteriów wyłączenia z leczenia wedolizumabem znajduje się zapis braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo względem wartości sprzed leczenia. Założono, że kryterium odpowiedzi na leczenie z modelu jest w praktyce tożsame temu zdefiniowanemu w *Projekcie programu lekowego WZJG* (osiągnięcie redukcji wyniku w skali Mayo o przynajmniej 3 punkty bez przynajmniej 30% redukcji w tej skali względem wartości początkowej jest sytuacją niezwykle rzadką)

<sup>2</sup> Należy podkreślić, że stan ten jest jedynie teoretyczny, ponieważ ze względu na wykazany w *Analizie klinicznej* brak różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych, prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w modelu zostały wyzerowane dla porównywanych interwencji.

**Rysunek 2.**  
**Struktura modelu w okresie podtrzymania uwzględniona w analizie ekonomicznej**



\*dotyczy chorych, którzy w okresie indukcji leczenia byli ozanimodem lub lekami biologicznymi

\*\*chorzy przejdą w okres indukcji w terapii konwencjonalnej (tylko raz), a następnie przejdą w okres podtrzymania na podstawie odpowiedzi na koniec okresu indukcji i pozostaną na terapii konwencjonalnej do czasu operacji, zgonu lub do końca horyzontu czasowego modelu.

Ze względu na stan końcowy okresu indukcji, stanem początkowym okresu podtrzymania może być „Odpowiedź z remisją”, „Odpowiedź bez remisji” lub „Aktywne WZJG”.

W stanie „Odpowiedź z remisją” lub „Odpowiedź bez remisji” chory może pozostać do momentu aż zmieni się aktywność choroby. Wówczas chory przechodzi do stanu „Aktywne WZJG”.

W stanie „Aktywne WZJG” chory może pozostać lub przejść do jednego z dwóch stanów: „Indukcja w terapii konwencjonalnej” lub „Operacja”. Przejście do etapu „Indukcja w terapii konwencjonalnej” może nastąpić tylko raz. Po indukcji chory przechodzi w okres podtrzymania na podstawie odpowiedzi na koniec okresu indukcji i pozostaje na terapii konwencjonalnej aż do operacji, zgonu lub do końca horyzontu czasowego modelu.

Stan „Operacja” dotyczy wystąpienia pierwszej interwencji chirurgicznej w celu rozwiązania WZJG. Z tego stanu chory przechodzi do stanu „Remisja pooperacyjna” lub „Powikłania pooperacyjne”. W stanie „Remisja pooperacyjna” chory może (w przypadku braku przewlekłych powikłań pooperacyjnych) pozostać lub (w przypadku wystąpienia powikłań) przejść do stanu „Powikłania pooperacyjne”.

W stanie „Powikłania pooperacyjne” chory może pozostać lub przejść do stanu „Ponowna operacja”, jeżeli wystąpiła konieczność wykonania kolejnej operacji. Ze stanu „Ponowna operacja” chory przechodzi do stanu „Remisja po ponownej operacji”, w którym pozostaje aż do zgonu lub do końca horyzontu czasowego modelu.

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.



### 6.2.3. Podsumowanie stanów modelu

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach dwutygodniowych w horyzoncie dożywotnim. Długość cyklu wynosząca dwa tygodnie jest krótsza niż okresy indukcji dla

rozważanych w analizie interwencji. Jednak w celu uwzględnienia różnej długości faz indukcji i dawkowania komparatorów wymagana jest krótsza długość cyklu.

Zaletą dwutygodniowej długości cyklu jest to, że pozwala ona na dokładne uchwycenie kosztów związanych z leczeniem poprzez uwzględnienie różnych schematów leczenia WZJG oraz umożliwia włączenie okresów indukcji o różnej długości dla terapii uwzględnionych w analizie. W tabeli poniżej zaprezentowano długości terapii indukcyjnej dla rozważanych w analizie interwencji.

**Tabela 1.**  
**Długość terapii indukcyjnej (tygodnie)**

Substancja	Długość indukcji (tygodnie)
OZA	10
INF	14
TOF	8
UST	8
WED	14

Po wskazanych wyżej okresach w modelu poszczególnym terapiom naliczono koszty przypisane fazie leczenia podtrzymującego. Poniżej opisano prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami uwzględnionymi w modelu.

### 6.3. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

[Redacted content]

Podsumowanie wartości przyjętych dla poszczególnych populacji w analizie podstawowej oraz testowanych w analizie scenariuszy zaprezentowano w rozdziale 8. (Tabela 12.).

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



## 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. W związku z tym, że terapia wnioskowaną technologią oraz komparatorami ma być kontynuowana tak długo, jak chory na nią odpowiada, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Biorąc pod uwagę strukturę modelu, w analizie podstawowej przyjęto, że ok. 58-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej. Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji *Sandborn 2021* średnia wieku chorych z badania *True North* wyniosła około 42 lata (przyjęta w analizie podstawowej za wiek wejścia do modelu), co przy dostępności danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej (tablice trwania życia obejmują przedział wiekowy do 100. roku życia) [*dane GUS – tablice trwania życia*] pozwala na wykonanie oszacowań w maksymalnie 58-letnim horyzoncie czasowym. W analizie wrażliwości testowano również uwzględnienie krótszego, tj. 5-letniego, 10-letniego lub 20-letniego horyzontu czasowego.

## 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) ponoszonym w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych (dla tych ostatnich tylko w przypadku analizy CUR).

## 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 leków, koszty podania leków).

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

- ⊗ koszty leków (w okresie indukcji oraz okresie podtrzymania);
- ⊗ koszty podania leków.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

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

**Tabela 2.**  
**Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne**

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt kwalifikacji chorych do leczenia w Programie lekowym WZJG	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i pozostałymi technologiami refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu w tej samej wysokości
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i pozostałymi technologiami refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu w tej samej wysokości
Koszt przepisania leków	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i pozostałymi technologiami refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu w tej samej wysokości

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt operacji	W odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorami, w związku z czym przyjęto, że konieczność występowania operacji będzie występowała z takim samym prawdopodobieństwem dla wszystkich porównywanych technologii.
Koszty leczenia konwencjonalnego	W odniesieniu do skuteczności stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorami, w związku z czym koszty leczenia konwencjonalnego stosowanego po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym będą ponoszone w takim samym stopniu dla wszystkich porównywanych technologii.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

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 oraz opracowania *NICE Ustekinumab* oraz publikacji *Ehrenberg 2020, Sands 2019*.

Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie przetargów [*Dane przetargowe*] oraz *danych refundacyjnych NFZ* i *Sprawozdań NFZ*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie programu lekowe*].

## 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

#### OZANIMOD

Dawkowanie ozanimodu ustalono na podstawie zapisów *Projektu programu lekowego WZJG* stanowiących podstawę niniejszej analizy, które odwołują się do dawkowania zawartego w *ChPL Zeposia®*, które z kolei opisano w poniższej tabeli.

**Tabela 3.**  
**Dawkowanie ozanimodu**

Okres leczenia	Dawka OZA
Dni 1. – 4.	0,23 mg raz na dobę
Dni 5. – 7.	0,46 mg raz na dobę
Dzień 8. i później	0,92 mg raz na dobę

### INFLIKSYMAB

Dawkowanie infliksymabu ustalono na podstawie zapisów *Programu lekowego WZJG*, który odwołuje się do dawkowania zawartego w *ChPL Remsima®*. Zgodnie z nim dawkowanie INF podzielone jest na dwie fazy – leczenia indukcyjnego oraz podtrzymującego. Zalecany schemat dawkowania obejmuje 5 mg/kg m.c. INF podawanego w infuzji dożylniej w tygodniu 0, tygodniu 2 i tygodniu 6 (indukcja), a następnie co 8 tygodni (podtrzymanie). Przy szacowaniu średniej dawki INF uwzględniono średnią ważoną masę ciała z badania *Sands 2019* na poziomie ok. 73,2 kg. W związku z powyższym średnia przyjęta do obliczeń dawka INF podawana w ramach pojedynczej infuzji wynosi ok. 366 mg. W analizie scenariuszy testowano wariant, w którym uwzględniono *wastage* dla infliksymabu. W wariancie tym, uwzględniając rozkład chorych stosujących poszczególne dawki INF (od jednej do ośmiu fiolek), oszacowano, że średnia jednorazowa dawka infliksymabu będzie wynosić ok. 416 mg (4,16 fiolek).

### TOFACYTYNIB

Dawkowanie tofacytynibu ustalono na podstawie zapisów *Programu lekowego WZJG*, który odwołuje się do dawkowania zawartego w *ChPL Xeljanz®*. Zgodnie z nim zalecana dawka tofacytynibu to 10 mg podawane doustnie dwa razy na dobę przez 8 tygodni w leczeniu indukującym. Zalecana dawka w leczeniu podtrzymującym to 5 mg tofacytynibu podawane doustnie dwa razy na dobę.

U pacjentów z WZJG, którzy nie są narażeni na zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, można rozważyć stosowanie tofacytynibu w dawce 10 mg doustnie dwa razy na dobę, jeżeli wystąpi u nich zmniejszenie odpowiedzi na leczenie tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę i nie zareagują na alternatywne opcje leczenia WZJG, na przykład na leczenie inhibitorami czynnika martwicy nowotworów (inhibitorami TNF). Tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym należy stosować przez możliwie najkrótszy okres. Należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę potrzebną do utrzymania odpowiedzi na leczenie.

## USTEKINUMAB

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

**Tabela 4.**  
**Początkowe dożylnie dawkowanie produktu leczniczego Stelara®**

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

Na podstawie danych dotyczących średniej oraz odchylenia standardowego masy ciała w populacji chorych z badania *Sands 2019* oszacowano, że przy założeniu rozkładu normalnego ok. 17 % chorych na WZJG rozpoczyna leczenie UST od 2 fiolek, ok. 56% od 3 fiolek, zaś ok. 27% od 4 dożylnych fiolek leku Stelara® 130 mg, co daje przeciętnie ok. 3,1 fiolek przyjmowanych w fazie leczenia indukcyjnego.

Pierwszą dawkę podskórną produktu leczniczego Stelara® 90 mg należy podać w ósmym tygodniu po dawce dożylniej. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tygodni. Pacjenci, którzy utracili odpowiedź przy dawkowaniu co 12 tygodni, mogą osiągnąć lepsze wyniki po zwiększeniu częstości dawkowania na dawkowanie co 8 tygodni. Na podstawie oceny klinicznej pacjenci mogą dalej otrzymywać dawki co 8 tygodni lub co 12 tygodni. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów niewykazujących korzyści terapeutycznych po 16 tygodniach od dożylniej dawki indukującej lub po 16 tygodniach od zmiany na dawkowanie podtrzymujące co 8 tygodni.

## WEDOLIZUMAB

Dawkowanie wedolizumabu ustalono na podstawie zapisów *Programu lekowego WZJG*, które odwołują się do dawkowania zawartego w *ChPL Entyvio*®. Zgodnie z nim dawkowanie WED podzielone jest na dwie fazy – leczenia indukcyjnego oraz podtrzymującego. Zalecany schemat dawkowania obejmuje 300 mg produktu Entyvio® podawanego we wlewie dożylnym w tygodniu 0, tygodniu 2 i tygodniu 6 (indukcja), a następnie co 8 tygodni (podtrzymanie). U pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości dawkowania do 300 mg produktu Entyvio® co cztery tygodnie.

## ESKALACJA DAWEK

Eskalacja dawek polega na zastosowaniu zwiększonej dawki w okresie podtrzymania w przypadku określonej części pacjentów, na co zezwalają zapisy przedstawionych wyżej charakterystyk produktów leczniczych. Eskalacja dawek jest istotna w leczeniu zapalnych chorób jelit, w tym WZJG i należy wziąć ją pod uwagę podczas oceny opłacalności leczenia [Ehrenberg 2020].

Zgodnie z danymi przedstawionymi w opracowaniu *NICE Ustekinumab*, w analizie podstawowej przyjęto, że 30% chorych leczonych komparatorami będzie stosować dawkę eskalującą w okresie leczenia podtrzymującego. Co istotne, w tym samym opracowaniu wskazano, że dawka eskalująca powinna być rozważana także dla infliksymabu, pomimo że nie jest zarejestrowana w ChPL, ale jej stosowanie wynika z praktyki klinicznej. W związku z tym, że zgodnie z *ChPL Zeposia* ozanimod nie ma przewidzianej dawki eskalującej, dla technologii wnioskowanej odsetek ten przyjęto na poziomie 0%. Podsumowanie dawek uwzględnionych w analizie podstawowej dla poszczególnych komparatorów przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 5.**  
**Schemat dawkowania komparatorów uwzględniony w analizie podstawowej**

Terapia	Indukcja	Leczenie podtrzymujące z brakiem eskalacji dawki	Leczenie podtrzymujące z eskalacją dawki
INF	5 mg/kg masy ciała (średnio 366 mg) w tygodniu 0, 2 i 6	5 mg/kg masy ciała (średnio 366 mg) co 8 tygodni	10 mg/kg masy ciała (średnio 732 mg) co 8 tygodni*
TOF	po 10 mg 2 razy na dobę	po 5 mg 2 razy na dobę	po 10 mg 2 razy na dobę
UST	2, 3 lub 4 fiołki po 130 mg każda (średnio 3,1 fiołek)	90 mg co 12 tygodni	90 mg co 8 tygodni
WED	300 mg w tygodniu 0, 2 i 6	300 mg co 8 tygodni	300 mg co 4 tygodnie

\*uwzględniono zwiększone dawkowanie do 10 mg/kg m.c., które jest zarejestrowane dla INF w przypadku leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna [ChPL *Remsima*]

W analizie wrażliwości testowano scenariusz z brakiem eskalacji dawki dla wszystkich technologii uwzględnionych w analizie oraz scenariusz, w którym odsetki chorych z dawką eskalującą dla poszczególnych technologii zaczerpnięto z badania *Ehrenberg 2020*. Szczegółowe wartości oraz rozważane scenariusze przedstawiono w rozdziale 8. (Tabela 12. i Tabela 13).

## 7.1.2. Ceny leków

### OZANIMOD

Obecnie ozanimod nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek Zeposia® po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 16.2. Przyjęto także, że opakowanie leku Zeposia® zawierające 7 kapsułek będzie wyznaczało podstawę limitu w grupie.

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE] Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz wysokość limitu finansowania.

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE] Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz wysokość limitu finansowania.

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

**Tabela 6.**  
**Charakterystyka kosztowa leku Zeposia® (PLN)**

[REDAKCE]
-----------

### **INFLIKSYMAB**

Infliksymab jest obecnie finansowany w *Programie Lekowym WZJG* i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku oszacowano na podstawie przetargów [*Dane przetargowe*] przeprowadzanych przez szpitale na dostawę produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych (Tabela 7.).

### **TOFACYTYNIB**

Tofacytynib jest obecnie finansowany w *Programie Lekowym WZJG* i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku oszacowano na podstawie przetargów [*Dane przetargowe*] przeprowadzanych przez szpitale na dostawę produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych (Tabela 7.).

### **USTEKINUMAB**

Ustekinumab jest obecnie finansowany w *Programie Lekowym WZJG* i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku oszacowano na podstawie przetargów [*Dane przetargowe*] przeprowadzanych przez szpitale na dostawę produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych (Tabela 7.).

### **WEDOLIZUMAB**

Wedolizumab jest obecnie finansowany w *Programie Lekowym WZJG* i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku oszacowano na podstawie danych refundacyjnych i sprawozdań NFZ za okres od stycznia do czerwca 2021 roku [*Dane refundacyjne NFZ, Sprawozdania NFZ*] (Tabela 7.). Nie uwzględniono ceny zamieszczonej w przetargu, ponieważ kwota za opakowanie szacowana w ten sposób jest wyższa niż kwota za opakowanie, która wynika z danych refundacyjnych i sprawozdań NFZ.



## ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

**Tabela 7.**  
Ceny komparatorów uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Zawartość opakowania	Kwota brutto (PLN)	Liczba opakowań	Kwota za opakowanie (PLN)	Źródło
INF	1x100 mg	143 877,60	500	287,76	Dane przetargowe
TOF 5 mg	56x5 mg	922 160,16	460	2 004,70	Dane przetargowe
TOF 10 mg	56x10 mg	252 201,60	40	6 305,04	Dane przetargowe
UST i.v.	1x130 mg	139 695,03	15	9 313,00	Dane przetargowe
UST s.c.	1x90 mg	252 000,07	30	8 400,00	Dane przetargowe
WED	1x300 mg	7 341 311,00 <sup>3</sup>	667 501 <sup>4</sup>	3 299,46	Sprawozdania NFZ, Dane refundacyjne NFZ

### 7.1.3. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie (rozdział 7.1.1), ceny leków [REDAKTED] (rozdział 7.1.2) wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na okres indukcji oraz na 2-tygodniowy cykl leczenia podtrzymującego. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

**Tabela 8.**  
Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej

Substancja	Koszt w indukcji (PLN)	Koszt jednego cyklu leczenia podtrzymującego (PLN)
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
INF	3 159,55	342,28
TOF	12 610,08	1 647,40
UST	28 848,19	1 610,00
WED	9 898,38	1 072,32

<sup>3</sup> Kwota refundacji za WED (PLN)

<sup>4</sup> Liczba zrefundowanych mg WED

## 7.2. Koszty podania leków

### LEKI PODAWANE DOUSTNIE

Zgodnie z *ChPL Zeposia®* oraz *ChPL Xeljanz®* ozanimod i tofacytynib stosuje się w formie doustnej, w związku z tym założono zerowy koszt podania dla OZA oraz TOF.

### LEKI PODAWANE PODSKÓRNIE

W przypadku leczenia ustekinumabem s.c. w podtrzymaniu przyjęto, że wlew podskórny może zostać wykonany samodzielnie przez pacjenta lub przez lekarza. W analizie podstawowej przyjęto, że 100% pacjentów będzie samodzielnie przyjmowało lek w postaci podskórnej, a płatnik publiczny poniesie zerowe koszty dotyczące podania leku ze względu na opiekę domową i programy wsparcia oferowane przez producentów. To podejście jest zgodne z treścią raportu *NICE Ustekinumab*. W analizie wrażliwości testowano 2 alternatywne warianty przypisania i podania leków podskórnych:

- ⊗ leki podawane podskórnice są przyjmowane przez wszystkich chorych w placówce opieki zdrowotnej, a ich podanie jest rozliczane zgodnie z wyceną świadczenia nr 5.08.07.0000004 *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* na podstawie *Zarządzenia programy lekowej*. Koszt takiego świadczenia wynosi 108,16 PLN.
- ⊗ w przypadku połowy chorych leki stosowane podskórnice są przyjmowane samodzielnie przez pacjentów, a w przypadku drugiej połowy chorych ich podanie jest rozliczane zgodnie z wyceną świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*

### LEKI PODAWANE DOŻYLNIE

Koszt podania dożylnego (infliksymb, ustekinumab i.v., wedolizumab) wyznaczono na podstawie *Zarządzenia programy lekowej*. Przyjęto, że podanie WED, INF oraz podanie UST i.v. w indukcji odbywać się będzie w ramach świadczenia „*hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*” lub „*hospitalizacja związana z wykonaniem programu*”, których koszt jest taki sam i wynosi 486,72 PLN. Uwzględnienie hospitalizacji na potrzeby rozliczenia kosztu podania WED, INF i UST i.v. należy uznać za zasadne w świetle danych przedstawionych w *Sprawozdaniach NFZ*, gdzie wskazano, że wśród świadczeń wykonywanych u chorych leczonych w ramach *Programu lekowego WZJG* zdecydowanie dominują hospitalizacje. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym

podanie dożylnie rozliczane jest zgodnie z wartością świadczenia nr 5.08.07.0000004 *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*, którego koszt wynosi 108,16 PLN.

**Tabela 9.**  
**Koszty jednorazowego przypisania i podania leków uwzględnionych w analizie podstawowej**

Substancja	Metoda podania	Jednorazowy koszt podania (PLN)
OZA	Doustna	0,00
INF	Dożylna	486,72
TOF	Doustna	0,00
UST i.v.	Dożylna	486,72
UST s.c.	Podskórna	0,00
WED	Dożylna	486,72

W oparciu o długość okresu indukcji, dawkowanie oraz jednorazowy koszt podania leków wyznaczono koszt podania leków w okresie indukcji i okresie podtrzymania. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

**Tabela 10.**  
**Koszty podania leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)**

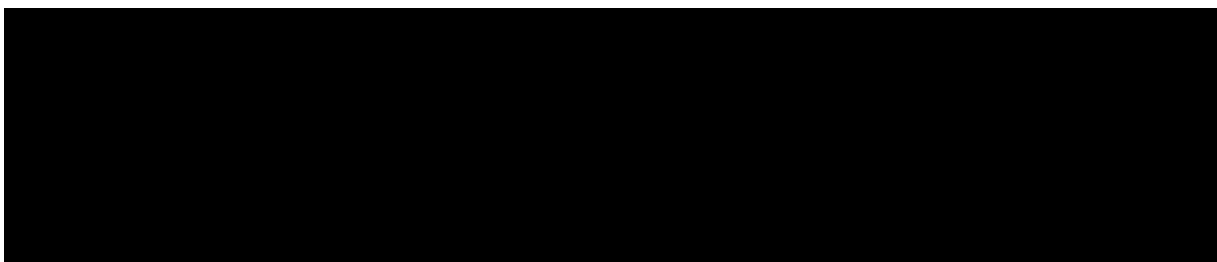
Substancja	Koszt jednostkowy	Koszt w indukcji	Koszt jednego cyklu podtrzymania
OZA	0,00	0,00	0,00
INF	486,72	1 460,16	121,68
TOF	0,00	0,00	0,00
UST	486,72 (UST i.v.)	486,72	0,00
	0,00 (UST s.c.)		
WED	486,72	1 460,16	158,18

### 7.3. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne modelowane w analizie podstawowej zostały podsumowane w poniższej tabeli.

**Tabela 11.**  
**Koszty stosowania porównywanych technologii (PLN)**

--

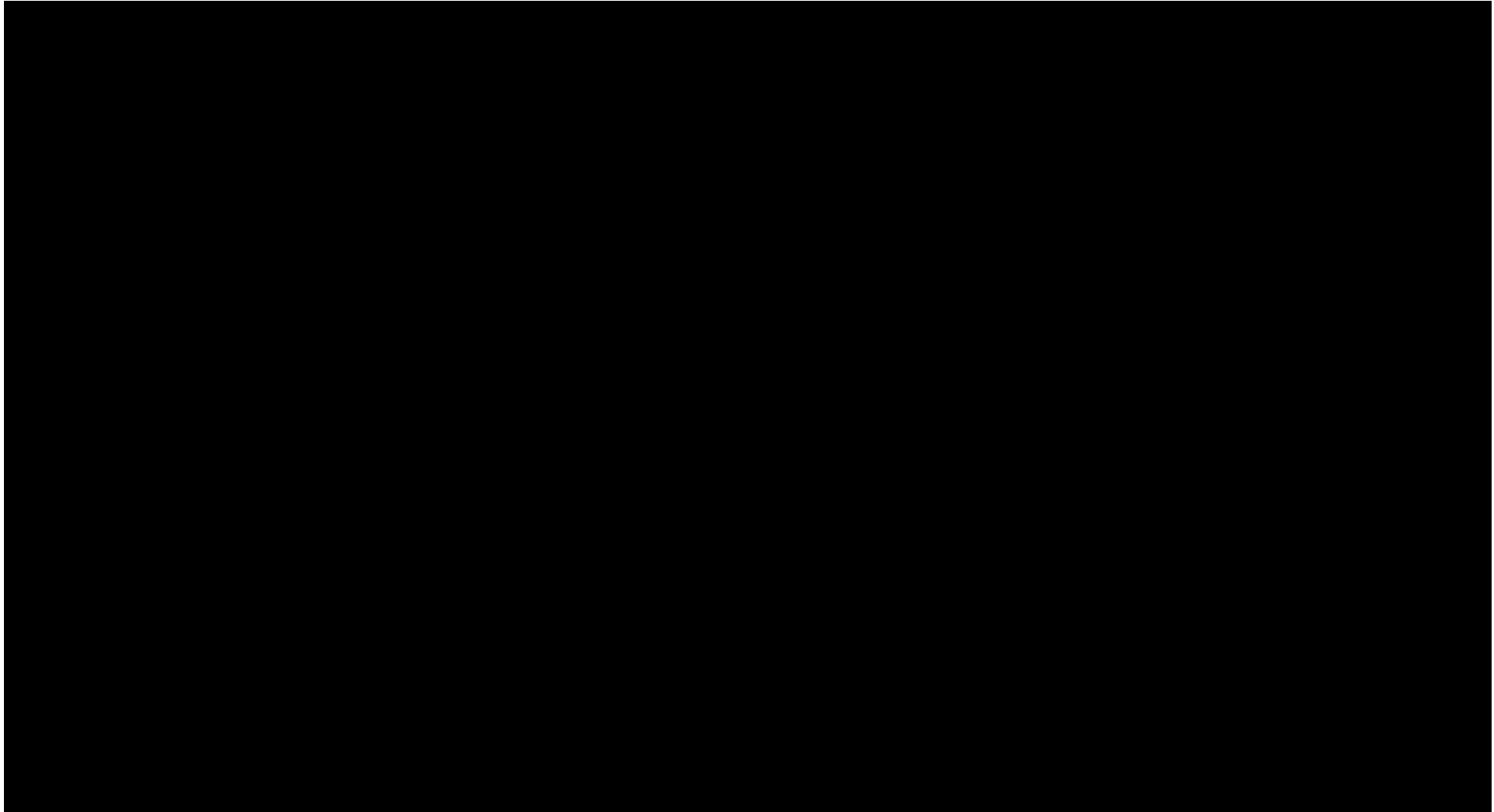


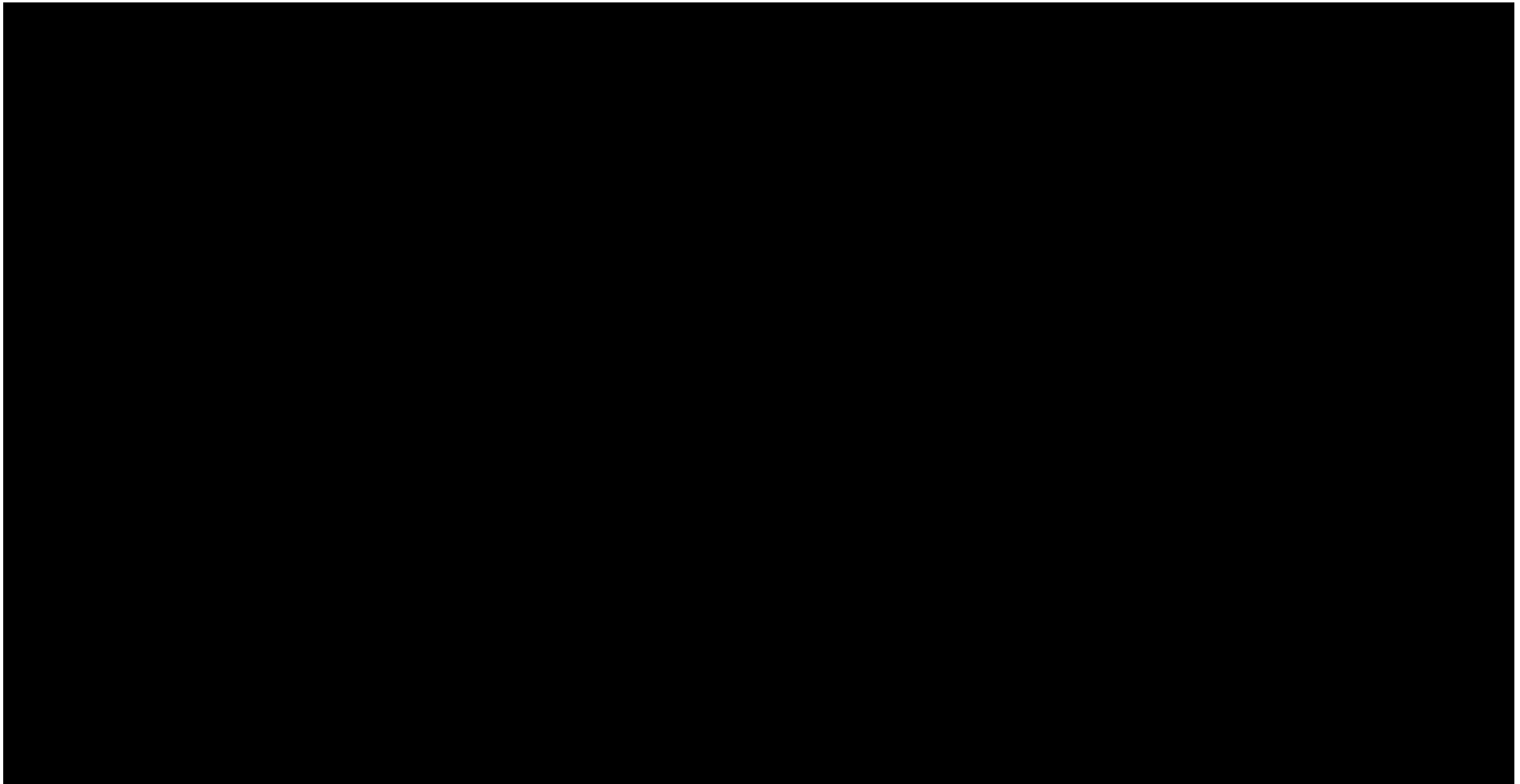
## **8. Założenia i dane wejściowe**

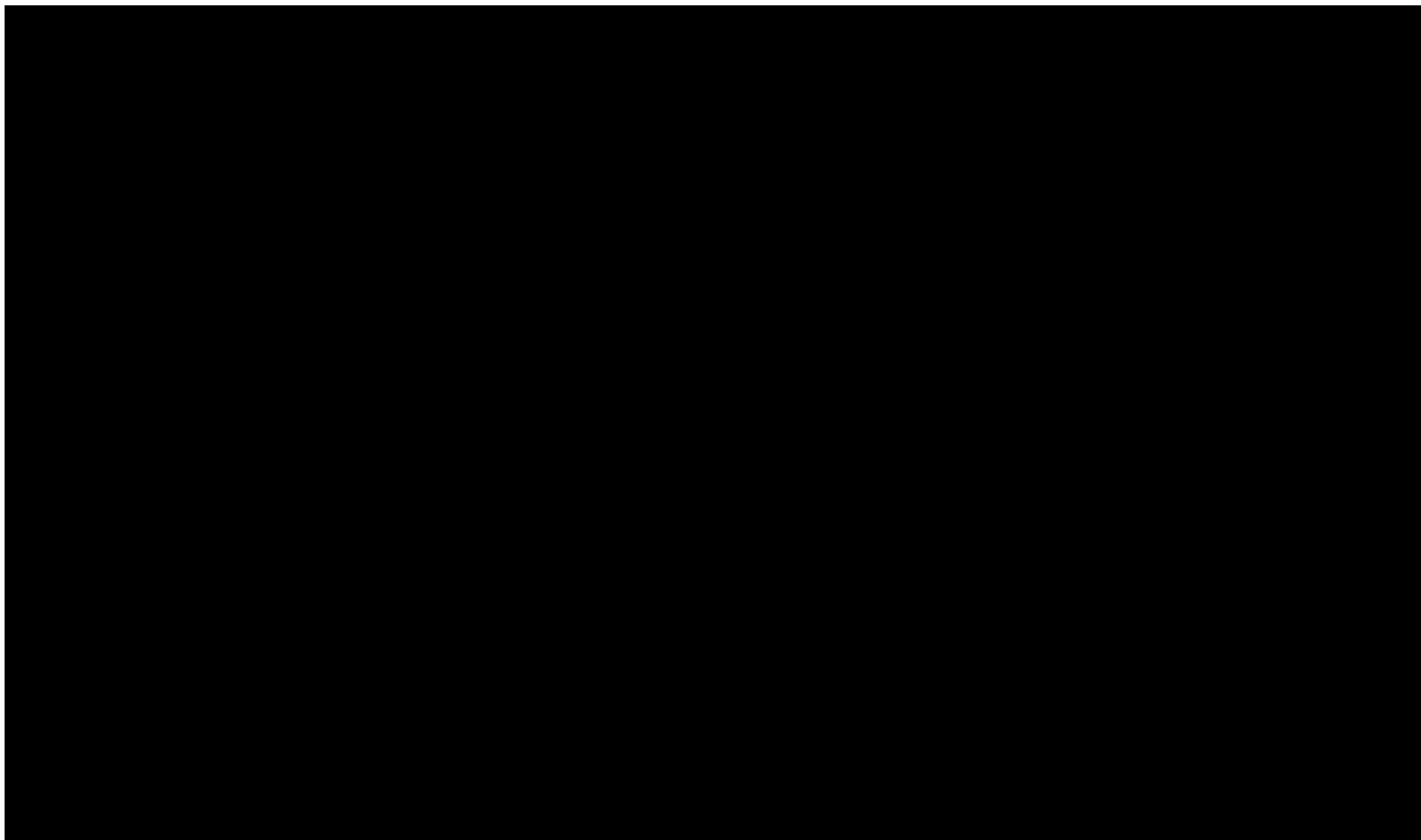
W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia i scenariusze zebrano w poniższych tabelach.

---

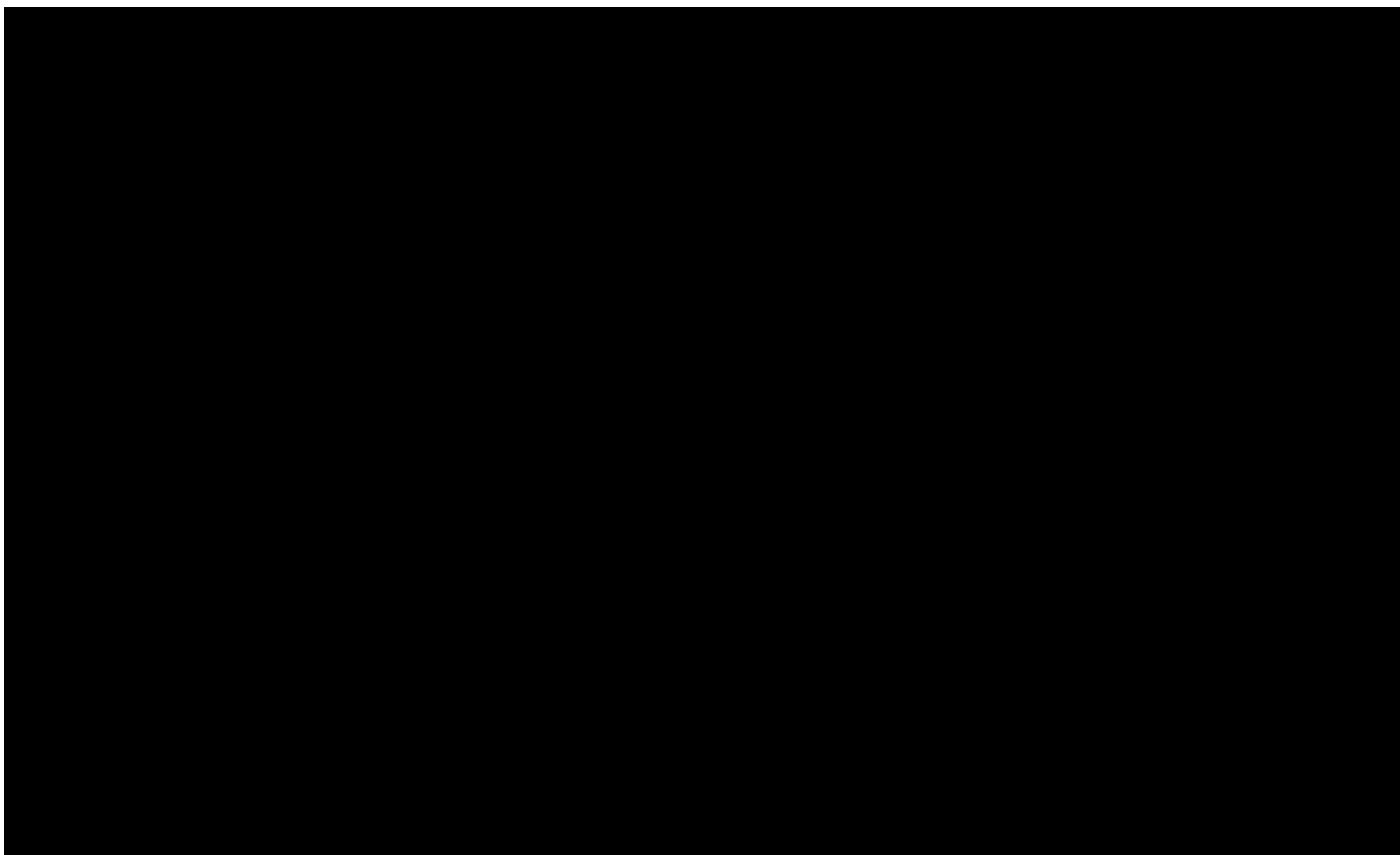
**Tabela 12.**  
**Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia**

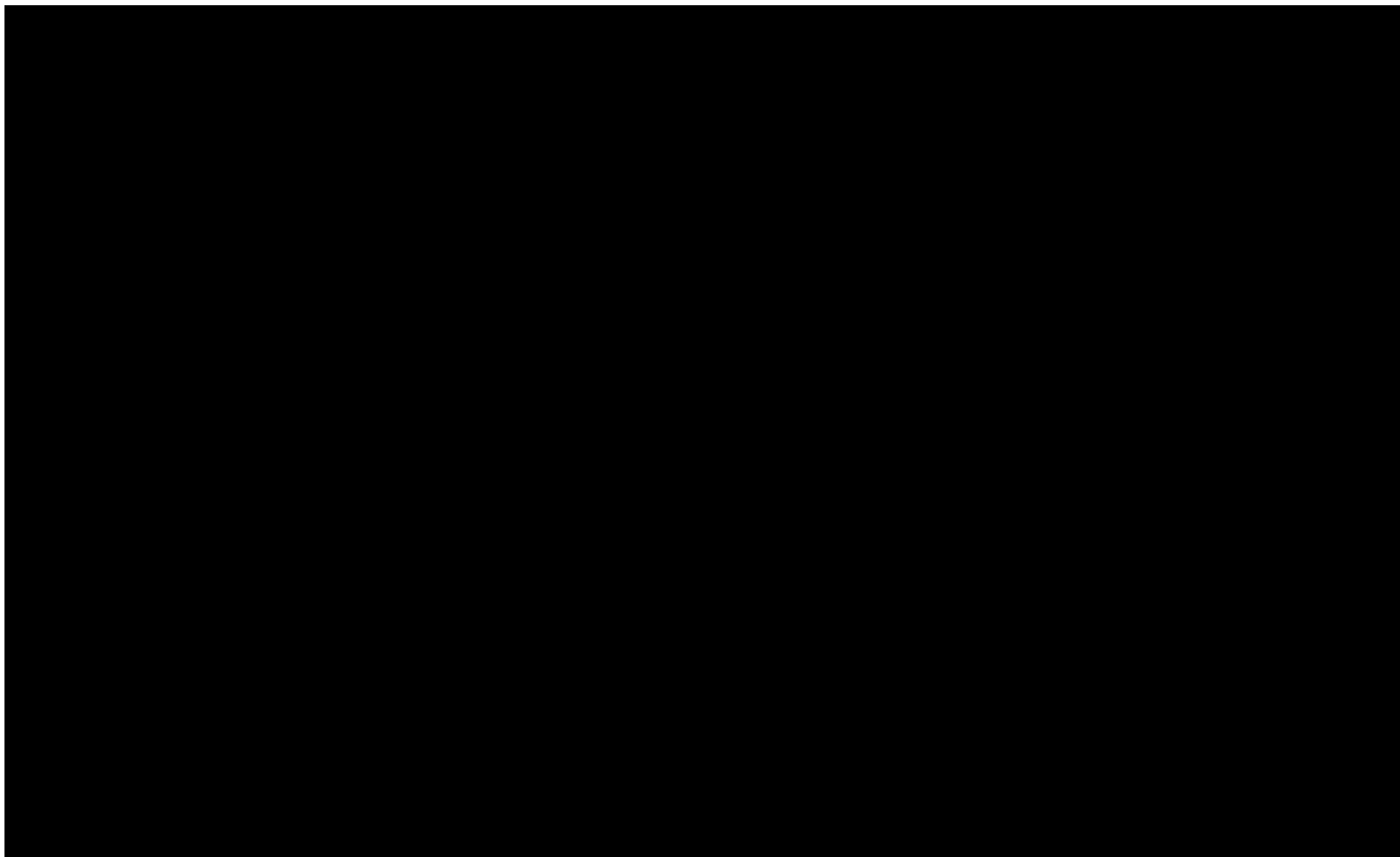


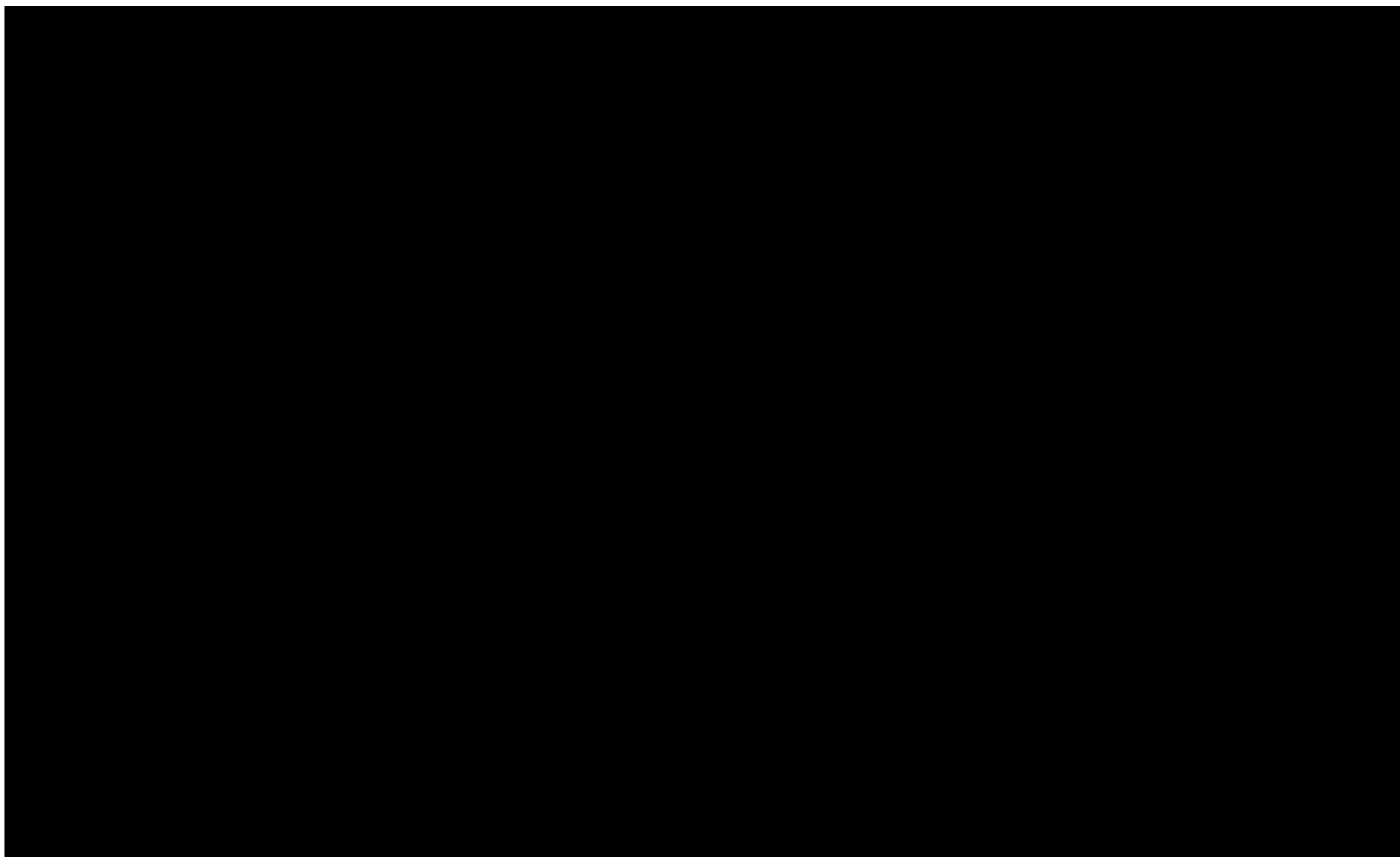


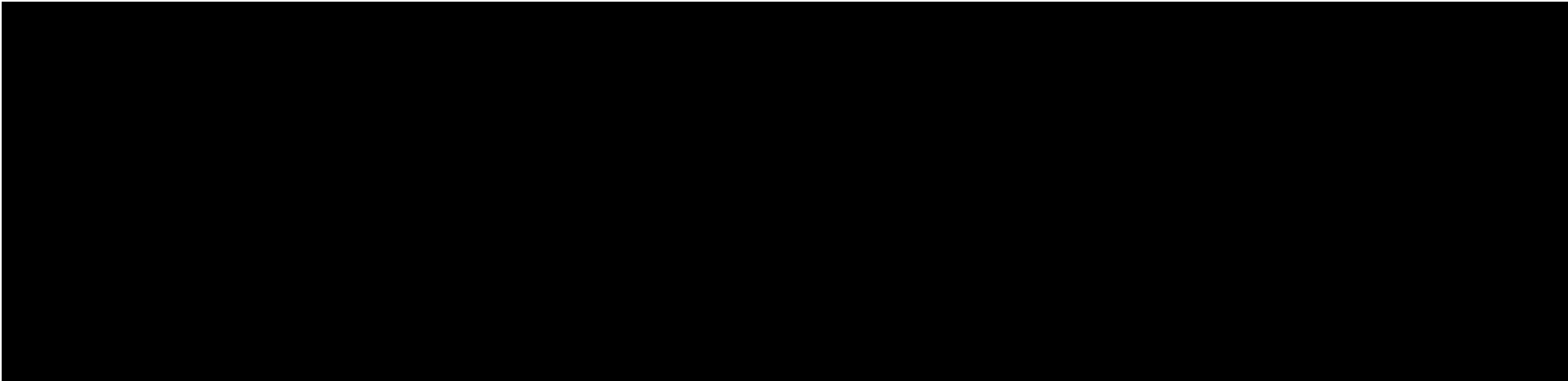




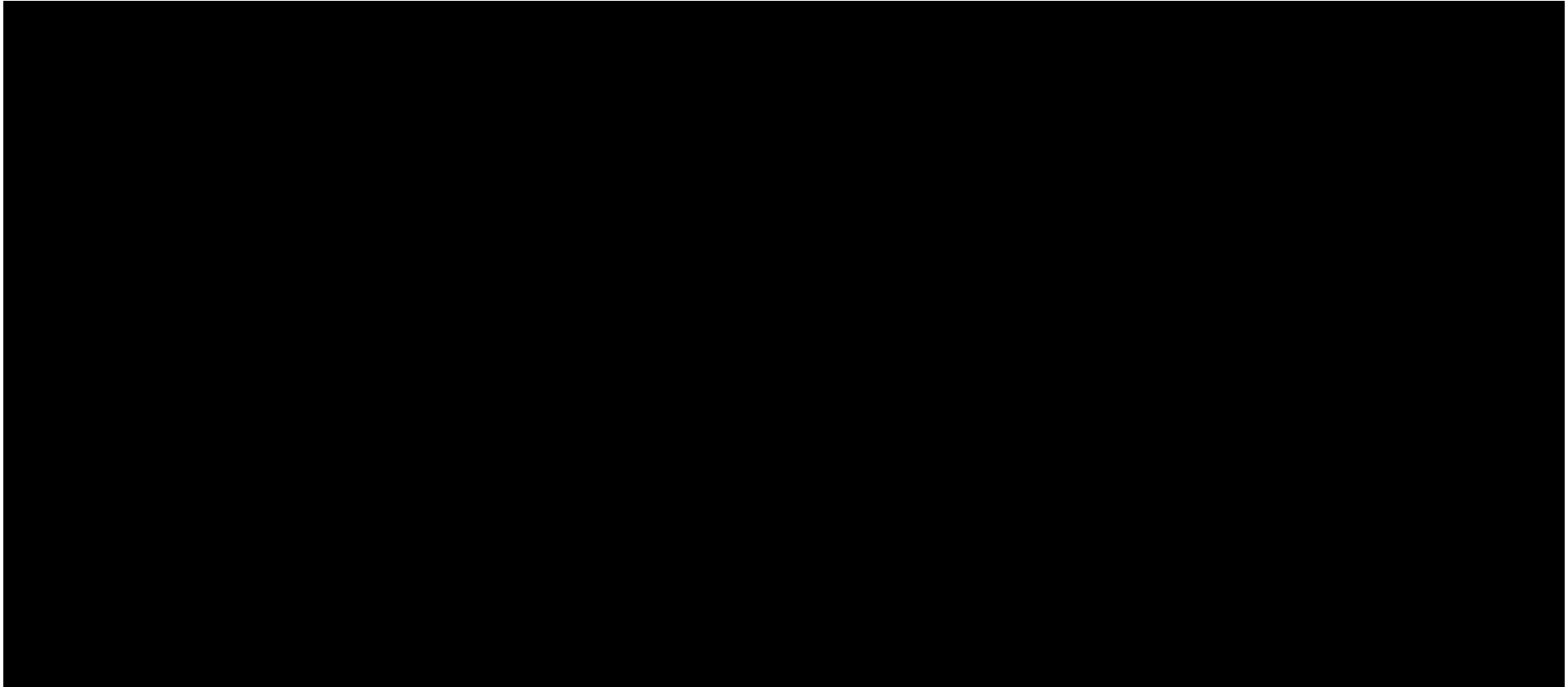








**Tabela 13.**  
**Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości**



## 9. Wyniki analizy

### 9.1. Analiza minimalizacji kosztów

Podstawowymi wynikami analizy minimalizacji kosztów są całkowity koszt różniący oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej, przy której całkowity koszt inkrementalny porównywanych technologii wynosi 0. Koszty generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabelach poniżej.

The table content is completely redacted with black bars, obscuring all data and text within the table structure.

**Tabela 14.**

The content of Table 14 is completely redacted with a solid black box.

**Tabela 15.**

The content of Table 15 is completely redacted with a solid black box.

**Tabela 16.**

A large black rectangular redaction box covering the entire content of Table 16.

**Tabela 17.**

A large black rectangular redaction box covering the entire content of Table 17.



**Tabela 18.**

A large black rectangular redaction box covering the entire content of Tabela 18.

**Tabela 19.**

A large black rectangular redaction box covering the entire content of Tabela 19.

---

## 9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności kosztów został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości i wymieniono je w rozdziale 8. (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów oraz zmiany długości horyzontu czasowego analizy<sup>5</sup>)

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej.

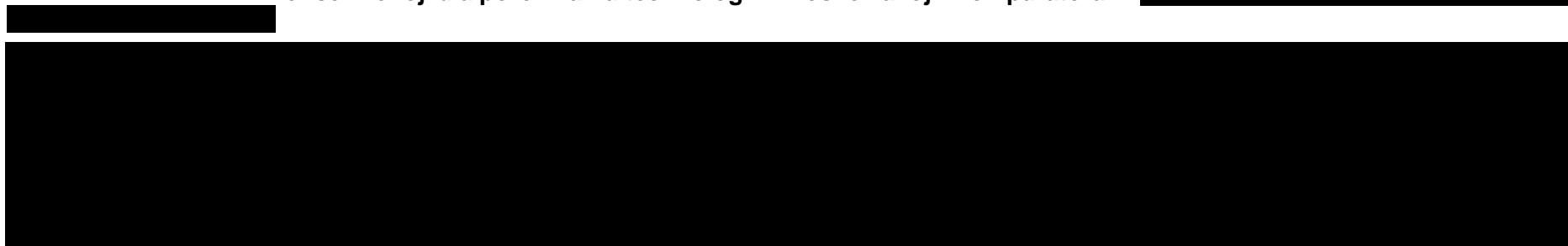
---

<sup>5</sup> przyjęto, że parametry te mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

---

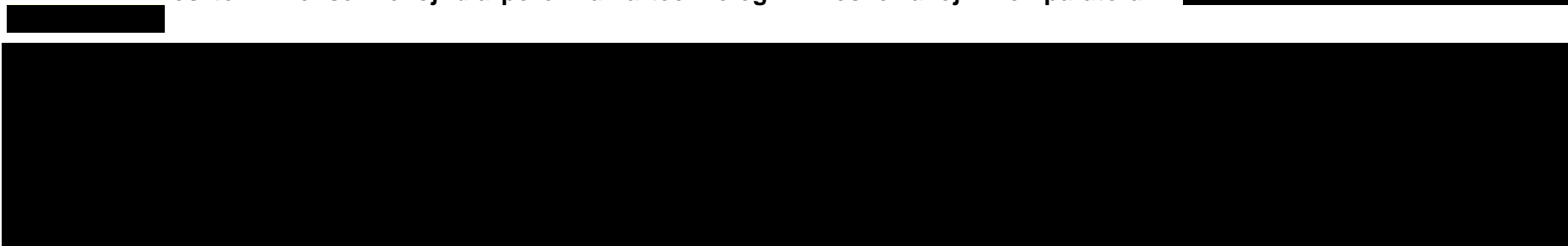
**Tabela 20.**

onsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorami




**Tabela 21.**

osztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorami



**Tabela 22.**

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorami



### 9.3. Analiza CUR

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

Wartości QALY obliczono jako iloczyn zdyskontowanych lat życia pacjentów oraz użyteczności chorych na WZJG, którą zaczerpnięto z publikacji *Petryszyn 2015*. Badanie opisane w *Petryszyn 2015* bazowało na kwestionariuszach EQ-5D wypełnionych przez 73 chorych na WZJG w ankiecie internetowej. Uzyskana średnia wartość jakości życia wynosiła 0,839.

Wyniki analizy dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego tożsamej z perspektywą wspólną przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 23.**  
**Wartości CUR w analizie (PLN/QALY)**

[Redacted Table Content]	
--------------------------	--

Tabela 24.

Tabela 25.

---

## 10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone 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 ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

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

Ze względu na znaczne rozmiary tabel wynikowych szczegółowe rezultaty jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy przedstawiono w załączniku (rozdział 16.4.).

---

## 11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W niniejszej analizie minimalizacji kosztów odstępiono od wykonywania wielokierunkowej analizy wrażliwości, gdyż zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* decyzja o braku uwzględnienia analizy probabilistycznej może być poparta argumentacją wyboru techniki analitycznej minimalizacji kosztów.

---



---

## 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 16.4.

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

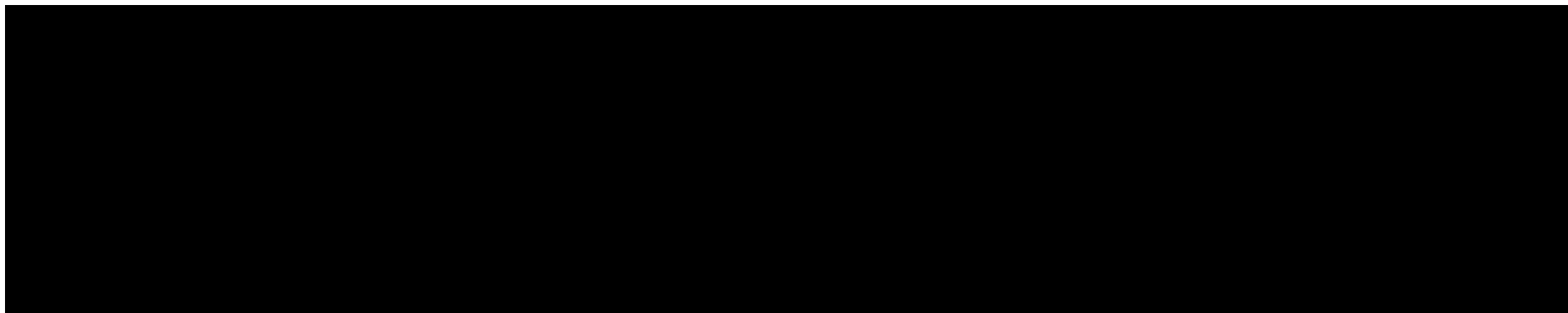
### 12.1. Walidacja wewnętrzna

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). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższych tabelach.

---

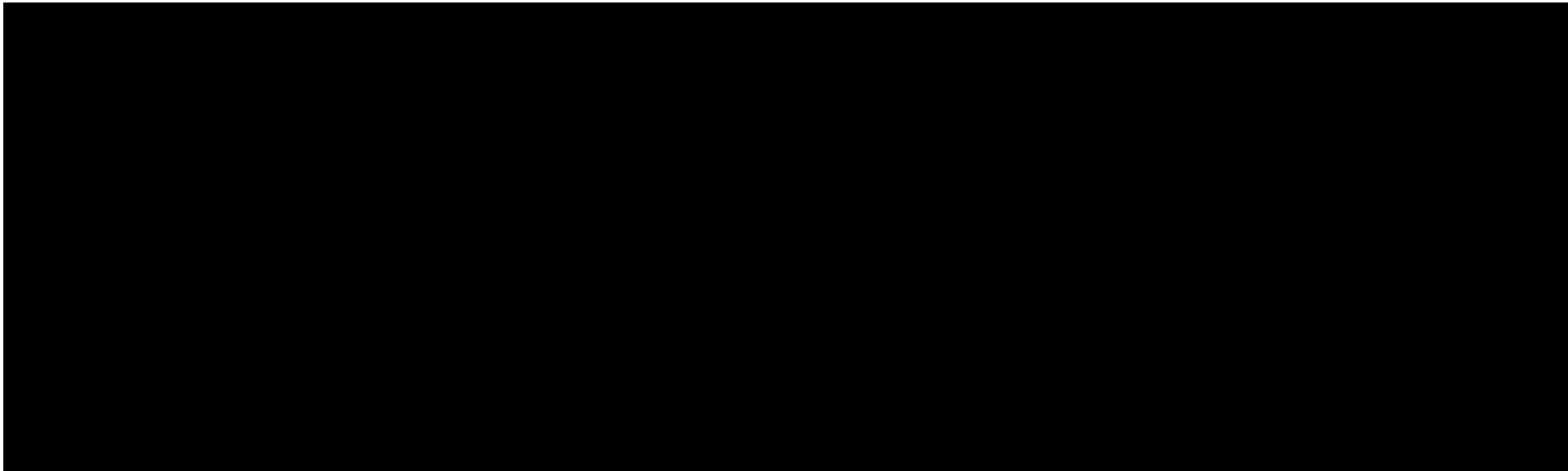
Tabela 26.





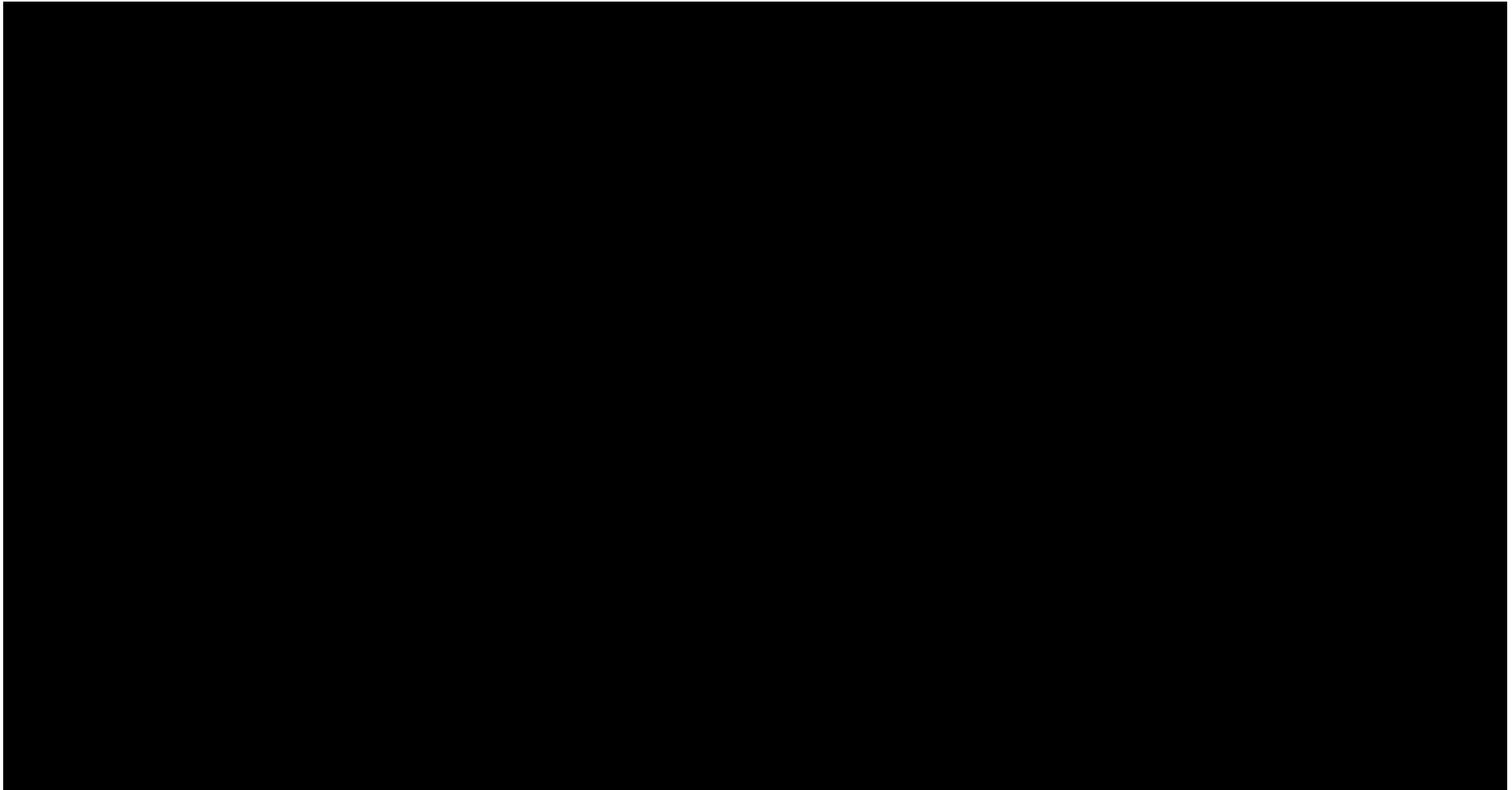
**Tabela 27.**

The table structure is mostly obscured by redaction. A thin black horizontal bar is visible at the top of the table area, which likely represents the header row. The rest of the table's content is completely hidden by a large black redaction box.



**Tabela 28.**





---

## 12.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonuje się porównania modelu opisywanego w analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W ramach przeglądu systematycznego wykonanego na potrzeby niniejszego raportu (rozdział 16.1.) nie odnaleziono jednak żadnej innej analizy ekonomicznej opartej na modelu, którego struktura pozwoliłoby oszacować wyniki opłacalności stosowania OZA z komparatorami (INF, WED, UST lub TOF) w leczeniu dorosłych chorych na WZJG.

## 12.3. Walidacja zewnętrzna

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

Walidacja zewnętrzna w postaci zalecanej przez AOTMiT nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań (o wieloletnim horyzoncie czasowym, tj. kilkunasto- lub kilkudziesięcioletnim) oceniających skuteczność analizowanej interwencji. Należy jednak podkreślić, że w analizie uwzględniono najlepsze dostępne dane, a ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy dowodzących stabilności uzyskanych wyników.

---

## 13. Ograniczenia i założenia

W analizie podstawowej odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie bez remisji, z remisją oraz z brakiem odpowiedzi na leczenie przyjęto na podstawie danych [REDACTED]

W modelu założono wyjściową charakterystykę chorego w zakresie wieku wejścia do modelu, masy ciała oraz odsetka mężczyzn, którą zaczerpnięto z badań *Sandborn 2021* oraz *Sands 2019*.

W analizie podstawowej nie uwzględniono *wastage*, co jest założeniem konserwatywnym.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w opracowaniu *NICE Ustekinumab*, w analizie podstawowej przyjęto, że 30% chorych leczonych komparatorami będzie stosować dawkę eskalującą w okresie leczenia podtrzymującego. W związku z tym, że zgodnie z *ChPL Zeposia ozanimod* nie ma przewidzianej dawki eskalującej, dla technologii wnioskowanej odsetek ten przyjęto na poziomie 0%.

Koszt podania leków stosowanych dożylnie oraz podskórnice przyjęto na podstawie *Zarządzenia programy lekowej*. Koszt podania leków stosowanych doustnie przyjęto na poziomie zerowym.

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

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych (wartość wykorzystana w analizie CUR). Przyjęto także, że jeden rok ma 365,25 dni.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach nowej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 16.2. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie opakowanie leku *Zeposia* zawierające 7 kapsułek. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

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

## 14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania ozanimodu (Zeposia®) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Z uwagi na porównywalną skuteczność ocenianej interwencji i komparatorów zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej **techniką minimalizacji kosztów** polegającą na zestawieniu kosztów różniących przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ, Sprawozdań NFZ, Danych przetargowych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. [REDACTED]

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

Ozanimod jako nowa opcja terapeutyczna w leczeniu WZJG o korzystnych wynikach skuteczności i odznaczająca się dobrym profilem bezpieczeństwa może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą u chorych, którzy doświadczyli niepowodzenia terapii standardowej oraz niepowodzenia leczenia w obecnie obowiązującym *Programie lekowym WZJG*. [REDACTED]

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem, finansowanie ozanimodu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. [REDACTED]



---

## 15. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej oraz komparatorów w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 16.1. Ostatecznie nie odnaleziono żadnej innej analizy ekonomicznej, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania ozanimodu oraz komparatorów uwzględnionych w analizie. W związku z tym nie ma możliwości porównania wyników niniejszej analizy ekonomicznej do wyników jakiegokolwiek innej analizy, w której przedstawione byłyby analogiczne oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych.

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

---

## 16. Załączniki

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

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

#### 16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

##### Kryteria włączenia badań:

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

##### Kryteria wykluczenia badań:

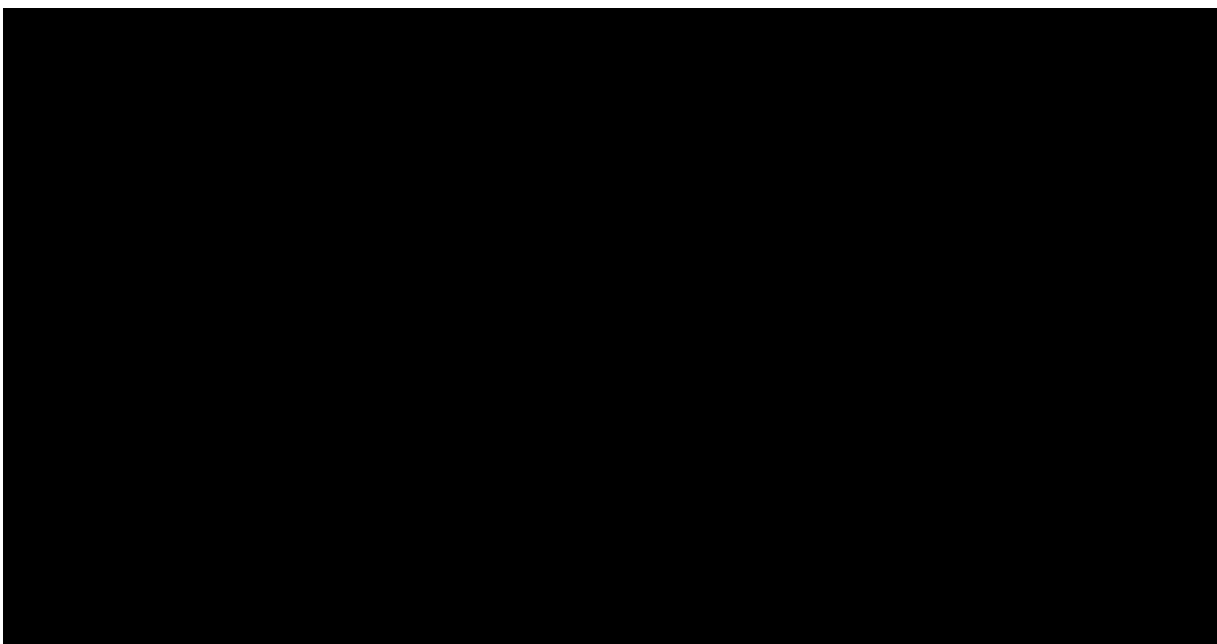
- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

## 16.1.2. Strategia wyszukiwania

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

### Tabela 29.

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

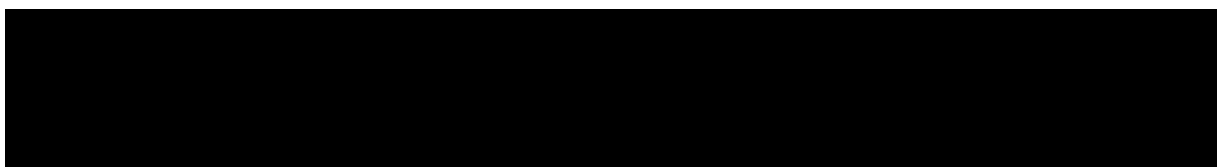


Data ostatniego wyszukiwania: 14.01.2022

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

### Tabela 30.

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



Data ostatniego wyszukiwania: 14.01.2022

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego

---

problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanych komparatorów.

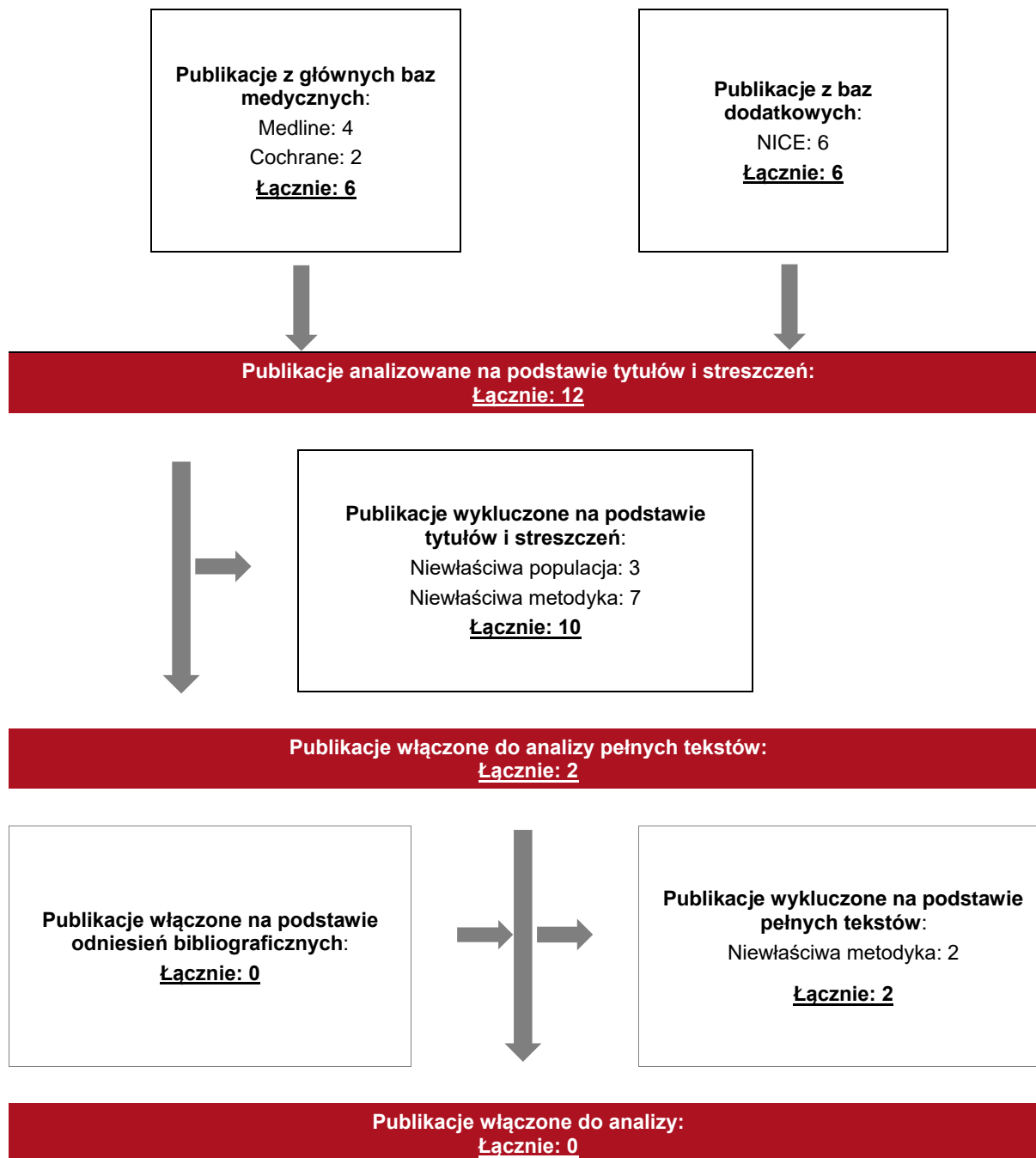
### **16.1.3. Selekcja badań**

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.1.1.

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

**Rysunek 3.**

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



---

#### **16.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy**

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 12 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 4 publikacje;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 2 publikacje;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 6 publikacji.

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

#### **16.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych**

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

---

## 16.2. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Zeposia® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Ponadto w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej zasadnym byłoby umieszczenie leku Zeposia® w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego. Technologie medyczne zawierające w swym składzie ozanimod nie są obecnie refundowane z budżetu płatnika publicznego. W związku z tym objęcie refundacją leku Zeposia® może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej ze względu na fakt, że wszystkie substancje czynne stosowane w ramach programu lekowego są refundowane w ramach oddzielnych grup limitowych.

Założono, że podstawę limitu w nowoutworzonej grupie limitowej stanowić będzie opakowanie leku Zeposia® zawierające 7 kapsułek.

## 16.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*


**Tabela 31.**

**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 16.4.
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 16.1.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	TAK, rozdział 16.1.
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"> <li>• oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii</li> <li>• oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii</li> </ul>	TAK, rozdział 9.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	n/d
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	n/d
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 9.1.
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	TAK, rozdział 9.1.
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	TAK, rozdział 9.3.
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	TAK, rozdział 9.3.
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 9.3.
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.



Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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	n/d, analiza CMA
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8.	TAK, rozdział 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 8.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	
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

## 16.4. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy

Tabela 32.



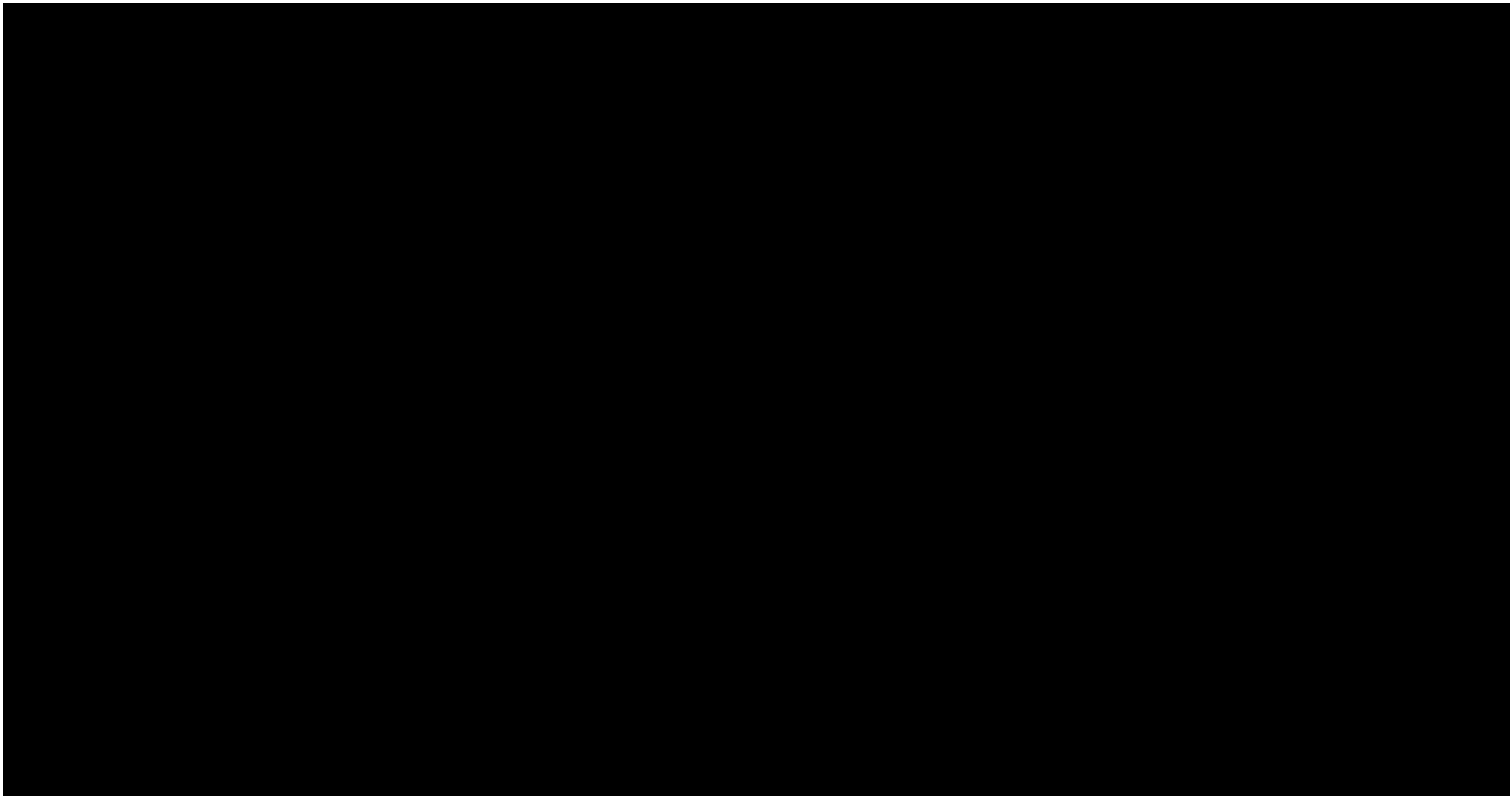


Tabela 33.



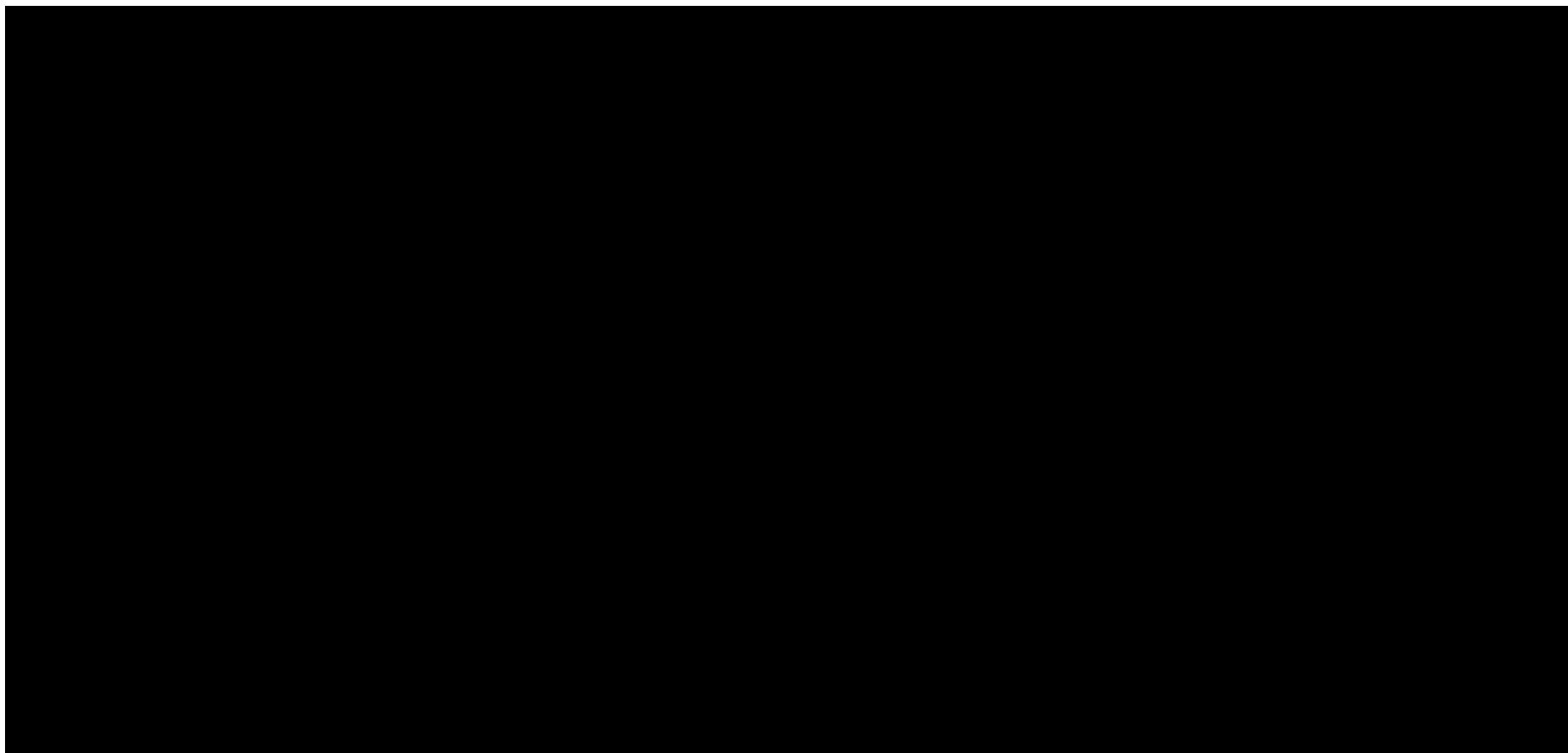


Tabela 34.



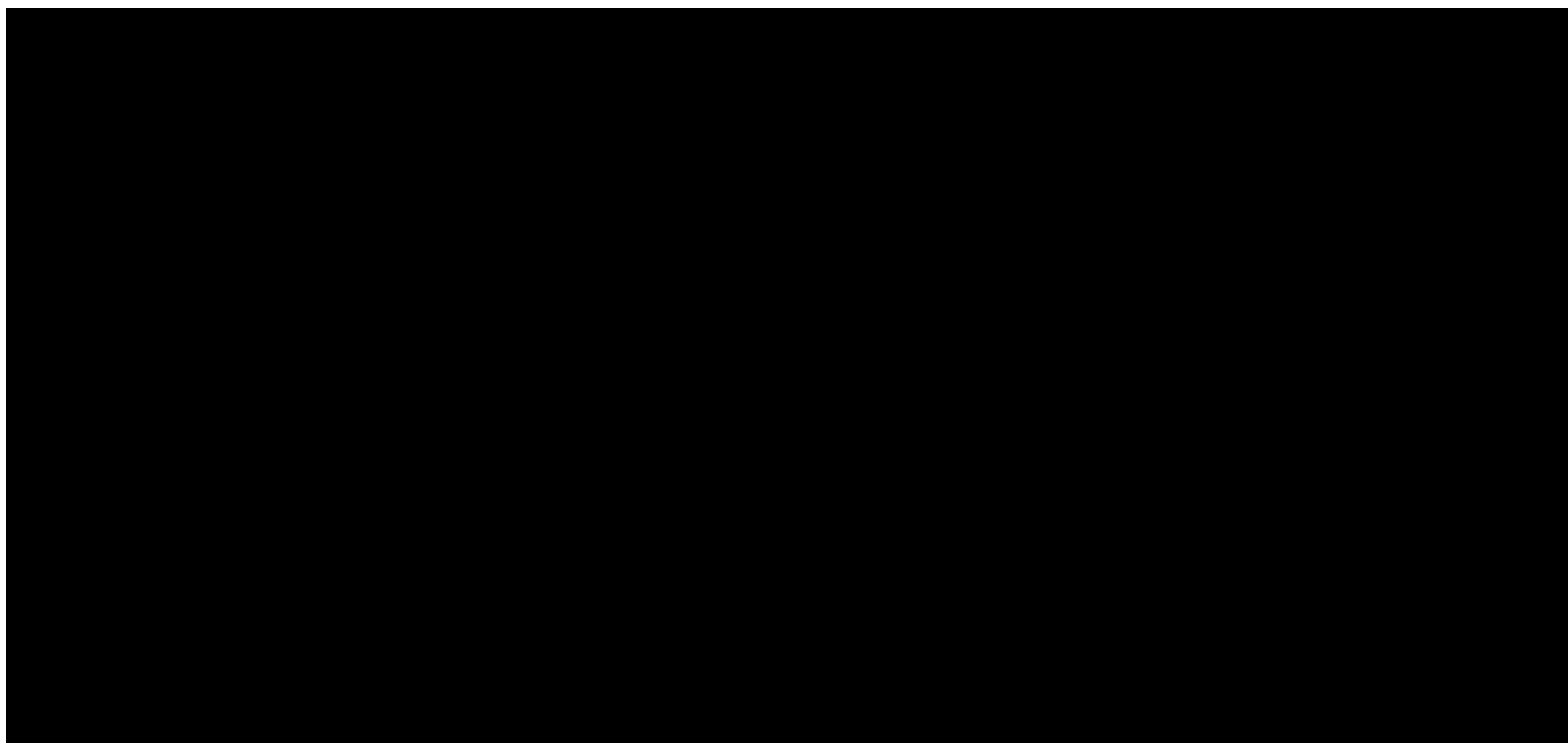


Tabela 35.





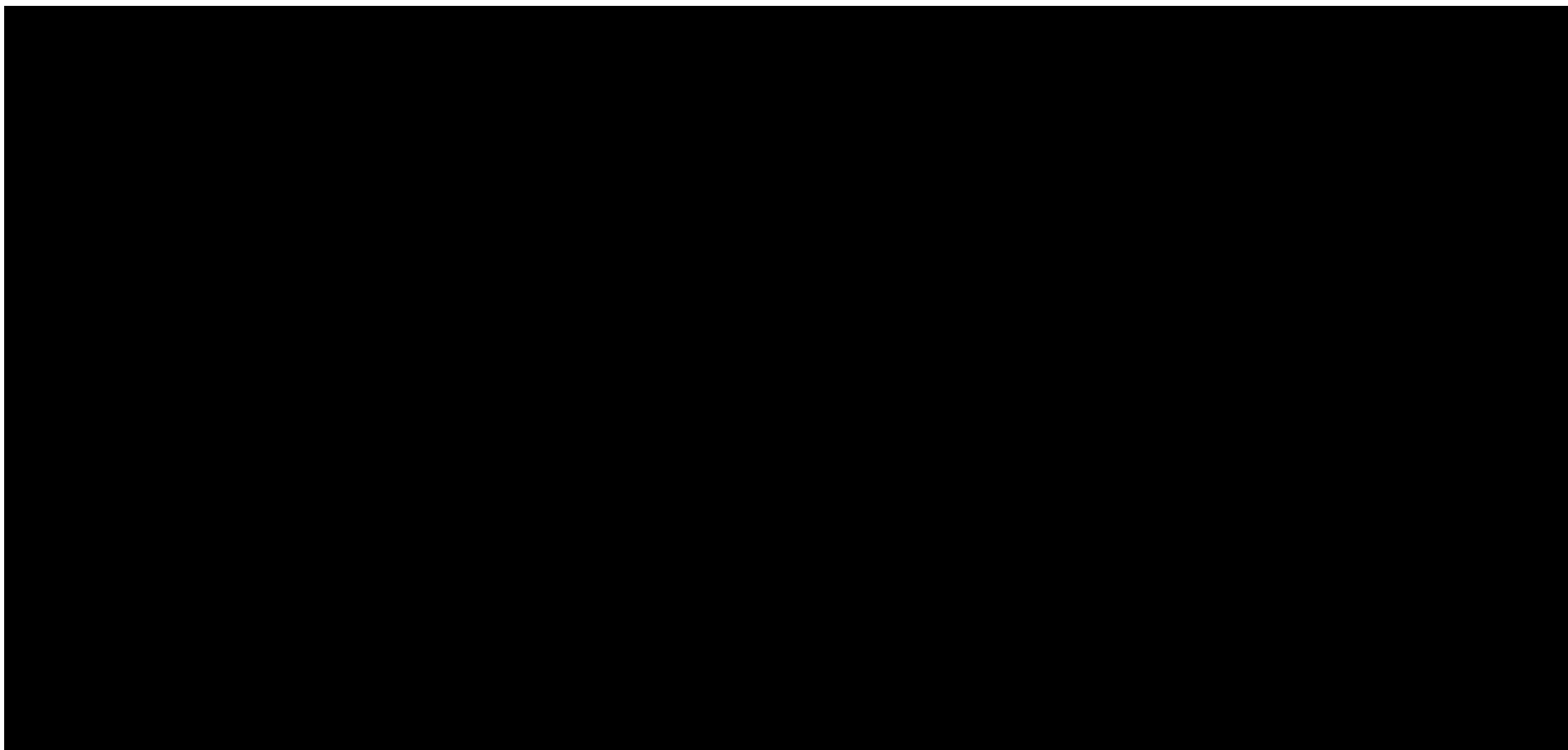


Tabela 36.



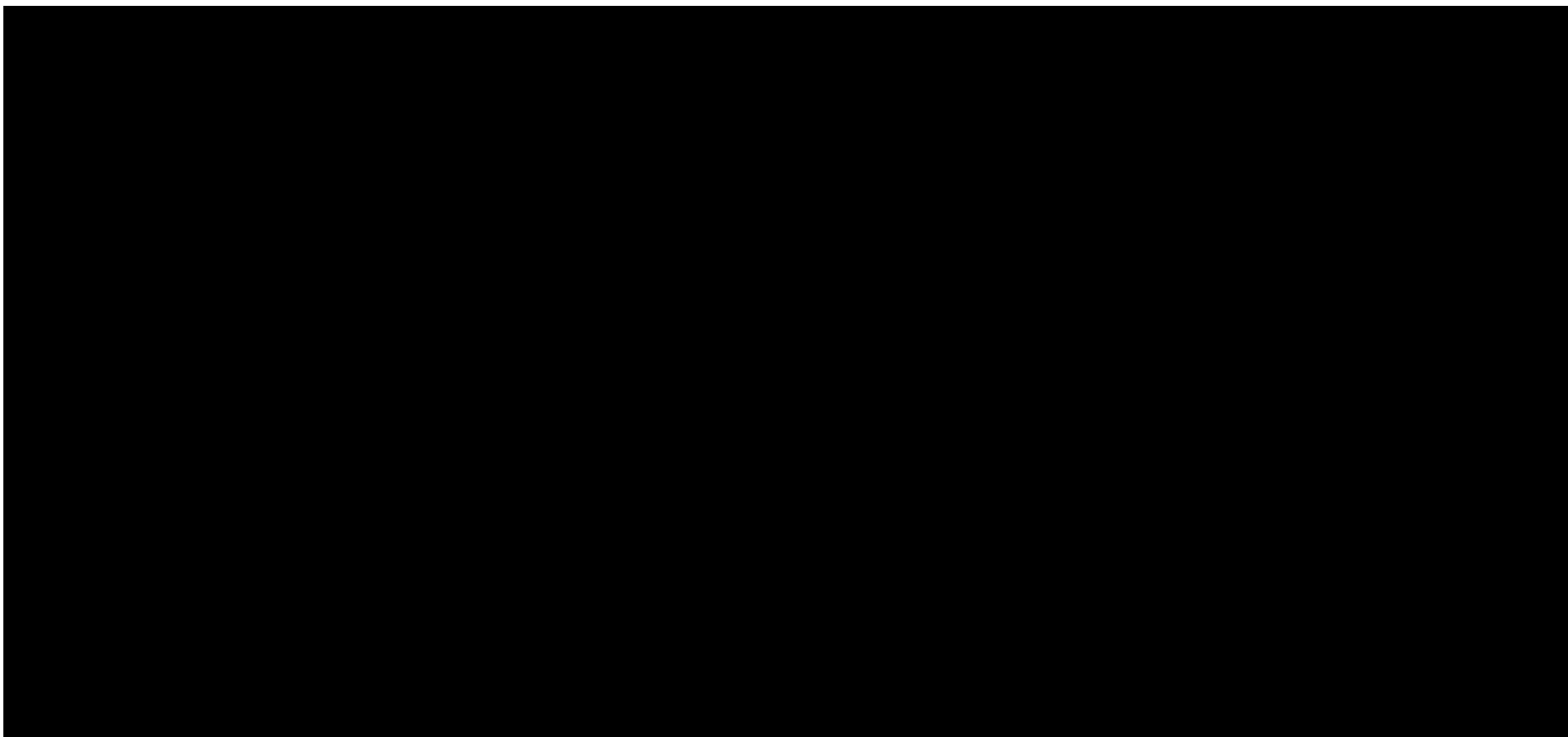
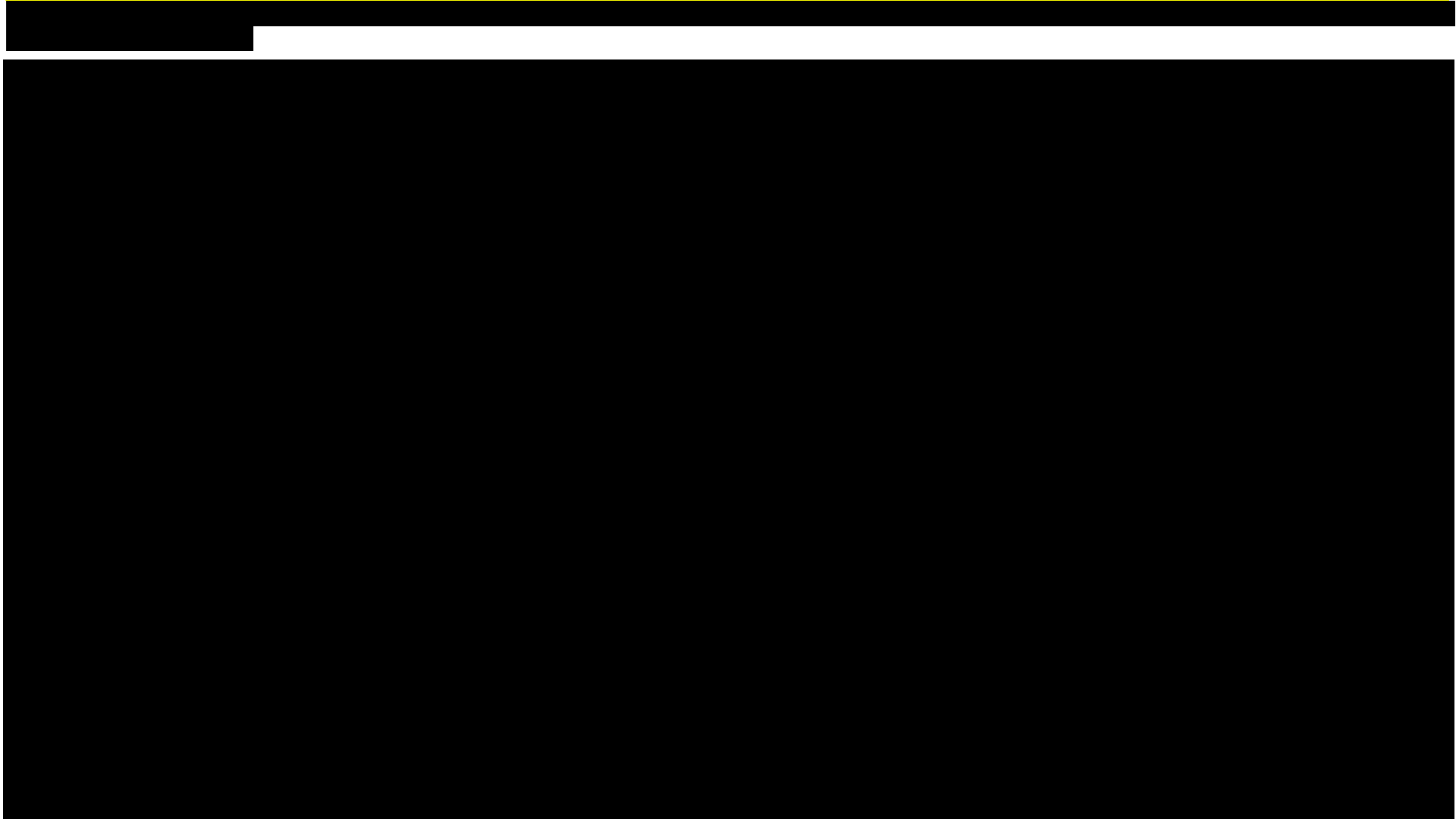


Tabela 37.



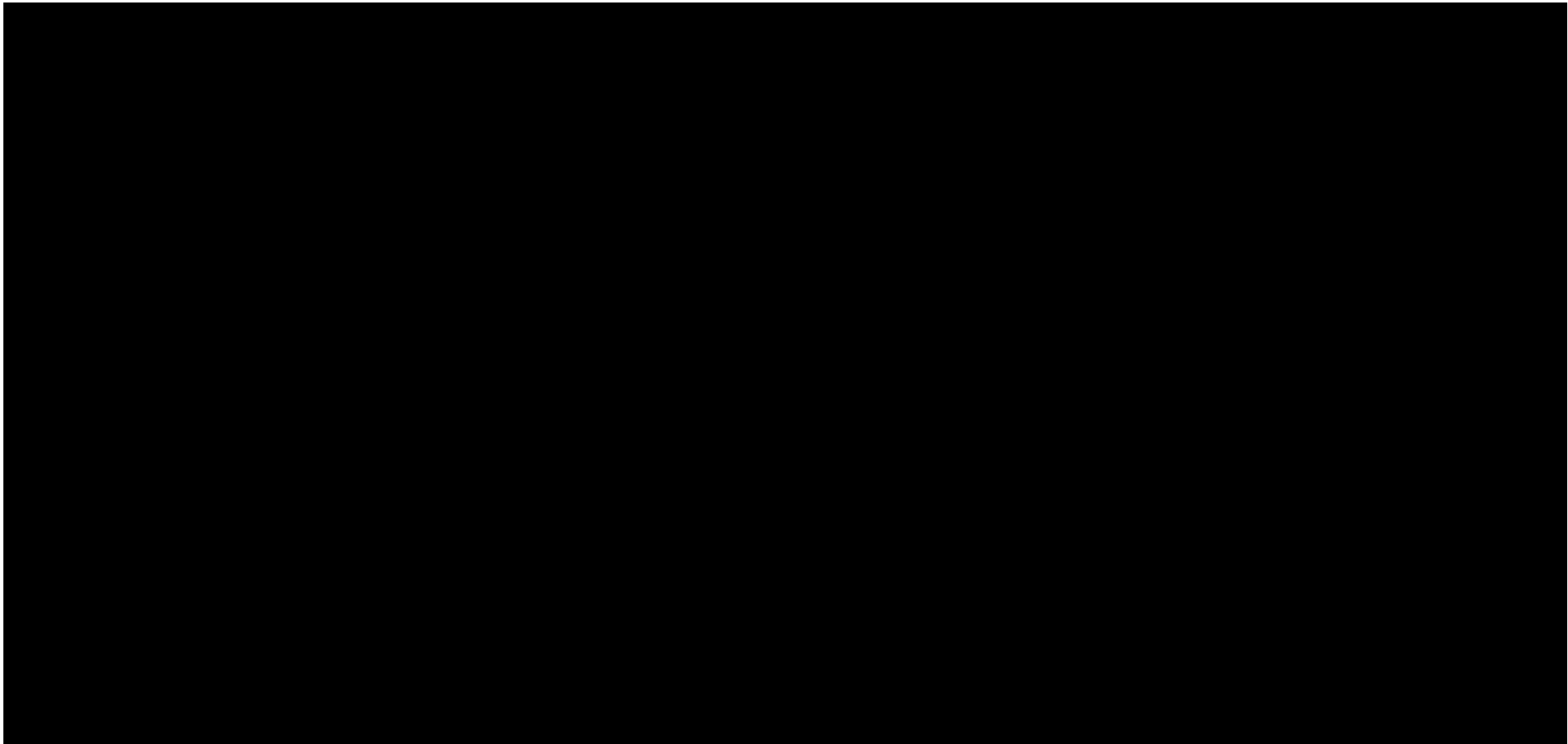
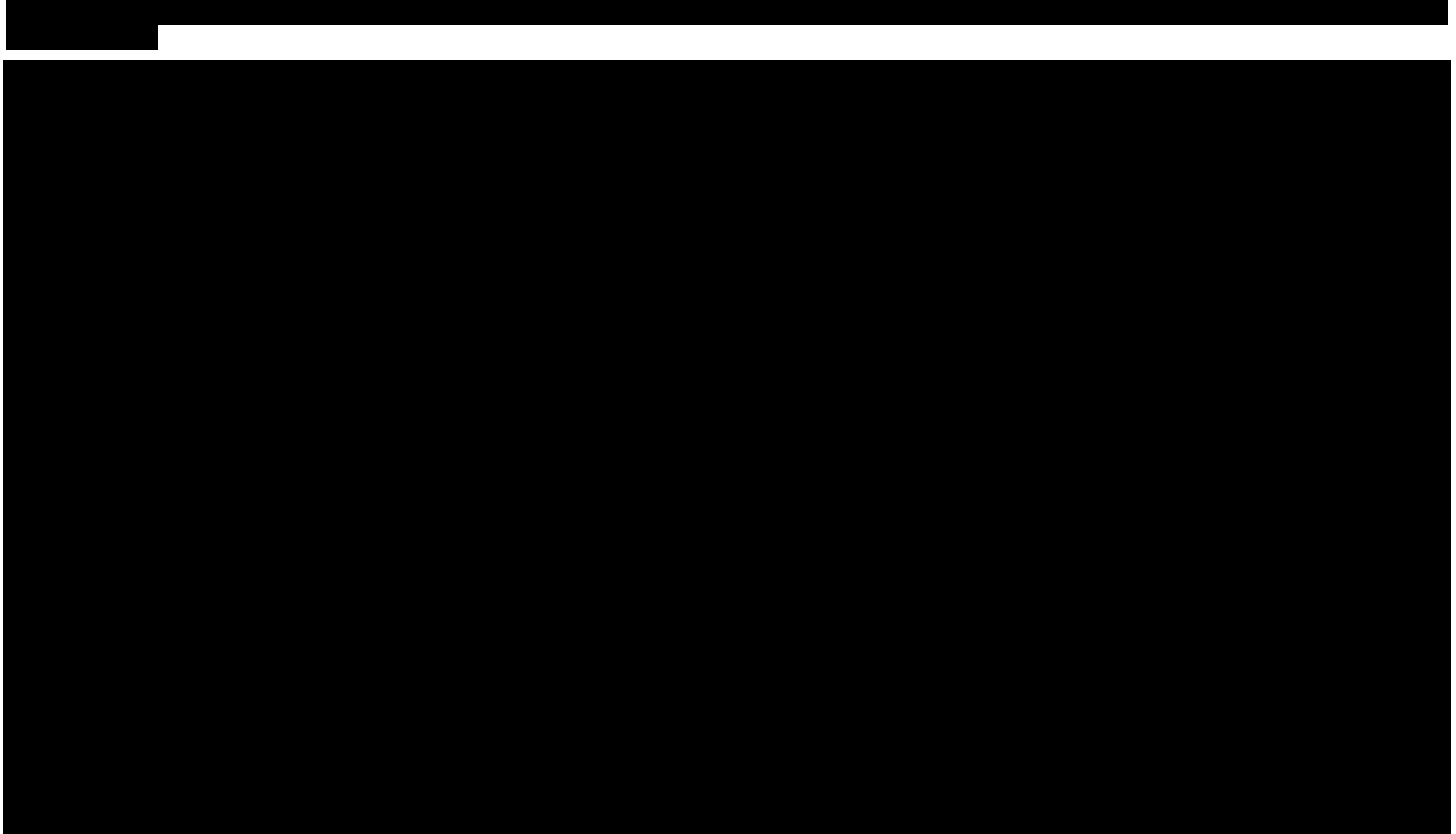


Tabela 38.



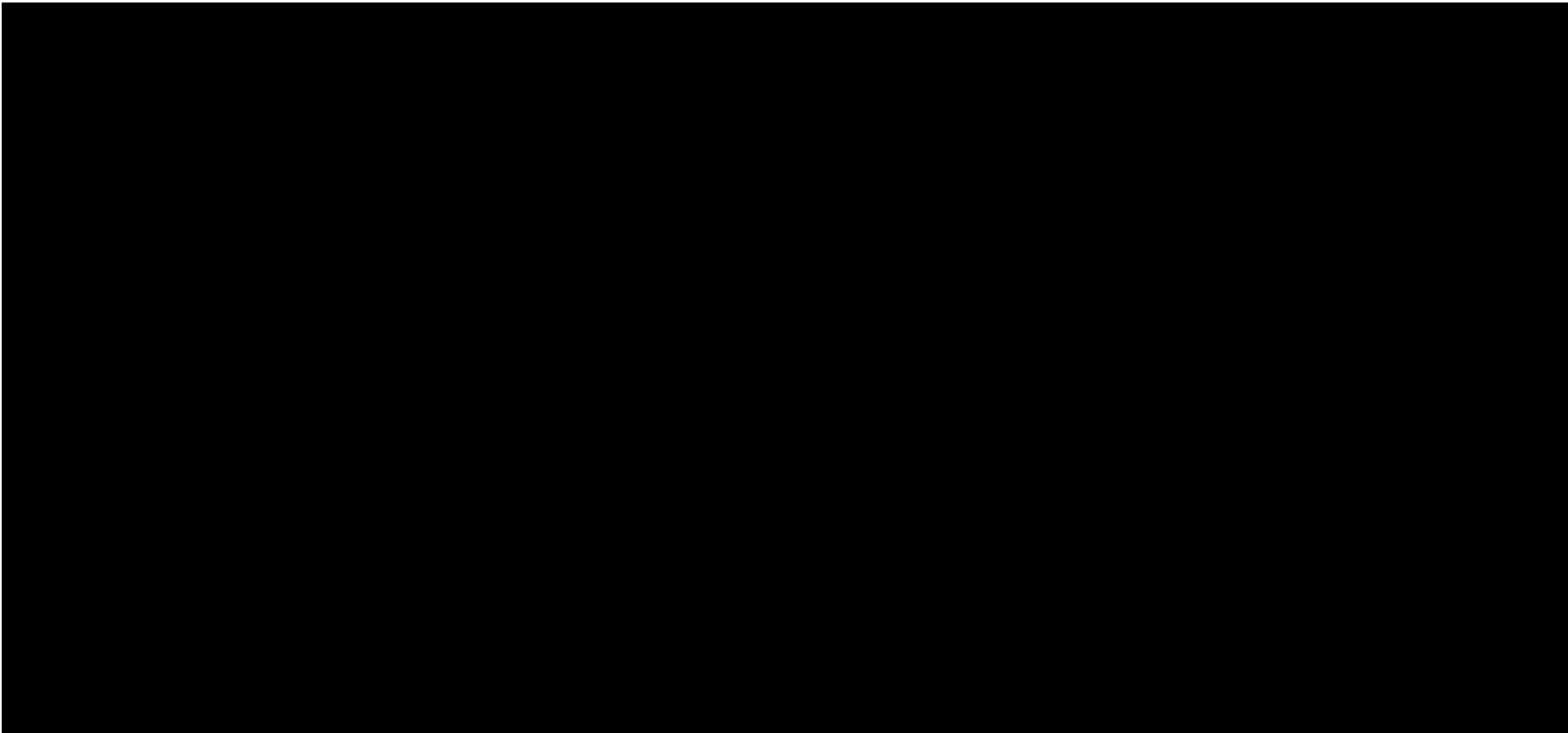
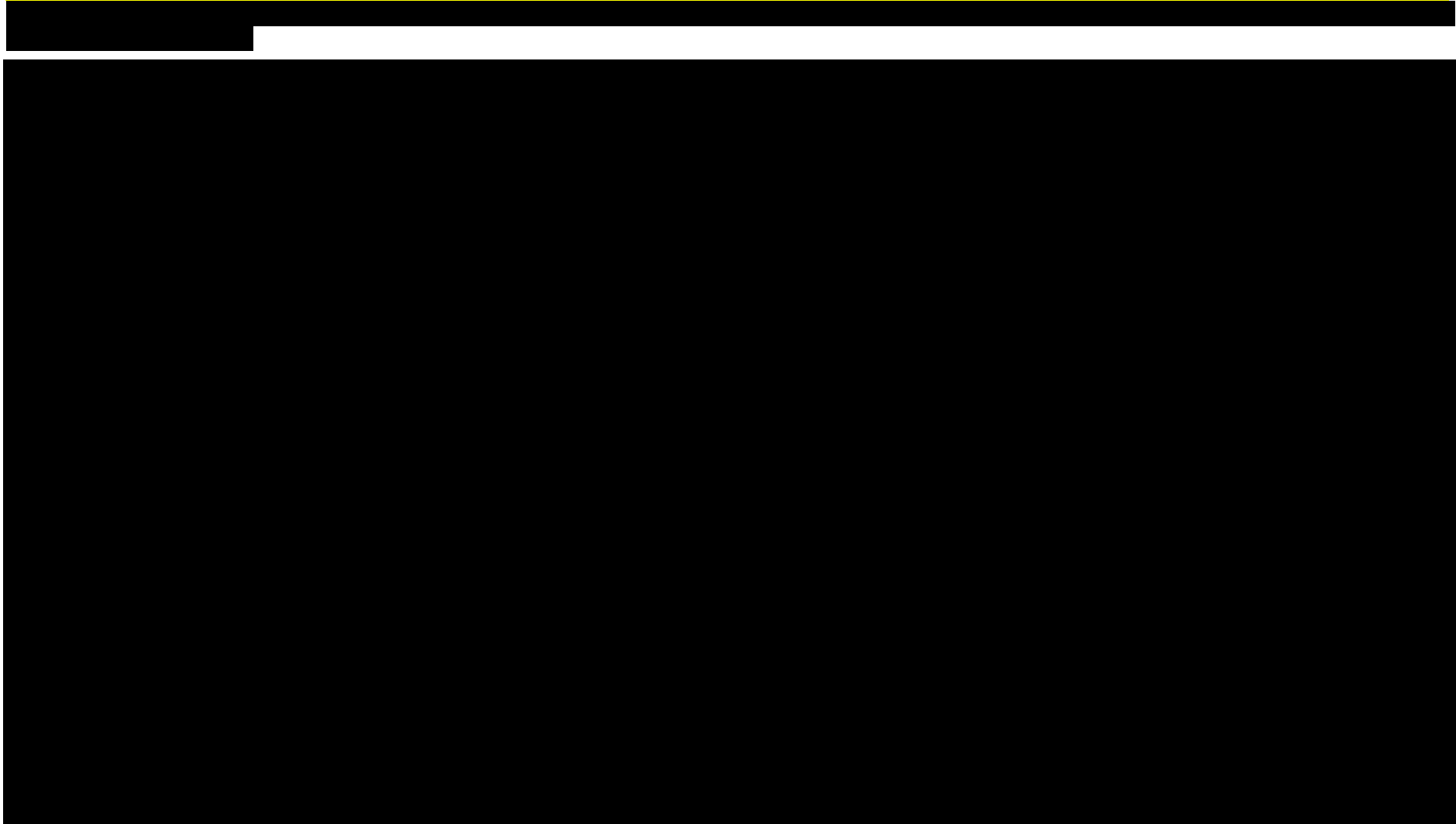


Tabela 39.





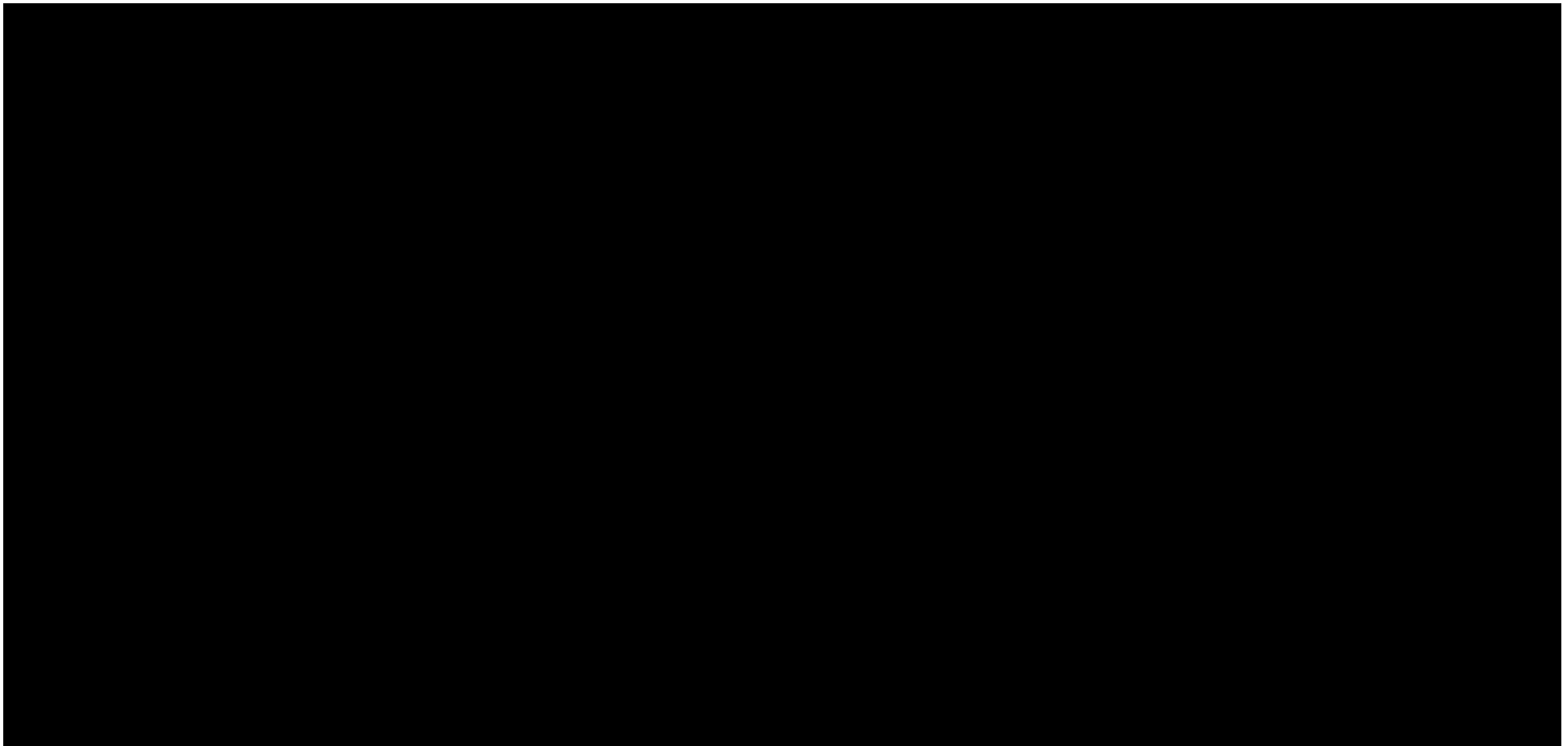


Tabela 40.



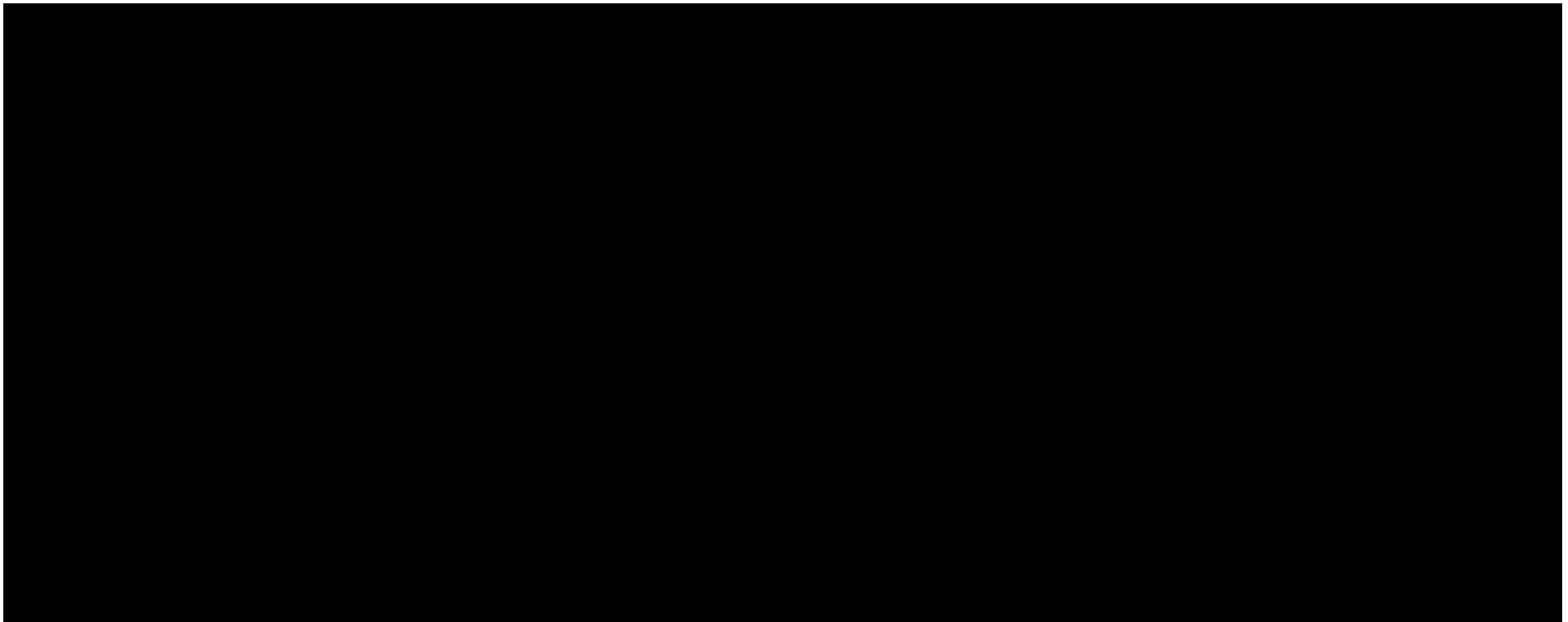


Tabela 41.



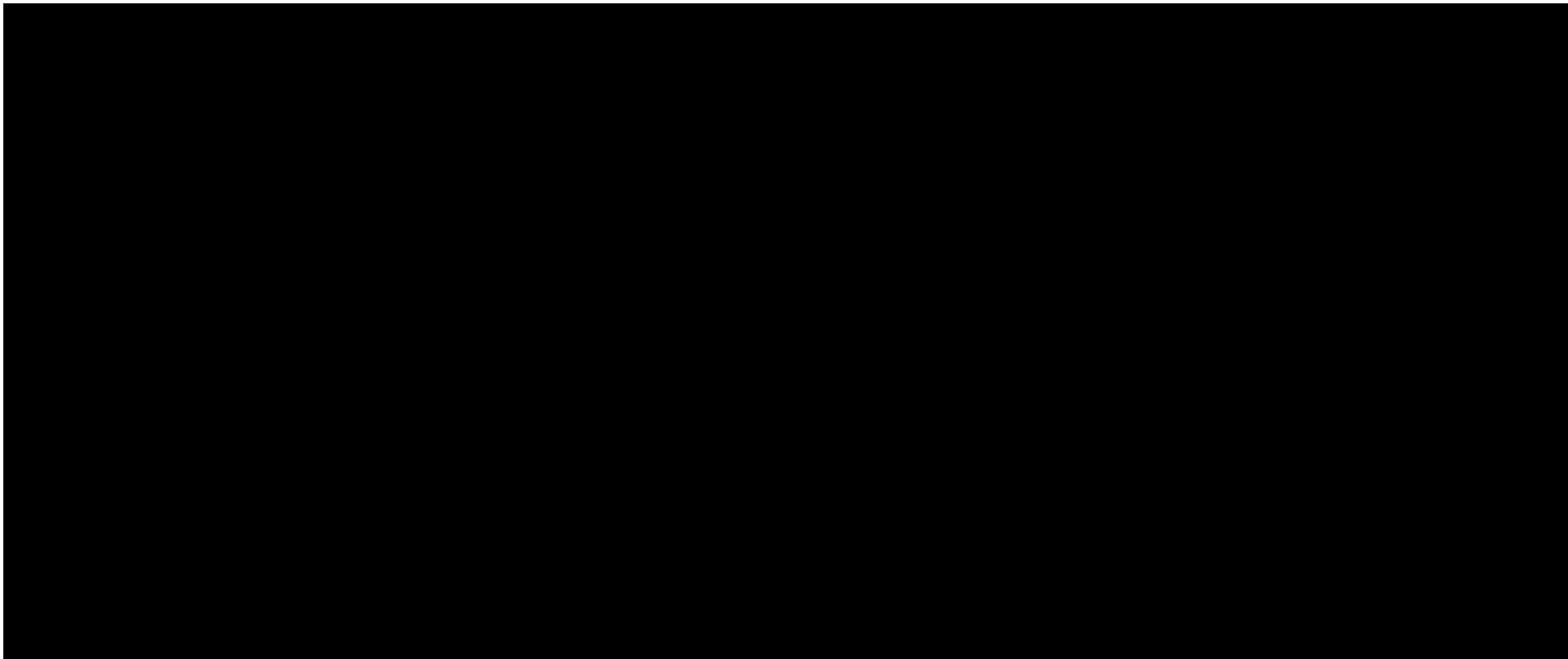


Tabela 42.



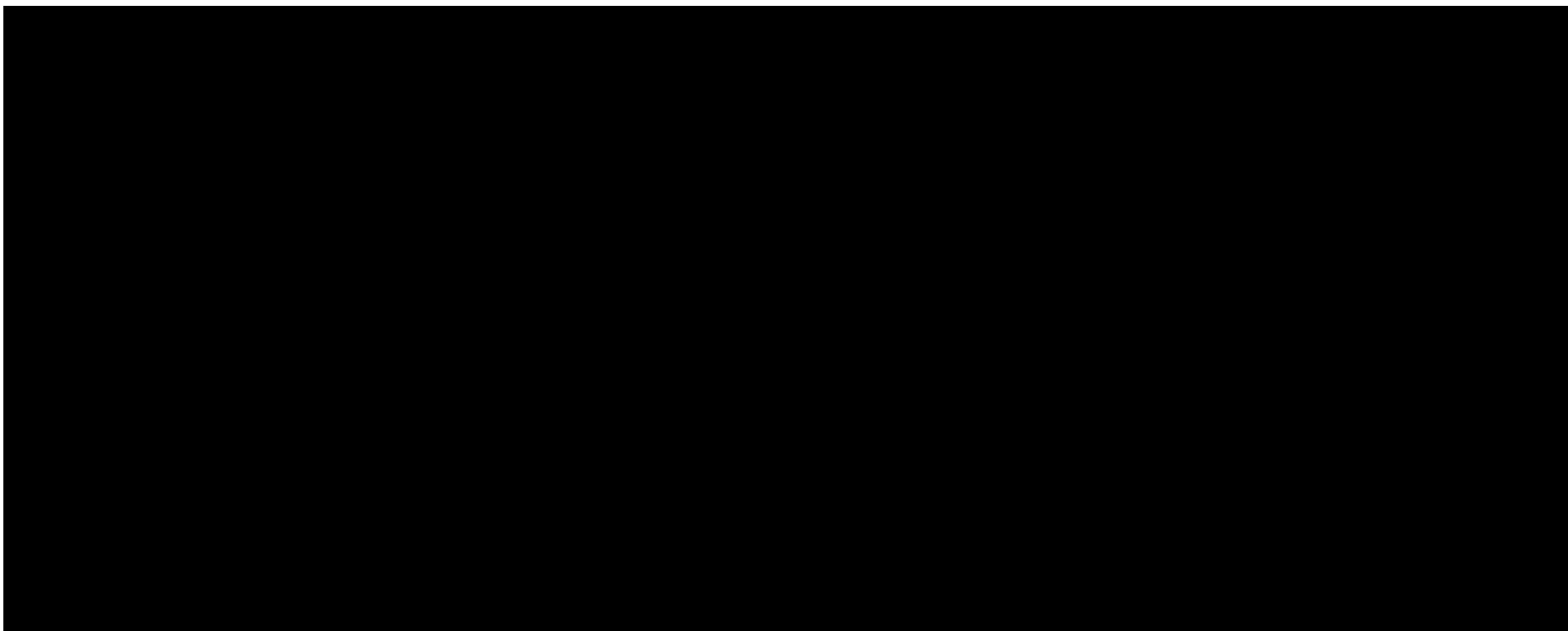


Tabela 43.





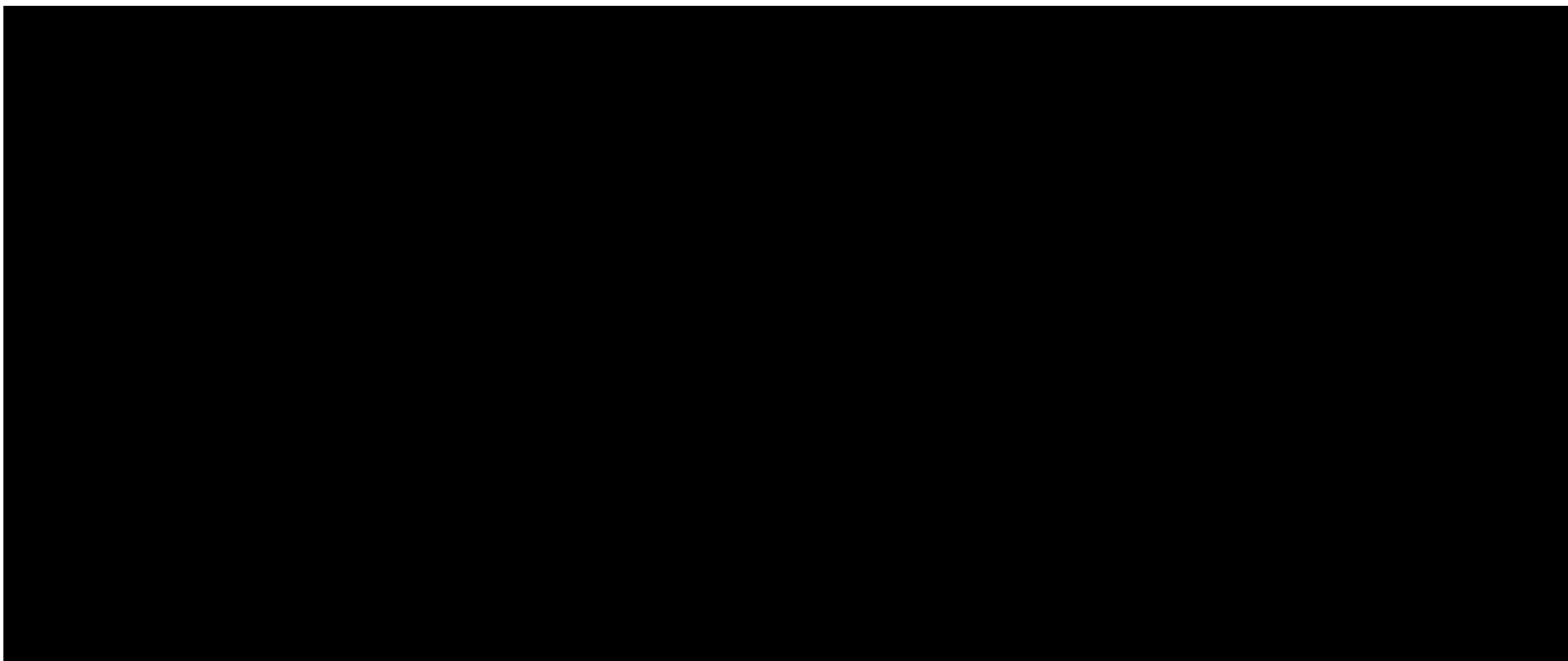


Tabela 44.



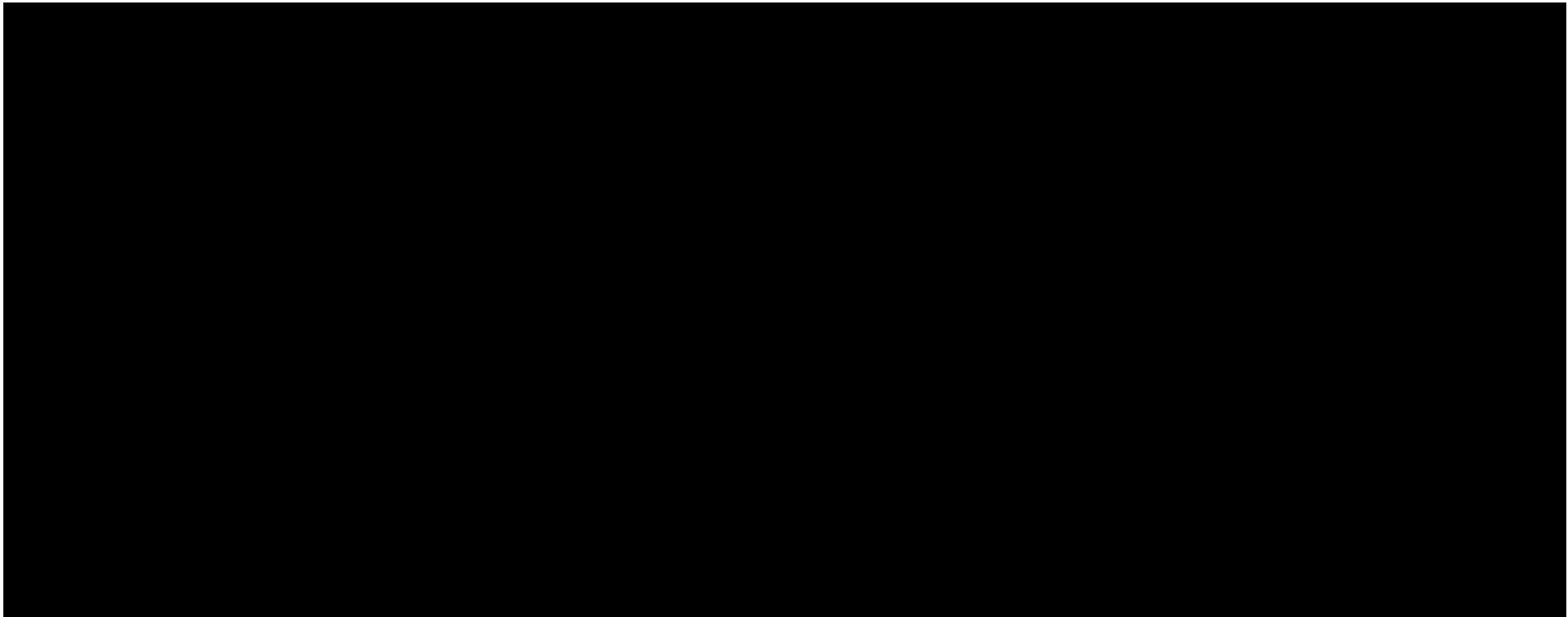
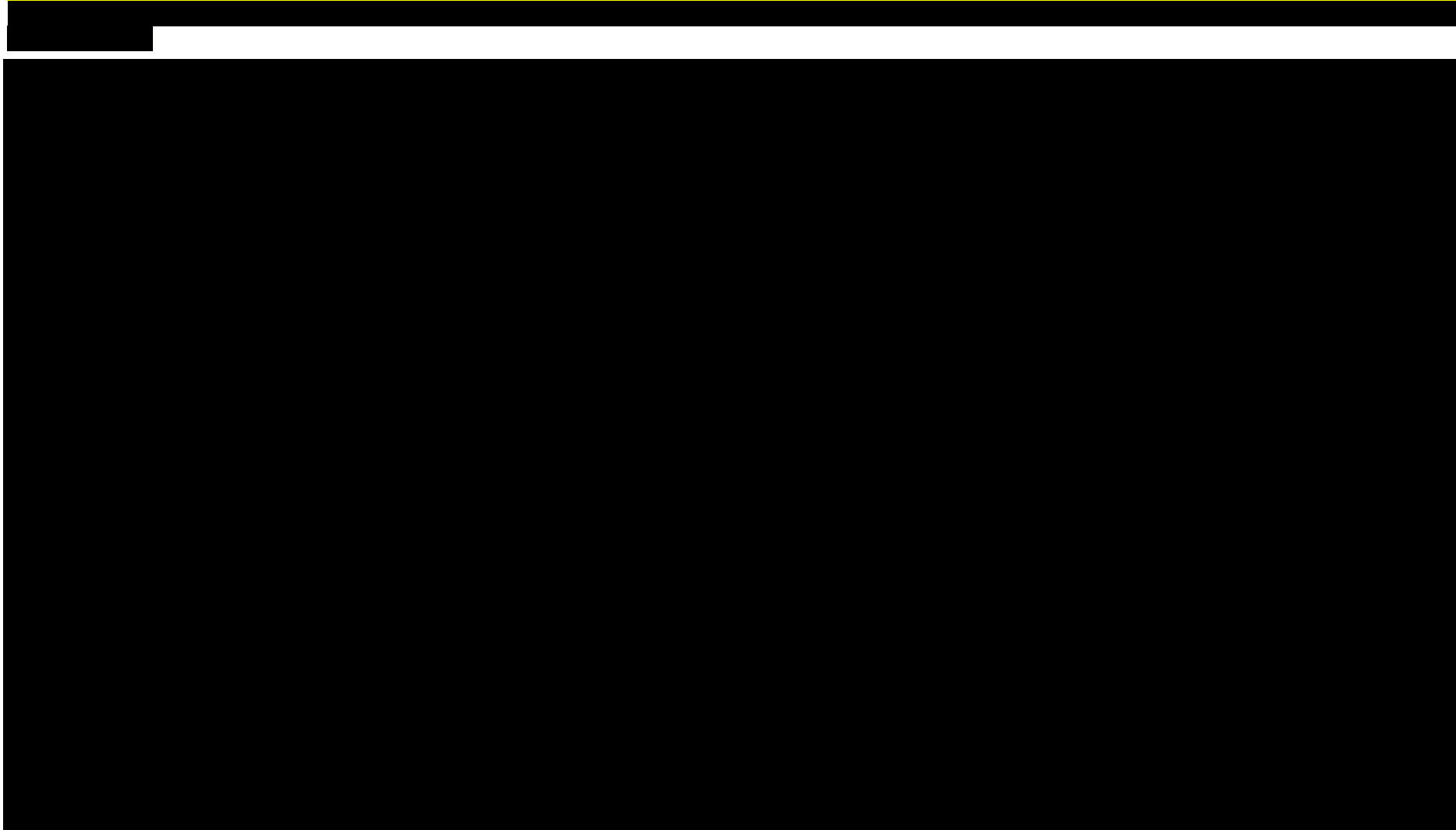


Tabela 45.



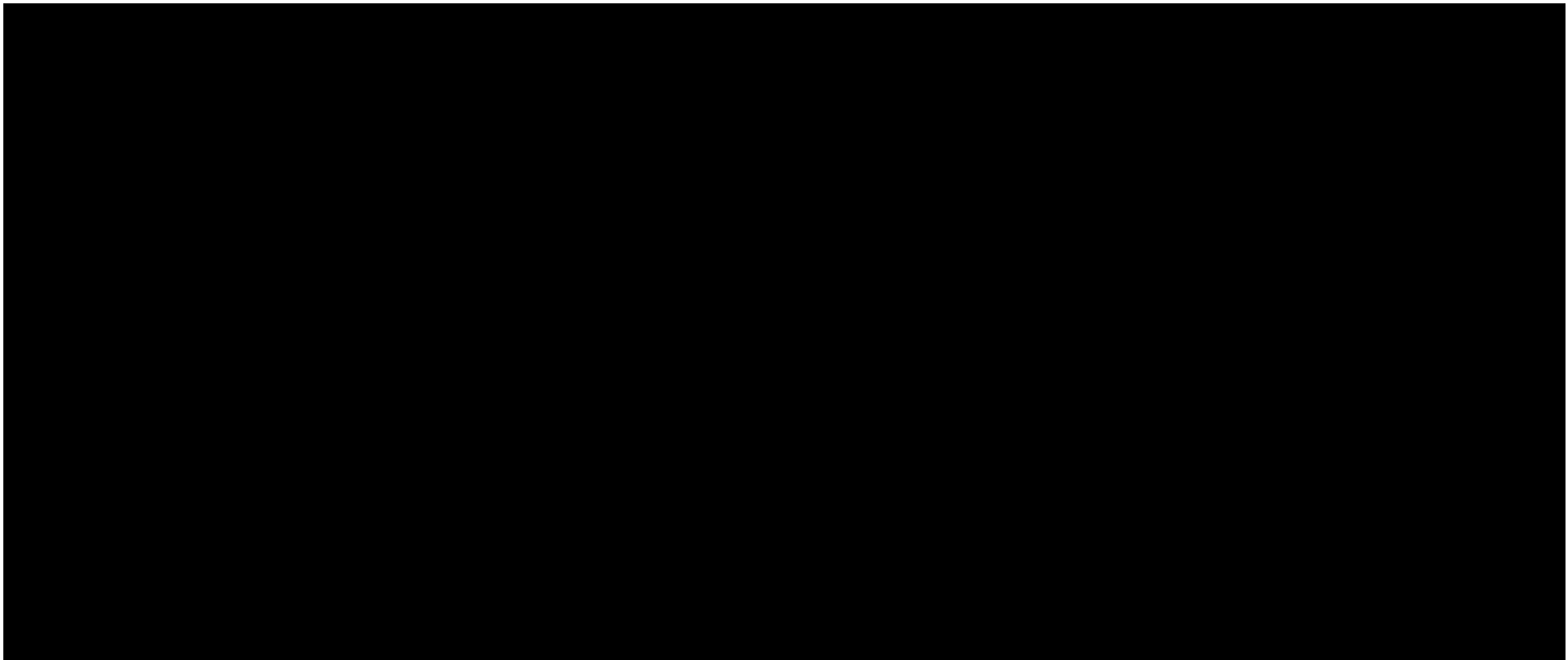


Tabela 46.

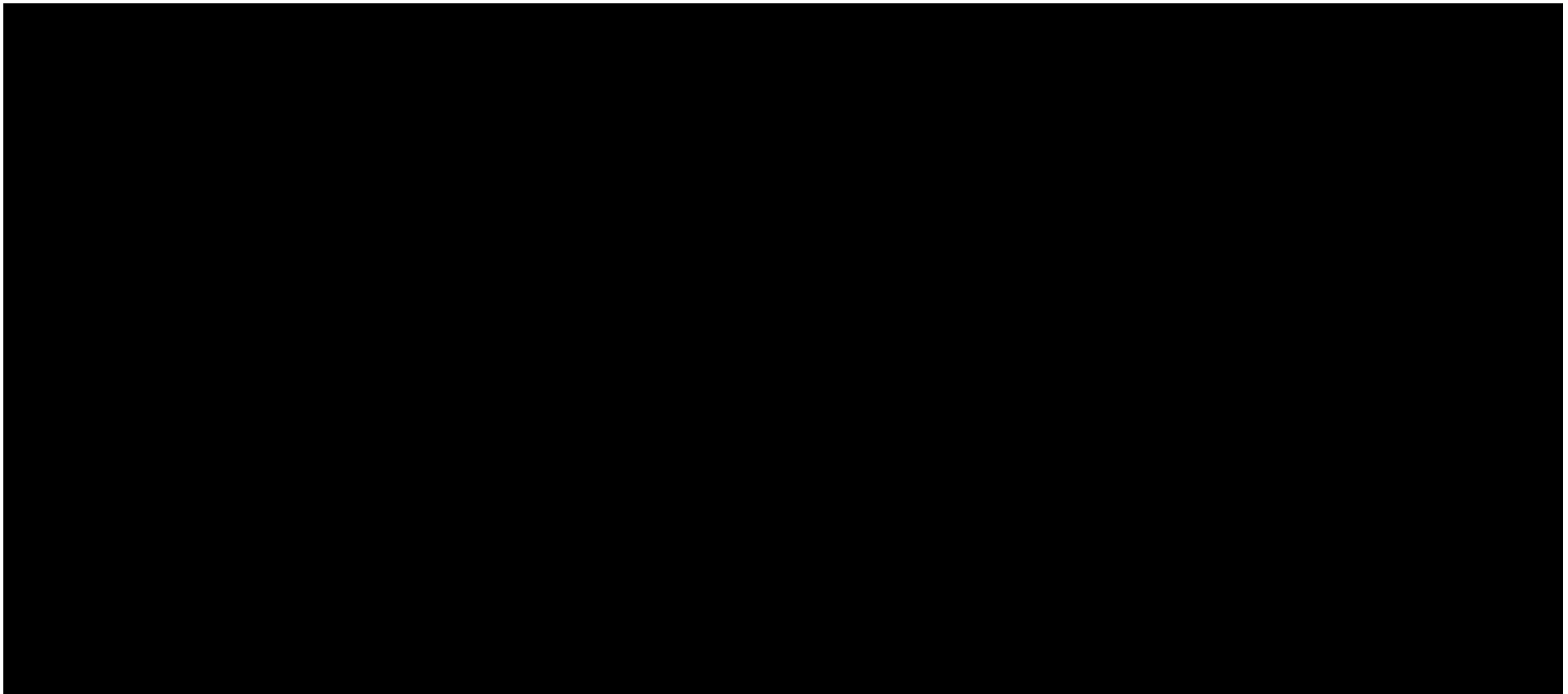
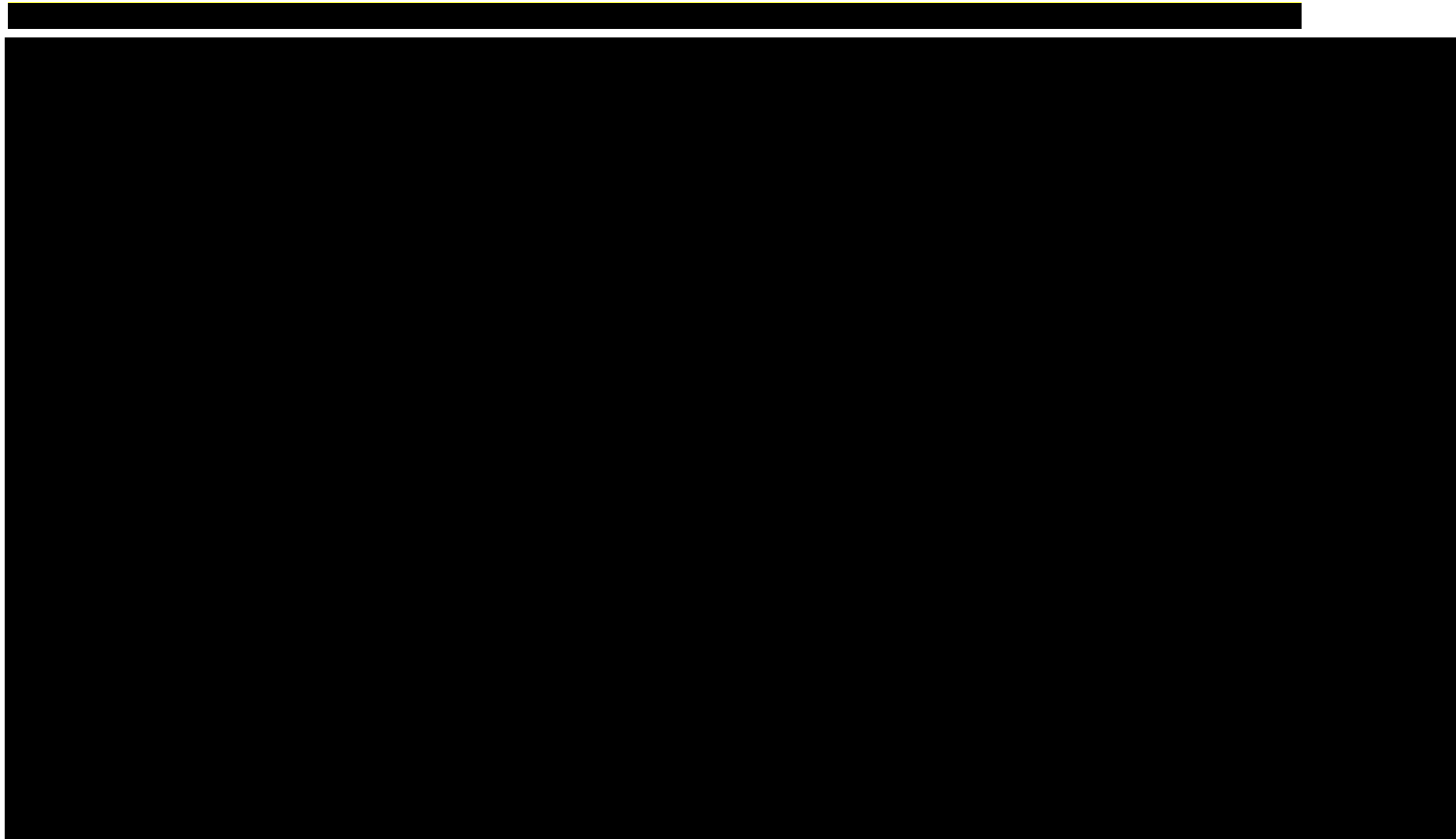


Tabela 47.





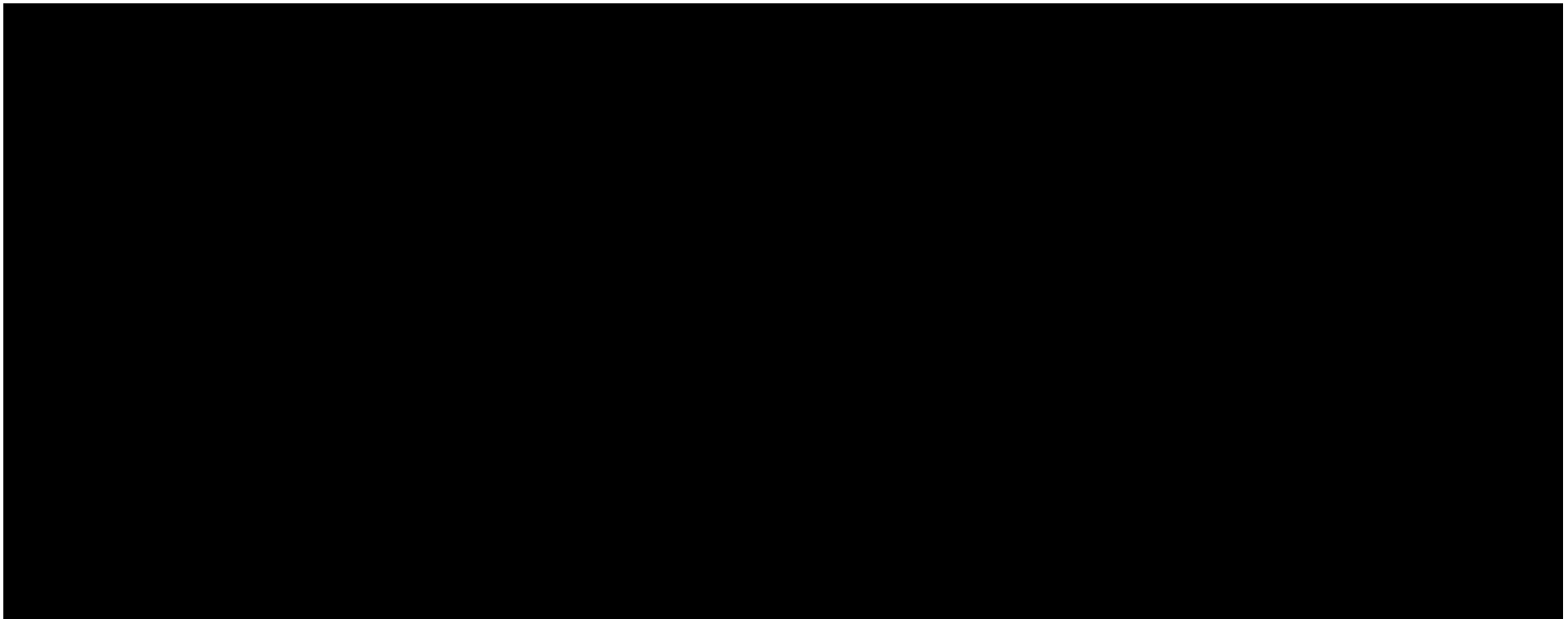
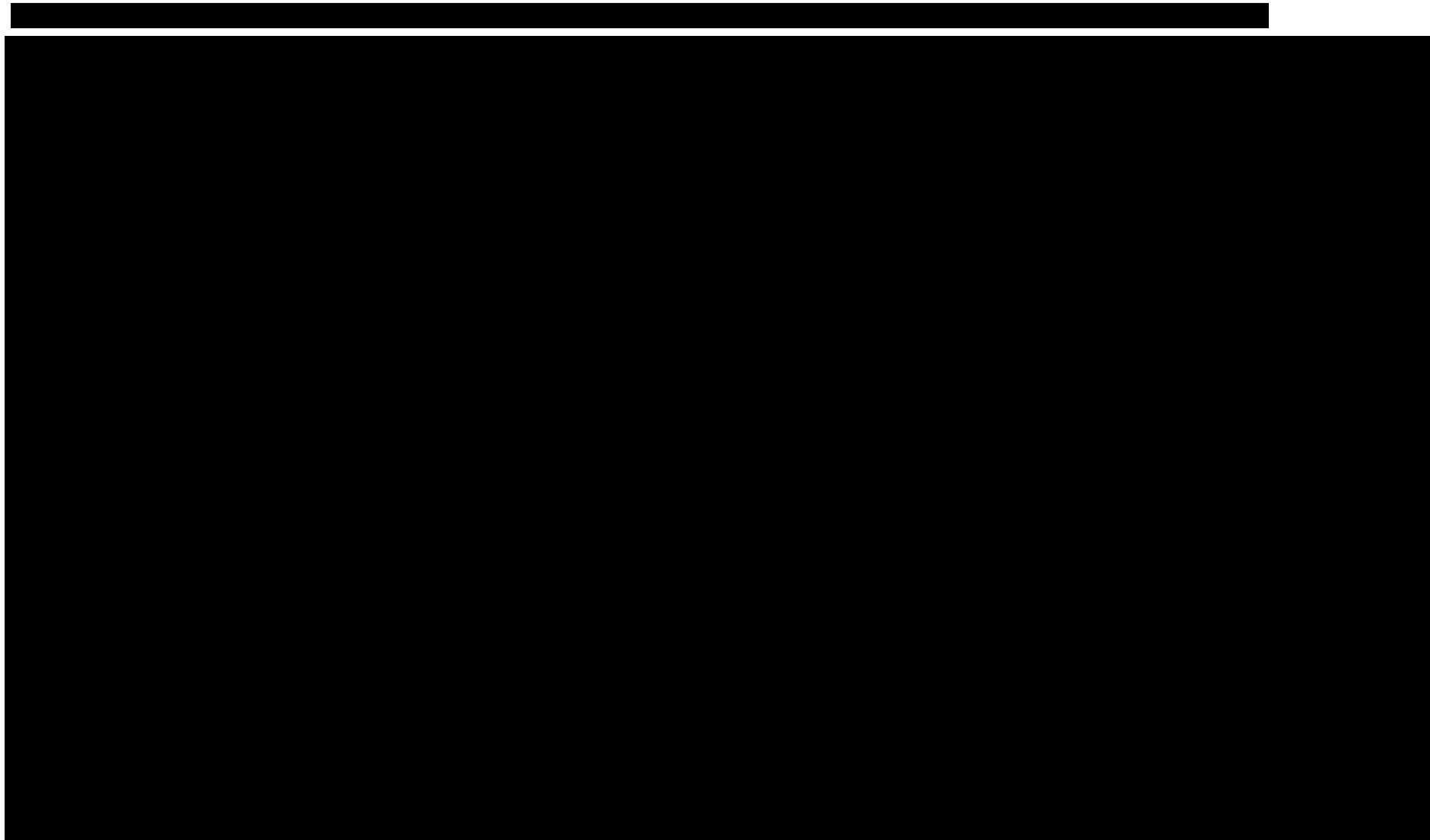


Tabela 48.



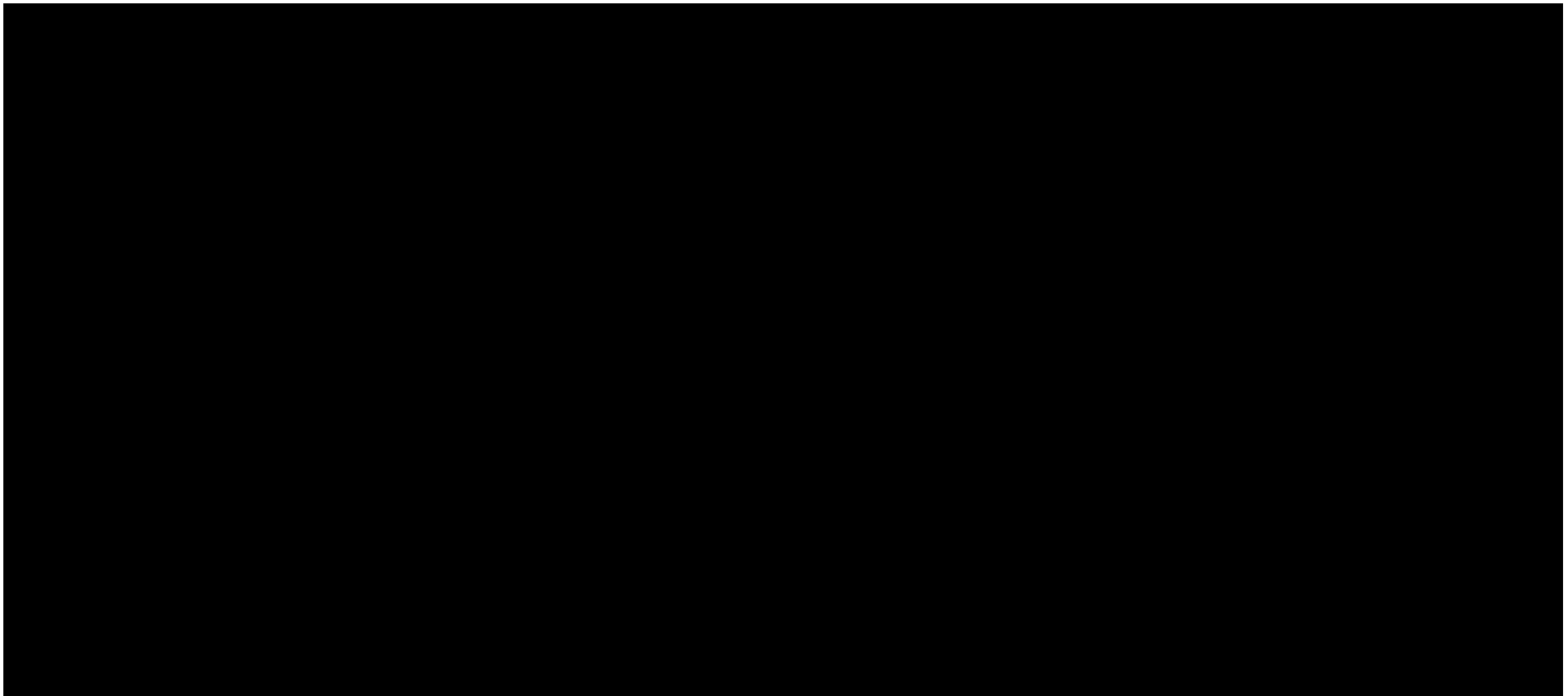
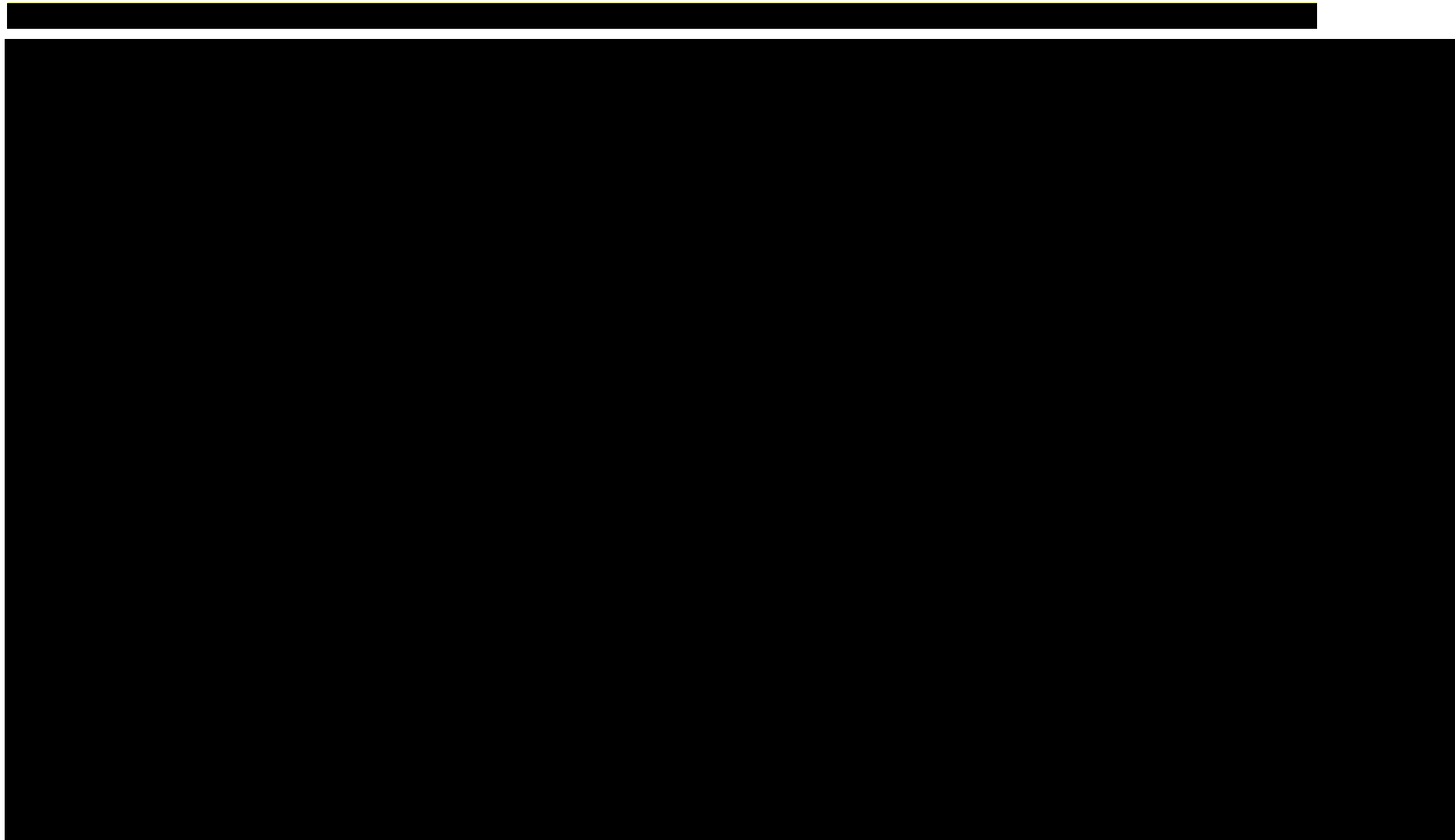


Tabela 49.



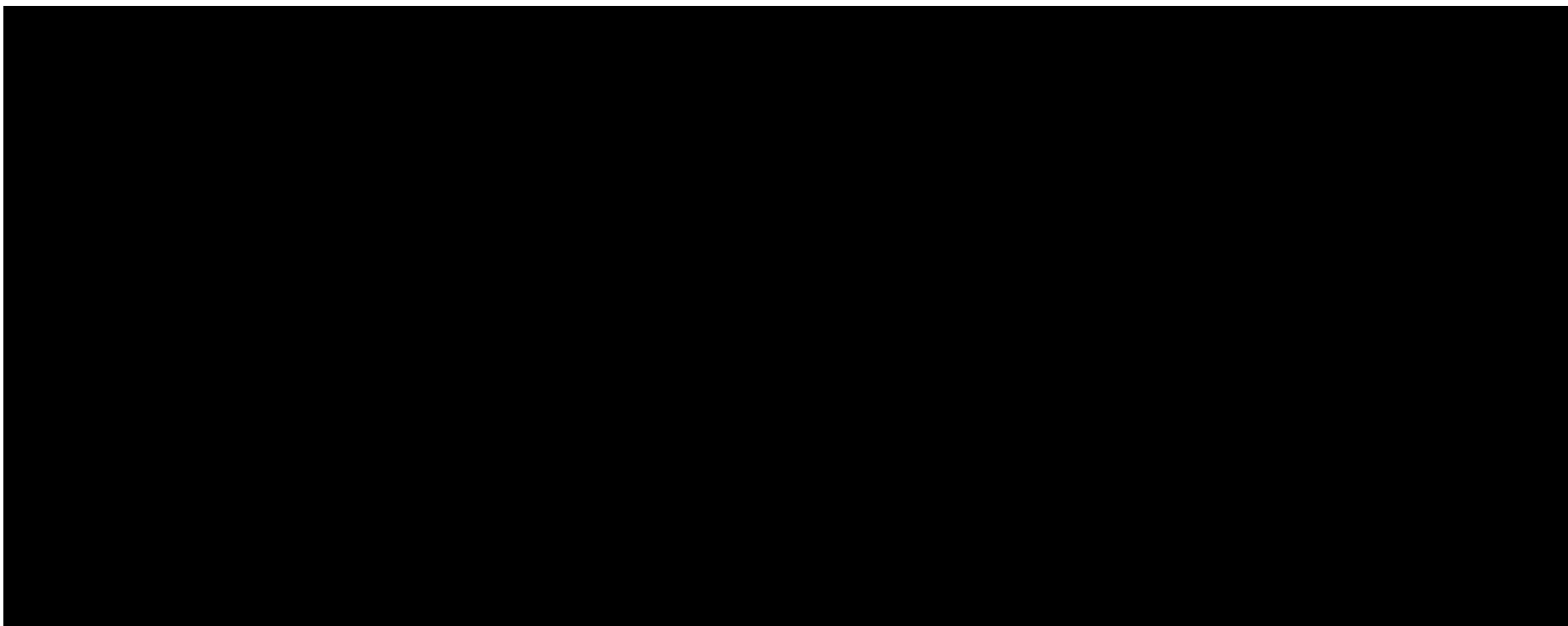


Tabela 50.

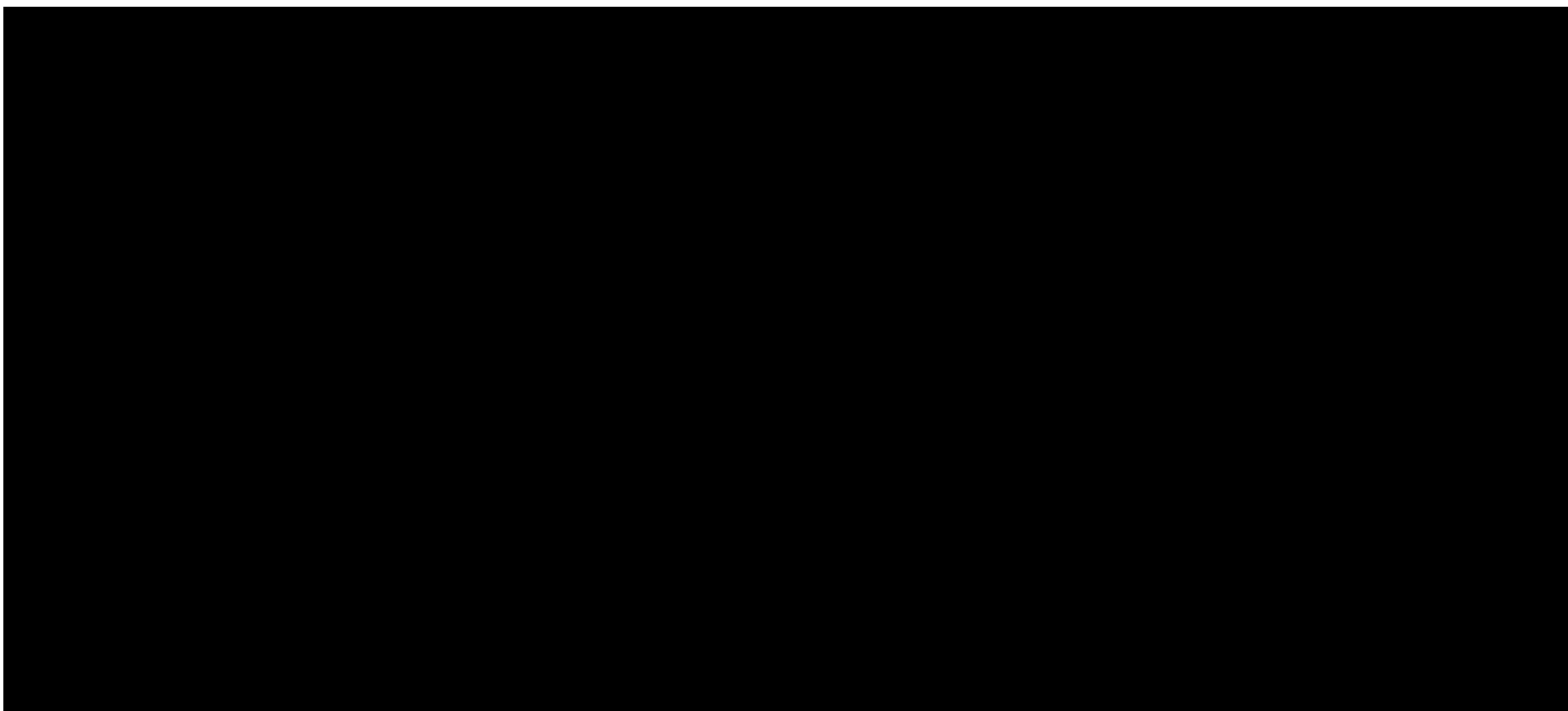
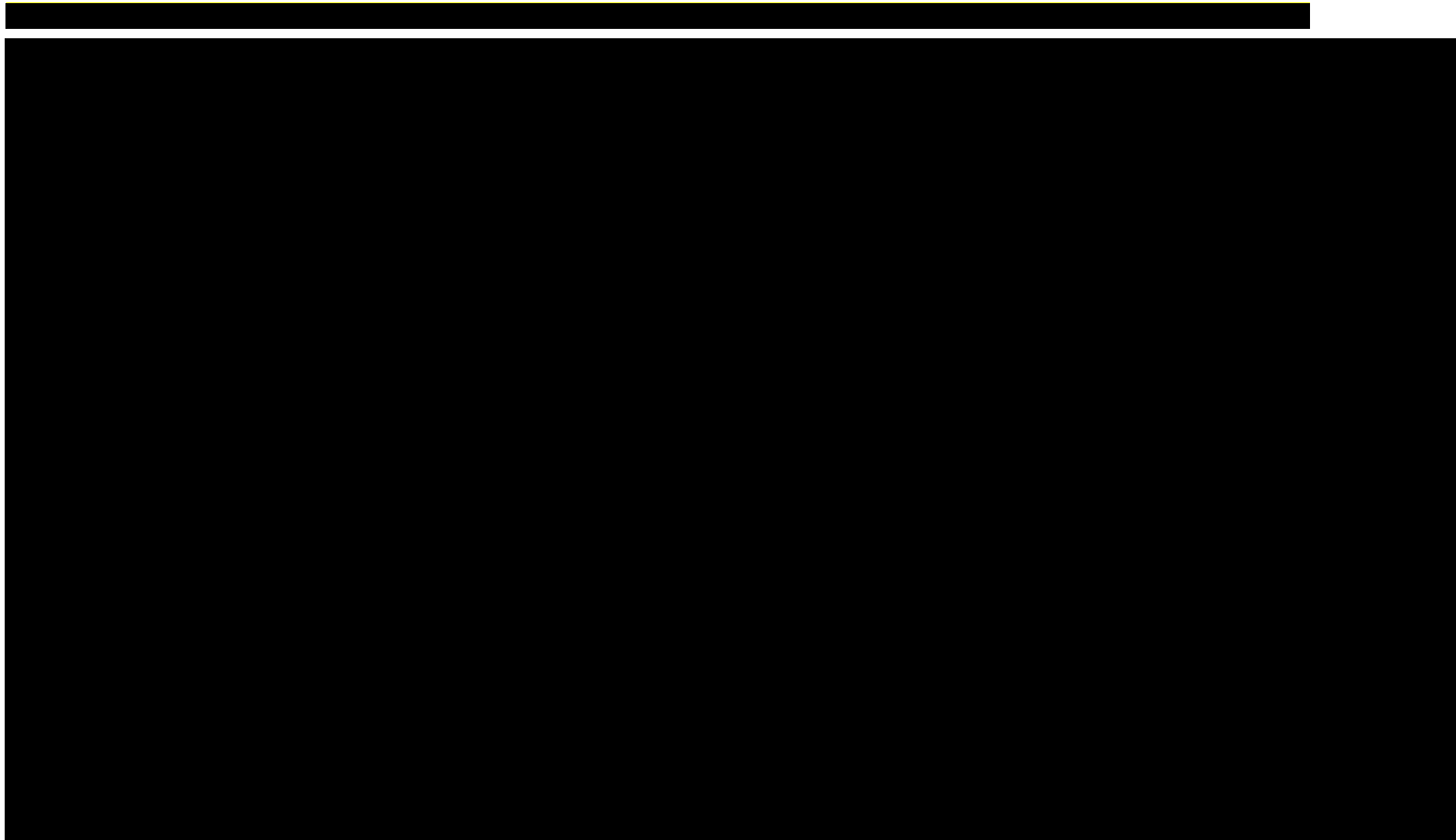


Tabela 51.





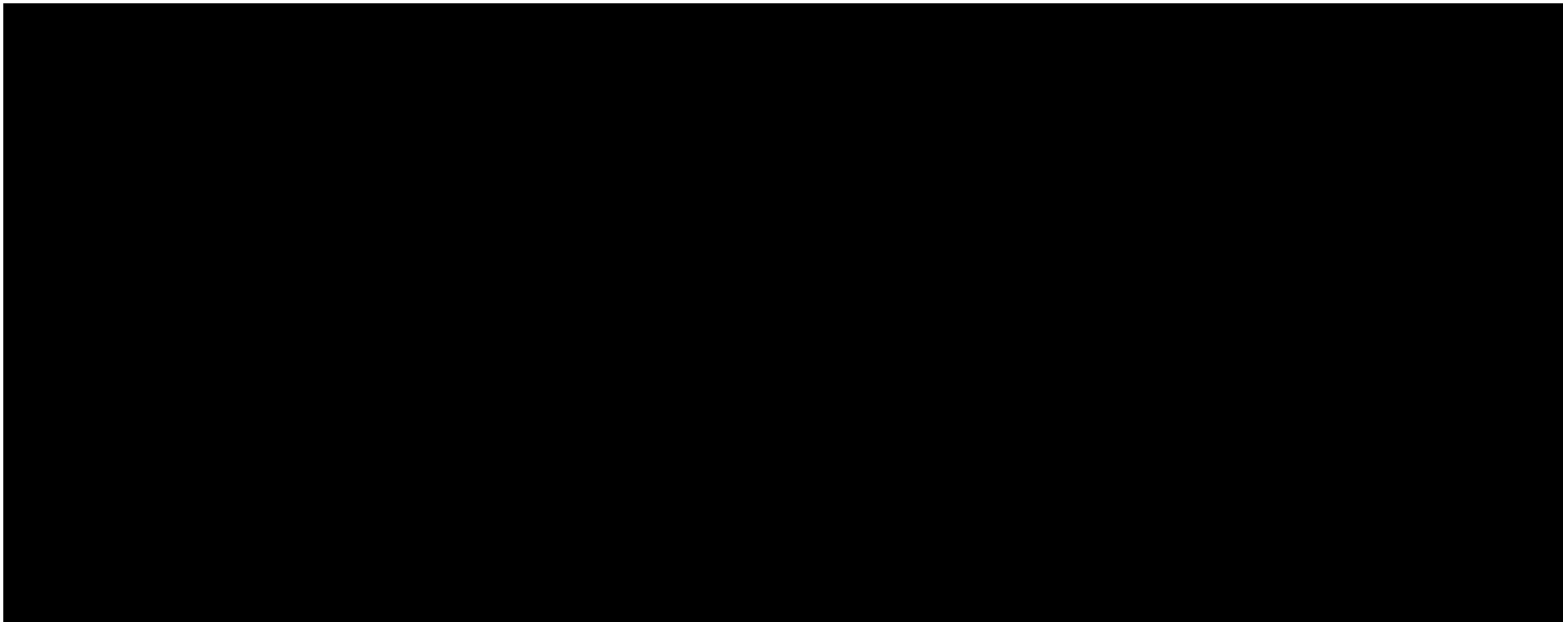
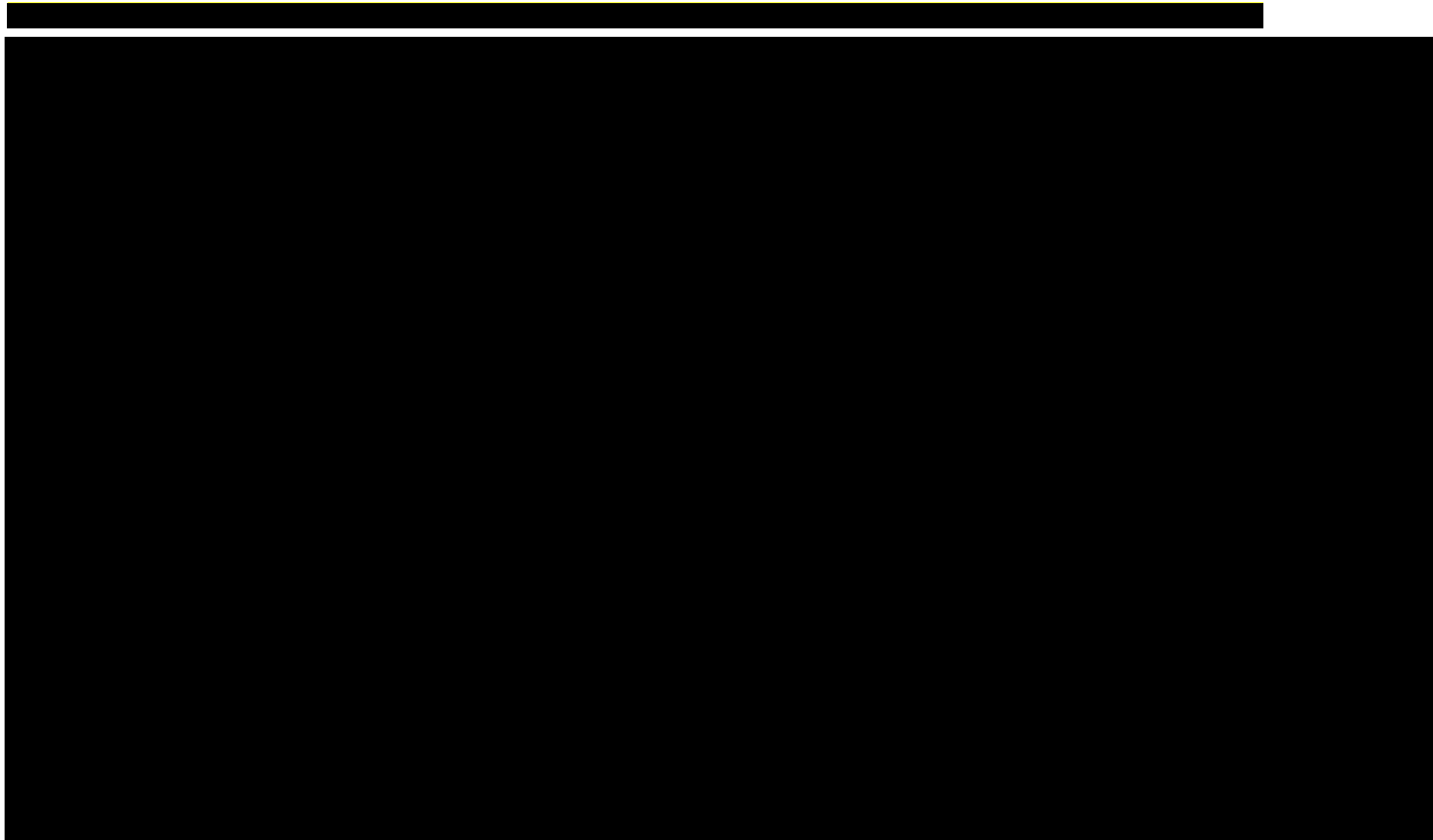


Tabela 52.



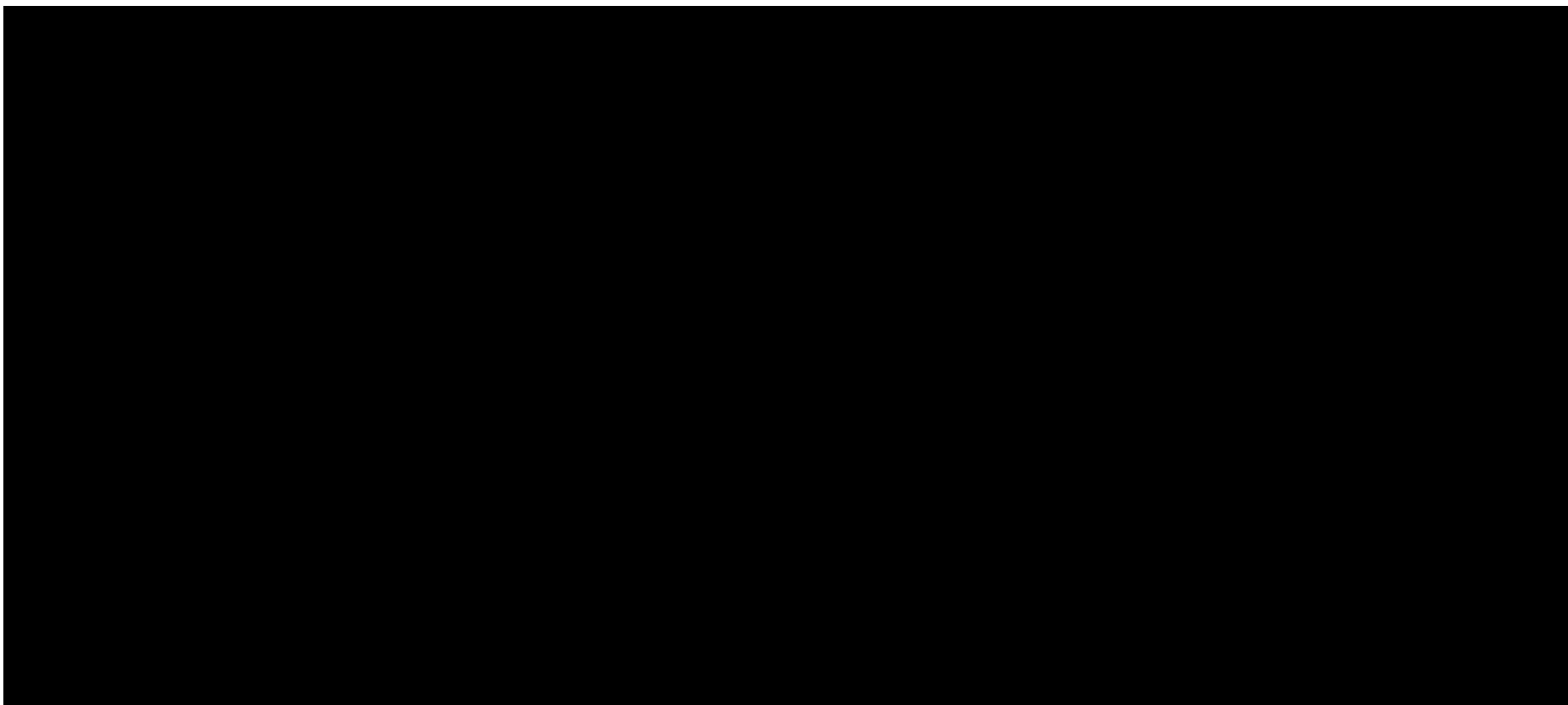
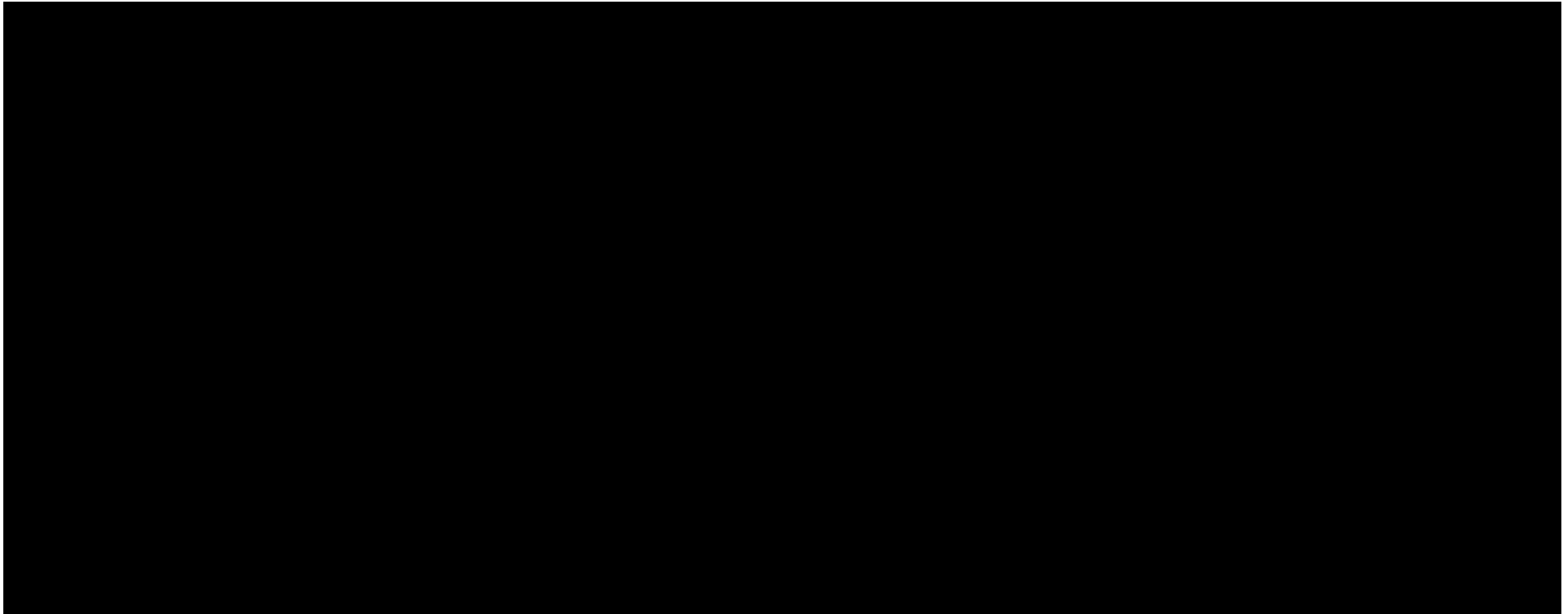


Tabela 53.



## 17. Spis tabel

Tabela 1. Długość terapii indukcyjnej (tygodnie) .....	24
Tabela 2. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne .....	26
Tabela 3. Dawkowanie ozanimodu .....	28
Tabela 4. Początkowe dożylnie dawkowanie produktu leczniczego Stelara® .....	29
Tabela 5. Schemat dawkowania komparatorów uwzględniony w analizie podstawowej .....	30
Tabela 6. Charakterystyka kosztowa leku Zeposia® (PLN).....	31
Tabela 7. Ceny komparatorów uwzględnione w analizie (PLN).....	33
Tabela 8. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej .....	33
Tabela 9. Koszty jednorazowego przypisania i podania leków uwzględnionych w analizie podstawowej .....	35
Tabela 10. Koszty podania leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	35
Tabela 11. Koszty stosowania porównywanych technologii (PLN).....	35
Tabela 12. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia.....	38
Tabela 13. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości.....	45
Tabela 14. [REDACTED] .....	47
Tabela 15. [REDACTED] .....	47
Tabela 16. [REDACTED] .....	48

---

Tabela 17.	[REDACTED]	
	[REDACTED]	48
Tabela 18.	[REDACTED]	49
Tabela 19.	[REDACTED]	49
Tabela 20.	Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorami [REDACTED]	
	[REDACTED]	51
Tabela 21.	Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorami [REDACTED]	51
Tabela 22.	Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorami [REDACTED]	51
Tabela 23.	Wartości CUR w analizie (PLN/QALY)	52
Tabela 24.	[REDACTED]	
	[REDACTED]	53
Tabela 25.	[REDACTED]	
	[REDACTED]	54
Tabela 26.	[REDACTED]	
	[REDACTED]	58
Tabela 27.	[REDACTED]	
	[REDACTED]	59
Tabela 28.	[REDACTED]	60
Tabela 29.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	67
Tabela 30.	Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	67

---

---

Tabela 31. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań .....	71
Tabela 32. [Redacted] .....	74
Tabela 33. [Redacted] .....	76
Tabela 34. [Redacted] .....	78
Tabela 35. [Redacted] .....	80
Tabela 36. [Redacted] .....	82
Tabela 37. [Redacted] .....	84
Tabela 38. [Redacted] .....	86
Tabela 39. [Redacted] .....	88
Tabela 40. [Redacted] .....	90
Tabela 41. [Redacted] .....	92

---



---

Tabela 42.	[redacted]	[redacted]	94
Tabela 43.	[redacted]	[redacted]	96
Tabela 44.	[redacted]	[redacted]	98
Tabela 45.	[redacted]	[redacted]	100
Tabela 46.	[redacted]	[redacted]	102
Tabela 47.	[redacted]	[redacted]	104
Tabela 48.	[redacted]	[redacted]	106
Tabela 49.	[redacted]	[redacted]	108
Tabela 50.	[redacted]	[redacted]	110
Tabela 51.	[redacted]	[redacted]	112
Tabela 52.	[redacted]	[redacted]	114
Tabela 53.	[redacted]	[redacted]	116

---

---

## 18. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu w okresie indukcji uwzględniona w analizie ekonomicznej.....	20
Rysunek 2. Struktura modelu w okresie podtrzymania uwzględniona w analizie ekonomicznej.....	22
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	69

---

## 19. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	[redacted] i in., Zeposia® (ozanimod) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Analiza kliniczna, MAHTA 2022
Analiza problemu decyzyjnego	[redacted] i in., Zeposia® (ozanimod) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2022
[redacted]	[redacted]
ChPL Entyvio®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio®
ChPL Remsima®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®
ChPL Stelara®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara®
ChPL Xeljanz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz®
ChPL Zeposia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zeposia®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 28.02.2022 r.)
[redacted]	[redacted]
Dane GUS – tablice trwania życia	GUS, Tablice trwania życia 2020, <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html</a> (data dostępu: 23.02.2022 r.)
Dane przetargowe	<a href="http://zoz-konskie.bip.org.pl/przetargi/pokaz/id/548/param/2">http://zoz-konskie.bip.org.pl/przetargi/pokaz/id/548/param/2</a> (data dostępu: 21.02.2022 r.)
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji leków za okres styczeń - czerwiec 2021 r. <a href="https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dla-swiadczeniodawcow,8046.html">https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dla-swiadczeniodawcow,8046.html</a> (data dostępu: 21.02.2022 r.)
Ehrenberg 2020	Ehrenberg R, Griffith J, Theigs C, McDonald B. <i>Dose Escalation Assessment Among Targeted Immunomodulators in the Management of Inflammatory Bowel Disease</i> . J Manag Care Spec Pharm. 2020 Jun;26(6):758-765. Doi: 10.18553/jmcp.2020.19388. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32191593.
NICE Ustekinumab	NICE, <i>Ustekinumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis</i> ; NICE technology appraisal guidance [TA633]; Published: 17 June 2020, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta633/resources/ustekinumab-for-treating-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis-pdf-82609076043205">https://www.nice.org.uk/guidance/ta633/resources/ustekinumab-for-treating-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis-pdf-82609076043205</a>
Petryszyn 2015	Petryszyn, P et al. <i>Health-Related Quality of Life In Patients With Inflammatory Bowel Disease In Poland (Application of The Eq-5d And Self-Assessment of Health State)</i> . Value in Health, Volume 18, Issue 7, PA629, November 01, 2015
Program lekowy WZJG	Program lekowy „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” regulowany załącznikiem B.55 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 r.
Projekt programu lekowego WZJG	Projekt zmienionego programu lekowego B.55. „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sandborn 2021	Sandborn W.J., Feagan B.G., D'Haens G. i in., <i>Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis</i> . N Engl J Med. 2021 Sep 30;385(14):1280-1291
Sands 2019	Sands B.E., Sandborn W.J., Panaccione R. i in., <i>Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis</i> . N Engl J Med. 2019 Sep 26; 381(13):1201-1214.
Sprawozdania NFZ	Załącznik IV.3.2. do Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2021 r.
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o 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	<a href="https://www.whocc.no/atc_ddd_index/">https://www.whocc.no/atc_ddd_index/</a> (data dostępu: 24.02.2022 r.)
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 16/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe