



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

---

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Zeposia (ozanimod)**  
**we wskazaniu:**  
**„Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem**  
**jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”**  
**Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4231.49.2022

Data ukończenia: 24.11.2022 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o..

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o..

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: Janssen-Cilag International NV, Pfizer Polska Sp. z o.o., Takeda Pharma Sp. z o.o., Sandoz GmbH, Celltrion Healthcare Hungary Limited Liability Company, Samsung Bioepis NL B.V.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag International NV, Pfizer Polska Sp. z o.o., Takeda Pharma Sp. z o.o., Sandoz GmbH, Celltrion Healthcare Hungary Limited Liability Company, Samsung Bioepis NL B.V o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Janssen-Cilag International NV, Pfizer Polska Sp. z o.o., Takeda Pharma Sp. z o.o., Sandoz GmbH, Celltrion Healthcare Hungary Limited Liability Company, Samsung Bioepis NL B.V.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWTCC</b>	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre
<b>BID</b>	Dwa razy dziennie
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CrI</b>	Przedział wiarygodności (ang. credible interval)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ESC</b>	The Economics Sub Committee
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GGT</b>	gamma-glutamylotransferaza
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>INF</b>	infliksymbab
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>ITT</b>	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (intent-to-treat)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2022 r., poz. 2301)
<b>LY</b>	lata życia (life years)

<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NAT</b>	natalizumab
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NMA</b>	Meta-analiza sieciowa (network meta-analysis)
<b>NRI</b>	metoda imputacji braku odpowiedzi (non-responder imputation)
<b>OC</b>	metoda oceny obserwowanych przypadków (observed cases)
<b>OLE</b>	Badanie fazy przedłużonej (open-label extension)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>OZA</b>	ozanimod
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PML</b>	Postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>Q4/8/12W</b>	Dawkowanie co 4/8/12 tygodni
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2014 poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2021 r., poz. 74).
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse events)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TOF</b>	tofacytynib
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>UST</b>	ustekinumab
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2022 poz. 463 z późn. zm.)

---

<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WED</b>	wedolizumab
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>WZJG</b>	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	20
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	24
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>25</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	31
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	37
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	39
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	39
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	39
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	45
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	49
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	49

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	49
4.3.	Komentarz Agencji .....	51
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>53</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	53
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	53
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	55
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	57
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	57
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	57
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości .....	58
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	59
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	60
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	61
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	62
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	65
5.4.	Komentarz Agencji .....	66
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>69</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	69
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	69
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	70
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	74
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	74
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	75
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości .....	77
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	79
6.4.	Komentarz Agencji .....	80
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>82</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>83</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>84</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>87</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>88</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>92</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>98</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>99</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>101</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 19.09.2022  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.978.2022.18.PTO  
PLR.4500.979.2022.17.PTO

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Zeposia, Ozanimodum, Kapsułki twarde, 0,23 mg + 0,46 mg, 7, kaps., kod GTIN: 07640133688220,
    - Zeposia, Ozanimodum, Kapsułki twarde, 0,92 mg, 28, kaps., kod GTIN: 07640133688237
  - Wnioskowane wskazanie:  
„Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

[REDACTED]  
[REDACTED]

---

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlandia

---

Wnioskodawca

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Al. Armii Ludowej 26

00-609 Warszawa

Polska

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 19.09.2022 r., znak PLR.4500.978.2022.18.PTO, PLR.4500.979.2022.17.PTO (data wpływu do AOTMiT 19.09.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U.2022.0.463 t.j.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Zeposia, ozanimodum, kapsułki twarde, 0,23 mg + 0,46 mg, 7, kaps., kod GTIN: 07640133688220,
- Zeposia, ozanimodum, kapsułki twarde, 0,92 mg, 28, kaps., kod GTIN: 07640133688237

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 18.10.2022 r., znak OT.4231.49.2022.TG.10. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 09.11.2022 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDACTED] Zeposia® (ozanimod) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 09.11.2022 r.
- [REDACTED] Zeposia® (ozanimod) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Analiza kliniczna. Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 09.11.2022 r.
- [REDACTED] Zeposia® (ozanimod) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 09.11.2022 r.
- [REDACTED] Zeposia® (ozanimod) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 09.11.2022 r.

Ostatecznie złożone analizy nie spełniły niektórych wymagań minimalnych, co szczegółowo opisano w tabeli w rozdziale 12.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeposia, Ozanimodum, kapsułki twarde, 0,23 mg + 0,46 mg, 7, kaps., kod GTIN: 07640133688220,</li> <li>• Zeposia, Ozanimodum, kapsułki twarde, 0,92 mg, 28, kaps., kod GTIN: 07640133688237</li> </ul>						
<b>Kod ATC</b>	L04AA38 Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne						
<b>Substancja czynna</b>	ozanimod						
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)						
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka to 0,92 mg ozanimodu raz na dobę. Konieczne jest zastosowanie schematu wstępnego zwiększania dawki ozanimodu od dnia 1. do dnia 7., który zaprezentowano poniżej w Tabeli 1. Po 7-dniowym zwiększaniu dawki, jednorazowa dawka dobową to 0,92 mg, począwszy od dnia 8.</p> <p><b>Tabela 1.: Schemat zwiększania dawki</b></p> <table border="1"> <tr> <td>Dni 1. – 4.</td> <td>0,23 mg raz na dobę</td> </tr> <tr> <td>Dni 5. – 7.</td> <td>0,46 mg raz na dobę</td> </tr> <tr> <td>Dzień 8. i później</td> <td>0,92 mg raz na dobę</td> </tr> </table> <p><i>Ponowne rozpoczęcie terapii po przerwaniu leczenia</i> Ten sam schemat zwiększania dawki opisany w Tabeli 1. zalecany jest w razie przerwania leczenia na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 dzień lub więcej w ciągu pierwszych 14 dni leczenia;</li> <li>• więcej niż 7 kolejnych dni od dnia 15. do dnia 28. leczenia;</li> <li>• więcej niż 14 kolejnych dni po dniu 28. leczenia.</li> </ul> <p>Jeśli leczenie przerwano na czas krótszy niż podano powyżej, leczenie należy kontynuować, podając następną dawkę, jak planowano.</p>	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
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						
<b>Droga podania</b>	Doustnie						
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Ozanimod jest silnie działającym modulatorem receptora fosforanu sfingozyny 1 (ang. <i>sphingosine 1-phosphate</i>, S1P), który z wysokim powinowactwem wiąże się z receptorami 1 i 5 fosforanu sfingozyny 1. Ozanimod wykazuje minimalne działanie lub nie wykazuje żadnego działania na S1P2, S1P3, ani S1P4. W warunkach in vitro ozanimod i jego główne aktywne metabolity wykazywały podobną aktywność i wybiórczość w stosunku do S1P1 i S1P5. Mechanizm, poprzez który ozanimod wywiera działanie lecznicze u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, nie jest znany, ale może wiązać się z hamowaniem migracji limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i do jelita.</p> <p>Wywołane przez ozanimod zmniejszenie liczby limfocytów w krążeniu obwodowym w zróżnicowanym stopniu dotyczy różnych subpopulacji leukocytów, z większą redukcją liczby komórek zaangażowanych w adaptacyjną odpowiedź immunologiczną. Ozanimod ma minimalny wpływ na komórki zaangażowane we wrodzoną odpowiedź immunologiczną, przyczyniające się do prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego.</p> <p>U ludzi ozanimod jest w znacznym stopniu metabolizowany do licznych krążących aktywnych metabolitów, w tym dwóch głównych metabolitów. U ludzi około 94% całkowitej ekspozycji na substancje czynne krążące w organizmie stanowi ozanimod (6%) oraz dwa główne metabolity CC112273 (73%) i CC1084037 (15%).</p>						

Dodatkowo, do obrotu dopuszczono opakowanie Zeposia 0,92 mg, 98 kapsułek twardych (nr pozwolenia EU/1/20/1442/003).

Źródło: EPAR Zeposia

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.05.2020, EMA Data rejestracji kolejnego wskazania, tj. WZJG - 18.11.2021
---	--

<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><b>Stwardnienie rozsiane</b></p> <p>Produkt leczniczy Zeposia jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ang. <i>relapsing remitting multiple sclerosis</i>, RRMS) w okresie aktywności choroby, co określono na podstawie cech klinicznych lub stwierdzono w badaniach obrazowych.</p> <p><b>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</b></p> <p>Produkt leczniczy Zeposia jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub biologicznego.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<p>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i>, PSURs).</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>

Źródło: ChPL Zeposia

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Zeposia nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	[redacted]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek dostępny w ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa grupa limitowa
[redacted]	[redacted]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p><b>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia w programie</b></p> <p>Do leczenia infliksymabem lub wedolizumabem lub tofacytynibem lub ustekinumabem lub ozanimodem mogą zostać włączeni pacjenci spełniający łącznie kryteria wskazane w punktach 1 i 2.</p> <p>1) Wiek od 6 roku życia w przypadku inflksymabu albo wiek od 18 roku życia w przypadku wedolizumabu lub tofacytynibu lub ustekinumabu lub ozanimodu</p>

	<p>2) Pacjenci z rozpoznaną ciężką lub umiarkowaną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ocena &gt; 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż. a bo ocena ≥65 punktów w skali PUCAL u osób w wieku &lt; 18 r.ż.), u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <p>a) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub</p> <p>b) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub</p> <p>c) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub</p> <p>d) z utratą odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).</p> <p>3) Do programu kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia infliksymabem lub wedolizumabem lub tofacytynibem lub ustekinumabem lub ozanimodem, a ich dotychczasowe leczenie infl ksymbem lub wedolizumabem lub tofacytynibem lub ustekinumabem lub ozanimodem było finansowane w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że:</p> <p>a) przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu,</p> <p>b) nie zachodzą kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie,</p> <p>c) nie zachodzą okoliczności, o których mowa w punkcie dotyczącym zakończenia leczenia, gdy kończy się udział pacjenta w programie.</p> <p>4) Dopuszcza się zamianę leków infliksymab albo wedolizumab albo tofacytynib albo ustekinumab albo ozanimodem w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów wymienionych w punkcie 4. - nie ma konieczności powtarzania wszystkich badań kwalifikacyjnych, o zakresie tych badań decyduje sytuacja kliniczna.</p> <p>Nieskuteczność leczenia standardowego ciężkiego rzutu WZJG określa się jako niepowodzenie zastosowania 3-5 dni terapii steroidami dożylnymi.</p> <p>Steroidooporność oznacza brak poprawy klinicznej pomimo zastosowania przez 4 tygodnie steroidu w dawce dobowej do 0,75 mg/kg m.c. w przeliczeniu na prednizolon.</p> <p>Steroidozależność to brak możliwości redukcji dawki steroidów poniżej 10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizolon w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia steroidoterapii lub nawrót dolegliwości w ciągu 3 miesięcy od odstawienia steroidów.</p> <p>Oporność na leczenie immunosupresyjne (brak dostatecznej odpowiedzi) oznacza brak remisji lub nawrót dolegliwości pomimo stosowania leczenia immunosupresyjnego przez co najmniej 3 miesiące w odpowiednich dawkach (azatiopryna 2-2,5 mg/kg m.c./dobę lub 6-merkaptopuryna w dawce 1-1,5 mg/kg m.c./dobę).</p> <p>Leczenie cyklosporyną jest niewskazane w przypadku wystąpienia:</p> <p>a) ciężkiego rzutu WZJG w trakcie leczenia azatiopryną (AZA) lub 6-merkaptopuryną (6-MP) lub</p> <p>b) hypomagnezemii, lub</p> <p>c) potencjalnych interakcji lekowych, lub</p> <p>d) hiperkaliemii, lub</p> <p>e) hyperurkemii, lub</p> <p>f) u pacjentów w wieku powyżej 80 roku życia.</p> <p>Przeciwwskazania do zastosowania terapii cyklosporyną zgodne z CHPL:</p> <p>a) zaburzenia czynności nerek,</p> <p>b) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze,</p> <p>c) trudne do opanowania zakażenia,</p> <p>d) nowotwory złośliwe.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w okresie do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infl ksymbu, lub</li> <li>- w okresie przez co najmniej 18 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki wedolizumabu lub</li> <li>- w okresie co najmniej 4 tygodni po podaniu ostatniej dawki tofacytyn bu lub</li> <li>- w okresie co najmniej 15 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki ustekinumabu lub</li> <li>- w okresie co najmniej 3 miesięcy po podaniu ostatniej dawki ozanimodu</li> </ul>
--	---

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Zasadność wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

**Wnioskowane wskazanie:** zgodne z zapisami programu lekowego i wskazaniem rejestracyjnym.

**Kategoria refundacyjna:** lek stosowany w ramach programu lekowego – propozycja zgodna z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

**Grupa limitowa:** nowa.

Zdaniem Agencji w uzasadnieniu utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej przedstawionym w BIA Wnioskodawcy w rozdz. 8.1. nie wykazano, że droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny, tj. nie podano argumentów na rzecz twierdzenia, że postać farmaceutyczna lub droga podania powoduje dodatkowy efekt kliniczny, w porównaniu z refundowanymi komparatorami.

Na dzień 01.11.2022 r., ozanimod jest refundowany w programie lekowym B.29 „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)” i znajduje się w grupie limitowej 1256.0, Ozanimod. (źródło: Załącznik do

obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2022-10-20 [Dz. Urz. Min. Zdr. 2022, poz.111] - Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2022-11-01).

**Poziom odpłatności:** bezpłatnie (lek finansowany w ramach programu lekowego).

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

ICD-10 K51

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG, *colitis ulcerosa*) jest rozlanym nieswoistym zapaleniem błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w cięższych przypadkach do powstania owrzodzeń. Należy do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit o niewyjaśnionej etiologii.

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.17>.

### Klasyfikacja

Klasyfikacja kliniczna ciężkości rzutów choroby (wg Truelove'a i Wittsa):

- 1) lekkie – <4 wypróżnienia z domieszką krwi na dobę, temperatura ciała <37,5°C, częstotliwość rytmu serca <90/min, stężenie hemoglobiny >11,5 g/dl, OB <20 mm po 1 h, CRP w normie;
- 2) umiarkowane – ≥4 wypróżnienia z krwią na dobę, jeśli temperatura ≤37,8°C, częstotliwość rytmu serca ≤90/min, stężenie hemoglobiny ≥10,5 g/dl, OB ≤30 mm po 1 h, CRP ≤30 mg/l (cechy pośrednie między rzutami lekkim i ciężkim);
- 3) ciężkie – ≥6 wypróżnień z domieszką krwi na dobę oraz ≥1 z następujących: gorączka >37,8°C, częstotliwość rytmu serca >90/min, stężenie hemoglobiny <10,5 g/dl, OB >30 mm po 1 h, CRP >30 mg/l (występuje u chorych z zajęciem większego odcinka jelita grubego, zwykle całej lewej połowy lub całej okrężnicy)

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.17>.

### Epidemiologia

Według autorów publikacji Zagórowicz 2022, liczebność pacjentów z WZJG w 2020 roku wyniosła 73 235. Chorobowość wyniosła 191,4 (EASR<sup>1</sup> 187,85) na 100 000. Chorobowość była większa u mężczyzn (201,4; EASR 202,7) niż u kobiet (182,0; EASR 175,5). Zapadalność wyniosła 12,5 (EASR 12,3). Na przestrzeni lat 2012-2018 chorobowość rosła, mimo że w przypadku zachorowalności odnotowano tendencje spadkową. Trendy czasowe wskazują na znaczny wzrost obciążenia chorobą w latach 2009-2020.

Źródło: Zagórowicz 2022.

### Rokowanie

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego to poważna choroba o trudnym do przewidzenia przebiegu. Rokowanie co do wyleczenia metodami zachowawczymi jest niepomyślne. Ogólna śmiertelność uległa jednak znacznemu obniżeniu. Rokowanie co do długości życia jest dobre.

Rokowanie w przypadku raka jelita grubego rozwijającego się na podłożu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest gorsze niż w przypadku raka sporadycznego.

Źródło: <https://podyplomie.pl/wiedza/wielka-interna/826.wrzdziejace-zapalenie-jelita-grubego#Rokowanie>

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

### Dane NFZ

Na podstawie bazy danych zrealizowanych świadczeń gromadzonych przez płatnika publicznego – NFZ analizowano liczbę pacjentów leczonych w danym roku w ramach programu lekowego „B.55 Leczenie pacjentów

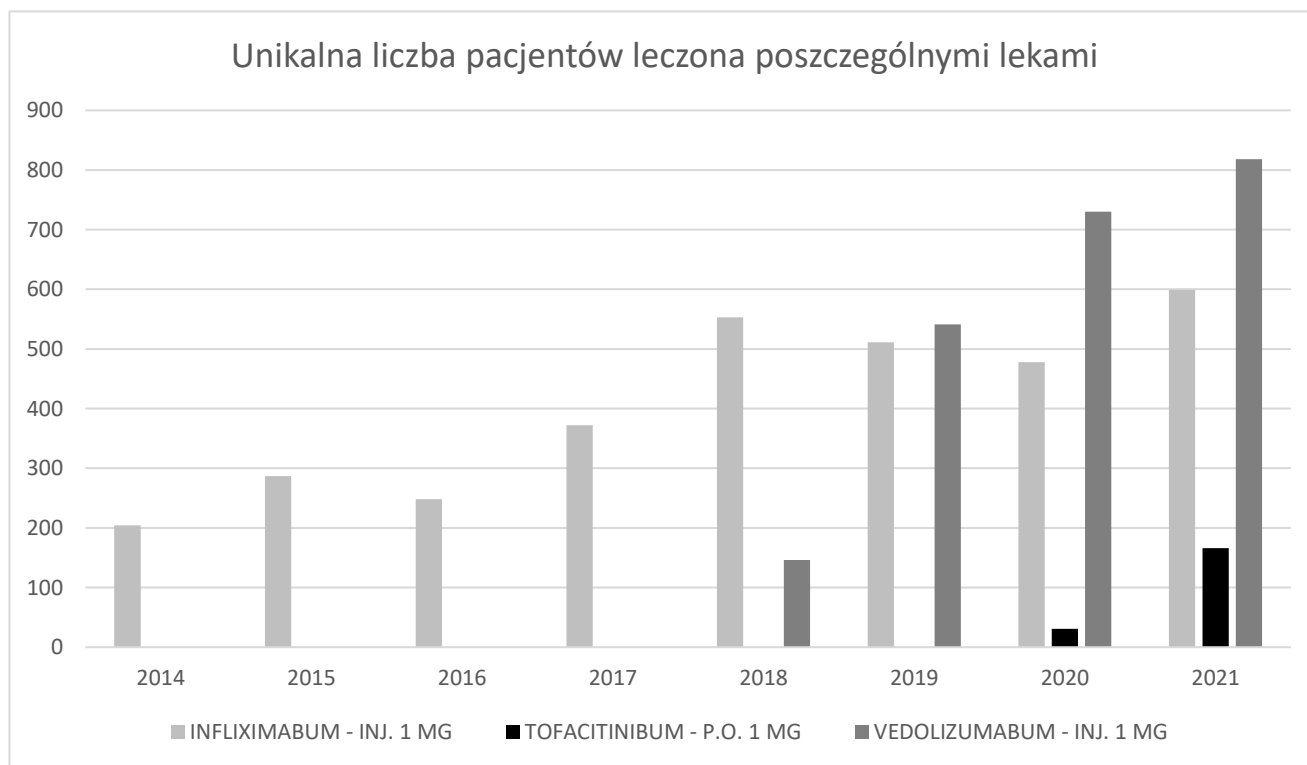
<sup>1</sup> EASR (ang. European age-standardized rate) – europejski współczynnik standaryzowany względem wieku

z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51). W poniższej tabeli zamieszczono dane z bazy SWIAD.

**Tabela 5. Liczebność pacjentów dorosłych leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego B.55 w latach 2014 – 2021 na podstawie bazy SWIAD.**

Rok	INFLIXIMABUM - INJ. 1 MG	TOFACITINIBUM - P.O. 1 MG	VEDOLIZUMABUM - INJ. 1 MG	Suma końcowa*
2014	204	0	0	204
2015	287	0	0	287
2016	248	0	0	248
2017	372	0	0	372
2018	553	0	146	625
2019	511	0	541	915
2020	478	31	730	1 080
2021	599	166	818	1 344

\* suma końcowa obejmuje pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 2 różne leki



**Rysunek 1. Wykres prezentujący liczebność populacji w ramach programu lekowego B.55 w latach 2014 – 2021 (źródło: Tab. 5).**

### Opinie ekspertów

W poniższych tabelach zamieszczono dane epidemiologiczne udostępnione przez ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych. Opinia prof. dr hab. n. med. E. Poniewierki przygotowana na potrzeby niniejszej oceny zawierała odesłanie do opinii dla leku Jyseleca, przygotowanej na potrzeby oceny OT.4231.48.2022 w tym samym wskazaniu.

**Tabela 6. Dane epidemiologiczne na podstawie opinii ekspertów klinicznych.**

Wskazanie (chorzy z umiarkowaną lub ciężką postacią WZJG)	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi

<b>Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła – Konsultant Krajowy w dz. gastroenterologii</b>				
Pacjenci po niepowodzeniu leczenia standardowego	7 500	4 750 nowych przypadków rocznie, z tego około 10% opornych na standardowe leczenie	<10%	Kucha P i wsp. 2022 <sup>2</sup>
Pacjenci po niepowodzeniu leczenia terapią biologiczną	Trudno oszacować, nieznan jest odsetek pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych W ramach NFZ około 1000 osób rocznie	Prawdopodobnie do 200 nowych chorych rocznie	-	Zagórowicz E i wsp. 2022 <sup>3</sup>
Pacjenci po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	Okolo 500 osób rocznie	-	-	Szacunkowo na podstawie danych na temat stosowania leków w ramach PT uzyskanych z MZ
<b>Prof. dr hab. n. med. Maria Kłopocka - Konsultant Wojewódzki w dz. gastroenterologii</b>				
Pacjenci po niepowodzeniu leczenia standardowego	Obecna liczba chorych to ponad 75 000; chorobowość 191,4/100 000. Biorąc pod uwagę odsetek pacjentów leczonych biologicznie (1,6% w roku 2020 w Programie Lekowym oraz prawdopodobnie podobna liczba w próbach klinicznych, które są w Polsce szeroko realizowane), można przyjąć, że co najmniej 2,5 % pacjentów wymaga leczenia innego, niż standardowe	12,5 / 100 000	10% pacjentów nie odpowiadających na leczenie standardowe w pierwszym roku, odsetek ten może się zwiększyć do 15 % w drugim roku	Pozycje piśmiennictwa Zagórowicz E i wsp oraz Kucha P i wsp (w załączeniu); Dodatkowo szacunki własne
Pacjenci po niepowodzeniu leczenia terapią biologiczną	Okolo 20-30% pacjentów nie reaguje lub traci odpowiedź na leczenie niezależnie od wybranego leku pierwszej i kolejnych linii terapeutycznych			Szacunki własne oraz w oparciu o dane literaturowe
Pacjenci po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	Jak wyżej			Szacunki własne oraz w oparciu o dane literaturowe
<b>Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka - Konsultant Wojewódzki w dz. gastroenterologii</b>				
Pacjenci po niepowodzeniu* leczenia standardowego (kortykosteroidami, 6-merkaptopuryną lub azatiopryną)	30% chorych	10 / 100 000		
Pacjenci po niepowodzeniu leczenia terapią biologiczną**	10%		2%	Szacunki własne
<b>Prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska - Wiceprezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii</b>				
Pacjenci po niepowodzeniu leczenia standardowego	15 000	12,5 / 100 000	10% w 1. roku, ok. 15% w 2. roku po wprowadzeniu refundacji z ilości ogólnej leczonych biologicznie, a obecnie to ok. 150 chorych w 1. roku i ok. 220 w 2. roku refundacji	1. Zagórowicz E i wsp. 2022 2. oraz szacunki własne na podstawie danych europejskich

<sup>2</sup> Kucha P, Zagórowicz E, Walkiewicz D, Perwieniec J, Maluchnik M, Wieszczy P, Reguła J. Biologic treatment of inflammatory bowel disease in Poland, 2012-2020: nationwide data. Pol Arch Intern Med. 2022 Aug 22;132(7-8):16287. doi: 10.20452/pamw.16287. Epub 2022 Jul 4. PMID: 35785917

<sup>3</sup> Zagórowicz E, Walkiewicz D, Kucha P, Perwieniec J, Maluchnik M, Wieszczy P, Reguła J. Nationwide data on epidemiology of inflammatory bowel disease in Poland between 2009 and 2020. Pol Arch Intern Med. 2022 May 30;132(5):16194. doi: 10.20452/pamw.16194. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35044144.

Pacjenci po niepowodzeniu leczenia terapią biologiczną	300	Nie dotyczy	50% (dostępny tofacytynib)	Szacunki własne
Pacjenci po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa	1 000	Nie dotyczy	20%	Szacunki własne

\* Niepowodzenie należy rozumieć jako: niedostateczną odpowiedź, nietolerancję, przeciwwskazanie lub utratę odpowiedzi na leczenie.

\*\* Dopuszcza się zamianę leków filgotynib lub infliksymab a bo wedolizumab albo tofacytynib albo ustekinumab w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI i/lub wystąpienie poważnych działań niepożądanych leczenia.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E) - [www.ptg-e.org.pl](http://www.ptg-e.org.pl)
- European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) - [www.ecco-ibd.eu](http://www.ecco-ibd.eu)
- World Gastroenterology Organization (WGO) - [www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines](http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines)
- American Gastroenterological Association (AGA) - [www.gastro.org/guidelines/](http://www.gastro.org/guidelines/)
- American College of Gastroenterology (ACG) – [www.gi.org](http://www.gi.org)
- British Society of Gastroenterology (BSG) - [www.bsg.org.uk](http://www.bsg.org.uk)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
- United European Gastroenterology (UEG) – [www.ueg.eu](http://www.ueg.eu)
- The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) – [www.espghan.eu](http://www.espghan.eu)
- North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition (NASPGHAN) – [www.naspgan.org](http://www.naspgan.org)
- Canadian Association of Gastroenterology (CAG-ACG) - [www.cag-acg.org](http://www.cag-acg.org)
- Pubmed – [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 05.10.2022 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ECCO 2022 (Europa)	<p><b>Postępowanie medyczne w umiarkowanie i ciężko przebiegającym WZJG</b></p> <p><b>Indukcja remisji w umiarkowanie i ciężko aktywnym wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego</b></p> <p>Zalecane stosowanie leków anti-TNF (infliksymab, adalimumab i golimumab) w celu indukcji remisji u pacjentów z umiarkowanym/ciężkim WZJG, którzy mają niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na konwencjonalną terapię* [silne zalecenie, dowody umiarkowanej jakości].</p> <p>Zalecane leczenie wedolizumabem w celu indukcji remisji u pacjentów z umiarkowanie/ciężko aktywnym WZJG, którzy mają nieadekwatną odpowiedź lub nietolerancję na konwencjonalną terapię* [silna rekomendacja, niska jakość dowodów].</p> <p>Zalecane leczenie tofacytynibem w celu indukcji remisji u pacjentów z umiarkowanym/ciężkim WZJG, którzy mają niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na konwencjonalną terapię* [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów].</p> <p>Zalecane leczenie ustekinumabem w celu indukcji remisji u pacjentów z umiarkowanie/ciężko aktywnym WZJG, u których występuje nieadekwatna odpowiedź lub nietolerancja na terapię konwencjonalną* [silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów]</p> <p><b>Podtrzymanie remisji umiarkowanie lub ciężko aktywnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego</b></p> <p>Zalecane stosowanie leków anti-TNF [infl ksymbab, adalimumab lub golimumab] w celu podtrzymania remisji u pacjentów z WZJG, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne tym samym lekiem [silne zalecenie, dowody wysokiej jakości].</p> <p>Zalecane stosowanie wedolizumabu w celu podtrzymania remisji u pacjentów z WZJG, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne wedolizumabem [silne zalecenie, dowody umiarkowanej jakości].</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Sugeruje się stosowanie wedolizumabu zamiast adalimumabu w celu indukcji i podtrzymania remisji u pacjentów z umiarkowanie do ciężko aktywnym WZJG [słaba rekomendacja, niski poziom dowodów]</p> <p>Zalecany tofacytynib do podtrzymania remisji u pacjentów z WZJG, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne tofacytynibem [silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów]</p> <p>Zalecany ustekinumab w celu podtrzymania remisji u pacjentów z WZJG, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne ustekinumabem [silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów]</p> <p><b>Siła zaleceń:</b></p> <p>Silna - pożądane efekty interwencji wyraźnie przeważają nad skutkami niepożądanymi lub odwrotnie, Słaba - równowaga jest mniej pewna], przy czym uwzględniono również jakość dowodów, wartości i preferencji pacjentów, równowagę pomiędzy pożądanymi i niepożądanymi efektami oraz efektywność kosztową.</p> <p><b>Jakość dowodów:</b> wysoka, umiarkowana, niska i bardzo niska.</p> <p>Dla każdego pytania PICO, oceniono jakość dowodów oddzielnie dla każdego ważnego dla pacjenta punktu końcowego, a następnie określono ogólną jakość dowodów w odniesieniu do wszystkich wyników. W przypadku panelu wytycznych jakość dowodów odzwierciedla stopień, w jakim zaufanie do oszacowania efektu jest wystarczające do poparcia danego zalecenia. <b>Aby określić jakość dowodów dla każdego wyniku we wszystkich badaniach, jakość dowodów z badań RCT oceniono jako "wysoką". Następnie oceniono pięć czynników, które mogą prowadzić do obniżenia jakości dowodów: ryzyko błędu systematycznego, niespójność, pośredniość, niedokładność i tendencyjność publikacji.</b></p>
IG-IBD 2022 (Włochy)	<p><b>Indukcja remisji u dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego WZJG</b></p> <p><b>Leki biologiczne lub tofacytynib vs. brak leczenia u pacjentów, którzy nie stosowali leków biologicznych</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG opornym na leczenie konwencjonalne, którzy nie stosowali leków biologicznych, IG-IBD zaleca stosowanie infliksymabu, adalimumabu, golimumabu, wedolizumabu, ustekinumabu lub tofacytynibu zamiast braku leczenia w celu indukcji remisji. (Silne zalecenie; dowody wysokiej jakości dla infliksymabu i adalimumabu; dowody umiarkowanej jakości dla wedolizumabu i tofacytynibu; dowody niskiej jakości dla golimumabu i ustekinumabu - wskaźnik zgodności: 100%)</li> </ul> <p><b>Pacjenci, którzy nie stosowali leków biologicznych</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego, aktywnym WZJG opornym na leczenie konwencjonalne, którzy nie stosowali leków biologicznych, IG-IBD sugeruje stosowanie infliksymabu zamiast adalimumabu i golimumabu w celu indukcji remisji. (Zalecenie warunkowe; dowody bardzo niskiej jakości - wskaźnik zgodności: 100%)</li> <li>• U dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG opornym na konwencjonalną terapię, którzy nie stosowali leków biologicznych, IG-IBD sugeruje stosowanie wedolizumabu zamiast adalimumabu ze względu na przewagę wedolizumabu w podtrzymywaniu remisji. (Zalecenie warunkowe; dowody niskiej jakości dla indukcji remisji; dowody umiarkowanej jakości dla utrzymania remisji - wskaźnik zgodności: 82%)</li> <li>• W przypadku dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG opornym na konwencjonalną terapię, którzy nie stosowali leków biologicznych, IG-IBD nie wydaje zaleceń dotyczących stosowania: <ul style="list-style-type: none"> <li>- infliksymabu zamiast wedolizumabu, ustekinumabu lub tofacytynibu;</li> <li>- adalimumabu zamiast golimumabu, ustekinumabu lub tofacytynibu;</li> <li>- golimumabu zamiast wedolizumabu, ustekinumabu lub tofacytynibu;</li> <li>- wedolizumabu zamiast ustekinumabu lub tofacytynibu;</li> <li>- ustekinumabu zamiast tofacytynibu;</li> </ul> (brak rekomendacji; dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości - wskaźnik zgodności: 86%)</li> </ul> <p><b>Leki biologiczne lub tofacytynib vs. brak leczenia u pacjentów, którzy stosowali leki biologiczne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim, aktywnym WZJG opornym na co najmniej jeden lek anty-TNF, IG-IBD nie formułuje zaleceń za stosowaniem lub przeciw stosowaniu infliksymabu lub golimumabu w celu indukcji remisji. (Brak zalecenia; luka w wiedzy - wskaźnik zgodności: 68%)</li> <li>• U dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG opornym na co najmniej jeden lek anty-TNF, IG-IBD rekomenduje niestosowanie adalimumabu lub wedolizumabu w celu indukcji remisji. (Zalecenie warunkowe; dowody niskiej jakości - wskaźnik zgodności: 45%)</li> <li>• U dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG opornym na co najmniej jeden lek biologiczny, IG-IBD zaleca stosowanie tofacytynibu lub ustekinumabu w celu indukcji remisji. (Silne zalecenie; dowody umiarkowanej jakości dla tofacytynibu; dowody niskiej jakości dla ustekinumabu - wskaźnik zgodności: 91%)</li> </ul> <p><b>Pacjenci, którzy stosowali leki biologiczne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG opornym na terapię co najmniej jednym lekiem biologicznym, IG-IBD nie wydaje zaleceń dotyczących stosowania: <ul style="list-style-type: none"> <li>- infliksymabu zamiast adalimumabu, golimumabu, wedolizumabu, tofacytynibu lub ustekinumabu;</li> <li>- adalimumabu zamiast golimumabu;</li> <li>- golimumabu zamiast wedolizumabu, tofacytynibu lub ustekinumabu.</li> </ul> (brak zalecenia; luka w wiedzy - wskaźnik zgodności: 91%)</li> <li>• W przypadku dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG opornym na leczenie przynajmniej jednym lekiem biologicznym, IG-IBD nie formułuje zalecenia dot. stosowania adalimumabu zamiast wedolizumabu ani stosowania tofacytynibu zamiast ustekinumabu. (Brak zalecenia; dowody bardzo niskiej jakości - wskaźnik zgodności: 91%)</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG opornym na co najmniej jeden lek biologiczny, IG-IBD sugeruje stosowanie tofacytynibu lub ustekinumabu zamiast adalimumabu lub wedolizumabu. (zalecenie warunkowe; dowody bardzo niskiej jakości - wskaźnik zgodności: 55%)</li> </ul> <p><b>Terapia łączona oparta o anty-TNF w celu indukcji remisji u dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG opornym na konwencjonalną terapię IG-IBD sugeruje stosowanie terapii skojarzonej infliksymabem i lekiem immunosupresyjnym zamiast monoterapii infliksymabem w celu indukcji remisji. (Zalecenie warunkowe; dowody niskiej jakości - wskaźnik zgodności: 55%)</li> <li>• W przypadku dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG opornym na konwencjonalną terapię, IG-IBD nie formułuje zaleceń odnośnie do stosowania terapii skojarzonej adalimumabem i lekiem immunosupresyjnym w porównaniu do monoterapii adalimumabem w celu indukcji remisji. (Brak rekomendacji; luka w wiedzy - wskaźnik zgodności: 95%)</li> </ul> <p><b>Strategie optymalizacji i deeskalacja leczenia opartego na anty-TNF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG, IG-IBD nie formułuje zaleceń dotyczących stosowania leku anty-TNF w skojarzeniu z lekiem immunosupresyjnym w porównaniu do monoterapii anty-TNF jako leczenia podtrzymującego. (Brak zalecenia; dowody bardzo niskiej jakości dla infliksymabu; luka w wiedzy dla adalimumabu i golimumabu - wskaźnik zgodności: 86%)</li> <li>• W przypadku dorosłych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG, IG-IBD nie wydaje zaleceń dotyczących stosowania leku anty-TNF łącznie z lekiem immunosupresyjnym w porównaniu do monoterapii lekiem immunosupresyjnym w leczeniu podtrzymującym. (Brak zalecenia; luka w wiedzy - wskaźnik zgodności: 82%)</li> </ul> <p><b>Jakość dowodów - Interpretacja:</b></p> <p>Wysoka - Jesteśmy bardzo pewni, że rzeczywisty efekt leży blisko oszacowania efektu.</p> <p>Umiarkowany - Jesteśmy umiarkowanie pewni odnośnie do oszacowania efektu. Rzeczywisty efekt prawdopodobnie leży blisko oszacowania efektu (nawet jeśli jest możliwe, że rzeczywisty efekt jest inny).</p> <p>Niski - Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone. Rzeczywisty efekt może być znacząco różny od szacowanego.</p> <p>Bardzo niskie - Mamy bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu. Rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie różnił się od oszacowania efektu.</p> <p>Luka w wiedzy - Nie ma wystarczających dowodów, aby określić rzeczywisty efekt.</p> <p><b>Siła rekomendacji – Interpretacja:</b></p> <p>Silna - "IG-IBD rekomenduje" - Większość osób powinna otrzymać rekomendowaną metodę leczenia.</p> <p>Warunkowa - "IG-IBD sugeruje" - Różne wybory będą odpowiednie dla różnych pacjentów.</p> <p>Brak zaleceń - "IG-IBD nie formułuje rekomendacji" - Zaufanie do oszacowania efektu jest tak niskie, że każde oszacowanie efektu jest spekulatywne.</p>
AGA 2020 (USA)	<p><b>Wytyczne AGA dotyczące praktyki klinicznej w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego WZJG</b></p> <p>1. U dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG, AGA zaleca stosowanie infliksymabu, adalimumabu, golimumabu, wedolizumabu, tofacytyn bu lub ustekinumabu zamiast braku leczenia. (Silne zalecenie, umiarkowana jakość dowodów)</p> <p>2a. U dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG, którzy nie stosowali leków biologicznych, AGA sugeruje stosowanie infliksymabu lub wedolizumabu zamiast adalimumabu w celu indukcji remisji. (Zalecenie warunkowe, dowody o umiarkowanej jakości)</p> <p>Komentarz: Pacjenci, w szczególności ci z mniej ciężką chorobą, którzy przykładają większą wagę do wygody samodzielnego wykonywania iniekcji podskórnych, a mniejszą do względnej skuteczności leków, mogą wybrać jako alternatywę adalimumab.</p> <p>2b. AGA zaleca, aby u dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG, którzy nie stosowali leków biologicznych, tofacytyn b był stosowany wyłącznie w ramach badania klinicznego lub rejestracyjnego. (Brak zaleceń, luka w wiedzy)</p> <p>Uwagi: Zaktualizowane rekomendacje FDA (26 lipca 2019 r.) dotyczące wskazań do stosowania tofacytynibu w WZJG zalecają jego stosowanie wyłącznie po niepowodzeniu lub nietolerancji antagonistów TNF-alfa.</p> <p>2c. U dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG, leczonych wcześniej infl ksymabem, szczególnie u tych z pierwotnym brakiem odpowiedzi, AGA sugeruje stosowanie ustekinumabu lub tofacytyn bu, zamiast wedolizumabu lub adalimumabu, w celu indukcji remisji. (Zalecenie warunkowe, dowody niskiej jakości)</p> <p>Uwagi: Pacjenci, szczególnie z mniej nasiloną chorobą, którzy przywiązują większą wagę do potencjalnego bezpieczeństwa leków, a mniejszą do względnej skuteczności leków, mogą wybrać jako alternatywę wedolizumab.</p> <p>3a. U dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z aktywnym umiarkowanym lub ciężkim WZJG AGA sugeruje, aby nie stosować monoterapii tiopurynami w celu indukcji remisji. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów)</p> <p>3b. U dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z umiarkowanym do ciężkiego WZJG w remisji, AGA sugeruje stosowanie monoterapii tiopuryną, zamiast braku leczenia, w celu podtrzymania remisji. (Rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów)</p> <p>3c. U dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG, AGA sugeruje niestosowanie monoterapii metotreksatem w celu indukcji lub podtrzymania remisji. (Zalecenie warunkowe, niska jakość dowodów)</p> <p>4a. U dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z aktywnym umiarkowanym do ciężkiego WZJG, AGA sugeruje stosowanie monoterapii lekami biologicznymi (antagoniści TNF-a, wedolizumab, ustekinumab) zamiast monoterapii tiopurynami w celu indukcji remisji. (Rekomendacja warunkowa, dowody niskiej jakości)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>4b. U dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG w remisji, AGA nie formułuje rekomendacji dot. stosowania monoterapii lekami biologicznymi (antagoniści TNF-a, wedolizumab, lub ustekinumab), zamiast monoterapii tiopuryną w celu podtrzymania remisji. (Brak rekomendacji, luka w wiedzy)</p> <p>5a. U dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG, AGA sugeruje łączne stosowanie antagonistów TNF-a, wedolizumabu lub ustekinumabu z tiopurynami lub metotreksatem zamiast monoterapii lekami biologicznymi. (Rekomendacja warunkowa, dowody niskiej jakości)</p> <p>Uwagi: Pacjenci, w szczególności z mniejszym nasileniem choroby, którzy przywiązują większą wagę do mniejszego ryzyka zdarzeń niepożądanych przy monoterapii lekami biologicznymi, a mniejszą do względnej skuteczności terapii skojarzonej, mogą wybrać monoterapię lekami biologicznymi.</p> <p>5b. U dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim WZJG, AGA sugeruje łączne stosowanie antagonistów TNF-a, wedolizumabu lub ustekinumabu z tiopurynami lub metotreksatem, zamiast monoterapii tiopurynami. (Rekomendacja warunkowa, dowody niskiej jakości)</p> <p>6. U dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG, AGA sugeruje wczesne stosowanie leków biologicznych z terapią lub bez terapii immunomodulatorami zamiast stopniowego zwiększania dawki po niepowodzeniu leczenia 5-ASA. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów)</p> <p>Uwagi: Pacjenci, szczególnie z mniejszym nasileniem choroby, którzy przywiązują większą wagę do bezpieczeństwa terapii 5-ASA, a mniejszą do skuteczności leków biologicznych, mogą wybrać stopniową terapię 5-ASA.</p> <p>7. U dorosłych pacjentów ambulatoryjnych z umiarkowanym lub ciężkim WZJG, którzy osiągnęli remisję za pomocą leków biologicznych i/lub immunomodulatorów lub tofacytynibu, AGA sugeruje, aby nie kontynuować leczenia 5-ASA w celu indukcji i utrzymania remisji. (Rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów)</p> <p><b>Postępowanie z hospitalizowanymi pacjentami z ostrym, ciężkim WZJG</b></p> <p>U hospitalizowanych dorosłych pacjentów z ostrym, ciężkim WZJG opornym na dożylne kortykosteroidami, AGA sugeruje stosowanie infliksymabu lub cyklosporyny. (zalecenie warunkowe, niska jakość dowodów)</p> <p><b>Jakość dowodów - Interpretacja:</b></p> <p>Wysoka - Jesteśmy bardzo pewni, że rzeczywisty efekt leży blisko oszacowania efektu.</p> <p>Umiarkowany - Jesteśmy umiarkowanie pewni odnośnie do oszacowania efektu. Rzeczywisty efekt prawdopodobnie leży blisko oszacowania efektu (nawet jeśli jest możliwe, że rzeczywisty efekt jest inny).</p> <p>Niski - Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone. Rzeczywisty efekt może być znacząco różny od szacowanego.</p> <p>Bardzo niskie - Mamy bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu. Rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie różnił się od oszacowania efektu.</p> <p>Luka w wiedzy - Nie ma wystarczających dowodów, aby określić rzeczywisty efekt.</p> <p><b>Siła rekomendacji – Interpretacja:</b></p> <p>Silna - "AGA rekomenduje" - Większość osób powinna otrzymać rekomendowaną metodę leczenia.</p> <p>Warunkowo - "AGA sugeruje" - Różne wybory będą odpowiednie dla różnych pacjentów.</p> <p>Brak rekomendacji - "AGA nie formułuje rekomendacji" - Zaufanie do oszacowania efektu jest tak niskie, że każde oszacowanie efektu w tym momencie jest spekulatywne.</p>
NICE 2019 (Wielka Brytania)	<p><b>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego: postępowanie.</b></p> <p><b>Leki biologiczne i inhibitory kinazy janusowych w umiarkowanie lub ciężko aktywnym WZJG: wszystkie zakresy choroby (Wytyczne NICE 2019 odnoszą się do rekomendacji dla poszczególnych leków)</b></p> <p>Tofacytynib [NICE 2018]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tofacytynib jest zalecany, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja leczenia umiarkowanie lub ciężko aktywnego WZJG u dorosłych, gdy konwencjonalna terapia lub lek biologiczny nie mogą być tolerowane lub stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie.</li> </ul> <p>Wedolizumab [NICE 2015a]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wedolizumab jest zalecany, w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja w leczeniu umiarkowanie lub ciężko aktywnego WZJG u osób dorosłych.</li> <li>Wedolizumab powinien być podawany do momentu, gdy przestanie działać lub konieczny będzie zabieg chirurgiczny. Po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia należy ponownie ocenić, czy leczenie powinno być kontynuowane. Leczenie powinno być kontynuowane tylko wtedy, gdy istnieją wyraźne dowody na ciągłe korzyści kliniczne. W przypadku osób, u których uzyskano całkowitą remisję w ciągu 12 miesięcy, należy rozważyć przerwanie leczenia wedolizumabem, wznowiając je w przypadku nawrotu choroby. Osoby, które kontynuują leczenie wedolizumabem, powinny być ponownie oceniane minimum co 12 miesięcy, aby sprawdzić, czy kontynuacja leczenia jest uzasadniona.</li> </ul> <p>Infliksymab, adalimumab i golimumab [NICE 2015b]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Infliksymab, adalimumab i golimumab są zalecane, w ramach ich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, jako opcje leczenia umiarkowanego lub ciężkiego WZJG u osób dorosłych, u których choroba nie odpowiedziała w wystarczającym stopniu na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i merkaptopurynę lub azatioprynę, lub które nie tolerują tych terapii lub mają do nich przeciwwskazania medyczne.</li> <li>Wybór leczenia pomiędzy infl ksymbem, adalimumabem lub golimumabem powinien być dokonany indywidualnie po omówieniu przez lekarza i pacjenta zalet i wad dostępnych terapii. Należy przy tym uwzględnić potrzebę terapeutyczną</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>oraz to, czy pacjent będzie przestrzegał zaleceń. Jeśli więcej niż 1 leczenie jest odpowiednie, należy wybrać najmniej kosztowne (biorąc pod uwagę koszty administracyjne, dawkowanie i cenę za dawkę).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infliksymab jest zalecany, w ramach dopuszczenia do obrotu, jako opcja leczenia ciężkiego, aktywnego WZJG u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, u których stwierdzono brak odpowiedzi w wystarczającym stopniu na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i merkaptopurynę lub azatioprynę, lub które nie tolerują tych terapii lub mają do nich przeciwwskazania medyczne.</li> <li>• Infliksymab, adalimumab lub golimumab powinny być podawane jako zaplanowany kurs leczenia do czasu niepowodzenia leczenia (w tym konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego) lub do 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, w zależności od tego, który okres jest krótszy. Specjaliści powinni następnie omówić ryzyko i korzyści wynikające z kontynuacji leczenia z pacjentem oraz jego rodzicem lub opiekunem, jeśli jest to właściwe: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Powinni kontynuować leczenie tylko wtedy, gdy istnieją wyraźne dowody na odpowiedź określoną na podstawie objawów klinicznych, markerów biologicznych i badań, w tym endoskopii. Osoby, które kontynuują leczenie, powinny być ponownie ocenione przynajmniej co 12 miesięcy, aby ustalić, czy kontynuacja leczenia jest nadal klinicznie uzasadniona.</li> <li>- Powinni rozważyć próbne wycofanie się z leczenia u wszystkich pacjentów, którzy są w stabilnej remisji klinicznej. Osoby, u których choroba nawraca po przerwaniu leczenia, powinny mieć możliwość ponownego rozpoczęcia leczenia.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Leczenie ostrego ciężkiego WZJG: wszystkie zakresy choroby.</b></p> <p>Etap 2. leczenia</p> <p>Infliksymab jest zalecany jako opcja w leczeniu ostrych zaostrzeń ciężkiego, aktywnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego tylko u pacjentów, u których cyklosporyna jest przeciwwskazana lub niewskazana klinicznie, w oparciu o staranną ocenę ryzyka i korzyści wynikających z leczenia u danego pacjenta. [2008]</p> <p>U osób, które nie spełniają kryterium zawartego w powyższym zaleceniu dotyczącym stosowania infliksymabu u pacjentów, u których cyklosporyna jest przeciwwskazana lub niewskazana klinicznie, infliksymab powinien być stosowany wyłącznie w leczeniu ostrych zaostrzeń ciężkiego, aktywnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w badaniach klinicznych. [2008]</p>
	<p><b>Jakość dowodów i Siła rekomendacji</b></p> <p>Nie określono</p>

Skróty: AGA – American Gastroenterological Association, ECCO - European Crohn's and Colitis Organisation, IG-IBD - Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease, NICE - The National Institute for Health and Care Excellence

\* Termin "terapia konwencjonalna" był w przeszłości powszechnie stosowany w celu odróżnienia dobrze ugruntowanych tradycyjnych metod leczenia (takich jak 5-aminosalicylany [5-ASA], kortykosteroidy i immunomodulatory tiopurynowe) od terapii biologicznych i innych innowacyjnych małych cząsteczek o ukierunkowanym działaniu. Koncepcja ta staje się nieco przestarzała, ponieważ koszty i dostęp do terapii biologicznych zmieniają się [zwłaszcza wraz z wprowadzeniem leków biopodobnych], a leki biologiczne są coraz częściej postrzegane jako konwencjonalna część leczenia WZJG. Dla celów niniejszych wytycznych zgodziliśmy się używać terminu "terapia konwencjonalna" w tradycyjnym rozumieniu, przy braku powszechnie akceptowanej alternatywnej nomenklatury, akceptując jednocześnie ograniczenia tego języka. Tam, gdzie w poszczególnych badaniach zastosowano specyficzne definicje terapii konwencjonalnej, zostały one przedstawione w tabelach SOF (Summary of findings) w suplemencie <https://academic.oup.com/ecco-icc/article/16/1/2/6390052#supplementary-data> [Źródło: Wytyczne ECCO 2022].

W opisywanych wytycznych nie uwzględniono ozanimodu, jest to związane z faktem, że w momencie ich przygotowywania lek ten nie był jeszcze zarejestrowany w WZJG.

W wytycznych zalecane są te same leki, które stosowane są w obecnym programie lekowym B.55, dodatkowo w wytycznych uwzględnia się nierefundowane w Polsce adalimumab i golimumab.

Wytyczne nie odnoszą się do stosowania cyklosporyny, o której mowa jest w projekcie PL. Jedynie wytyczne NICE wskazują na możliwość zastosowania infliksymabu zamiast cyklosporyny, jednak dotyczy wyłącznie leczenia ostrych zaostrzeń choroby.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano cztery odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
<b>Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła – Konsultant Krajowy w dz. gastroenterologii</b>						
Umiarkowana lub ciężka postać WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego	<i>infliksymab</i>	-	50%	x	-	<i>Raine T i wsp. 2022<sup>4</sup></i>
	<i>adalimumab</i> <i>golimumab</i>	Nie są refundowane w Polsce	57% (u części pacjentów stosuje się więcej niż 1 lek)	x	-	
	<i>Wedolizumab</i>	-	-	-	-	
	<i>ustekinumab</i>	-	Jeszcze nie znany danych z 2022, wcześniej nie był refundowany	-	-	
	<i>tofacytynib</i>	-	-	-	-	
Umiarkowana lub ciężka postać WZJG po niepowodzeniu leczenia biologicznego	<i>tofacytynib</i>	-	12%	-	-	<i>Dane liczbowe dotyczące 2021 pochodzą z MZ</i>
	<i>filgotynib</i>	Nie jest refundowany	-	-	-	
	<i>upadacytynib</i>	-	-	-	-	
<b>Prof. dr hab. n. med. Maria Kłopocka - Konsultant Wojewódzki w dz. gastroenterologii</b>						
Umiarkowana lub ciężka postać WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego	<i>Infliksymab</i>	30%	-	x	-	<i>Wszelkie informacje zawarte w tej tabeli są szacunkami własnymi. Dokładne informacje o odsetku pacjentów leczonych poszczególnymi preparatami można byłoby uzyskać z analizy systemu SMPT, w którym wprowadzane są dane pacjentów leczonych w Programie Lekowym</i>
	<i>wedolizumab</i>	40%	-	-	-	<i>Wybór leku jest często podyktowany ze względu na profil bezpieczeństwa oraz na mniejsze ryzyko powstania przeciwciał i wtórnej utraty odpowiedzi na leczenie</i>
	<i>ustekinumab</i>	15%	-	-	-	<i>Wybór leku jest często podyktowany ze względu na profil bezpieczeństwa oraz na mniejsze ryzyko powstania przeciwciał i wtórnej utraty odpowiedzi na leczenie. Ponadto wskazaniem może być również współwystępowanie łuszczycy</i>
	<i>tofacytynib</i>	15%	-	-	-	<i>Inhibitor JAK, niedawno wprowadzony do Programu Lekowego</i>
Umiarkowana lub ciężka postać WZJG po niepowodzeniu leczenia biologicznego	<i>tofacytynib</i>	-	-	-	-	<i>Jedyna obecnie opcja poza lekami biologicznymi</i>

<sup>4</sup> Raine T, i wsp., Panis Y, Doherty G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2022 Jan 28;16(1):2-17. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab178. PMID: 34635919., [przyp. analit.: publikacja zawierająca wytyczne ECCO z 2022 r. wskazana w bibliografii jako ECCO 2022]

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najsukuczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
<b>Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka - Konsultant Wojewódzki w dz. gastroenterologii</b>						
Umiarkowana lub ciężka postać WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego	<i>Infliksymab Adalimumab Ustekinumab Tofacytynib wedolizumab</i>	-	-	-	-	<i>Ceny leków są porównywalne. Wskazania zależą od stanu pacjenta i efektu stosowanych leków.</i>
Umiarkowana lub ciężka postać WZJG po niepowodzeniu leczenia lekiem biologicznym	<i>Jak wyżej, w zależności od wskazań</i>	-	-	-	-	
<b>Prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska - Wiceprezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii</b>						
Umiarkowana lub ciężka postać WZJG po niepowodzeniu leczenia standardowego	<i>cyklosporyna</i>	10%	10%	x	-	<i>Stosowana historycznie, w ramach programu jako komparator, największy odsetek działań niepożądanych, szczególnie u osób po 60 roku życia. Stosowana wyłącznie w bardzo ciężkich rzutach choroby.</i>
	<i>infliksymab</i>	30%	30%	-	x	<i>Najsilniejsze działanie w ciężkim rzucie, niestety częste reakcje alergiczne, białko chimeryczne ludzko-mysie</i>
	<i>wedolizumab</i>	30%	30%	-	x	<i>Najlepszy profil bezpieczeństwa, korzystne działanie w średniociężkim i ciężkim rzucie, możliwość kontynuacji s.c. co zmniejsza koszty leczenia</i>
	<i>ustekinumab</i>	20%	20%	-	-	<i>Korzystne efekty, mniejsza liczba leczonych, ponieważ lek objęto refundacją dopiero od roku</i>
	<i>tofacytynib</i>	20%	10%	-	-	<i>Preparaty doustne, całkowity koszt opieki medycznej niższy niż przy konieczności wlewów dożylnych</i>
Umiarkowana lub ciężka postać WZJG po niepowodzeniu leczenia lekiem biologicznym	<i>Operacja - kolektomia</i>	<10%	<10%	-	-	<i>Nie powinna być stosowana przed wyczerpaniem możliwości terapeutycznych, trwale okaleczenie, zmniejszenie jakości życia</i>
	<i>tofacytynib</i>	60%?	30%	-	-	<i>Dane trudne do oszacowania, ponieważ tofacytynib stosowany jest zarówno w pierwszej, drugiej, trzeciej linii, jak również jako terapia ratunkowa po niepowodzeniu wszystkich leków biologicznych</i>
	<i>Przewlekła steroidoterapia ze wszystkimi jej niekorzystnymi konsekwencjami, według zaleceń nie rekomendowana, niestety wciąż obecna w Polsce</i>	-	-	-	-	-

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.10.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.11.2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2022, poz.111), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach programu lekowego B.55 Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51): infliksymab, ustekinumab, tofacytynib i wedolizumab.

Szczegółowe dane dotyczące leków stosowanych w ramach programu lekowego przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego</b>								
<b>Infliximabum</b>								
Flixabi, proszek do sporz. konc. roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05713219492751	1050.3, blokery TNF - infliksimab	939,60	986,58	782,46	bezpłatny	0
Remsima, proszek do sporz. konc. roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991086305		745,20	782,46	782,46	bezpłatny	0
Zessly, proszek do sporządzania konc. roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	07613421020903		810,00	850,50	782,46	bezpłatny	0
<b>Ustekinumabum</b>								
Stelara, konc. do sporz. roztworu do infuzji, 130 mg	1 fiolka (30ml)	05909991307066	1107.0, Ustekinumab	19032,00	19983,60	19983,60	bezpłatny	0
Stelara, roztwór do wstrzykiwań, 45 mg	1 amp-strz.	05909997077505		9967,47	10465,84	6917,40	bezpłatny	0
Stelara, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 90 mg	1 amp-strz.	05909997077512		13176,00	13834,80	13834,80	bezpłatny	0
<b>Tofacitinibum</b>								
Xeljanz, tabl. powł., 10 mg	56 szt.	05415062342800	1193.0, Tofacytynib	5832,00	6123,60	6123,60	bezpłatny	0
Xeljanz, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05907636977100		2916,00	3061,80	3061,80	bezpłatny	0
<b>Vedolizumabum</b>								
Entyvio, roztwór do wstrzykiwań, 108 mg/0,68 ml	2 wstrzyk. po 0,68 ml	07038319122857	1176.0, Vedolizumab	3094,20	3248,91	3248,91	bezpłatny	0
Entyvio, proszek do sporz. konc. roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. proszku	05909991138202		6188,40	6497,82	6497,82	bezpłatny	0

Z danych uzyskanych od NFZ za rok 2021 wynika, iż w ramach programu lekowego B.55 refundowane były leki: infliksymab, tofacytynib i wedolizumab. Ustekinumab jest refundowany od 01.01.2022 r., stąd nie figuruje w bazie NFZ za rok 2021. Analiza najbardziej aktualnego raportu refundacyjnego NFZ obejmującego okres styczeń – sierpień 2022 r.<sup>5</sup> wykazała, że ustekinumab jest już obecny na rynku.

<sup>5</sup> Raport refundacyjny NFZ - [https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny\\_8281.html](https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny_8281.html) [dostęp: 14.11.2022 r.]

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> <li>• infliksymab;</li> <li>• wedolizumab;</li> <li>• tofacytynib;</li> <li>• ustekinumab.</li> </ul>	<p>Leki finansowane w ramach Programu lekowego B.55, stanowiące aktualną praktykę kliniczną.</p>	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Wybrane terapie są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach PL B.55, jak również stanowią standardowe postępowanie opisywane w wytycznych klinicznych.</p> <p>Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni również wskazywali wymienione substancje jako technologie opcjonalne.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny spełnił wymogi art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji oraz w § 4 ust. 3 pkt 1 rozporządzenia MZ ws. minimalnych wymagań.</p> <p>Wybór komparatora w poszczególnych analizach załączonych do wniosku jest spójny.</p>



## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej dla produktu leczniczego Zeposia (ozanimod) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na WZJG jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.

Wnioskodawca w przeprowadził osobno dwa przeglądy dla porównania bezpośredniego i pośredniego.

#### Porównanie bezpośrednie

Kryteria włączenia wyszukiwania dla porównania bezpośredniego podzielone zostały na dwie części, podetap I dotyczący przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych, oraz podetap II dotycząca przeszukania baz dodatkowych (strona EMA, dodatkowa ocena bezpieczeństwa).

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – porównanie bezpośrednie

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Podetap I – bazy główne</b>			
<b>Populacja</b>	<p>Dorośli chorzy z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego spełniający kryteria włączenia do ramach <i>Programu Lekowego B.55</i>.</p> <p>Do <i>Programu Lekowego B.55</i> kwalifikują się chorzy z rozpoznaną ciężką lub umiarkowaną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ocena &gt;6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥18 r.ż. albo ocena ≥65 punktów w skali PUCAI u osób w wieku &lt;18 r.ż.), u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub</li> <li>nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub</li> <li>mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub</li> <li>z utratą odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).</li> </ul>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego uprzednio nieleczeni.	Brak uwag
<b>Interwencja</b>	<p>Ozanimod stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Zeposia®</i>, tj. w schemacie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dzień 1.-4. dawka 0,23 mg/d, p.o.;</li> <li>dzień 5. -7. dawka 0,46 mg/d, p.o.;</li> <li>dzień 8 i później dawka 0,92 mg/d, p.o.</li> </ul> <p><b>Komentarz:</b> Dopuszczalna jest kontynuacja leczenia standardowego w stabilnych dawkach (doustne aminosalicylany, doustne kortykosteroidy, budesonid) stosowanego</p>	Inna niż wymieniona.	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	przed rozpoczęciem terapii OZA – dawkowanie zgodne z praktyką kliniczną.		
<b>Komparatory</b>	Leki finansowane w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego: <b>1) infliksymab (INF)</b> w dawce zgodnej z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i> ; <b>2) wedolizumab (WED)</b> w dawce zgodnej z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i> ; <b>3) tofacytynib (TOF)</b> w dawce zgodnej z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i> ; <b>4) ustekinumab (UST)</b> w dawce zgodnej z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i> . <b>Komentarz:</b> Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (aminosalicylany, azatiopryna, 6- merkaptopuryna, kortykosteroidy) – dawkowanie zgodne z praktyką kliniczną.	Niezgodne z założonymi	Brak uwag
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja kliniczna;</li> <li>• odpowiedź kliniczna;</li> <li>• remisja histologiczna;</li> <li>• wygojenie błony śluzowej;</li> <li>• poprawa endoskopowa;</li> <li>• trwała remisja kliniczna;</li> <li>• remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów;</li> <li>• utrzymanie remisji klinicznej;</li> <li>• czas do nawrotu choroby;</li> <li>• zmiana wyniku w skali Mayo;</li> <li>• jakość życia;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.	Brak uwag
<b>Metodyka</b>	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). [kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych]	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.	Brak uwag
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).		
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).		
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).		
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.		
	Publikacje pełnotekstowe <b>Komentarz:</b> Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publi kacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.	
Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.		
<b>Podetap IIa – strona EMA</b>			
<b>Populacja</b>	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.	Brak uwag
<b>Interwencja</b>	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Komparatory	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.	Brak uwag
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki	Brak uwag
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.	Brak uwag
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	
<b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>			
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.	Brak uwag
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.	Brak uwag
Komparatory	n/d	n/d	Brak uwag
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.	Brak uwag
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.	Brak uwag
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.	

### Porównanie pośrednie

W wyniku przeszukiwania baz głównych wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami. W związku z tym przeprowadzono kolejny przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych dla wnioskowanej populacji porównujących komparatory względem wspólnej referencji (PLC lub inny komparator wśród zdefiniowanych wcześniej w kryteriach włączenia).

Na tym etapie w AKL wykorzystano [redacted] będący metaanalizą sieciową (NMA). Wyniki NMA dotyczyły porównania OZA względem leków wskazanych jako komparatory (tj. INF, WED, UST i TOF).

[redacted] Autorzy AKL wnioskodawcy uznali, że założenia NMA [redacted] są zgodne z założeniami przyjętymi w AKL wnioskodawcy, dlatego też uznano, że po aktualizacji (a w przypadku odnalezienia dodatkowych publikacji po przeliczeniu wyników NMA) może ona stanowić podstawę i źródło danych AKL. Aktualizację przeglądu systematycznego [redacted] przeprowadzono poprzez przeszukanie następujących baz informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Library.

### Komentarz Agencji:

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 06.12.2021 dla porównania bezpośredniego

W opinii Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł.

W opinii Agencji zastrzeżenia budzić może

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 11.10.2022.

W wyniku wyszukiwania własnego, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, Agencja odnalazła artykuły opublikowane po dacie ostatniego wyszukiwania wnioskodawcy, ale przed datą złożenia wniosku refundacyjnego, które wskazano wnioskodawcy w piśmie ws. wymagań minimalnych. Ostatecznie w AKL wnioskodawcy dodatkowo uwzględniono w ramach uzupełnienia publikacje:

- Danese S, Colombel JF, Ponich T, et al. DOP44 Long-term use of ozanimod in patients with moderately to severely active Ulcerative Colitis. Journal of Crohn's and Colitis, Volume 16, Issue Supplement\_1, January 2022, Pages i093–i094, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab232.083>
- Ben-Horin S, Novack L, Mao R, et al. Efficacy of Biologic Drugs in Short-Duration Versus Long-Duration Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and an Individual-Patient Data Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Gastroenterology Feb 2022;162(2):482-494
- Burr NE, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis. Gut. ISSN 0017-5749. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326390>
- Floden L, Pham TP, Kumar J, et al. Evaluation of work productivity and activity impairment in moderate-to-severe ulcerative colitis participants treated with ozanimod in the phase 3 True North study. Journal of Crohn's and Colitis 2022; 16 (Supplement 1): i441-i442 <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab232.595>

- Li Y, Yao C, Xiong Q, et al. Network meta-analysis on efficacy and safety of different Janus kinase inhibitors for ulcerative colitis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2022;47(7):851-859. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpt.13622> .

Natomiast nie uwzględniono części publikacji wskazując stosowne powody ich wykluczenia:

- Siegmund B, Axelrad J, Pondel M, et al. Rapidity of ozanimod-induced symptomatic response and remission in patients with moderately to severely active Ulcerative Colitis: Results from the induction period of True North. *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 16, Issue Supplement\_1, January 2022, Pages i093, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab232.082>
- Lasa JS, Olivera PA, Danese S, et al. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology* February 01, 2022;7(2):161-170; Published: November 29, 2021 [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00377-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00377-0)
- Danese S, Costa Sa AC, Marano C, et al. Effects of ustekinumab induction and maintenance therapy on disease clearance in the UNIFI phase 3 study in ulcerative colitis. *United European gastroenterology journal* 2021; 9 (SUPPL 8): 511; First published: 02 October 2021 <https://doi.org/10.1002/ueg2.12144>
- Panaccione R, Collins EB, Melmed GY, et al. Efficacy and safety of advanced induction and maintenance therapies in patients with moderately to severely active Ulcerative Colitis: An indirect treatment comparison using Bayesian network meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2022;16(Supplement 1): i037-i041 <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab232.033>.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego w ramach wyszukiwania badań z porównaniem bezpośrednim włączono randomizowane, podwójnie zaślepione z grupą kontrolną placebo badanie *True North*, w którym przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania OZA względem PLC.

**Komentarz Agencji:** Badanie *True North* włączono jako badanie z porównaniem bezpośrednim, mimo iż placebo nie zostało uwzględnione w kryteriach włączenia jako komparator w tym etapie przeglądu (porównania bezpośredniego). W AKL wnioskodawcy badanie *True North* [redacted], jak również przedstawiono jego wyniki porównania OZA vs PLC.

Do AKL wnioskodawcy włączono przeglądy systematyczne: Trigo-Vicente 2018, Lasa 2021, Ben-Horin 2022, Burr 2022 oraz Li 2022.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badania *True North* (Sandborn 2021) będącego badaniem rejestracyjnym dla ozanimodu we wskazaniu WZJG (jak opisano w zasadach ekstrakcji danych w AKL wnioskodawcy w rozdz. 4.10. na str. 124, badanie to traktowano jako nadrzędne źródło danych). Szczegółowy opis badania *True North* badania znajduje się w rozdziale 3.6.2. oraz 8.10.1. AKL wnioskodawcy.

Szczegółowa charakterystyka wszystkich publikacji uwzględnionych w analizie klinicznej znajduje się w rozdziale 4.6.1. ( ) oraz 8.8. (przeglądy systematyczne) AKL wnioskodawcy.

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>True North</b> (Sandborn 2021)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol Myers Squ bb</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wieloośrodkowe badanie fazy III,</li> <li>- dwuramienne,</li> <li>- randomizowane,</li> <li>- podwójnie zaślepienie,</li> <li>- typ hipotezy: <i>superiority</i>,</li> <li>- okres obserwacji: Okres przesiewowy – do 5 tyg., po nim okres indukcji – 10 tyg. oraz okres leczenia podtrzymującego – do 52 tyg.,</li> <li>- interwencje: <u>Ozanimod (OZA)</u> – doustnie 1 x dz. 1 mg (pierwsze 7-dni zwiększanie dawki od 0,25 mg/dz. do 1 mg/dz.). Leczenie indukcyjne 10 tyg.; leczenie podtrzymujące 42 tyg. <u>Placebo (PLC)</u> – podawany analogicznie do interwencji z dopasowaniem zwiększenia dawki w dniach 1.-7. Chorzy, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna podczas otrzymywania PLC pod koniec fazy indukcji, nadal otrzymywali PLC w sposób zaślepiony w fazie podtrzymywania.</li> <li>- inne: chorych przydzielono do dwóch kohort: kohorty 1, w ramach której chorzy otrzymywali OZA lub PLC w sposób zaślepiony oraz kohorty 2, w ramach której chorzy otrzymywali OZA w sposób otwarty. W 10. tygodniu leczenia indukcyjnego chorzy z obydwu kohort, u których odnotowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie, zostali ponownie zrandomizowani i przydzieleni do grupy stosującej OZA lub PLC. Chorzy otrzymywali OZA lub PLC w sposób zaślepiony przez okres leczenia podtrzymującego. Chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej w okresie indukcji mogli wziąć udział w otwartym przedłużeniu w 10. tygodniu, podczas gdy chorzy w okresie leczenia podtrzymującego mogli przystąpić do kontynuacji badania w 52. tygodniu lub po nawrocie choroby.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 18-75 lat;</li> <li>• aktywne WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (zdefiniowane jako całkowita punktacja w skali Mayo 6-12 pkt, z wynikiem endoskopowym <math>\geq 2</math>, wynikiem dla krwawienia z odbytu <math>\geq 1</math> oraz wynikiem dla częstotliwości stolca <math>\geq 1</math>);</li> <li>• rozpoznanie WZJG co najmniej 3 mies. przed pierwszym podaniem leku. Rozpoznanie potwierdzone klinicznie i endoskopowo oraz histopatologicznie;</li> <li>• potwierdzenie rozprzestrzenienia WZJG o <math>\geq 15</math> cm od krawędzi odbytu, określone w endoskopii na początku badania (sigmoidoskopia elastyczna lub kolonoskopia);</li> <li>• stałe dawki aminosalicylanów (np. mesalamina, sulfasalazyna, olsalazyna, balsalazyd) lub glikokortykosteroidów przyjmowanych doustnie (prednizon w dawce <math>\leq 20</math> mg na dobę lub budezonid) lub obie przez co najmniej 2 tyg. przed endoskopią przesiewową oraz kontynuowane w tej samej dawce przez cały czas trwania fazy indukcji;</li> <li>• wykonana kolonoskopia (lub wyrażenie gotowości poddania się kolonoskopii podczas badań przesiewowych)</li> <li>• udokumentowana obecność przeciwciał IgG przeciwko wirusowi Varicella zoster lub pełne szczepienie co najmniej 30 dni przed randomizacją;</li> <li>• kobiety w wieku rozrodczym musiały stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji przez cały okres trwania badania, aż do zakończenia 90-dniowej wizyty kontrolnej dotyczącej bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (Wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak odpowiedzi na leczenie indukcyjne co najmniej 2 lekami biologicznymi zatwierdzonymi do leczenia WZJG (np. inhibitory TNF-alfa lub wedolizumab);</li> <li>• rozległe zapalenie jelita grubego o ciężkim nasileniu stwierdzone na podstawie:</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów z remisją kliniczną po okresie indukcji (10.tydz), oraz po okresie podtrzymania (52.tydz) – na podstawie 3-składn kowej skali Mayo. Remisję kliniczną zdefiniowano jako wynik podskali krwawienia z odbytu=0; wyn k podskali częstości wypróżnień <math>\leq 1</math>, z redukcją wyniku <math>\geq 1</math> pkt w stosunku do wartości początkowej; oraz wynik podskali endoskopowej <math>\leq 1</math> (zakres punktacji skal 0-3, wyższy wynik oznacza cięższą chorobę)</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <p>Dla okresu indukcji w 10. tyg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną (na podstawie 3-składn kowej skali Mayo);</li> <li>• poprawa endoskopowa (definiowana jako wyn k podskali endoskopowej <math>\leq 1</math> bez kruchości);</li> <li>• wygojenie błony śluzowej (poprawa endoskopowa + remisja histologiczna, zdefiniowana jako wynik podskali endoskopowej <math>\leq 1</math> i wynik Geboesa <math>&lt; 2,0</math> (zakres punktacji 0-5,4, wyższy wyn k oznacza cięższy stan zapalny)).</li> </ul> <p>Dla okresu podtrzymania w 52. tyg.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną;</li> <li>• poprawa endoskopowa;</li> <li>• utrzymanie remisji klinicznej w 52.tyg w grupie pacjentów z remisją w 10.tyg;</li> <li>• remisja bez stosowania kortykosteroidów;</li> <li>• wygojenie błony śluzowej;</li> <li>• trwała remisja kliniczna (remisja w 10. i 52. tyg oceniana u wszystkich pacjentów w okresie podtrzymania)</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, zgony, zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania)</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• orzeczenia lekarza, że chory prawdopodobnie będzie wymagał kolektomii lub ileostomii w czasie 12 tygodni od wizyty początkowej;</li> <li>• obecne lub niedawne (w czasie 3 miesięcy) dowody na piorunujące zapalenie okrężnicy, toksyczne rozdęcie okrężnicy lub perforację jelita;</li> <li>• rozpoznanie choroby Leśniowskiego-Crohna lub nieokreślonego zapalenia okrężnicy lub obecności lub historii przetoki zgodnej z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub mikroskopowego zapalenia okrężnicy lub popromiennego zapalenia okrężnicy lub niedokrwienego zapalenia okrężnicy;</li> <li>• klinicznie istotne choroby sercowo-naczyniowe</li> <li>• zapalenie błony naczyniowej oka lub obrzęk płamki żółtej w wywiadzie (w czasie ostatniego roku);</li> <li>• cukrzyca typu 1 w wywiadzie lub niekontrolowana cukrzyca typu 2 z HbA1c &gt;9% lub chorzy z cukrzycą z istotnymi chorobami współistniejącymi, tj. retinopatia lub nefropatia;</li> <li>• dodatni wyn k badania kału na obecność patogenów (jaj i pasożytów, bakterii) lub dodatni wynik testu na obecność Clostridioides difficile (C. difficile) wytwarzających toksynę podczas badania przesiewowego.</li> <li>• aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze (z wyjątkiem grzybiczych zakażeń łożyska paznokci, drobnych zakażeń górnych dróg oddechowych i drobnych zakażeń skóry), zakażenie prątkami (w tym gruźlica lub nietypowa choroba prątkowa) lub jakiegokolwiek poważne zakażenie, które wymagałyby hospitalizacji lub leczenia antybiotykami dożylnymi w czasie 30 dni od badania przesiewowego lub stosowania doustnych antybiotyków w czasie 14 dni od badania przesiewowego;</li> <li>• nawracające lub przewlekłe zakażenie np. zapalenie wątroby typu A, B lub C, wirus HIV (nawracające zakażenia dróg moczowych były dozwolone);</li> </ul> <p><b><u>Liczba pacjentów</u></b>  <b><u>Kohorta 1:</u></b>  OZA – 429 pacj;  PLC – 216 pacj  <b><u>Kohorta 2:</u></b>  OZA – 367 pacj</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• remisja histologiczna i kliniczna analizowana w podgrupach;</li> <li>• czas do nawrotu choroby;</li> <li>• redukcja krwawień z odbytu i częstości wypróżnień (analizy post hoc)</li> </ul>

### Opis wybranych punktów końcowych

W tabeli poniżej przedstawiono definicje punktów końcowych ocenianych w poszczególnych badaniach.



[Redacted]

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

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



**Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT na podstawie Cochrane Handbook**



[Redacted text block]

Szczegółową ocenę wiarygodności włączonych badań przeprowadzoną przez wnioskodawcę przedstawiono w rozdz. 4.8. na str. 110-112 AKL wnioskodawcy

Ponadto włączone do AKL opracowania wtórne wnioskodawca ocenił przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2, które oceniono jako przeglądy niskiej jakości (Ben-Horin 2022) i bardzo niskiej jakości (Trigo-Vicente 2018, Lasa 2021, Burr 2022, Li 2022) (szczegóły w rozdz. 8.9. str. 306 AKL wnioskodawcy).

Agencja zweryfikowała ocenę wiarygodności przeprowadzoną przez wnioskodawcę i nie stwierdziła rozbieżności w ocenie.

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:** (rozdział 5. AKL wnioskodawcy)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- brak danych z przedłużonej fazy (OLE) badania *True North* opublikowanych w postaci publikacji pełnotekstowej w populacji chorych z WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Należy jednak podkreślić korzystny profil bezpieczeństwa długookresowego, dobrą tolerancję leczenia oraz utrzymującą się skuteczność OZA wykazaną otwartej, przedłużonej fazy badania *TOUCHSTONE*, w której okres obserwacji wynosił  $\geq 4$  lata. Co więcej, abstrakt dostępny dla fazy OLE badania *True North* wskazuje na utrzymywanie się lub niewielki spadek długookresowej skuteczności OZA;”

**Komentarz Agencji:** faza OLE badania *True North* jest fazą jednoramienną.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję:**

Nie stwierdzono dodatkowych ograniczeń związanych z jakością badań ponad ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę.

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdział 5. AKL wnioskodawcy):**

- „Ocenę skuteczności dla OZA w porównaniu z komparatorami oparto o wyniki metaanalizy sieciowej. W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami, dlatego koniecznym było przeprowadzenie kolejnego przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań pierwotnych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego. Ostatecznie, po aktualizacji przedstawiono w raporcie wyniki metaanalizy sieciowej dostarczonej przez Wnioskodawcę [REDACTED]. Wyniki NMA dotyczyły porównania OZA względem opcji terapeutycznych wskazanych w Analizie Problemu Decyzyjnego jako komparatory (tj. INF, WED, UST, TOF)”

[Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy, pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego badanej interwencji. Należy przy tym pokreślić, iż stosowanie ozanimodu we wnioskowanej populacji jest terapią zarejestrowaną stosunkowo niedawno.”

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję:**

- [Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### PORÓWNANIE POŚREDNIE – metaanaliza sieciowa (NMA)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowy opis metodyki przeprowadzenia metaanalizy sieciowej (NMA) oraz [REDACTED] przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 4.9.2. na str. 116 – 124.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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



[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted text line]			

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text block]

## PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

W AKL wnioskodawcy przedstawiono szczegółowo wyniki porównania ozanimodu względem placebo z badania *True North*. Ze względu na to, że placebo nie stanowi właściwego komparatora w ramach przedmiotowego wniosku, w ramach niniejszej AWA odstąpiono od prezentacji wyników OZA vs PLC z badania *True North* - wyniki te znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 4.13 – 4.14. (punkty dot. skuteczności).

## BADANIE FAZY PRZEDŁUŻONEJ (OLE) – badanie jednoramienne

W ramach AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki skuteczności OZA z jednoramiennej fazy przedłużonej (OLE) badania *True North OLE*. Analizę prowadzono w populacji ITT (zgodna z zaplanowanym leczeniem) przy użyciu dwóch metod:

- metoda oceny obserwowanych przypadków (OC, ang. *observed cases*), w której liczba chorych odpowiadała liczbie chorych pozostających w badaniu w danym punkcie czasowym
- metoda imputacji braku odpowiedzi (NRI, ang. *non-responder imputation*), gdzie liczba chorych odpowiadała liczbie chorych pozostających w badaniu w danym punkcie czasowym i chorych wycofanych z badania przed analizowanym okresem obserwacji, którzy osiągnęliby dany punkt końcowy, gdyby pozostali w badaniu.

Według wnioskodawcy analiza częstości występowania prowadzona metodą OC wskazała na utrzymywanie się w czasie osiągniętego efektu terapeutycznego w zakresie remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej. W podgrupie chorych włączonych do fazy OLE w kolejnych punktach czasowych obserwacji (tj. 46 tyg., 94 tyg. oraz 142 tyg.) dla remisji klinicznej efekt utrzymywał się u: 45%, 51%, 45% chorych, a dla odpowiedzi klinicznej odpowiednio u: 80%, 84%, 86% chorych. W przypadku analizy metodą NRI (metoda imputacji braku odpowiedzi) tej podgrupy pacjentów, wraz ze wzrostem długości trwania leczenia widoczny jest spadek odsetka chorych osiągających remisję kliniczną (w kolejnych punktach czasowych: 28%, 21%, 15%) lub odpowiedź kliniczną (odpowiednio: 48%, 34%, 28%). Dla podgrupy chorych odpowiadających na leczenie od 1. dnia nie przedstawiono danych z 142. tygodnia obserwacji (szczegółowe wyniki dla krótszej obserwacji w tabeli poniżej).

W podgrupie chorych włączonych do fazy OLE w 142 tyg. względem 46 tyg. obserwacji odnotowano spadek w zakresie występowania częstości poprawy endoskopowej (46 i 142 tyg. obserwacji: 53% i 49% [metoda oceny OC]) oraz remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów (odpowiednio: 42% i 40%). Efekt taki odnotowano w każdej z analizowanych podgrup.

Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej, oraz w rozdziale 4.15. AKL wnioskodawcy.

**Tabela 22. Częstość występowania punktów końcowych w podgrupach – otwarta przedłużona faza badania *True North OLE* (Danese 2022)**

Podgrupa	Metoda oceny	OZA – % (n/N)		
		46 tyg.	94 tyg.	142 tyg.
<b>Remisja kliniczna</b>				
<b>Chorzy włączeni do fazy OLE (N=823)</b>	Metoda OC <sup>^</sup>	45% (203/42)	51% (109/213)	45% (39/87)

Podgrupa	Metoda oceny	OZA – % (n/N)		
		46 tyg.	94 tyg.	142 tyg.
Chorzy odpowiadający na leczenie 1. dnia OLE * (N=261)		70% (107/152)	69% (42/61)	-
Chorzy włączeni do fazy OLE, populacja ITT (N=823)	Metoda NRI <sup>#</sup>	28% (208/755)	21% (109/526)	15% (40/266)
Chorzy odpowiadający na leczenie 1. dnia OLE*, populacja ITT (N=261)		54% (111/206)	37% (42/113)	-
<b>Odpowiedź kliniczna</b>				
Chorzy włączeni do fazy OLE (N=823)	Metoda OC <sup>^</sup>	80% (352/441)	84% (176/209)	86% (73/85)
Chorzy odpowiadający na leczenie 1. dnia OLE* (N=261)		95% (145/152)	98% (60/61)	-
Chorzy włączeni do fazy OLE, populacja ITT (N=823)	Metoda NRI <sup>#</sup>	48% (359/755)	34% (179/526)	28% (74/266)
Chorzy odpowiadający na leczenie 1. dnia OLE*, populacja ITT (N=261)		73% (150/206)	55% (62/113)	-
<b>Poprawa endoskopowa</b>				
Chorzy włączeni do fazy OLE (N=823)	Metoda OC <sup>^</sup>	53% (266/499)	57% (138/244)	49% (51/104)
Chorzy odpowiadający na leczenie 1. dnia OLE* (N=261)		75% (127/169)	68% (48/71)	-
Chorzy włączeni do fazy OLE, populacja ITT (N=823)	Metoda NRI <sup>#</sup>	35% (266/755)	26% (138/526)	19% (51/266)
Chorzy odpowiadający na leczenie 1. dnia OLE*, populacja ITT (N=261)		62% (127/206)	43% (48/113)	-
<b>Remisja kliniczna bez konieczności stosowania kortykosteroidów</b>				
Chorzy włączeni do fazy OLE (N=823)	Metoda OC <sup>^</sup>	42% (191/452)	50% (106/213)	40% (35/87)
Chorzy odpowiadający na leczenie 1. dnia OLE* (N=261)		67% (102/152)	67% (41/61)	-
Chorzy włączeni do fazy OLE, populacja ITT (N=823)	Metoda NRI <sup>#</sup>	26% (196/755)	20% (106/526)	14% (36/266)
Chorzy odpowiadający na leczenie 1. dnia OLE*, populacja ITT (N=261)		52% (106/206)	36% (41/113)	-
<p>* nie przedstawiono danych z 142. tygodnia dla podanych podgrup chorych względu na trwający charakter badania i związanej z tym małym rozmiarem próby</p> <p><sup>^</sup> Metoda OC – (ang. <i>observed cases</i> – metoda oceny obserwowanych przypadków) liczba chorych odpowiadała liczbie chorych pozostających w badaniu w danym punkcie czasowym</p> <p><sup>#</sup> Metoda NRI – liczba chorych odpowiadała liczbie chorych pozostających w badaniu w danym punkcie czasowym i chorych wycofanych z badania przed analizowanym okresem obserwacji, którzy osiągnęli by dany punkt końcowy, gdyby pozostali w badaniu</p> <p>Skróty: ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intent-to-treat</i>), OLE – (ang. <i>open-label extension</i>) badanie otwarte fazy przedłużonej</p>				

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### PORÓWNANIE POŚREDNIE – NMA

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted] Szczegółowy opis metodyki przeprowadzenia metaanalizy sieciowej oraz [Redacted] przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 4.9.2. na str. 116 – 124.

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

### PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

W AKL wnioskodawcy przedstawiono szczegółowo wyniki porównania ozanimodu względem placebo z badania *True North*. Ze względu na to, że placebo nie stanowi właściwego komparatora w ramach przedmiotowego wniosku, w ramach niniejszej AWA odstąpiono od prezentacji wyników OZA vs PLC z badania *True North*, wyniki te znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 4.18 – 4.19. (punkty dot. bezpieczeństwa).



## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania własnego, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia (publikacje, które wskazano wnioskodawcy w piśmie ws. wymagań minimalnych zostały w ramach uzupełnień włączone do analizy lub podano odpowiedni powód wykluczenia).

### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

#### Informacje na podstawie ChPL Zeposia

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (>5%) w kontrolowanych okresach badań klinicznych stwardnienia rozsianego i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych są: zapalenie nosogardzieli, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i zwiększenie stężenia gamma-glutamylotransferazy (GGT).

W badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego najczęstsze działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia były związane ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych (1,1%). W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych prowadzące do przerwania leczenia wystąpiło u 0,4% pacjentów. Ogólny profil bezpieczeństwa u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego był podobny.

**Tabela 31. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, występujących bardzo często (≥1/10)**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie nosogardzieli
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Limfopenia

##### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania (wybrane)

###### Bradyarytmia

###### Rozpoczęcie leczenia ozanimodem

Przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem należy u wszystkich pacjentów wykonać badanie EKG w celu rozpoznania ewentualnych istniejących już nieprawidłowości dotyczących serca. U pacjentów z potwierdzonymi wcześniejszymi chorobami serca zaleca się monitorowanie po podaniu pierwszej dawki.

###### Monitorowanie po podaniu pierwszej dawki u pacjentów z potwierdzonymi wcześniejszymi chorobami serca

Z powodu ryzyka przemijającego zmniejszenia częstości akcji serca w wyniku rozpoczęcia leczenia ozanimodem zaleca się po podaniu pierwszej dawki wdrożenie 6-godzinnego monitorowania w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych objawowej bradykardii u pacjentów ze spoczynkową częstością akcji serca < 55 uderzeń na minutę, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia [typ Mobitz I] lub dodatnim wywiadem w kierunku zawału mięśnia sercowego, lub niewydolnością serca.

Aby zdecydować, czy można bezpiecznie rozpocząć stosowanie ozanimodu, oraz określić najbardziej odpowiednią strategię monitorowania, należy zasięgnąć porady kardiologa przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem w następujących grupach pacjentów:

- pacjenci z zatrzymaniem akcji serca, chorobą naczyń mózgowych, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub ciężkim nieleczonym bezdechem sennym w wywiadzie, nawracającymi omdleniami lub objawową bradykardią w wywiadzie;
- pacjenci z istniejącym już wcześniej znacznie wydłużonym odstępem QT (QTc powyżej 500 ms) lub innymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz pacjenci przyjmujący produkty lecznicze inne niż leki beta-adrenolityczne i blokery kanału wapniowego, które mogą nasilać bradykardię;

- pacjenci stosujący przeciwyaritmiczne produkty lecznicze klasy Ia (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol), które były związane z przypadkami *torsade de pointes* u pacjentów z bradykardią – nie badano u nich stosowania ozanimodu.

#### *Czynność wątroby*

U pacjentów otrzymujących ozanimod może wystąpić zwiększona aktywność aminotransferaz. Przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem powinny być dostępne ostatnie (tj. uzyskane w ciągu ostatnich 6 miesięcy) wyniki badań aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny. Gdy brak objawów klinicznych aktywność aminotransferaz wątrobowych i stężenie bilirubiny należy kontrolować w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie okresowo. Jeśli aktywność aminotransferaz wątrobowych zwiększy się ponad 5-krotnie powyżej GGN, zaleca się częstsze monitorowanie. W przypadku potwierdzenia aktywności aminotransferaz wątrobowych ponad 5-krotnie powyżej GGN leczenie ozanimodem należy przerwać i ponownie rozpocząć tylko wtedy, gdy wartości aminotransferaz wątrobowych ulegną normalizacji.

U pacjentów, u których wystąpią objawy sugerujące zaburzenia czynności wątroby, takie jak nudności z niewiadomej przyczyny, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, jadłowstręt lub żółtaczka i (lub) ciemne zabarwienie moczu, należy skontrolować aktywność enzymów wątrobowych i w przypadku potwierdzenia znacznego uszkodzenia wątroby przerwać stosowanie ozanimodu. Wznowienie leczenia będzie zależało od tego, czy zostanie ustalona inna przyczyna uszkodzenia wątroby oraz po rozważeniu korzyści dla pacjenta wynikających z ponownego rozpoczęcia leczenia w porównaniu z ryzykiem nawrotu zaburzeń czynności wątroby.

Pacjenci z istniejącą już wcześniej chorobą wątroby mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wzrostu aktywności enzymów wątrobowych podczas przyjmowania ozanimodu. Nie przeprowadzono badań nad ozanimodem u pacjentów z ciężkim, istniejącym już wcześniej uszkodzeniem wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) i nie wolno go stosować w tej grupie pacjentów.

#### *Działanie immunosupresyjne*

Ozanimod ma działanie immunosupresyjne, co zwiększa ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, i może zwiększać ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych, w tym nowotworów złośliwych skóry. Lekarze powinni uważnie monitorować pacjentów, zwłaszcza tych z chorobami współistniejącymi lub znanymi czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejsza terapia immunosupresyjna. W razie podejrzenia takiego ryzyka należy rozważyć przerwanie leczenia na podstawie oceny lekarza każdego indywidualnego przypadku.

#### *Zakażenia*

Ozanimod powoduje zmniejszenie liczby limfocytów we krwi obwodowej średnio do około 45% wartości wyjściowych w wyniku odwracalnego zatrzymania limfocytów w tkankach limfatycznych. Z tego powodu ozanimod może zwiększać podatność na zakażenia. Przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem powinny być dostępne ostatnie (tj. wykonane w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po przerwaniu wcześniejszego leczenia stwardnienia rozsianego lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego) wyniki badania pełnej morfologii krwi, w tym oznaczenia liczby limfocytów.

#### *Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)*

Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML) to oportunistyczne wirusowe zakażenie mózgu wywołane przez wirusa Johna Cunninghama, które zwykle występuje u pacjentów z obniżoną odpornością i może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niesprawności. PML zgłaszano u pacjentów leczonych modulatorami receptora S1P, w tym ozanimodem oraz innymi lekami na stwardnienie rozsiane oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Zakażenie wirusem Johna Cunninghama prowadzące do PML było związane z pewnymi czynnikami ryzyka (np. terapia wielolekowa immunosupresantami, pacjenci z ciężkim niedoborem odporności). Typowe objawy związane z PML są różne, nasilają się na przestrzeni dni lub tygodni i obejmują postępujące osłabienie jednej strony ciała lub niezdarność kończyn, zaburzenia widzenia oraz zmiany w sposobie myślenia, pamięci i orientacji, prowadzące do stanu splątania i zmian osobowości.

#### *Wpływ na ciśnienie tętnicze krwi*

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego nadciśnienie tętnicze było zgłaszane częściej u pacjentów leczonych ozanimodem, niż u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych domięśniowo interferonem  $\beta$ -1a lub u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczonych placebo, oraz pacjentów otrzymujących jednocześnie ozanimod i inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny lub inhibitory zwrotnego wychwyty noradrenaliny. W trakcie leczenia ozanimodem należy regularnie monitorować ciśnienie tętnicze krwi.

## Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił szczegółowe informacje na podstawie ChPL Zeposia, dokumentu FDA 2021, a także liczby zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Zeposia z baz ADRReports oraz WHO UMC. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa wnioskodawcy została zaprezentowana w rozdz. 4.21. AKL str. 218.

W ramach uzupełnienia, Agencja przeprowadziła wyszukiwanie informacji (komunikatów bezpieczeństwa, ostrzeżeń), na stronach internetowych instytucji: EMA, FDA i URPL, dot. bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zeposia. Nie odnaleziono dodatkowych informacji.

## 4.3. Komentarz Agencji

Celem AKL wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ozanimodu w populacji dorosłych chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. W ramach wyszukiwania nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio OZA z komparatorami, w związku z czym przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej dostarczonej przez wnioskodawcę – [redacted]. Należy mieć na uwadze, że [redacted]

[redacted] Ponadto na wiarygodność AKL mają wpływ ograniczenia związane z [redacted]

[redacted] Ograniczenia szczegółowo opisano w rozdz. 4.1.3.2. i 4.1.4. niniejszej AWA.

Do AKL wnioskodawcy włączono 5 przeglądów systematycznych. W dwóch przeglądach, Ben-Horin 2022 oraz Li 2022, nie oceniano OZA, a w publikacji Trigo-Vicente 2018 uwzględniono dla OZA tylko badanie - badanie II fazy TOUCHSTONE w związku z czym odstąpiono od szczegółowego ich opisu.

Celem przeglądów systematycznych Lasa 2021 i Burr 2022 było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych i leków małocząsteczkowych w leczeniu chorych na WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Obie te pozycje zostały ocenione w skali AMSTAR 2 jako przeglądy bardzo niskiej jakości. W analizie Lasa 2021 nie wykazano istotnej różnicy między OZA a komparatorami przyjętymi w AKL (INF, WED, TOF, UST) w zakresie punktów: remisja kliniczna, poprawa endoskopowa, AEs, czy SAE [redacted]. Warto też zwrócić uwagę, że w ocenie utrzymania remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów OZA był istotnie gorszy od TOF, [redacted]

[redacted] W przeglądzie Lasa 2021 ozanimod zajął najwyższą pozycję pod względem występowania SAE, jednak opisano również, że INF i OZA uzyskały najwyższe oceny pod względem indukcji remisji klinicznej wśród chorych nieleczonych wcześniej biologicznie.

W publikacji Burr 2022 wskazano, że w populacji wszystkich pacjentów w ostatnim punkcie fazy indukcji remisji INF wykazywał wyższość w zakresie remisji klinicznej (INF w dawce 5 mg/kg, w populacji bez wcześniejszego leczenia anty-TNF alfa nie wykazano różnicy) i poprawy endoskopowej (INF w dawce 5 oraz 10 mg/kg) nad OZA w dawce 1 mg/dz, [redacted]

[redacted] nie wskazano istnienia różnicy między OZA i komparatorami w zakresie: odpowiedzi klinicznej, całkowitej liczby AEs, SAE, infekcji czy AEs prowadzących do zakończenia leczenia.

Skrótowną metodykę przeglądów Lasa 2021 i Burr 2022 przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis wszystkich przeglądów systematycznych znajduje się w rozdz. 8.8. AKL wnioskodawcy.

**Tabela 32. Skrótowa charakterystyka badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (na podstawie AKL wnioskodawcy)**

Publikacja	Metodyka
<p><b>Lasa 2021</b>  <b>Źródło finansowania:</b> brak</p>	<p><b>Cel przeglądu:</b> Porównanie względnej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków biologicznych i leków małącząteczkowych w leczeniu chorych z umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego</p> <p><b>Źródła informacji:</b> Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (opublikowane między 01.01.1990 r. a 01.07.2021 r.). Ręcznie przeszukano bazy danych European Crohn's and Colitis Organization, Digestive Disease Week, and United European Gastroenterology Week od 01.01.2018 r. do 03.07.2021 r.</p> <p><b>Włączone badania:</b> włączono 29 badań RCT, w tym jedno badanie z OZA – <i>True North</i>,</p> <p><b>Interwencje oceniane:</b> infliksymab, adalimumab, golimumab, wedolizumab, ustekinumab, etrolizumab, filgotynib, upadacytyn b, tofacytynib i ozanimod</p>
<p><b>Burr 2022</b>  <b>Źródło finansowania:</b> autorzy nie zadeklarowali specyficznego grantu na to badanie od żadnej agencji finansującej w sektorze publicznym, komercyjnym lub non-profit.</p>	<p><b>Cel przeglądu:</b> Ocena skuteczność terapii biologicznych lub małącząteczkowych w porównaniu z placebo lub lekami z ww. grup leków w zakresie indukcji remisji, poprawy endoskopowej i odpowiedzi klinicznej, a także bezpieczeństwa u chorych z aktywnym WZJG o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p><b>Źródła informacji:</b> Medline (od 1946 r. do 2.10.2021 r.), Embase/ Embase Classic (od 1947 r. do 2.10.2021 r.), Cochrane Central Register of Controlled Trials. Dodatkowo: ClinicalTrials.gov, materiały konferencyjne z Digestive Diseases Week, American College of Gastroenterology, United European Gastroenterology Week oraz Asian Pacific Digestive Week od 2001 r. do 2021 r. Wykorzystano również bibliografie wszystkich uzyskanych artykułów do przeprowadzenia wyszukiwania rekursywnego.</p> <p><b>Włączone badania:</b> włączono 28 badań RCT (27 opublikowanych w postaci publikacji pełnotekstowych a wyniki jednego RCT zostały przedstawione na stronie clinicaltrials.gov), w tym dwa badania z OZA: <i>True North</i> oraz <i>TOUCHSTONE</i>,</p> <p><b>Interwencje oceniane:</b> upadacytynib, infliksymab, tofacytynib, golimumab, ozanimod, wedolizumab, adalimumab, ustekinumab, etrolizumab, filgotynib</p>

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Zeposia, preparatu zawierającego substancję czynną ozanimodu chlorowodorek (dalej ozanimod) w postaci kapsułek twardej, w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), spełniających kryteria rozpoczęcia lub zamiany leczenia w ramach programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZGJ) (ICD-10: K51).

##### Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA) oraz kosztów-konsekwencji (CCA).

##### Porównywane interwencje

Za komparatory dla terapii lekiem Zeposia (OZA) uznano leki stosowane w ramach programu lekowego B.55, tj.:

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

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ);
- NFZ oraz pacjentów (perspektywa wspólna).

W analizach przedstawiono wyniki bez podziału na perspektywy, wskazując na tożsame wyniki obu metod.

##### Horyzont czasowy

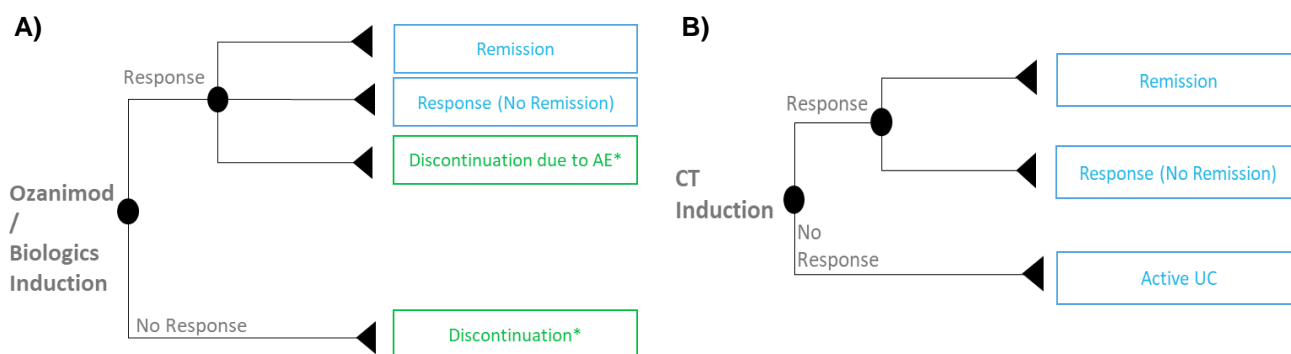
Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (58 lat). W ramach analizy wrażliwości testowano 5-letni, 10-letni oraz 20-letni horyzont czasowy.

##### Dyskontowanie

Przyjęte roczną stopę dyskontowania kosztów na poziomie 5% oraz roczną stopę dyskontowania efektów zdrowotnych na poziomie 3,5%.

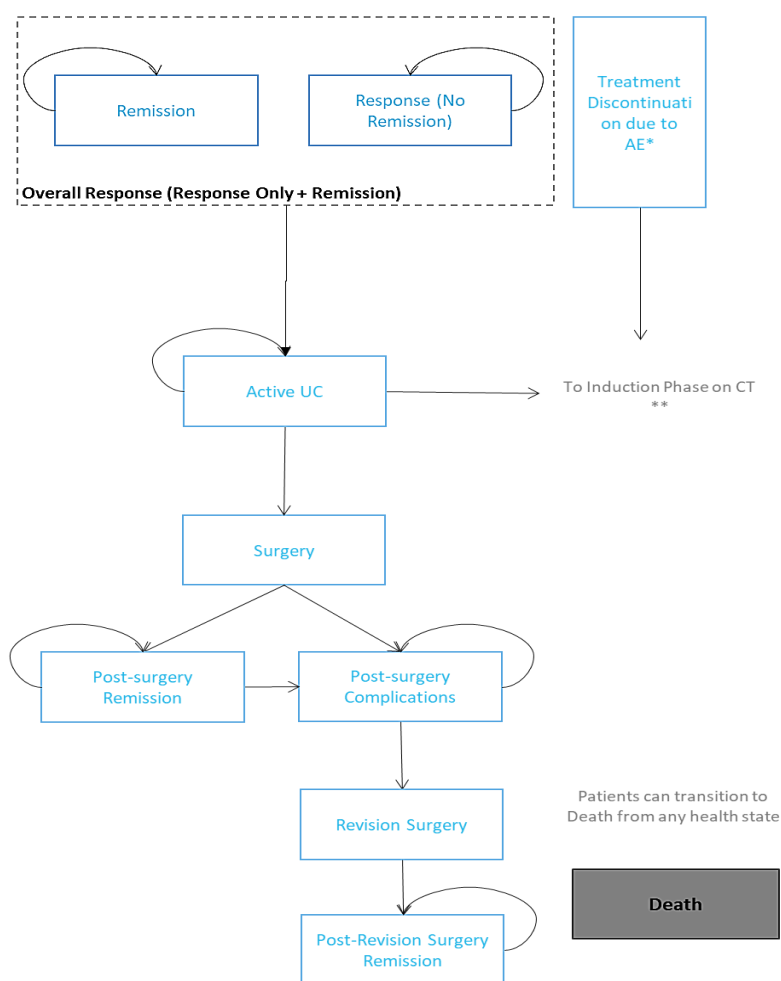
##### Model

Wnioskodawca zastosował model globalny dostosowany do warunków polskich. Wykorzystano dwie metody przechodzenia pacjentów w ramach modelu – drzewo decyzyjne (w fazie indukcji) oraz model Markowa (w fazie podtrzymującej). Schemat modeli przedstawiono na rysunkach poniżej. Długość cyklu w modelu wynosi dwa tygodnie, co pozwala na uwzględnienie różnych długości cykli indukcji (8-14 tygodni) oraz różnic w dawkowaniu poszczególnych terapii.



**Rysunek 2. Schemat drzew decyzyjnych: A - u pacjentów rozpoczynających leczenie w programie lekowym; B - u pacjentów po przerwaniu indukcji terapią ozanimodem lub komparatorami (model wnioskodawcy).**

Niebieskie pudełka – stany zdrowia modelowane metodą łańcuchów Markowa w części długoterminowej, zielone pudełka – pacjenci przerywający leczenie na poziomie drzewa decyzyjnego, \* - pacjenci mogą jednokrotnie przejść do leczenia konwencjonalnego (CT).



**Rysunek 3. Schemat modelu Markowa zastosowany na etapie terapii podtrzymującej (model wnioskodawcy).**

Stanem początkowym w całym modelu jest „Indukcja w terapii ozanimodem lub lekami biologicznymi”, gdzie pacjent rozpoczyna terapię indukującą remisję choroby lub odpowiedź bez remisji (rys. 1A). W przypadku braku odpowiedzi lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych pacjent przechodzi na terapię konwencjonalną (CT) (rys. 1B). W okresie indukcji pacjent jest traktowany jako osoba z aktywnym WZJG (w modelu uwzględniona jest odpowiednia użyteczność stanu zdrowia odpowiadająca aktywnej chorobie). Chorzy z odpowiedzią na leczenie przechodzą do modelu Markowa (rys. 2) do stanu „Remisja” lub „Odpowiedź bez remisji” natomiast pozostali – do stanu „Aktywne WZJG”. Również w modelu Markowa pacjenci, którzy utracą odpowiedź na leczenie mogą jednokrotnie trafić do fazy indukcji z zastosowaniem terapii konwencjonalnej (w każdym cyklu między 16-52 tygodniem średnio ok. [ ] kohorty rozpoczynało leczenie konwencjonalne – przyp. Agencji). Jako konserwatywne założenie przyjęto, iż zaprzestanie leczenia z powodów innych niż utrata odpowiedzi lub wystąpienie zdarzeń niepożądanych nie jest dalej modelowane.

Jako remisję określono odpowiedź na leczenie wyrażoną jako wynik w skali Mayo  $\leq 2$  punkty, bez indywidualnego wyniku cząstkowego  $> 1$  punkt), natomiast odpowiedź bez remisji określono jako spadek całkowitego wyniku Mayo  $\geq 30\%$ , 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  $\geq 1$ ).

Wszystkie stany pozwalają na przejście do stanu pochłaniającego – „Zgon”. W ramach modelu uwzględniono możliwość wystąpienia zdarzenia chirurgii („Surgery”), tj. próby rozwiązania choroby w postaci interwencji chirurgicznej, wraz ze stanem remisji pooperacyjnej oraz komplikacji pozabiegowych.

Macierze przejść między stanami w modelu opracowano na podstawie [redacted]. W modelu uwzględniono wyłącznie modelowanie 2 linii leczenia, gdzie w 2 linii występuje wyłącznie terapia konwencjonalna – nie uwzględniono możliwości leczenia sekwencyjnego.

Uwagi związane z modelowaniem zdarzeń niepożądanych oraz leczenia sekwencyjnego zawarto w rozdziałach 5.3.1. oraz 5.4. niniejszej AWA.

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Charakterystyka pacjentów

Dane dotyczące charakterystyki wejściowej pacjentów w zakresie wieku i płci dla celów analizy podstawowej przyjęto na podstawie założeń oryginalnego modelu, tj. zgodnie z badaniem *True North* (Sandborn 2021). Średnia (odchylenie standardowe, SD) dla masy ciała – w przypadku oszacowań dla ustekinumabu – na podstawie badania UNIFI (Sands 2019). Dla celów analizy wrażliwości przyjęto wartości minimalne i maksymalne osiągnięte w ramach cytowanych publikacji. Dokładne dane przedstawiono w rozdziale 8 AE wnioskodawcy.

Wartości prawdopodobieństwa zgonu przyjęto na podstawie tablic trwania życia aktualnych na rok 2020 (GUS 2021). [redacted]

Tablice trwania życia nie zostały dostosowane do śmiertelności wynikającej z obciążenia WZJG. Ewentualne wyższe ryzyko zgonu uwzględniono w przypadku pacjentów przechodzących zabieg chirurgiczny (ryzyko zgonu wyższe o 30% względem wartości standardowych dla stanu „Surgery” oraz „Revision Surgery”).

### Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną określono na [redacted]. Szczegółowe wyniki skuteczności klinicznej uwzględnionej w ocenie ekonomicznej przedstawiono w rozdziale 4.2. niniejszej AWA.

Wyniki przedstawiono dla 3 wariantów populacji docelowej – w populacji ogółem, a także w podziale na 2 subpopulacje – chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego i chorych po uprzednim leczeniu biologicznym (w wariancie tym nie uwzględniono infliksymabu).

### Uwzględnione koszty

W ramach analizy, ze względu na technikę analityczną (CMA), uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszty leków (odmienne w okresie indukcji i w okresie podtrzymywania);
- koszty podania leków.

Pozostałe koszty określono jako nieróżniące i nie uwzględniono ich w przeprowadzonej analizie.

#### Koszty leków

Schemat dawkowania poszczególnych terapii opisano w rozdziale 7.1.1. AE wnioskodawcy.

W poniższej tabeli przedstawiono ceny leku Zeposia [redacted], w podziale na odpowiednie opakowania. [redacted]

Tabela 33. Zestawienie cen technologii wnioskowanej (AE wnioskodawcy)

Opakowanie	Cena zbytu netto (CZN)	Urzędowa cena zbytu (UCZ)	Cena hurtowa brutto (CHB) – [redacted]	Cena hurtowa brutto (CHB) – [redacted]
7 kaps.*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
28 kaps. (0,92 mg)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
* 4 kaps. x 0,23 mg + 3 kaps. x 0,46 mg				

Koszty komparatorów określono na podstawie przetargów publicznych (dla INF, TOF i UST) oraz sprawozdań NFZ (WED). Oszacowane przez wnioskodawcę ceny (a w zasadzie koszty – przyp. Agencji) komparatorów przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis obliczeń przedstawiono w AE wnioskodawcy (tabela 7, str. 34)

**Tabela 34. Zestawienie kosztu komparatorów uwzględnionych w analizie (AE wnioskodawcy)**

Wyszczególnienie	Koszt za opakowanie (zł)	Źródło danych
INF	287,76 zł	Dane przetargowe
TOF 5 mg	2 004,70 zł	Dane przetargowe
TOF 10 mg	6 305,04 zł	Dane przetargowe
UST i.v.	9 313,00 zł	Dane przetargowe
UST s.c.	8 400,00 zł	Dane przetargowe
WED	3 299,46 zł	Sprawozdania NFZ/ Dane refundacyjne NFZ

Ze względu na schemat dawkowania (leczenie w trakcie zwiększania dawki/indukcji i leczenie podtrzymujące) oszacowano koszt leczenia w fazie indukcji oraz koszt jednego cyklu leczenia podtrzymującego. Oszacowania wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 35. Zestawienie kosztów substancji uwzględnionych w analizie podstawowej w trakcie leczenia indukującego oraz podtrzymującego (AE wnioskodawcy)**

Wyszczególnienie	Koszt leczenia indukującego	Koszt 1 cyklu leczenia podtrzymującego
OZA – [ ]	[ ]	[ ]
OZA – [ ]	[ ]	[ ]
INF	3 159,55 zł	342,28 zł
TOF	12 610,08 zł	1 647,40 zł
UST	28 848,19 zł	1 610,00 zł
WED	9 898,38 zł	1 072,32 zł

#### Koszt podania leku

W ramach analizy przyjęto zróżnicowane podejście do kosztów podania leków – w przypadku leków stosowanych doustnie (OZA, TOF) przyjęto zerowy koszt podania.

W przypadku leków podawanych podskórnie (UST w fazie podtrzymującej) również przyjęto zerowy koszt podania wskazując, iż pacjent może przyjąć lek samodzielnie, w ramach opieki domowej lub wsparcia oferowanego przez producentów. Dla celów analizy wrażliwości przyjęto dwa warianty, w których 100% lub 50% pacjentów przyjmuje lek w trybie ambulatoryjnym na podstawie zarządzenia 16/2022/DGL z 11.02.2022 r. 5.08.07.0000003 w ramach świadczenia 5.08.07.0000004 przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu.

Koszt podania dożylnego (INF, UST w fazie indukcji oraz WED) przyjęto na podstawie zarządzenia 16/2022/DGL z 11.02.2022 r. 5.08.07.0000003 hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu.

Zestawienie kosztów przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 36. Zestawienie kosztów podania leków w ocenianym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (AE wnioskodawcy)**

Wyszczególnienie	Metoda podania	Koszt jednostkowy	Koszt w indukcji	Koszt jednego cyklu podtrzymania
OZA	doustna	0 zł	0 zł	0 zł
INF	dożylna	486,72 zł	1 460,16 zł	121,68 zł
TOF	doustna	0 zł	0 zł	0 zł
UST i.v.	dożylna	486,72 zł	486,72 zł	0 zł
UST s.c.	podskórna	0 zł	0 zł	0 zł
WED	dożylna	486,72 zł	1 460,16 zł	158,18 zł

Uwagi dot. przyjętych założeń przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

#### **Użyteczności stanów zdrowia**

Użyteczności stanów zdrowia uwzględniono wyłącznie w celu oszacowania rankingu kosztów-użyteczności (CUR) oraz określenia technologii o najkorzystniejszym współczynniku kosztów i użyteczności celem oszacowania cen progowych. Dane zaczerpnięto z publikacji Petryszyn 2015, w którym brało udział 73 pacjentów z WZJG – średnia wartość jakości życia w kwestionariuszu EQ-5D wyniosła 0,839. Ograniczenia związane z uwzględnionymi użytecznościami stanów zdrowia przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.



## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### Wyniki zdrowotne

Ze względu na przyjęte założenia dot. skuteczności terapii oraz zastosowaną technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) odstąpiono od przedstawienia wyników zdrowotnych.

#### Wyniki ekonomiczne

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kosztów stosowania OZA oraz wyniki inkrementalne w porównaniu z komparatorami dla populacji ogółem, populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego oraz po uprzednim leczeniu biologicznym. Poniżej zaprezentowano wartości [redacted]. Pełne wyniki analizy przedstawiono w rozdziale 9 AE wnioskodawcy.

Tabela 37. Zestawienie kosztów terapii oraz wyników inkrementalnych w horyzoncie analizy. (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	OZA	INF	TOF	UST	WED
<b>Populacja ogółem</b>					
Koszt leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowity koszt różniący	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny OZA	ref.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Populacja bez uprzedniego leczenia biologicznego</b>					
Koszt leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowity koszt różniący	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny OZA	ref.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Populacja po uprzednim leczeniu biologicznym</b>					
Koszt leków	[redacted]	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania leków	[redacted]	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowity koszt różniący	[redacted]	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny OZA	ref.	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, [redacted], stosowanie ozanimodu w miejsce komparatorów jest [redacted]

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z nieodnalezieniem badań RCT wykazujących przewagę ozanimodu względem porównywanych komparatorów w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Zeposia przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (CUR, ang. *cost-utility ratio*) przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe oszacowania cen progowych przedstawiono w AE wnioskodawcy (rozdział 9.3.)

Tabela 38. Zestawienie cen progowych dla produktów leczniczych Zeposia dla poszczególnych populacji. (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	UCZ za opak. 7 kapsulek	UCZ za opak. 28 kaps.
Populacja chorych ogółem (vs [redacted])	[redacted]	[redacted]
Populacja bez uprzedniego leczenia biologicznego (vs [redacted])	[redacted]	[redacted]
Populacja po leczeniu biologicznym (vs [redacted])	[redacted]	[redacted]

Powyżej przedstawione progowe urzędowe ceny zbytu są:

- [redacted] w przypadku populacji chorych ogółem oraz bez uprzedniego leczenia biologicznego,

- [redacted] w przypadku populacji chorych po leczeniu biologicznym, w porównaniu z [redacted]

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej, jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano scenariusze alternatywne oraz zakresy parametrów przedstawione w rozdziale 8 AE wnioskodawcy. Wyniki przedstawiono dla porównań ozanimodu z każdym komparatorem osobno, w podziale na predefiniowane subpopulacje.

#### Populacja ogółem

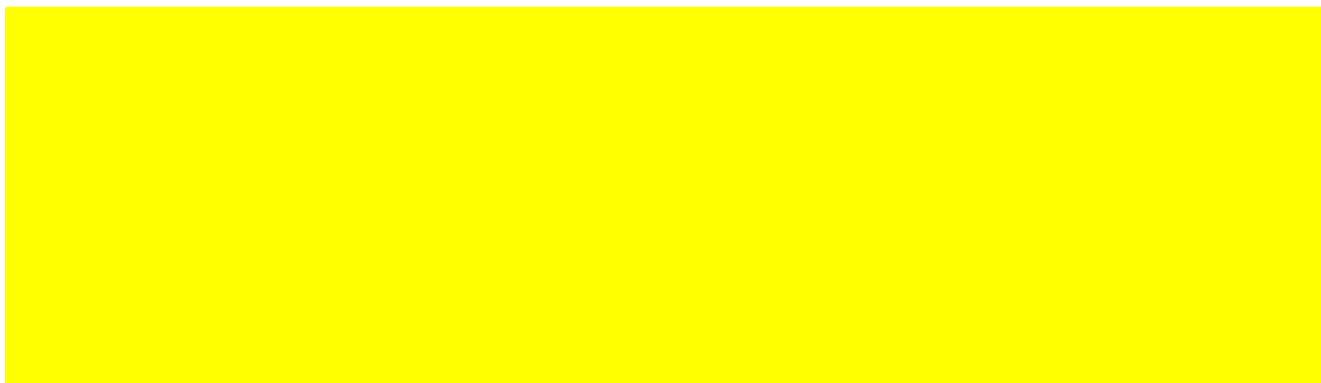
Największe różnice w zakresie inkrementalnego kosztu terapii stwierdzono w przypadku:



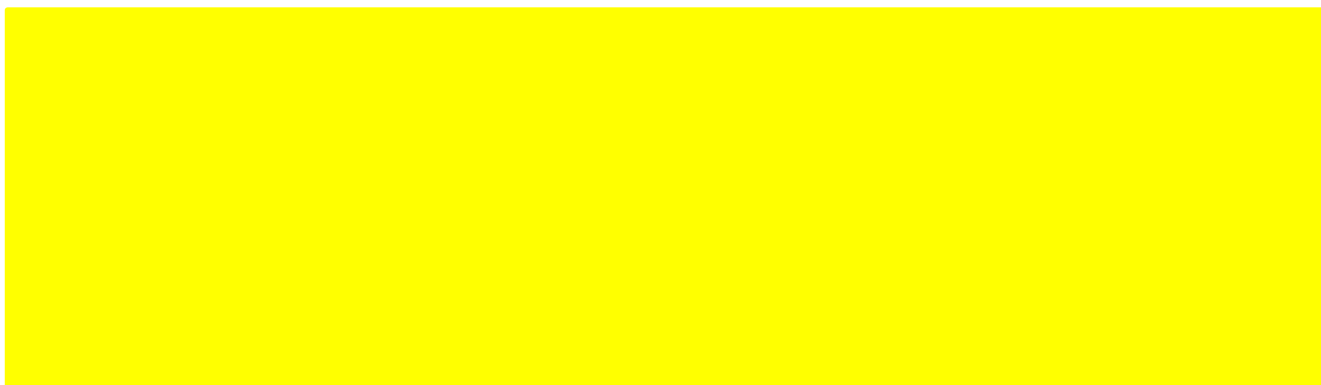
Poniżej przedstawiono wykresy tornado dla populacji ogółem opracowane przez AOTMiT na podstawie danych wnioskodawcy (rozdz. 16 AE wnioskodawcy). Kolorem pomarańczowym oznaczono scenariusze alternatywne, zielonym – wartości minimalne spośród otrzymanych wyników, natomiast kolorem czerwonym – odpowiednio wartości maksymalne.



Rysunek 4. Wykres tornado – koszty inkrementalny dla porównania OZA vs INF - populacja ogółem [w złotych] (opracowanie Agencji na podstawie danych Wnioskodawcy)



Rysunek 5. Wykres tornado – koszty inkrementalny dla porównania OZA vs WED - populacja ogółem (opracowanie Agencji na podstawie danych Wnioskodawcy)



Rysunek 6. Wykres tornado – koszty inkrementalny dla porównania OZA vs TOF - populacja ogółem [w złotych] (opracowanie Agencji na podstawie danych Wnioskodawcy)



Rysunek 7. Wykres tornado – koszty inkrementalny dla porównania OZA vs UST - populacja ogółem [w złotych] (opracowanie Agencji na podstawie danych Wnioskodawcy)

#### Populacja bez uprzedniego leczenia

W populacji bez uprzedniego leczenia odchylenia wartości od wariantu podstawowego były zbliżone do wyników przedstawionych dla populacji ogółem, w związku z czym odstąpiono od prezentowania wyników w niniejszym opracowaniu. Wykresy tornado przedstawiono w formie załącznika do niniejszej AWA (rozdział 15, zał. 2). Szczegółowe wyniki przedstawiono w AE wnioskodawcy (rozdział 16.4)

#### Populacja po leczeniu biologicznym

Największe różnice w zakresie inkrementalnego kosztu terapii stwierdzono w przypadku:



Wykresy tornado przedstawiono w formie załącznika do niniejszej AWA (rozdział 15). Szczegółowe wyniki przedstawiono w AE wnioskodawcy (rozdział 16.4).

#### **Probabilistyczna analiza wrażliwości**

Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Dla porównania technologii wykorzystano [REDACTED]
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni (58-letni) horyzont analizy
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Dyskontowano zgodnie z wytycznymi z HTA 2016
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Nie przedstawiono strategii wyszukiwania oraz przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono uzasadnienia dla wyboru konkretnego zestawu użyteczności
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 9 AE wnioskodawcy):

- *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.*

Komentarz analityków – dożywotni horyzont czasowy analizy nie stanowi ograniczenia *sensu stricte*, ponieważ pozwala na oszacowanie skutków choroby oraz ponoszonych w związku z nią kosztów w całym okresie życia. Ewentualna niepewność wynikająca z modelowania danych w horyzoncie przekraczającym informacje pochodzące z badań klinicznych i badań rzeczywistej praktyki medycznej wiąże się z nieznaną stabilnością wyników oraz możliwą zmianą uwarunkowań terapeutycznych (standard opieki w danym kraju), środowiskowych (patrz pandemia COVID-19 [WHO 2022], zmiany klimatyczne [IPCC 2021, USGCRP 2017]) czy też niezależnych, o nieznanym prawdopodobieństwie wystąpienia – tzw. czarne łabędzie (Taleb 2007).

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję

- Wątpliwości budzi zastosowanie techniki analizy minimalizacji kosztów – [REDACTED]

[REDACTED] W ocenie Agencji bardziej zasadnym jest przedstawienie wyników analizy kosztów-użyteczności, z uwzględnieniem potencjalnie różnych wyników skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych technologii. Analiza minimalizacji kosztów byłaby celowa w przypadku istnienia dowodów naukowych potwierdzających tożsamą lub zbliżoną skuteczność terapii w postaci badań *head-to-head* (Briggs 2001, Rai 2018, Luyten 2017).

- Model zakłada brak sekwencyjnego przechodzenia z jednej terapii na inną (z pominięciem terapii konwencjonalnej, której nie można traktować jako komparatora względem ocenianej technologii w populacji, w której możliwe jest stosowanie technologii alternatywnych). Przyjęcie takiego założenia ogranicza możliwość wnioskowania dot. ocenianej technologii w horyzoncie dożywotnim, ponieważ w praktyce klinicznej obserwowana jest sekwencyjność leczenia z zastosowaniem wielu linii terapii.

Przedstawione oszacowania należy uznać za konserwatywne ze względu na brak informacji o sekwencyjnej skuteczności terapii po niepowodzeniu poszczególnych leków.

- Kontynuując wątek sekwencyjności leczenia należy wskazać, iż kolejna terapia dołączona do puli leków potencjalnie opóźnia wystąpienie konieczności zastosowania zabiegów chirurgicznych. Późniejsze zastosowanie kolektomii, skutkującej zmianą użyteczności stanów zdrowia, powoduje iż wyniki analizy ekonomicznej (zdrowotne oraz finansowe) w horyzoncie dożywotnym mogłyby być odmienne – należy również mieć na uwadze, iż część pacjentów finalnie może zrezygnować z leczenia chirurgicznego dyskontując efekty zdrowotne kwestiami subiektywnymi (nieestymowalnymi).
- Przedstawiony model pozwala na obliczenia dla populacji przed i po niepowodzeniu terapii biologiczną (rozumianą jako niepowodzenie leczenia z zastosowaniem infliksymabu – inhibitora TNF-alfa), co realnie nie jest rozwiązaniem zasadnym. Na przykład wedolizumab jest selektywnym wobec jelit biologicznym produktem immunosupresyjnym. Jako celowym wydaje się podział populacji na pacjentów przed i po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa - w podobnym tonie wybrzmiewa treść rekomendacji brytyjskiej agencji NICE dla ozanimodu w populacji WZJG (NICE 2022).
- Struktura oryginalnego modelu, na który nałożono dodatkowe arkusze podczas dostosowywania do warunków polskich, jest wysoce skomplikowana – stwierdzono przykładowo wielokrotne przenoszenie wyników, danych oraz funkcji wewnątrz i między arkuszami skoroszytu.

Dodatkowo, w trakcie uzupełnienia analiz w ramach wskazania niespełnienia wymagań minimalnych, jakie powinny spełniać analizy, ukryto część arkuszy mających znaczenie dla celów oceny walidacji modelu (silnik itp.). Powyższe wskazuje na ograniczoną transparentność przeprowadzonego modelowania.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 14 AE wnioskodawcy):

- *W analizie podstawowej odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie bez remisji, z remisją oraz z brakiem odpowiedzi na leczenie przyjęto na podstawie danych*
- *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 podskórnie przyjęto na podstawie Zarządzenia programy lekowe. Koszt podania leków stosowanych doustnie przyjęto na poziomie zerowym.*

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję

- Publikacja Petryszyn 2015 stanowi abstrakt konferencyjny z badania, w którym przeprowadzono ocenę pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (IBD). Nieznane są: protokół badania, szczegółowa charakterystyka pacjentów z WZJG, średni wiek pacjentów włączonych do badania jest istotnie różny względem danych w modelu (29,9 lat vs 41,8 lat), jaka część pacjentów była wcześniej poddana zabiegom operacyjnym, w jakim okresie dokonano badania. Na podstawie powyższych należy wskazać, iż reprezentatywność wyników przedstawionych w cytowanej publikacji jest wątpliwa.
- W ramach analizy ekonomicznej w ograniczonym stopniu uwzględniono koszty podania i wydatka leków. O ile w przypadku technologii stosowanych dożylnie przyjęto, iż leki stosowane będą w warunkach hospitalizacji jednodniowej, tak w przypadku leków stosowanych podskórnie przyjęto arbitralnie, iż będą stosowane samodzielnie przez pacjentów lub opiekunów, natomiast pominięto zupełnie koszt wydania leków. Należy mieć na uwadze, iż częstotliwość podawania i wydawania ocenianych leków w horyzoncie analizy jest różna, możliwa jest również eskalacja dawki rozumiana przez zwiększenie częstotliwości stosowania leku (eskalacja dawek w rozumieniu wnioskodawcy). W związku z brakiem informacji

o realizacji świadczeń NFZ dla ustekinumabu w programie lekowym B.55 przeprowadzono weryfikację danych z bazy SWIAD dla programu lekowego B.32 (Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna). Nie stwierdzono przypadków wydawania leku w ilości pozwalającej na stosowanie w warunkach domowych. Część pacjentów, ze względów na niesamodzielność lub obawy związane z samodzielnym stosowaniem leków w postaci podskórnej również będzie korzystać z wizyt ambulatoryjnych w celu podania leków. W związku z powyższym, przyjęte założenie o tożsamym koszcie wydania/podania leku należy przyjąć za błędne.

- Dane dotyczące kosztu stosowania technologii będących komparatorami przyjęto na podstawie danych z przetargów publicznych. W trakcie weryfikacji podanych przez wnioskodawcę danych wejściowych z informacjami pozyskanymi z bazy rozliczeniowej SWIAD stwierdzono duże rozbieżności w zakresie kosztu stosowania refundowanych komparatorów. W następstwie przeprowadzono obliczenia własne oraz oszacowania cen progowych zgodnie z odnalezionymi danymi kosztowymi – wyniki przedstawiono w rozdziale 5.3.4. niniejszej AWA.
- W ramach kosztu monitorowania leczenia nie uwzględniono konieczności częstego wykonywania elektrokardiogramu, w tym w szczególności na etapie indukcji ozanimodu, co może powodować wzrost kosztów związanych z monitorowaniem leczenia w ramach programu lekowego. Pominęto również ew. konieczność poszerzonej diagnostyki i monitorowania w kierunku rozwoju chorób nowotworowych i innych zdarzeń niepożądanych opisanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Zeposia (ozanimod).
- W ramach analizy nie uwzględniono danych dot. wedolizumabu stosowanego podskórnie. W momencie złożenia wniosku refundacyjnego technologia ta nie była refundowana, jednakże wedolizumab s.c. pojawił się na liście refundacyjnej od lipca 2022 roku<sup>6</sup>. Zakładając zbliżoną skuteczność technologii względem podania dożylnego należy mieć na uwadze, iż redukcji ulegnie koszt podania i wydania leku, co w istotny sposób może wpłynąć na efektywność kosztową ocenianej technologii w porównaniu z wedolizumabem, w szczególności po uwzględnieniu alternatywnych źródeł informacji o koszcie terapii.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji

#### Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował, iż „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. Sprawdzone, 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)”.

Do analizy dołączono raport z walidacji wewnętrznej – w szczególności wprowadzano w kluczowych miejscach modelu parametry zerowe i obserwowano zmiany wartości oraz ich kierunek. Nie stwierdzono odstępstw od zmian oczekiwanych po wprowadzeniu alternatywnych wartości. W ramach weryfikacji nie stwierdzono innych błędów w formułach, które mogłyby znacząco wpłynąć na wyniki przeprowadzonej analizy.

#### Walidacja konwergencji

Wnioskodawca wskazał, iż w ramach walidacji konwergencji nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych opartej na modelu, którego struktura pozwoliłaby oszacować wyniki opłacalności stosowania OZA z komparatorami w leczeniu dorosłych chorych na WZJG.

W celu weryfikacji przedstawionego stanowiska przeprowadzono wyszukiwanie, w ramach którego odnaleziono publikacje NICE oraz CADTH (draft), w których zastosowano tożsamy lub zbliżony model do oceny zasadności refundacji leku Zeposia odpowiednio w Wielkiej Brytanii i Kanadzie.

Ze względu na zastosowaną technikę analityczną oraz dane nieupubliczne (tajemnice przedsiębiorstw) publikacje stanowią ograniczone źródło informacji o konwergencji, jednakże przedstawiono je w celu poszerzenia oceny walidacji modelu wnioskodawcy.

#### PenTAG 2022

<sup>6</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktory-wejdzie-w-zycie-1-lipca-2022-r>

W ramach publikacji NICE zawarto raport ERG (ang. *Evidence Review Group*) przygotowany przez PenTAG (ang. *Peninsula Technology Assessment Group*) związaną z University of Exeter Medical School. W opracowaniu przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności stosowania ozanimodu vs infliksymab, wedolizumab i ustekinumab (ostatni wyłącznie w grupie po zastosowaniu leczenia biologicznego) – tofacytynib został uwzględniony dodatkowo w analizie własnej ERG, bez analizy inkrementalnej (jak wskazano – model nie był [w ocenie ERG – przyp. Agencji] na tyle elastyczny, aby umożliwić wprowadzenie tej technologii do analizy, natomiast podmiot odpowiedzialny nie uzupełnił analiz w tym zakresie argumentując, iż technologia ta nie stanowi praktyki klinicznej [zarzut ten odrzucono]). W przypadku populacji po zastosowaniu leczenia biologicznego (TNFi-experienced) uwzględniono również najlepszą terapię wspomagającą (BSC, ang. *best-supportive care*). Przeprowadzono również porównanie względem adalimumabu i golimumabu, jednak nie są to komparatory w warunkach polskich, w związku z czym odstąpiono od prezentowania wyników dla porównań z tymi substancjami.

W ramach analizy przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia, którego nie uwzględniono w raporcie wnioskodawcy do złożonego wniosku refundacyjnego ze względu na przyjętą technikę analityczną.

W ramach opracowania wskazano, iż koszt stosowania terapii podskórnych oszacowano na zerowy, ze względu na możliwość samodzielnego stosowania leczenia. PenTAG zaakceptował takie rozwiązanie wskazując na nikły wpływ na rezultaty przyjmując, iż ok. 2% pacjentów wymagałoby wsparcia. W porównaniu z danymi rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce założenia te są rozbieżne. W opracowaniu uwzględniono również koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (poważnych zakażeń) oraz leczenie chirurgiczne. Uwzględniono również koszt leczenia terapią konwencjonalną, co w przypadku modelu polskiego uznano za koszt nieróżniący.

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami wnioskodawcy, w grupie pacjentów uprzednio nieleczonych biologicznie produkt leczniczy Zeposia był tańszy i mniej skuteczny (tj. wynik znajdował się w południowo-zachodnim kwadracie płaszczyzny opłacalności) niż infliksymab i wedolizumab, ICUR wyniósł odpowiednio 167 024 oraz 52 736 funtów brytyjskich (GBP) w ocenie deterministycznej oraz 155 144 GBP i 63 862 GBP w ocenie probabilistycznej. W populacji po zastosowaniu leczenia biologicznego ICUR dla porównania z wedolizumabem wyniósł 199 551 GBP oraz 1 324 054 GBP odpowiednio w analizie deterministycznej i probabilistycznej, natomiast w porównaniu z ustekinumabem OZA był dominujący. Jako znaczną różnicę pomiędzy wynikiem deterministycznym i probabilistycznym dla porównania OZA vs WED w populacji po leczeniu biologicznym wskazano na marginalne różnice w zakresie QALY, jednak wynik utrzymywał się w kwadracie południowo-zachodnim (tańszy-mniej skuteczny).

ERG przeprowadziło dodatkową analizę minimalizacji kosztów stosowania OZA vs TOF, zakładając konserwatywnie niższą skuteczność tofacytynibu względem oszacowanej w NMA. Stwierdzono oszczędności w porównaniu z TOF w przypadku uwzględnienia instrumentów programów wsparcia finansowego dla pacjenta (PAS, ang. *Patient access scheme*), jednakże zastosowanie podobnego programu wsparcia w przypadku TOF zmieniło wnioskowanie w horyzoncie dożywotnim na korzyść TOF. W dodatkowo przeprowadzonej ocenie ERG, z uwzględnieniem dodatkowych założeń o skuteczności i innych parametrach stwierdzono, iż w kohorcie po leczeniu biologicznym ICER OZA vs WED wynosi ok. 436 000 GBP, utrzymując się w południowo-zachodnim kwadracie płaszczyzny opłacalności.

### CADTH 2022

W związku z brakiem dostępu do szczegółowych informacji nt. oceny leku Zeposia (na dzień oceny dostępny wyłącznie draft rekomendacji) odstąpiono od przedstawiania oceny w formie walidacji – opis rekomendacji przedstawiono w rozdziale 9 niniejszej AWA.

### **Walidacja zewnętrzna**

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej modelu, wskazując na brak danych długoterminowych pozwalając na ocenę założeń oraz wyników długoterminowych.

W ramach analizy weryfikacyjnej odnaleziono abstrakt konferencyjny Danese 2022, w którym przedstawiono częściowe wyniki długoterminowej części otwartej badania *True North* (OLE). Zgodnie z wynikami przedstawionymi w abstrakcie, w 94 tygodniu odpowiedź na leczenie w populacji ITT uzyskano u 34% pacjentów, natomiast remisję kliniczną – u 21% pacjentów. W 142 tygodniu odpowiedź na leczenie obserwowano u 28% pacjentów, natomiast remisję kliniczną – u 15% pacjentów. Zgodnie z danymi pozyskanymi z silnika modelu spośród pacjentów stosujących OZA w pierwszej linii:

- w 47 cyklu modelu (94 tydz.):
  - odpowiedź na leczenie obserwowano u [ ] kohorty,
  - remisję kliniczną obserwowano u [ ] kohorty.

- w 71 cyklu modelu (142 tydz.):
  - odpowiedź na leczenie obserwowano u [ ] kohorty;
  - remisję kliniczną obserwowano u [ ] kohorty.

Poniżej przedstawiono wykresy skumulowanej proporcji pacjentów znajdujących się w poszczególnych stanach, przyjmując perspektywę pacjentów rozpoczynających terapię indukującą z zastosowaniem ozanimodu (na wykresie pominięto dalszą możliwość przebywania w stanie aktywnego WZJG, ponieważ w modelu są to pacjenci kolejnej linii, stosujący terapię konwencjonalną – w przypadku osiągnięcia remisji są oni dalej pacjentami w remisji z zastosowaniem terapii konwencjonalnej, natomiast pacjenci z aktywnym WZJG to pacjenci po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej, co zaburza wnioskowanie dot. ocenianej technologii). Przedstawiono wykresy z zastosowaniem korekty połowy cyklu, w załączniku 3 przedstawiono wykresy bez korekty (przy wykorzystaniu oryginalnego modelu).



**Rysunek 8. Skumulowana populacja z pierwszej linii leczenia na przestrzeni 5 lat analizy zgodnie z modelem wnioskodawcy (z uwzględnieniem korekty połowy cyklu). (opracowanie Agencji)**



**Rysunek 9. Skumulowana populacja z pierwszej linii leczenia na przestrzeni 58 lat analizy zgodnie z modelem wnioskodawcy (z uwzględnieniem korekty połowy cyklu). (opracowanie Agencji)**

Spośród pacjentów, którzy wykazali odpowiedź na leczenie w pierwszym dniu OLE w populacji ITT (tj. pacjenci z odpowiedzią terapii indukującej, rozpoczynający okres podtrzymywania) odpowiedź na leczenie w 46 tyg. obserwowano u 73% pacjentów natomiast remisję kliniczną u 54% osób, Dla horyzontu obserwacji 94 tyg. – u 55% pacjentów obserwowano odpowiedź na leczenie, u 37% - remisję kliniczną. [ ]

[ ] Zgodnie z danymi w modelu spośród pacjentów stosujących OZA, u których z sukcesem przeprowadzono terapię indukującą:

- w 23 cyklu modelu (46 tydz.):
  - odpowiedź na leczenie obserwowano u [ ] kohorty;



- remisję kliniczną obserwowano u [redacted] kohorty.
- w 47 cyklu modelu (94 tydz.):
  - odpowiedź na leczenie obserwowano u [redacted] kohorty;
  - remisję kliniczną obserwowano u [redacted] kohorty

[redacted] Jak wskazano w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA, brak informacji o sekwencyjności leczenia i jego skuteczności warunkuje ograniczone wnioskowanie o rozkładzie populacji w horyzoncie dożywotnim.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

#### Zastosowanie alternatywnych kosztów dla przyjętych komparatorów

W związku z przeprowadzeniem analizy weryfikacyjnej pozyskano dane NFZ z bazy SWIAD w zakresie realizacji świadczeń z programu lekowego B.55, uwzględniono również dane dot. realizacji programu B.32 (dot. choroby Leśniowskiego-Crohna) w celu pozyskania informacji o koszcie stosowania substancji będących komparatorami dla ocenianego leku Zeposia.

Zgodnie z przeprowadzoną analizą, w poniższej tabeli przedstawiono średni koszt substancji czynnej oraz za opakowanie stosowane w leczeniu chorób zapalnych układu pokarmowego.

**Tabela 40. Zestawienie kosztów stosowania substancji czynnych w programie B.55 (INF, WED, TOF) oraz B.32 (UST) (opracowanie Agencji)**

Wyszczególnienie	Cena za 1 mg	Opak.	Cena za opakowanie
Inflixymab*	[redacted]	1 x 100 mg	[redacted]
Wedolizumab i.v.	[redacted]	1 x 300 mg	[redacted]
Tofacetynib 5 mg	[redacted]	56 x 5 mg	[redacted]
Tofacetynib 10 mg	[redacted]	56 x 10 mg	[redacted]
Ustekinumab i.v.	[redacted]	1 x 130 mg	[redacted]
Ustekinumab s.c.	[redacted]	1 x 90 mg	[redacted]

\* Na podstawie komunikatu DGL z dnia 26.10.2022 r. dot. średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2022 r. w 2021 r. średnia cena wynosiła 2,92 zł/mg, w pierwszych 8 miesiącach roku 2022 obserwowano stabilizację ceny w wysokości 2,79 zł/mg. W dalszej analizie, w celu ujednoczenia źródła, zastosowano cenę określoną na podstawie sprawozdawczości w bazie SWIAD.

#### Wyniki analizy podstawowej i progowej

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie kosztów terapii oraz ceny progowe produktu leczniczego Zeposia w zdefiniowanych populacjach. Stwierdzono istotną redukcję kosztu różniącego w populacji ogółem (zbliżone w predefiniowanych subpopulacjach) o:

- [redacted] zł w przypadku tofacetynibu,
- [redacted] zł w przypadku ustekinumabu,
- [redacted] zł w przypadku wedolizumabu.

**Tabela 41. Zestawienie kosztów terapii oraz wyników inkrementalnych w horyzoncie analizy – [redacted] (opracowanie Agencji)**

Wyszczególnienie	OZA	INF	TOF	UST	WED
<b>Populacja ogółem</b>					
Koszt leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowity koszt różniący	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny OZA	ref.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Populacja bez uprzedniego leczenia biologicznego</b>					
Koszt leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyszczególnienie	OZA	INF	TOF	UST	WED
Koszty podania leków					
Całkowity koszt różniący					
Koszt inkrementalny OZA	ref.				
<b>Populacja po uprzednim leczeniu biologicznym</b>					
Koszt leków		-			
Koszty podania leków		-			
Całkowity koszt różniący		-			
Koszt inkrementalny OZA	ref.	-			

W porównaniu z analizą progową wnioskodawcy zmianie uległ komparator o najkorzystniejszym współczynniku kosztów do efektów [REDACTED]. Stwierdzono obniżenie progowej urzędowej ceny zbytu w populacji po leczeniu biologicznym – [REDACTED] w przypadku opakowania 7 kaps. oraz [REDACTED] w przypadku opakowania 28 kaps.

**Tabela 42. Zestawienie cen progowych dla produktów leczniczych Zeposia dla poszczególnych populacji z uwzględnieniem alternatywnych danych kosztowych. (AE wnioskodawcy)**

Wyszczególnienie	UCZ za opak. 7 kapsulek	UCZ za opak. 28 kaps.
Populacja chorych ogółem (vs [REDACTED])	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja bez uprzedniego leczenia biologicznego (vs [REDACTED])	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja po leczeniu biologicznym (vs [REDACTED])	[REDACTED]	[REDACTED]

Zastosowanie alternatywnych wartości kosztów ponoszonych w związku ze stosowaniem komparatorów nie wpływa na wnioskowanie wynikające z pierwotnych oszacowań wnioskodawcy. Przyjęte na podstawie danych SWIAD wartości kosztów wpływają na różnice wynikające między technologią ocenianą a komparatorami [REDACTED]

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania produktu leczniczego Zeposia (ozanimod) w postaci kapsulek twardej w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), spełniających kryteria rozpoczęcia lub zamiany leczenia w ramach programu lekowego B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZGJ) (ICD-10: K51)”.

W związku z wynikami AKL, w której nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego porównującego OZA z refundowanym komparatorem, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3. Ustawy o refundacji**. Dla celów analizy przyjęto technikę analizy minimalizacji kosztów, [REDACTED]. Uwzględniono perspektywę płatnika oraz wspólną – ze względu na tożsame wyniki oszacowania przedstawiono bez podziału na perspektywy.

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami analizy podstawowej wnioskodawcy [REDACTED] inkrementalny koszt stosowania OZA względem aktualnie refundowanych technologii wynosi dla poszczególnych populacji i porównań:

- populacja ogółem:
  - OZA vs INF [REDACTED] zł;
  - OZA vs WED [REDACTED] zł;
  - OZA vs TOF [REDACTED] zł;
  - OZA vs UST [REDACTED] zł;
- populacja bez uprzedniego leczenia biologicznego:
  - OZA vs INF [REDACTED] zł;
  - OZA vs WED [REDACTED] zł;
  - OZA vs TOF [REDACTED] zł;
  - OZA vs UST [REDACTED] zł;
- populacja po uprzednim leczeniu biologicznym:

- OZA vs WED [redacted] zł;
- OZA vs TOF [redacted] zł;
- OZA vs UST [redacted] zł.

Po zaktualizowaniu danych kosztowych stwierdzono znaczącą redukcję rzeczywistego kosztu stosowania tofacytynibu i ustekinumabu, w mniejszym stopniu wedolizumabu – w przypadku tej ostatniej substancji należy wskazać na dodatkową niepewność związaną z refundacją leku w postaci podskórnej, która sumarycznie może być tańsza względem uwzględnionej w analizie technologii dożylniej, wpływając dodatkowo na przyszłą efektywność kosztową ocenianej substancji. Aktualizacja danych kosztowych, pomimo braku zmiany wnioskowania, [redacted]

Zgodnie ze zaktualizowanymi danymi kosztowymi, progowa urzędowa cena zbytu (UCZ), przy której różnica kosztu stosowania OZA względem komparatorów wynosi zero, wynosi:

- w populacji ogółem: [redacted] za opak. 7 kaps. oraz [redacted] za opak. 28 kaps.
- w populacji uprzednio nieleczonej terapią biologiczną: [redacted] za opak. 7 kaps. oraz [redacted] za opak. 28 kaps.
- w populacji po uprzednim leczeniu biologicznym: [redacted] za opak. 7 kaps. oraz [redacted] za opak. 28 kaps.

Analiza wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- modelowanie wyłącznie jednej linii terapii ocenianą substancją lub komparatorami – dalsze linie uwzględniają leczenie konwencjonalne. Pomimo możliwości strukturalnych załączonego modelu, nie zdecydowano się na modelowanie wielu linii.
- założeniem tożsamej skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych technologii, również w perspektywie długookresowej. Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej przyjętego założenia z danymi pochodzącymi z analiz innych technologii. Należy podkreślić odmienny profil zdarzeń niepożądanych względem technologii opcjonalnych, w tym możliwość wystąpienia bradykardii.
- w nawiązaniu do powyższego w analizie nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz leczenia z zastosowaniem procedur chirurgicznych, co w horyzoncie dożywotnim, mogłoby mieć wpływ na wynik przeprowadzonych analiz.

W odniesieniu do analiz dla leków będących komparatorami należy wskazać na następujące zależności:

- w ramach oceny leku Stelara (ustekinumab)<sup>7</sup> przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności (wykazano istotne statystycznie różnice między porównywanymi lekami z pominięciem ozanimodu), przyjęto tożsamy horyzont czasowy analizy, zastosowano ten sam podział populacji, cykl w modelu trwał 4 tyg., uwzględniono koszty leczenia standardowego i chirurgicznego. W ramach analizy nie przedstawiono walidacji konwergencji i walidacji zewnętrznej.
- w ramach oceny leku Entyvio (wedolizumab)<sup>8</sup> przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności (wykazano istotne statystycznie różnice między WED i INF, przeprowadzono również porównanie z BSC), przyjęto 63-letni horyzont analizy, zastosowano ten sam podział populacji, cykl w modelu trwał 8 tyg. z wyłączeniem okresu indukcji (cykl 6-cio tygodniowy) – pierwotnie lek stosowany wyłącznie przez ok. 54 tyg., w ramach opracowania AWA.4331.28.2020<sup>9</sup> oceniono stosowanie leku do momentu utraty skuteczności leczenia ze zastosowaniem techniki CUA, w horyzoncie 60-letnim. Nie przedstawiono walidacji konwergencji i zewnętrznej.
- w ramach oceny leku Xeljanz (tofacytynib)<sup>10</sup> przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (wskazując na równorzędność ocenianych terapii – porównanie metodą Buchera), przyjęto roczny horyzont analizy, nie zastosowano podziału populacji, porównanie przeprowadzono względem WED i INF, zastosowano cykl tygodniowy, również nie przedstawiono walidacji konwergencji i zewnętrznej.

<sup>7</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7013-236-2020-zlc>

<sup>8</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4914-043-2017-zlc>

<sup>9</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6806-139-2020-zlc>

<sup>10</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6045-93-2019-zlc>

Zastosowanie korekty połowy cyklu w przypadku cykli trwających 14 dni nie stanowi wartości dodanej w analizowanym problemie zdrowotnym, ponieważ ma marginalny wpływ na wyniki oszacowań w horyzoncie dożywotnym, co wskazano również w analizie PenTAG 2022 (str. 133).

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Zeposia (ozanimod) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) zgodnie z zapisami Projektu programu lekowego WZJG.

##### Populacja

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, spełniający kryteria włączenia do projektu programu lekowego WZJG.

##### Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego oraz
- wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

W analizie przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy płatnika publicznego, 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.

##### Horyzont czasowy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym obejmujący okres od stycznia 2023 r. do końca grudnia 2024 roku.

##### Kluczowe założenia

W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Zeposia nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu.

W scenariuszu nowym założono, że preparat Zeposia będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w ramach programu lekowego B.55.

Aktualnie w ramach PL B.55 „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10, K51)”, finansowane są następujące substancje czynne: infliksymab, wedolizumab, tofacytynib, ustekinumab.

##### Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Wnioskodawca proponuje utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparatu Zeposia. Przyjęto, że opakowanie leku Zeposia zawierające 7 kapsułek będzie wyznaczało podstawę limitu w grupie.

##### Udziały w rynku

Udziały w rynku Zeposia i komparatorów (infliksymab (INF), tofacytynib (TOF), ustekinumab (UST), wedolizumab (WED)), określono na podstawie [redacted] oraz Sprawozdań NFZ i Statystyk NFZ (uwzględniono dane dotyczące programu lekowego B.55 oraz B.32).

##### Analiza wrażliwości

Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), w której oszacowano wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych na wyniki analizy.

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja docelowa

Wielkość populacji docelowej została oszacowana na podstawie danych dotyczących liczebności populacji leczonej w Programie lekowym WZJG przedstawionych w:

- statystykach NFZ<sup>11</sup>;
- sprawozdaniach NFZ<sup>12</sup>;

Na podstawie statystyk NFZ wnioskodawca wskazał liczbę chorych leczonych w ramach programu lekowego B.55 w latach 2017-2020 roku, która wynosiła 374 osób w 2017 r., 724 osób w 2018 r., 1218 osób w 2019 r., 1629 osób 2020 r.

Wnioskodawca przeprowadził prognozę liczby dorosłych pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.55 na lata 2021-2024.

Tabela 43. Prognoza liczby dorosłych chorych leczonych w ramach programu lekowego B.55 – analiza podstawowa



Źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.5.2

### Udziały w rynku

Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów zostały określone na podstawie:

- sprawozdań NFZ;
- statystyk NFZ (uwzględniono dane dotyczące programu lekowego B.55 oraz B.32);
- [redacted]

Udziały w rynku technologii medycznych refundowanych w I połowie 2021 roku (infliksymbab 35,82%, wedolizomab 55,33%, tofacytynib 8,85%) w ramach programu lekowego B.55 (wśród dorosłych chorych), oszacowano na podstawie Sprawozdań NFZ oraz Statystyk NFZ.

<sup>11</sup>Statystyki NFZ <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> (dostęp 8.11.2022 r.)

<sup>12</sup>Sprawozdania NFZ Załączniki IV.3.2. do Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 r., IV kwartał 2016 r., II kwartał 2017 r., IV kwartał 2017 r., II kwartał 2018 r., IV kwartał 2018 r., II kwartał 2019 r., IV kwartał 2019 r., II kwartał 2020 r., IV kwartał 2020 r. i II kwartał 2021 r.

Refundację tofacytynibu w programie lekowym B.55 rozpoczęto we wrześniu 2020 r. Założono, że

Refundację ustekinumabu w programie lekowym B.55 rozpoczęto w styczniu 2022 r. „W roku 2022 przyjęto, iż osiągnie on udział w programie lekowym B.55

Udziały ozanimodu w scenariuszu nowym wynoszą w I roku w II roku horyzontu czasowego analizy, wśród nowych chorych / zmieniających terapię i zostały oszacowane na podstawie

W przypadku refundacji ozanimodu założono, iż udziały pozostałych technologii medycznych stosowanych w programie lekowym B.55 roku

**Tabela 44. Udziały substancji refundowanych w populacji dorosłych chorych w PL B.55 w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy w scenariuszu istniejącym i nowym**



Zródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.5.4.1

### Koszty

W analizie uwzględniono kategorie kosztowe na podstawie analizy ekonomicznej: koszty leków i ich podania. W obliczeniach analizy wpływu na budżet uwzględniono dokładnie te same kategorie kosztów oraz wykorzystano dokładnie takie same oszacowania kosztów jak w Analizie ekonomicznej, zaprezentowane w rozdz. 5.1.2 niniejszego opracowania.

Koszty wnioskowanej technologii i komparatorów w okresie indukcji (10 tygodni) oraz w jednym cyklu leczenia podtrzymującego (dwutygodniowy cykl w modelu ekonomicznym), wyznaczono na podstawie dawkowania oraz cen leków (AE rozdz. 5.1.2).

Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (INF, WED, TOF, UST).

**Tabela 45. Koszty roczne uwzględnione w analizie w populacji nowych chorych/zmieniających terapię oraz chorych kontynuujących leczenie w programie lekowym B.55 (zł)**



Źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.6.3.

### Podsumowanie

Wybrane wartości danych wejściowych wykorzystanych w analizie podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 46. Wartości danych wejściowych wykorzystanych w analizie podstawowej.**

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Horyzont czasowy analizy	2-letni	n/d	Założenie
Początek horyzontu czasowego analizy	1 styczeń 2023	n/d	Założenie
Liczebność populacji docelowej	Patrz rozdział 2.5.2 BIA Wnioskodawcy tabela 4 (tabela 47 niniejszego opracowania)	Rozdział 2.5.2 BIA Wnioskodawcy tabela 5	Statystyki NFZ, Sprawozdania NFZ
Udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych	Patrz rozdział 2.5.4.1. BIA Wnioskodawcy tabela 7, tabela 8 (tabela 44 niniejszego opracowania)	Rozdział 2.5.4.1. BIA Wnioskodawcy	; Statystyki NFZ, Sprawozdania NFZ



Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Odsetek dzieci wśród leczonych INF	15,6%	Analiza podstawowa: na podstawie danych za rok 2020 Wartość min: średnia wartość w latach 2017-2019	Statystyki NFZ
Masa ciała chorych (kg)	73,2	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Odchylenie standardowe dla masy ciała (kg)	19,3	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Dawkowanie ustekinumabu i.v. (liczba fiolek na dawkę indukcyjną)	3,1	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Odsetek chorych przyjmujących samodzielnie leki podawane podskórnie	100%	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Odsetek chorych leczonych INF z dawką eskalującą w fazie leczenia podtrzymującego	30%	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Odsetek chorych leczonych TOF z dawką eskalującą w fazie leczenia podtrzymującego	30%		
Odsetek chorych leczonych UST z dawką eskalującą w fazie leczenia podtrzymującego	30%		
Odsetek chorych leczonych WED z dawką eskalującą w fazie leczenia podtrzymującego	30%		
Parametry kosztowe, zł			
Koszt za opakowanie infl ksymabu	287,76	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Koszt za opakowanie tofacytynibu (5 mg)	2 004,70	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Koszt za opakowanie tofacytynibu (10 mg)	6 305,04	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Koszt za opakowanie ustekinumabu (i.v.)	9 313,00	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Koszt za opakowanie ustekinumabu (s.c.)	8 400,00	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Koszt za opakowanie wedolizumabu	3 299,46	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Koszt dożylnego podania leku	486,72	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
Koszt podskórnego podania leku	108,16	Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna

Źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.7

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji



Zródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.5.6 i 2.5.2;

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej, wariant prawdopodobny, zł



Zródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.8.2

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, finansowanie produktu leczniczego Zeposia (ozanimod) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG)” (ICD-10, K51) spowoduje:

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwzględnione w analizie całkowite koszty różniące ponoszone przez płatnika publicznego są tożsame z całkowitymi kosztami różniącymi ponoszonymi z perspektywy wspólnej. Szczegółowe wyniki analizy w uwzględnianym horyzoncie czasowym, wnioskodawca przedstawił w rozdz. 2.8.2.

## 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 49. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących ze Statystyk NFZ, Sprawozdań NFZ oraz [REDACTED]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2023 r. do końca grudnia 2024 roku. „Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że wnioskowana technologia byłaby finansowana w ramach programu lekowego, który w sposób precyzyjny określa standard terapeutyczny oraz ogranicza stosowanie technologii medycznej do wybranych ośrodków kontraktujących program lekowy. W tej sytuacji stabilizacja rynku powinna także nastąpić w okresie 2 lat od wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej. [redacted]”
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Bez uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Oszacowane udziały ozanimodu w scenariuszu nowym wynoszą [redacted] odpowiednio w I oraz w II roku horyzontu czasowego analizy wśród nowych chorych / zmieniających terapię i zostały wyznaczone na podstawie [redacted]. Eksperti ankietowani przez Agencję podawali [redacted] wartości udziału OZA. Prof. dr hab. n. med. Maria Kłopotcka wskazała udział ozanimodu na około 10 % pacjentów leczonych w Programie Lekowym w pierwszym roku, około 15% w drugim roku. Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka wskazała udział ozanimodu 2/10.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Bez uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Bez uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym roczna wielkość dostaw, wyrażona w liczbie opakowań leku Zeposia 7 kapsułek (0,23 mg) wynosi [redacted]. Obecnie lek Zeposia nie jest stosowany w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, terapia OZA w populacji wnioskowanej będzie zastosowana u [redacted].
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Komentarz w Rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Komentarz w Rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, spełniający kryteria włączenia do Projektu programu lekowego B.55 WZJG.

Wnioskowany lek Zeposia miałby zostać włączony do aktualnego programu lekowego B.55 Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG)” (ICD-10, K51), który obejmuje następujące substancje: infliksymab, wedolizumab, tofacytynib, ustekinumab.

Założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie, zatem nie uwzględniono odpłatności świadczeniobiorcy. Kategoria odpłatności (bezpłatnie) w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnione są kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności – art. 14 ustawy o refundacji. Przyjęto, że utworzona zostanie nowa grupa limitowa, co jest zasadne biorąc pod uwagę przepisy art. 15 ustawy o refundacji.

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca określił na podstawie danych pochodzących ze Statystyk NFZ, Sprawozdań NFZ oraz [REDAKTOWANE]. Prognozę liczby dorosłych chorych leczonych w ramach programu lekowego B.55 na lata 2021-2024 wnioskodawca przeprowadził na podstawie danych ze statystyk NFZ w zakresie liczby dorosłych chorych leczonych w ramach programu lekowego B.55 w latach 2017-2020 roku (w 2017 r. 374 osób, w 2018 r. 724 osób, w 2019 r. 1218 osób, w 2020 r. 1629 osób). Prognoza liczby dorosłych chorych leczonych w ramach programu lekowego B.55 w wariantie prawdopodobnym 2021 r. wyniosła [REDAKTOWANE]. Zgodnie z danymi ze strony Statystyki NFZ<sup>13</sup> liczba pacjentów dorosłych w programie lekowym B.55 wynosiła: w 2017 r. 374, w 2018 r. 626, w 2019 r. 916, w 2020 r. 1077, w 2021 r. 1341. Zgodnie z otrzymanymi od Wydziału Świadczeń Agencji danych z bazy SWIAD liczba pacjentów dorosłych w programie lekowym B.55 wynosiła: w 2017 r. 372, w 2018 r. 625, w 2019 r. 915, w 2020 r. 1080, w 2021 r. 1344. Liczebność populacji docelowej wskazana przez Wnioskodawcę w latach 2017-2020 jest [REDAKTOWANE] w porównaniu do liczebności uzyskanych na podstawie danych z Wydziału Świadczeń Agencji.

[REDAKTOWANE]

W opinii ankietowanych przez Agencję ekspertów, oszacowania przyszłych udziałów Zeposia po objęciu refundacją w populacji docelowej wynoszą 10% w I roku i 15% w II roku, [REDAKTOWANE] z oszacowaniami wnioskodawcy odnośnie udziałów leku Zeposia w scenariuszu nowym.

[REDAKTOWANE]

Udziały oszacowane przez wnioskodawcę odnośnie stosowanych substancji refundowanych w populacji dorosłych chorych w PL B.55 w scenariuszu istniejącym [REDAKTOWANE] do odsetków pacjentów aktualnie stosujących technologie medyczne w populacji docelowej wskazanych przez ankietowanych przez Agencję ekspertów. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy udziały substancji refundowanych w populacji dorosłych chorych w PL B.55 w scenariuszu istniejącym odpowiednio w populacji nowych chorych/chorych kontynuujących w I i II roku wynoszą: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W opinii ankietowanej przez Agencję prof. dr hab. n. med. Marii Kłopockiej, aktualnie stosowanymi technologiami medycznymi u pacjentów po niepowodzeniu leczenia standardowego są: infliksymab 30%, wedolizumab 40%, ustekinumab 15%, tofacytynib 15%. W opinii ankietowanej przez Agencję prof. dr hab. n. med. Grażyny Rydzewskiej, aktualnie stosowanymi technologiami medycznymi u pacjentów po niepowodzeniu leczenia standardowego są: cyklosporyna 10%, infliksymab 30%, wedolizumab 30%, ustekinumab 20%, tofacytynib 20%. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy udziały substancji refundowanych w populacji dorosłych chorych w PL B.55 w scenariuszu nowym odpowiednio w populacji nowych chorych/chorych kontynuujących w I roku wynoszą:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W opinii ankietowanej przez Agencję prof. dr hab. n. med. Grażyny Rydzewskiej, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii medycznej substancjami stosowanymi będą: cyklosporyna 10%, infliksymab 30%, wedolizumab 30%, ustekinumab 20%, tofacytynib 10%, natomiast w opinii ankietowanego

<sup>13</sup> Strona Statystyki NFZ: <https://statystyki.nfz.gov.pl> (dostęp 9.11.2022 r.)

przez Agencję prof. dr hab. n. med. Jarosława Regulę substancjami stosowanymi będą: infliksymab 50%, adalimumab i golimumab 57%, wedolizumab, ustekinumab, tofacytynib.

Kategoria odpłatności (bezpłatnie) w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnione są kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności – art. 14 ustawy o refundacji.

Model zawiera szereg parametrów, które mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych.

Zaczerpnięto dane kosztowe z analizy ekonomicznej, w związku z powyższym wszystkie ograniczenia analizy CMA są także ograniczeniami niniejszej analizy. Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono dla 3 wariantów populacji docelowej – w populacji ogółem, a także w podziale na 2 subpopulacje – chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego i chorych po uprzednim leczeniu biologicznym (w wariancie tym nie uwzględniono infliksymabu). Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w populacji ogółem.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, zakładającą zmienność najbardziej istotnych parametrów. Dla parametrów obarczonych niepewnością i mających potencjalnie największy wpływ na wyniki przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*). Dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w BIA wnioskodawcy w rozdz. 2.7.

Wyniki analizy wrażliwości w wariancie prawdopodobnym przedstawiono w poniższej tabeli. Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości w wariantach skrajnych (minimalnym i maksymalnym) przedstawiono w BIA wnioskodawcy w rozdz. 3.

Parametr	Wartość nominalna	Wariant		Wpływ na budżet (tys. zł)			
		Minimalny	Maksymalny	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4
Wzrost	170	160	180	0	0	0	0
Waga	70	60	80	0	0	0	0
Wiek	65	55	75	0	0	0	0
Stwierdzenie choroby	1	0	2	0	0	0	0
Wzrost	170	160	180	0	0	0	0
Waga	70	60	80	0	0	0	0
Wiek	65	55	75	0	0	0	0
Stwierdzenie choroby	1	0	2	0	0	0	0
Wzrost	170	160	180	0	0	0	0
Waga	70	60	80	0	0	0	0
Wiek	65	55	75	0	0	0	0
Stwierdzenie choroby	1	0	2	0	0	0	0

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

Źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 3; \*obliczenia własne Agencji

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

Źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 3; \*obliczenia własne Agencji

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Dodatkowe obliczenia Agencji związane są z odnalezionymi przez analityków Agencji alternatywnymi kosztami dla przyjętych komparatorów w analizie podstawowej wnioskodawcy. Na podstawie uzyskanych przez Agencję danych NFZ z bazy SWIAD, oszacowano średni koszt substancji czynnych za opakowanie infliksymabu, wedolizumabu, tofacytynibu, stosowanych w programie lekowym B.55 oraz ustekinumabu w programie lekowym B.32 (dot. choroby Leśniowskiego-Crohna). Szczegóły opisano w analizie ekonomicznej w rozdz. 5.3.4 niniejszego opracowania.

Zestawienie kosztów substancji czynnych komparatorów z analizy podstawowej wnioskodawcy z alternatywnymi kosztami tych substancji uzyskanymi przez Agencję danych NFZ z bazy SWIAD, przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 52. Zestawienie kosztów stosowania substancji czynnych w programie B.55 (INF, WED, TOF) oraz B.32 (UST) (opracowanie własne Agencji na podstawie danych NFZ z bazy SWIAD), zł**

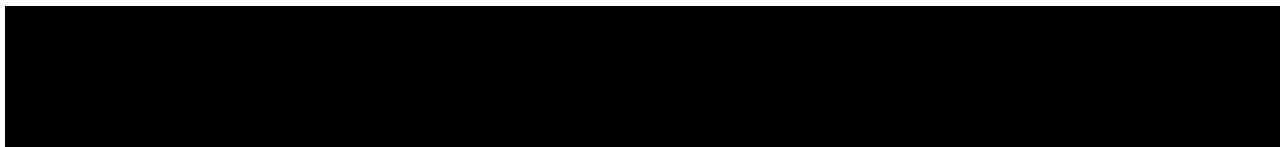
Koszt za opakowanie	Analiza podstawowa	Obliczenia własne Agencji
infl ksymb	287,76	██████
tofacytyn b (5 mg)	2 004,70	██████
tofacytynib (10 mg)	6 305,04	██████
ustekinumab (i.v.)	9 313,00	██████
ustekinumab (s.c.)	8 400,00	██████
wedolizumab	3 299,46	██████

Dodatkowe obliczenia Agencji związane z przyjętymi powyżej alternatywnymi kosztami komparatorów infliksymabu, wedolizumabu, tofacytynibu, ustekinumabu, na podstawie danych NFZ z bazy SWIAD, przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy wariant prawdopodobny i obliczenia własne Agencji na podstawie danych NFZ z bazy SWIAD, zł**

██████	██████		Obliczenia własne Agencji	
	██████	██████	1. rok	2. rok
██████ ██████	██████			
	██████	██████	██████	██████
	██████			
	██████	██████	██████	██████
	██████			
	██████	██████	██████	██████

W wyniku obliczeń własnych Agencji, finansowanie produktu leczniczego Zeposia (ozanimod) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG)” (ICD-10, K51) spowoduje:



## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Zeposia (ozanimod) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) zgodnie z zapisami Projektu programu lekowego WZJG.



W opinii ankietowanych przez Agencję ekspertów, oszacowania własne przyszłych udziałów Zeposia po objęciu refundacją w populacji docelowej wynoszą 10% w I roku i 15% w II roku, z oszacowaniami wnioskodawcy odnośnie udziałów leku Zeposia w scenariuszu nowym.



W Agencji poddawano ocenie również leki będące komparatorami:

- Entyvio (wedolizumab)<sup>14</sup> w leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51) - zgodnie z rekomendacją nr 47/2017 Prezesa AOTMIT „W obliczeniach wykorzystano dane z badania GEMINI LTS oraz okresowe sprawozdania z NFZ na temat liczebności pacjentów objętych programem lekowym (B.55) dla pacjentów z WZJG. Należy jednak zaznaczyć, że populacja pacjentów leczona w ramach programu lekowego B.55 różni się od populacji w ocenianym wskazaniu. Istnieje zatem ryzyko, że populacja docelowa (umiarkowane + ciężkie WZJG) określona na podstawie PL B.55 (ciężkie

<sup>14</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4914-043-2017-zlc>



WZJG) jest niedoszacowana.” Ponadto pokreślono: „Dotychczas nie funkcjonował program lekowy obejmujący umiarkowaną postać WZJG, co uniemożliwia wiarygodne oszacowanie populacji docelowej we wnioskowanym wskazaniu. Konsultanci Wojewódzcy w dziedzinie gastroenterologii ankietowani przez Agencję nie przedstawili przybliżonej liczby chorych z umiarkowanym stopniem nasilenia choroby. Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii szacuje, że po objęciu refundacją WED może być zastosowany u 200 osób rocznie z umiarkowanym WZJG, a ciężka postać choroby dotyczy około połowy leczonych w ramach programu. Ze względu na brak innych danych Agencja zdecydowała się przedstawić oszacowania populacji docelowej na bazie danych epidemiologicznych dla steroidoopornej lub steroidozależnej umiarkowanej do ciężkiej postaci WZJG, z zaznaczeniem, że jest to wariant skrajnie pesymistyczny, reprezentujący maksymalne wydatki płatnika. Jak wskazują wyniki szacowań własnych Agencji przy założeniu o liczebności populacji ze steroidooporną lub steroidozależną umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG na podstawie danych epidemiologicznych, wydatki płatnika publicznego mogą wzrosnąć nawet kilkunastokrotnie względem wariantu podstawowego wnioskodawcy.”

- Stelara (ustekinumab)<sup>15</sup> w leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51) - zgodnie z rekomendacją nr 93/2020 Prezesa AOTMIT „Główne ograniczenie analizy może wynikać z niepewności oszacowania liczebności populacji docelowej, przedstawione przez Wnioskodawcę dane nie pozwalają na precyzyjne oszacowanie wielkości populacji docelowej, tj. populacji pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do leczenia ustekinumabem w ramach programu lekowego.”
- Xeljanz (tofacetynib)<sup>16</sup> w leczeniu pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51) - zgodnie z rekomendacją nr 63/2019 Prezesa AOTMIT analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem następujących bezpośrednich kosztów medycznych różnicujących oceniane technologie medyczne: koszt wnioskowanego leku; koszt technologii opcjonalnych; koszt podania leków oraz koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem leczenia w ramach programu lekowego. „Niepewność dot. liczebności populacji docelowej dla ocenianej technologii. Z jednej strony populacja może być niedoszacowana. W analizie wpływu na budżet wnioskodawca założył, że wprowadzenie do programu lekowego nowej substancji czynnej nie będzie wpływało na ogólną liczbę chorych leczonych w programie. Brak uwzględnienia rozszerzenia populacji po wprowadzeniu dodatkowej opcji terapeutycznej wydaje się niezasadne ze względu na możliwość zastosowania kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu terapii infliksymabem i wedolizumabem. Również droga podania tofacetynibu (podanie doustne) może prowadzić do podjęcia leczenia przez osoby, u których droga dożylna (infliksymab i wedolizumab) jest nieakceptowalna. Podstawą do wyznaczenia udziału pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi w scenariuszu istniejącym i nowym były wyniki uzyskane na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych. Wyniki uzyskane na podstawie opinii ekspertów cechuje jednak niepewność.”

#### **Ograniczenia analizy wskazane przez Agencję:**

- Ograniczenia analizy ekonomicznej dotyczące kosztów stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet. Dane kosztowe zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, w związku z powyższym wszystkie ograniczenia analizy CMA są także ograniczeniami niniejszej analizy. Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono dla 3 wariantów populacji docelowej – w populacji ogółem, a także w podziale na 2 subpopulacje – chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego i chorych po uprzednim leczeniu biologicznym (w wariantcie tym nie uwzględniono infliksymabu). Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w populacji ogółem.

<sup>15</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7013-236-2020-zlc>

<sup>16</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6045-93-2019-zlc>

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę [REDAKTOWANE] (z budżetu na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych), w związku z czym, wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

Według oszacowań wnioskodawcy [REDAKTOWANE] Wnioskodawca w piśmie dotyczącym uzupełnienia wymagań minimalnych, podtrzymał stanowisko, że analiza racjonalizacyjna nie jest wymagana. Tymczasem na podstawie art. 25 ust. 14 Ustawy o refundacji leków, analizę racjonalizacyjną, powinna być przedkładana w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [REDAKTOWANE] kosztów refundacji. Analiza racjonalizacyjna powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej [REDAKTOWANE] wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 54. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
Monitorowanie leczenia	Zapisy dotyczące monitorowania bradykardii (Rozdział 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania w ChPL oraz Aneks IID Warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego)	W ramach monitorowania leczenia nie uwzględniono konieczności monitorowania elektrokardiogramem – w trakcie indukcji oraz, w przypadku obecności czynników ryzyka, w trakcie terapii podtrzymujących.

Uwagi ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję

Tabela 55. Uwagi ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję

Część programu	Uwagi
<b>Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła – Konsultant Krajowy w dz. gastroenterologii</b>	
<b>Monitorowanie leczenia</b>	2.6 Optymalizacja leczenia W celu optymalizacji leczenia oraz oceny ryzyka wtórnej utraty skuteczności leczenia infliksymabem, wedolizumabem, tofacytynibem lub ustekinumabem lub ozanimodem, można wykonać oznaczenie poziomu leku przed kolejną dawką oraz stężenia przeciwciał przeciwko lekowi, jednak nie częściej niż dwa razy w roku. <i>“W powyższym akapicie powinny się znaleźć wyłącznie leki biologiczne. Obecnie nie prowadzi się monitorowania stężenia leków drobnocząsteczkowych i nie ma dowodów na to, że indukują one produkcję przeciwciał”</i>
<b>Prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska - Wiceprezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii</b>	
<b>Kryteria kwalifikacji</b>	<i>“Nie mam uwag, jest to dołączenie do obecnego programu, do którego oczywiście mam wiele uwag, przede wszystkim konieczność stosowania cyklosporyny jako pierwszego wyboru, ale tego nie udaje się zmienić od lat”</i>

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Zeposia we wskazaniu zgodnym z zapisami przedmiotowego programu lekowego, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia – <https://awttc.nhs.wales>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie>
- Kanada – <http://www.cadth.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de>
- Australia – <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 07.10.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: zeposia i ozanimod. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (PBAC 2022, NICE 2022 i SMC 2022) i 1 rekomendację negatywną (HAS 2022). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na przewagę ozanimodu wobec placebo wykazaną w badaniu True North oraz wyniki porównań pośrednich ozanimodu i innych leków świadczących o ich porównywalnej skuteczności. W rekomendacji negatywnej zwraca się głównie uwagę na nieustalone pozycjonowanie ozanimodu w strategii leczenia WZJG wynikające z braku danych klinicznych oceniających wartość terapeutyczną ozanimodu w porównaniu do innych leków oraz niewielki efekt terapeutyczny w porównaniu z placebo. We wszystkich pozytywnych rekomendacjach wskazano warunek zastosowania ozanimodu po terapii konwencjonalnej i/lub lekach biologicznych. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 56. Rekomendacje refundacyjne dla produktu Zeposia.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2022	Leczenie umiarkowanego do ciężkiego czynnego WZJG u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie konwencjonalne lub lek biologiczny	<p><b>Rekomendacja negatywna</b></p> <p>Niezatwierdzony do refundacji w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego aktywnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na konwencjonalną terapię lub lek biologiczny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Komisja uważa, że miejsce ozanimodu (ZEPOSIA) w strategii leczenia nie zostało ustalone. W umiarkowanym do ciężkiego aktywnym WZJG u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na konwencjonalne terapie, biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- brak danych klinicznych oceniających wartość terapeutyczną ozanimodu (ZEPOSIA) w porównaniu z lekami anti-TNF<math>\alpha</math> (infliksymab, adalimumab i golimumab) oraz wedolizumabem (ENTYVIO), ustekinumabem (STELARA) i tofacytyn bema (XELJANZ) oraz,</li> <li>- niewie ki efekt terapeutyczny określony w porównaniu z placebo u pacjentów z ogólnie umiarkowaną postacią WZJG oraz profil bezpieczeństwa ozanimodu.</li> </ul>
SMC 2022	Do leczenia dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim WZJG, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na konwencjonalną terapię lub lek biologiczny.	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>We wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na terapię konwencjonalną lub lek biologiczny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu fazy III u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim aktywnym WZJG, remisję kliniczną osiągnęło znacznie więcej pacjentów, którzy otrzymywali ozanimod w porównaniu z placebo po leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym. Rekomendacja ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego planu dostępu pacjenta (PAS) w NHS Scotland, zapewniającego wyniki ekonomiczne, na których oparto decyzję, lub ceny PAS/cennika, która jest równoważna lub niższa.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022	<p>Leczenie umiarkowanie do ciężko aktywnego WZJG u dorosłych, tylko jeśli:</p> <p>1. konwencjonalne leczenie nie jest tolerowane lub nie działa wystarczająco dobrze i infl ksymbab nie jest odpowiedni, lub</p> <p>2. leczenie biologiczne nie może być tolerowane lub nie działa wystarczająco dobrze</p>	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Ozanimod jest zalecany jako opcja w leczeniu umiarkowanie do ciężko aktywnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych, ty ko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- konwencjonalne leczenie nie jest tolerowane lub nie działa wystarczająco dobrze i infliksymab nie jest odpowiedni, lub</li> <li>- leczenie biologiczne nie może być tolerowane lub nie działa wystarczająco dobrze, oraz</li> <li>- firma zapewnia je zgodnie z umową handlową.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Standardowymi metodami leczenia umiarkowanie lub ciężko aktywnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego po leczeniu konwencjonalnym są leczenie biologiczne (adalimumab, golimumab, infliksymab, ustekinumab lub wedolizumab) lub tofacytynib.</p> <p>Dowody z badań klinicznych wskazują, że ozanimod jest skuteczniejszy niż placebo w leczeniu umiarkowanie lub ciężko aktywnego WZJG. Nie ma bezpośrednich dowodów porównujących ozanimod ze standardowymi metodami leczenia, które są oferowane po leczeniu konwencjonalnym, ale porównania pośrednie sugerują, że prawdopodobnie jest on równie skuteczny jak niektóre z nich.</p> <p>Gdy konwencjonalne leczenie nie jest tolerowane lub nie działa wystarczająco dobrze, infliksymab jest bardziej opłacalny niż ozanimod. Jednak najbardziej prawdopodobne szacunki efektywności kosztowej dla ozanimodu w porównaniu z większością innych metod leczenia mieszczą się w zakresie, który NICE zwykle uznaje za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS. Tak więc ozanimod jest zalecany, ale ty ko wtedy, gdy konwencjonalne leczenie nie jest tolerowane lub nie działa wystarczająco dobrze i tylko wtedy, gdy infl ksymbab nie jest odpowiedni. Ozanimod jest również zalecany, jeśli leczenie biologiczne nie może być tolerowane lub nie działa wystarczająco dobrze.</p>
PBAC 2022	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim WZJG, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na wcześniejsze terapie (5-aminosalicylany oraz tiopuryny lub sterydy).</p>	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>PBAC zarekomendował wpisanie do wykazu ogólnego leku ozanimod (OZA) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>PBAC uznał, że twierdzenie o nie gorszej skuteczności i bezpieczeństwie w porównaniu do infliksymabu (INF) jest prawdopodobnie uzasadnione. PBAC uznał dodatkowo wedolizumab (WED), golimumab (GOL), tofacytynib (TOF) i adalimumab (ADA), za terapie alternatywne. Rekomendacja PBAC wynikała z oceny, że koszt OZA nie powinien być większy niż koszt INF lub pozostałych terapii alternatywnych.</p> <p>PBAC uznał, że choć potrzeba kliniczna kolejnej terapii o podobnej skuteczności i bezpieczeństwie do istniejących terapii jest umiarkowana, to dodatkowa opcja terapii doustnej o nowym mechanizmie działania jako pierwszy inhibitor fosforanu sfingozyny-1 (S1P) w tym wskazaniu, może być przydatna dla niektórych pacjentów.</p> <p>PBAC uznał, że wybór głównego komparatora, jakim jest INF, jest właściwy, jednakże uznał, że OZA może zastąpić wszystkie DMARD-y wymienione dla WZJG, w tym WED, GOL, TOF i ADA, a zatem wszystkie DMARD-y wymienione dla WZJG są odpowiednimi terapiami alternatywnymi.</p> <p>PBAC uznał, że istnieje wiele wątpliwości związanych z przedstawionymi dowodami klinicznymi, które wpłynęły na wiarygodność porównań pośrednich wykorzystanych do poparcia twierdzeń o „non-inferiority”. Komitet zauważył, że główne badanie OZA, na którym opiera się wniosek, True North, miało inną konstrukcję niż badania z infliksymabem, na podstawie których sformułowano twierdzenie kliniczne, przy czym tylko osoby, które uzyskały odpowiedź w początkowej fazie True North, przeszły do fazy podtrzymującej, podczas gdy wszyscy pacjenci w większości badań z INF przeszli do fazy podtrzymującej. Ponadto, PBAC zauważył również, że skuteczność w fazie podtrzymującej True North została określona jako odsetek respondentów, którzy weszli w fazę podtrzymującą. Ponadto, PBAC zauważył, że istnieją różnice w populacjach rekrutowanych do True North i włączonych badań INF, przy czym populacja ITT True North wydaje się mieć mniej ciężką i krócej wstępnie leczoną chorobę.</p> <p>PBAC przyznał, że wyniki porównań pośrednich opartych na populacjach ITT badań OZA i INF powinny być interpretowane z ostrożnością ze względu na różnice w projektach badań i rekrutowanych populacjach. PBAC zauważył, że dodatkowe analizy podgrup przedstawione w odpowiedzi Pre-PBAC, porównujące podgrupy pacjentów z badania True North z "brakiem umiarkowanej choroby" i "wcześniejszym stosowaniem/nietolerancją immunomodulatorów" z połączonymi populacjami INF ITT, nie wykazały statystycznie istotnych różnic w wynikach dla żadnej z tych analiz podgrup dla klinicznej remisji lub odpowiedzi w fazie indukcji lub podtrzymania. Chociaż PBAC zauważył, że te analizy podgrup nie zostały ocenione i tylko częściowo zbadały niektóre z problemów z analizami ITT, zauważył również, że te podgrupy zostały wstępnie określone w projekcie True North i uznał, że analizy te były informatywne dla oceny hipotezy o nie gorszej skuteczności porównawczej OZA i INF. Ogólnie, biorąc pod uwagę całość dostępnych dowodów, PBAC uznał, że twierdzenie o nie gorszej skuteczności porównawczej w stosunku do głównego komparatora, INF, zostało odpowiednio poparte.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>PBAC uznał, że porównania pośrednie w stosunku do komparatorów drugorzędowych (WED, GOL, TOF i ADA) nie były informatywne dla rozważenia skuteczności porównawczej OZA do innych DMARDs. PBAC przypomniał, że już wcześniej zaakceptował, że w przypadku niektórych pacjentów TOF zapewnia znaczącą poprawę skuteczności w fazie indukcji w porównaniu z ADA. PBAC uznał jednak, że nie ma wystarczających dowodów na poparcie tego, że OZA zapewnia u niektórych pacjentów istotną poprawę skuteczności i/lub zmniejszenie toksyczności w stosunku do którejkolwiek z alternatywnych terapii, w tym ADA.</p> <p>PBAC zauważył, że wniosek opisuje OZA jako lek o nie gorszym bezpieczeństwie porównawczym, z tendencją do wyższego bezpieczeństwa i podkreślił pojawiające się po wprowadzeniu leku do obrotu obawy dotyczące bezpieczeństwa TOF w praktyce; jednakże PBAC zgodził się z ESC i zauważył, że chociaż OZA ma inny profil bezpieczeństwa niż inne DMARDs stosowane w WZJG, zauważył również, że wskaźniki obserwowanych poważnych zdarzeń niepożądanych wydają się być podobne. PBAC uznał, że w oparciu o przedstawione dowody, ogólne twierdzenie o nie gorszym bezpieczeństwie porównawczym w stosunku do alternatywnych DMARDs można uznać za uzasadnione.</p> <p>PBAC uznał, biorąc pod uwagę słuszność twierdzenia o nie gorszej skuteczności porównawczej i bezpieczeństwie INF w WZJG, że analiza minimalizacji kosztów w perspektywie dwóch lat, zgodna z poprzednimi podejściami dla DMARDs, była najwłaściwszym podejściem do określenia zminimalizowanej kosztowo efektywnej ceny. PBAC uznał, że na podobnej podstawie w okresie dwóch lat, koszt OZA nie powinien być większy niż którejkolwiek z alternatywnych terapii, WED, GOL, TOF lub ADA.</p> <p>PBAC zauważył, że refundacja OZA prawdopodobnie będzie neutralna kosztowo lub przyniesie umiarkowaną oszczędność kosztów dla PBS, ponieważ może również zastąpić bardziej kosztowne DMARDs.</p>

Skróty: ESC - The Economics Sub Committee, HAS - Haute Autorité de Santé, NICE - National Institute for Health and Care Excellence, PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, SMC - Scottish Medicines Consortium

Agencja irlandzka NCPE (ang. *National Centre for Pharmacoeconomics*) na podstawie szybkiego przeglądu (ang. *Rapid Review*) zaleciła przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oceny efektywności klinicznej i kosztowej ozanimodu w porównaniu z obecnym standardem opieki, na podstawie proponowanej ceny w stosunku do obecnie dostępnych terapii<sup>17</sup>.

Agencja walijska AWTCC (ang. *All Wales Therapeutics and Toxicology Centre*) odstąpiła od oceny w związku z przeprowadzeniem oceny przez NICE<sup>18</sup>.

Agencja kanadyjska CADTH (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) zamieściła na stronie projekt pozytywnej rekomendacji<sup>19</sup> ozanimodu w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką aktywną WZJG, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na terapię konwencjonalną lub lek biologiczny tylko wtedy, gdy spełnione są warunki wymienione w tabeli 1 przedmiotowej rekomendacji.

<sup>17</sup> <https://www.ncpe.ie/drugs/ozanimod-zeposia-for-ulcerative-colitis-hta-id-22002/> [dostęp 07.10.2022]

<sup>18</sup> <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ozanimod-zeposia1/> [dostęp 07.10.2022]

<sup>19</sup> [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0714%20Zeposia%20UC%20-%20Draft%20Recommendation%20Post-  
Reconsideration%20\(With%20Redactions\)\\_for%20Posting%20Oct.%202022.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0714%20Zeposia%20UC%20-%20Draft%20Recommendation%20Post-Reconsideration%20(With%20Redactions)_for%20Posting%20Oct.%202022.pdf) [dostęp: 07.11.2022]



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 19.09.2022 r., znak PLR.4500.978.2022.18.PTO, PLR.4500.979.2022.17.PTO (data wpływu do AOTMiT 19.09.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U.2022.0.463 t.j.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Zeposia, ozanimodum, kapsułki twarde, 0,23 mg + 0,46 mg, 7, kaps., kod GTIN: 07640133688220,
- Zeposia, ozanimodum, kapsułki twarde, 0,92 mg, 28, kaps., kod GTIN: 07640133688237

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 18.10.2022 r., znak OT.4231.49.2022.TG.10. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 09.11.2022 r.

### Problem zdrowotny

ICD-10 K51

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG, colitis ulcerosa) jest rozlanym nieswoistym zapaleniem błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w cięższych przypadkach do powstania owrzodzeń. Należy do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit o niewyjaśnionej etiologii.

Klasyfikacja kliniczna ciężkości rzutów choroby (wg Truelove'a i Wittsa):

- 1) lekkie – <4 wypróżnienia z domieszką krwi na dobę, temperatura ciała <37,5°C, częstotliwość rytmu serca <90/min, stężenie hemoglobiny >11,5 g/dl, OB <20 mm po 1 h, CRP w normie;
- 2) umiarkowane – ≥4 wypróżnienia z krwią na dobę, jeśli temperatura ≤37,8°C, częstotliwość rytmu serca ≤90/min, stężenie hemoglobiny ≥10,5 g/dl, OB ≤30 mm po 1 h, CRP ≤30 mg/l (cechy pośrednie między rzutami lekkim i ciężkim);
- 3) ciężkie – ≥6 wypróżnień z domieszką krwi na dobę oraz ≥1 z następujących: gorączka >37,8°C, częstotliwość rytmu serca >90/min, stężenie hemoglobiny <10,5 g/dl, OB >30 mm po 1 h, CRP >30 mg/l (występuje u chorych z zajęciem większego odcinka jelita grubego, zwykle całej lewej połowy lub całej okrężnicy)

Według autorów publikacji Zagórowicz 2022, liczebność pacjentów z WZJG w 2020 roku wyniosła 73 235. Chorobowość wyniosła 191,4 (EASR<sup>20</sup> 187,85) na 100 000. Chorobowość była większa u mężczyzn (201,4; EASR 202,7) niż u kobiet (182,0; EASR 175,5). Zapadalność wyniosła 12,5 (EASR 12,3). Na przestrzeni lat 2012-2018 chorobowość rosła, mimo że w przypadku zachorowalności odnotowano tendencje spadkową. Trendy czasowe wskazują na znaczny wzrost obciążenia chorobą w latach 2009-2020.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego to poważna choroba o trudnym do przewidzenia przebiegu. Rokowanie co do wyleczenia metodami zachowawczymi jest niepomyślne. Ogólna śmiertelność uległa jednak znacznemu obniżeniu. Rokowanie co do długości życia jest dobre.

Rokowanie w przypadku raka jelita grubego rozwijającego się na podłożu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest gorsze niż w przypadku raka sporadycznego.

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2022, poz.111), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach programu lekowego B.55 Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51): infliksymab, ustekinumab, tofacytynib i wedolizumab.

<sup>20</sup> EASR (ang. *European age-standardized rate*) – europejski współczynnik standaryzowany względem wieku



Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni również wskazywali wymienione substancje jako technologie opcjonalne. W wytycznych klinicznych zamieszczonych w niniejszej AWA oprócz wskazanych wyżej leków, zalecany jest także adalimumab i golimumab, ale nie są one refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

#### Porównanie bezpośrednie

W AKL wnioskodawcy przedstawiono szczegółowo wyniki porównania ozanimodu względem placebo z badania *True North*. Ze względu na to że placebo nie stanowi właściwego komparatora w ramach przedmiotowego wniosku, w ramach niniejszej AWA odstąpiono od prezentacji wyników OZA vs PLC, wyniki te znajdują się w AKL wnioskodawcy.

#### Badanie fazy przedłużonej

W otwartej przedłużonej fazie badania *True North OLE* pacjenci stosowali wyłącznie OZA. Wyniki przedstawiające dane dotyczące remisji klinicznej, odpowiedzi klinicznej, poprawy endoskopowej oraz remisji klinicznej bez konieczności stosowania kortykosteroidów w czasie 46 tyg., 94 tyg. oraz 142. tyg. obserwacji w interpretacji wnioskodawcy wskazują na utrzymywanie się (analiza metodą oceny obserwowanych przypadków, OC) lub niewielki spadek osiągniętego efektu terapeutycznego (analiza metodą NRI – metoda imputacji braku odpowiedzi).

#### Analiza bezpieczeństwa

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

#### Informacje na podstawie ChPL Zeposia

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (>5%) w kontrolowanych okresach badań klinicznych stwardnienia rozsianego i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych są: zapalenie nosogardzieli, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i zwiększenie stężenia gamma-glutamylotransferazy (GGT).

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA). Wybór techniki analitycznej uzasadniono wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej, w której porównano OZA vs refundowane komparatory.

W związku z wynikami AKL, w której nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego porównującego OZA z refundowanym komparatorem, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3. Ustawy o refundacji.**

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami analizy podstawowej wnioskodawcy w wariantach [redacted] [redacted] inkrementalny koszt stosowania OZA względem aktualnie refundowanych technologii wynosi dla poszczególnych populacji i porównań:

- populacja ogółem:
  - OZA vs INF [redacted] zł;
  - OZA vs WED [redacted] zł;
  - OZA vs TOF [redacted] zł;
  - OZA vs UST [redacted] zł;
- populacja bez uprzedniego leczenia biologicznego:
  - OZA vs INF [redacted] zł;
  - OZA vs WED [redacted] zł;
  - OZA vs TOF [redacted] zł;
  - OZA vs UST [redacted] zł;
- populacja po uprzednim leczeniu biologicznym:
  - OZA vs WED [redacted] zł;
  - OZA vs TOF [redacted] zł;
  - OZA vs UST [redacted] zł.

Po zaktualizowaniu danych kosztowych stwierdzono znaczącą redukcję rzeczywistego kosztu stosowania tofacytynibu i ustekinumabu, w mniejszym stopniu wedolizumabu – w przypadku tej ostatniej substancji należy wskazać na dodatkową niepewność związaną z refundacją leku w postaci podskórnej, która sumarycznie może być tańsza względem uwzględnionej w analizie technologii dożylniej, wpływając dodatkowo na przyszłą efektywność kosztową ocenianej substancji. Aktualizacja danych kosztowych, [redacted] [redacted], wpływa na wzrost niepewności dot. użyteczności kosztowej ocenianej technologii [redacted] [redacted].

Zgodnie z danymi kosztowymi przedstawionymi przez wnioskodawcę, progowa urzędowa cena zbytu (UCZ), przy której różnica kosztu stosowania OZA względem komparatorów wynosi zero, wynosi:

- w populacji ogółem: [redacted] zł za opak. 7 kaps. oraz [redacted] zł za opak. 28 kaps.
- w populacji uprzednio nieleczonej terapią biologiczną: [redacted] zł za opak. 7 kaps. oraz [redacted] zł za opak. 28 kaps.
- w populacji po uprzednim leczeniu biologicznym: [redacted] zł za opak. 7 kaps. oraz [redacted] zł za opak. 28 kaps.

Na przedstawione wyniki w znacznym stopniu wpływają założenia dotyczące [redacted] [redacted] [redacted].

Zastosowanie obliczeń własnych nie wpłynęło na zmianę wnioskowania z przeprowadzonej analizy – szczegóły przedstawiono w rozdziale 5.4. niniejszego opracowania.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Zeposia (ozanimod) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) zgodnie z zapisami Projektu programu lekowego WZJG.

Ograniczenia analizy ekonomicznej dotyczące kosztów stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet. Dane kosztowe zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, w związku z powyższym wszystkie ograniczenia analizy CMA są także ograniczeniami niniejszej analizy. Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono dla 3 wariantów populacji docelowej – w populacji ogółem, a także w podziale na 2 subpopulacje – chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego i chorych po uprzednim leczeniu biologicznym (w wariancie tym nie uwzględniono infliksymabu). Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w populacji ogółem.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

W zapisach dotyczących monitorowania leczenia nie uwzględniono konieczności monitorowania elektrokardiogramem – w trakcie indukcji oraz, w przypadku obecności czynników ryzyka, w trakcie terapii podtrzymujących. Takie zalecenie znajduje się w rozdziale 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania w ChPL oraz Aneksie IID Warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego i dotyczą monitorowania bradykardii.

Prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła, Konsultant Krajowy w dz. gastroenterologii zawarł uwagę dotyczącą optymalizacji leczenia: “W powyższym akapicie powinny się znaleźć wyłącznie leki biologiczne. Obecnie nie prowadzi się monitorowania stężenia leków drobnocząsteczkowych i nie ma dowodów na to, że indukują one produkcję przeciwciał”.

Prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska, Wiceprezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii odniosła się do konieczności stosowania cyklosporyny jako leku pierwszego wyboru, jako zapisu wymagającego zmiany.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (PBAC 2022, NICE 2022 i SMC 2022) i 1 rekomendację negatywną (HAS 2022). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na przewagę ozanimodu wobec placebo wykazaną w badaniu True North oraz wyniki porównań pośrednich ozanimodu i innych leków świadczących o ich porównywalnej skuteczności. W rekomendacji negatywnej zwraca się głównie uwagę na nieustalone pozycjonowanie ozanimodu w strategii leczenia WZJG wynikające z braku danych klinicznych oceniających wartość terapeutyczną ozanimodu w porównaniu do innych leków oraz niewielki efekt terapeutyczny w porównaniu z placebo. We wszystkich pozytywnych rekomendacjach wskazano warunek zastosowania ozanimodu po terapii konwencjonalnej i/lub lekach biologicznych.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>Uwagi do całości analiz</b>		
<p><u>Uwaga I:</u> Informacje zawarte nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W AKL odnaleziono badania opublikowane po dacie zakończenia wyszukiwania, przed datą złożenia wniosku, w przeglądzie systematycznym, spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy</p>	TAK	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> <i>Analizę problemu decyzyjnego / analizę kliniczną uzupełniono o następujące, wskazane przez Agencję publikacje:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Danese S, Colombel JF, Ponich T, et al. DOP44 Long-term use of ozanimod in patients with moderately to severely active Ulcerative Colitis. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i>, Volume 16, Issue Supplement_1, January 2022, Pages i093–i094, <a href="https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jiab232.0832">https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jiab232.0832</a></li> <li>• Ben-Horin S, Novack L, Mao R, et al. Efficacy of Biologic Drugs in Short-Duration Versus Long-Duration Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and an Individual-Patient Data Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Gastroenterology</i> Feb 2022;162(2):482-494</li> <li>• Burr NE, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis. <i>Gut</i>. ISSN 0017-5749. <a href="https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326390">https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326390</a></li> <li>• Floden L, Pham TP, Kumar J, et al. Evaluation of work productivity and activity impairment in moderate-to-severe ulcerative colitis participants treated with ozanimod in the phase 3 True North study. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2022; 16 (Supplement 1): i441-i442 <a href="https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jiab232.595">https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jiab232.595</a></li> <li>• Li Y, Yao C, Xiong Q, et al. Network meta-analysis on efficacy and safety of different Janus kinase inhibitors for ulcerative colitis. <i>Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics</i> 2022;47(7):851-859. DOI: <a href="https://doi.org/10.1111/jcpt.13622">https://doi.org/10.1111/jcpt.13622</a></li> <li>• rekomendacja refundacyjna agencji PBAC opublikowana na stronie <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/ozanimod-psd-march-2022.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/ozanimod-psd-march-2022.pdf</a></li> </ul> <p><i>Pozostałe źródła wskazane przez Agencję nie zostały uwzględnione. Poniżej powody wykluczenia publikacji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Siegmund B, Axelrad J, Pondel M, et al. Rapidity of ozanimod-induced symptomatic response and remission in patients with moderately to severely active Ulcerative Colitis: Results from the induction period of True North. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i>, Volume 16, Issue Supplement_1, January 2022, Pages i093, <a href="https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jiab232.082">https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jiab232.082</a></li> </ul> <p><i>Powód wykluczenia: jest to abstrakt do badania True North, nie spełniający kryteriów włączenia do analizy – opublikowano w nim wyniki dla tych samych punktów końcowych, które zostały już uwzględnione i opisane na podstawie dokumentu EMA 2021. Dodatkowo, zgodnie z zasadami ekstrakcji, uwzględniano wyniki tylko dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji dla danego punktu końcowego – dane cząstkowe dla pośrednich okresów obserwacji nie zostały uwzględnione, czyli np. dane dla 5. tyg. leczenia przedstawionych w tym abstrakcie nie powinny być uwzględniane – włączenie tej publikacji byłoby więc niezasadne.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lasa JS, Olivera PA, Danese S, et al. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. <i>The Lancet Gastroenterology and Hepatology</i> February 01, 2022;7(2):161-170; Published: November 29, 2021 <a href="https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00377-0">https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00377-0</a></li> </ul> <p><i>Powód wykluczenia: jest to przegląd systematyczny, który znajduje się już w AKL i został odpowiednio scharakteryzowany oraz oceniony [Lasa J.S., Olivera P.A., Danese S. i in., Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-</i></p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		<p><i>severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis, Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021, 29:S2468-1253(21)00377-0, str. 343].</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Danese S, Costa Sa AC, Marano C, et al. Effects of ustekinumab induction and maintenance therapy on disease clearance in the UNIFI phase 3 study in ulcerative colitis. <i>United European gastroenterology journal</i> 2021; 9 (SUPPL 8): 511; First published: 02 October 2021 <a href="https://doi.org/10.1002/ueg2.12144">https://doi.org/10.1002/ueg2.12144</a></li> </ul> <p>Powód wykluczenia: jest to abstrakt do badania UNIFI, nie spełniający kryteriów włączenia do porównania pośredniego - w publikacji analizowano punkt końcowy dotyczący oczyszczenia choroby (ang. disease clearance), nie podlegający analizie w niniejszym raporcie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Panaccione R, Collins EB, Melmed GY, et al. Efficacy and safety of advanced induction and maintenance therapies in patients with moderately to severely active Ulcerative Colitis: An indirect treatment comparison using Bayesian network meta-analysis. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> 2022;16(Supplement 1): i037-i041 <a href="https://doi.org/10.1093/ecco-icc/ijab232.033">https://doi.org/10.1093/ecco-icc/ijab232.033</a></li> </ul> <p>Powód wykluczenia: do analizy włączano tylko opracowania wtórne opublikowane w postaci pełnotekstowej.</p> <p><u>Komentarz Agencji</u> Włączono publikacje do analizy, lub podano stosowny powód ich wykluczenia.</p>
<b>Analiza kliniczna (AKL)</b>		
<p>Uwaga I: AKL zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych w zakresie charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach (§ 4. ust.1 pkt 4 lit b).</p> <p>Uzasadnienie: W części AKL dotyczącej przeglądu badań pierwotnych dla porównania bezpośredniego opisanego w rozdziale 3 pod tytułem „Przegląd systematyczny – porównanie bezpośrednie” włączono badanie True North zawierające porównanie bezpośrednie ozanimodu do placebo, mimo tego, iż placebo nie jest właściwym komparatorem oraz jako takie nie zostało wskazane w kryteriach włączenia w ramach tego rozdziału w tabeli 1 na str. 27-28.</p>	TAK	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> <i>Tak jak zostało opisane w AKL, w wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami, w związku z czym, zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, wykonano porównanie pośrednie, w ramach którego przedstawiono porównanie OZA z komparatorami. Placebo formalnie nie spełnia kryterium komparatora, ale badanie True North, stanowiące badanie rejestracyjne, zostało uwzględnione żeby przedstawić pełen zakres informacji dotyczących wnioskowanej interwencji.</i></p> <p><u>Komentarz Agencji</u> W ramach AKL prawidłowo uwzględniono badanie True North, jednak jego włączenie powinno mieć miejsce w ramach przeglądu do porównania pośredniego opisanego w ramach rozdziału 4 AKL wnioskodawcy.</p>
<p>Uwaga II: AKL zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie metodyki badań (§ 4. ust.1 pkt 4 lit d).</p> <p>Uzasadnienie: Kryteria selekcji badań opisane w tabeli 1 na str. 28-29 oraz tabeli 4 na str. 50-52 nie zawierały kryteriów wykluczających badania ze względu na populację łączną (ang. pooled) oraz analiz typu post hoc, na podstawie których to wyłączano publikacje w ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych (np. publikacje Rubin 2021_ab, Millie 2021_ab na str. 305; publikacje Peyrin-Biroulet 2021 na str. 310)</p>	TAK	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> <i>Tak jak opisano w AKL, powodem wykluczenia wspomnianych badań, tj. Rubin 2021_ab, Millie 2021_ab nie była analiza pooled / post-hoc – powodem był fakt, iż w ramach nich analizowano także badanie TOUCHSTONE, które nie zostało włączone do analizy, dlatego też włączenie publikacji zawierającej wyniki tego badania nie byłoby zasadne. Publikacja Peyrin-Biroulet 2021 także została wyłączona z innych powodów, takich jak definicja punktu końcowego uniemożliwiająca przeprowadzenie porównania pośredniego czy przedstawienie wyników obejmujących chorych z WZJG oraz ChLC bez wyodrębnienia WZJG, szczegółowo opisanym w analizie.</i></p>
<p>Uwaga III: Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1).</p> <p>Uzasadnienie: Definicja populacji docelowej przeglądu opisana w tabeli 1 na str. 27 nie jest zgodna z populacją wskazaną w projekcie programu lekowego (PL). Kryteria przeglądu:</p>	TAK	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> <i>Kryteria włączenia do przeglądu są zgodne z populacją opisaną w APD, wyżej wymieniona rozbieżność wynika z błędu edytorskiego, powstałego w związku ze zmianami w opisie programu lekowego w trakcie trwania procesu. Populacja docelowa nie uległa zmianie, w kryteriach PICOS znajduje się zapis o włączaniu chorych z oceną &gt; 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż. albo oceną ≥65 punktów w skali PUCAL u osób w wieku &lt; 18 r.ż., a więc WZJG o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, tym samym nie wpływa to na kryterium wyszukiwania – odpowiednia zmiana w zapisie</i></p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<ul style="list-style-type: none"> <li>wymieniają tylko pacjentów z postacią ciężką WZJG (kryterium PL dotyczy pacjentów z rozpoznaną ciężką lub umiarkowaną postacią WZJG);</li> <li>kryterium oceny punktacji w skali Mayo dotyczy jedynie pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie (w PL dotyczy wszystkich pacjentów);</li> <li>nie uwzględniają pacjentów z utratą odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), którzy uwzględnieni są w ramach PL.</li> </ul> <p>Definicja populacji docelowej przeglądu opisana w tabeli 4 na str. 50 jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana.</p>		<p>została wprowadzona w ramach uzupełnienia analizy po minimalnych wymaganiach.</p> <p><u>Komentarz Agencji</u> Poprawiono kryteria włączenia w dokumencie AKL.</p>
<p>Uwaga IV: Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6).</p> <p>Uzasadnienie: Punkty końcowe przedstawione w rozdziałach: 4.13.1.2, 4.13.1.3 na str. 155 oraz 4.14.11.2 i 4.14.11.3 na str. 182 nie zostały przedstawione w postaci tabelarycznej.</p>	?	<p>Odpowiedź: <i>Wynika to ze sposobu prezentacji danych w publikacji źródłowej, w tym przypadku dokumentu EMA 2021. Dane przedstawiono tam w sposób opisowy, tj. bez podania danych liczbowych, a więc prezentacja tabelaryczna nie była możliwa. Należy zauważyć, że wartością liczbową była tylko p-wartość.</i></p> <p><u>Komentarz Agencji</u> Podano część danych w zapisie tabelarycznym dot. punktu końcowego "zmiana wyn ku kwestionariusza WPAI-UC", natomiast wyniki dla „zmian wyn ku kwestionariusza EQ-5D” przedstawione są jedynie w postaci opisowej.</p>
<b>Analiza ekonomiczna</b>		
<p>Uwaga I: Analiza nie zawiera oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oraz oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której ww. koszt jest równy wartości progowej, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy o refundacji (§ 5 ust. 2 pkt 2-4 oraz § 5 ust. 3)</p> <p>Uzasadnienie: W ramach analizy klinicznej przedstawiono dokument techniczny metaanalizy, [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>Dodatkowo należy zaznaczyć, iż opracowanie techniczne nie zostało opublikowane i zrecenzowane w czasopiśmie naukowym, w związku z czym informacje przedstawione w analizie związane są z dużą niepewnością w ujęciu akademickim (brak recenzji opracowania przez niezależny, wyspecjalizowany organ naukowy). Analiza kosztów użyteczności pozwala na uwzględnienie szerszego profilu niepewności względem analizy minimalizacji kosztów, w tym szacunków dot. efektów zdrowotnych, bezpieczeństwa terapii oraz kosztów ponoszonych w perspektywie dożywczej, w szczególności z zastosowaniem probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA), uwzględniającej przyjęty a priori rozkład zmienności wartości.</p>	NIE	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> <i>W związku z wnioskami z Analizy klinicznej, w Analizie ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów uznając to podejście za konserwatywne.</i></p> <p>[redacted]</p> <p><i>Tym samym, w zgodzie z wytycznymi AOTMiT, które stanowią, iż „w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów” – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.</i></p> <p><i>Dodatkowo w analizie obliczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych schematów, zgodnie z Art. 13 Ustawy o refundacji.</i></p> <p><i>W związku z powyższym przeprowadzona w ramach Analizy ekonomicznej analiza minimalizacji kosztów oraz dodatkowo oszacowanie współczynników CUR jest zasadne i jest podejściem konserwatywnym.</i></p> <p><i>Warto też wskazać, iż w Analizie weryfikacyjnej dla kabazytakselu opublikowanej 04.11.2022 r., w której wykonano analizę kosztów użyteczności, analitycy Agencji wskazali na zasadność porównania wnioskowanej technologii z komparatorami techniką minimalizacji kosztów, wskazując, iż dla większości (jednak nie dla wszystkich) ocenianych punktów końcowych brak różnic pomiędzy terapią z zastosowaniem KAB, a terapiami z zastosowaniem ENZ lub ABI1. Tym samym nawet w przypadku wykazania w analizach pewnych różnic, gdy ogólny wniosek z analiz sugeruje brak znamienych różnic pomiędzy technologiami, uzasadnionym wydaje się być wykonanie analizy minimalizacji kosztów.</i></p> <p><u>Komentarz Agencji</u></p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		<p>Należy wskazać na kilka różnic między AWA dot. kabazytakselu oraz ozanimodu.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dane dotyczące skuteczności kabazytakselu w porównaniu z komparatorami (nie tylko ENZ i ABI) przedstawiono na podstawie kilku opublikowanych, recenzowanych dowodów naukowych w wieloletnim horyzoncie obserwacji.</li> <li>2. Model dla oceny kabazytakselu był istotnie prostszy względem modelu dla OZA, nie zawierał choćby leczenia chirurgicznego, jest to także technologia stosowana alternatywnie względem komparatorów, a nie stosowana w celu redukcji zużycia zasobów stosowanych standardowo.</li> <li>3. Problem zdrowotny charakteryzuje się odmiennym przebiegiem w horyzoncie dożywnym – w AWA dla kabazytakselu wskazano, iż po 15 latach przeżycie całkowite było niższe niż 1,5% - zgodnie z danymi przyjętymi dla celów AWA Zeposia przyjęto, iż wskaźnik dot. umieralności chorych z WZJG są zbliżone do populacji ogólnej a sama choroba przekłada się na obniżenie jakości życia, w związku z czym w ramach oceny należy wykorzystać współczynniki korygujące jego jakość – jedyną techniką uwzględniającą zmienność parametru jest CUA.</li> <li>4. W ramach AWA dla kabazytakselu oceniano skuteczność leku w różnych liniach leczenia, również z oceną leczenia sekwencyjnego – co powoduje zasadność zastosowania techniki minimalizacji kosztów w celu określenia ogólnego kosztu terapii względem technologii alternatywnych. Dyskusyjnym jest stwierdzenie, czy CMA powinna być analizą główną czy dodatkową w porównaniu do CUA. W ramach niniejszej analizy założono brak leczenia sekwencyjnego z zastosowaniem pozostałych komparatorów co wskazuje na zasadność porównania technologii w ujęciu zdrowotnym i ekonomicznym w sposób inkrementalny - parami.</li> </ol>
<p>Uwaga II: Nie przedstawiono kalkulacji urzędowej ceny zbytu w przypadku zajścia okoliczności zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (§ 5 ust. 6 pkt 3). Uzasadnienie: W ramach analizy ekonomicznej przedstawiono wyłącznie oszacowania progowej ceny zbytu netto.</p>	TAK	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> <i>Uwaga została uwzględniona w analizie ekonomicznej.</i></p>
<p>Uwaga III: Nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia (§ 5 ust. 8 oraz ust. 12). Uzasadnienie: W ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. Zgodnie z brzmieniem z §5 ust. 8 Rozporządzenia, analiza musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla modelu przebiegu choroby, zgodnie z ust. 2 pkt 5 (m. in. kalkulacji urzędowej ceny zbytu).</p>	NIE	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> <i>W związku z tym, iż Analiza ekonomiczna została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów odstąpiono od przeprowadzenia przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.</i> <u>Komentarz Agencji</u> Nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia w celu odnalezienia bardziej wiarygodnych informacji względem uwzględnionych w analizie.</p>
<p>Uwaga IV: Nie testowano istotnego parametru modelu (§ 5 ust.9 pkt 1) Uzasadnienie: W ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadzono analizy wrażliwości w zakresie parametru zmiennej skuteczności poszczególnych terapii. Zgodnie z przedstawionymi danymi dla każdej terapii oszacowano przedział wiarygodności wyników, które mogą przyjmować poszczególne terapie. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono warianty oszacowań względnych dla każdego komparatora z zastosowaniem stałych współczynników skuteczności, pomijając</p>	NIE	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> <i>W związku z porównywalną skutecznością analizowanych terapii oraz wykonaną analizą minimalizacji kosztów, w ramach analizy wrażliwości nie testowano wystąpienia zróżnicowanych wyników zdrowotnych.</i> <u>Komentarz Agencji</u> Nie uwzględniono możliwości wystąpienia różnej skuteczności terapii stosowanych w ramach programu lekowego.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
możliwość wystąpienia zróżnicowanych wyników zdrowotnych na poziomie indywidualnych terapii.		
<b>Analiza wpływu na budżet (BIA)</b>		
<p>Uwaga I:</p> <p>BIA nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 8).</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>W BIA w rozdz. 2.7 w tabeli 17 z „danymi wejściowymi” do modelu, tj. wartościami, na podstawie których oszacowano populację docelową oraz wyniki w każdym ze scenariuszy, nie wskazano wartości niektórych parametrów (liczebności populacji docelowej, udziałów w rynku poszczególnych technologii medycznych).</p>	TAK	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p> <p><i>Uwaga została uwzględniona w analizie. Aby zapewnić przejrzystość tabeli z danymi wejściowymi, dla liczebności populacji docelowej oraz udziałów w rynku poszczególnych technologii medycznych wskazano odwołania do konkretnych tabel ze wskazanymi wartościami.</i></p>
<p>Uwaga II:</p> <p>Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet powinna zawierać wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (§ 6. ust. 5).</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Według wnioskodawcy „Zapisy art. 15 ust. 3 pkt 1 zachodzą, ponieważ postać farmaceutyczna leku Zeposia (kapsułki) różni się od postaci farmaceutycznej pozostałych leków stosowanych aktualnie w ramach Programu lekowego WZJG” (rozdział 8.1 BIA Wnioskodawcy). Wymóg należy uznać za niespełniony, jeżeli w analizach zakłada się refundację wnioskowanej technologii w nowej, utworzonej dla niej odrębnej grupie limitowej i w BIA nie wykazano, że droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny, tj. nie podano argumentów na rzecz twierdzenia, że postać farmaceutyczna lub droga podania powoduje dodatkowy efekt kliniczny, w porównaniu z refundowanymi komparatorami.</p>	NIE	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p> <p><i>Na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie Wykazu leków refundowanych (na dzień 1 listopada 2022 r.) lek Zeposia® jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1256.0, Ozanimod. Objęcie refundacją ozanimodu może nastąpić w drodze refundacji w ramach obecnej grupy limitowej 1256.0, ze względu na spełnienie warunku z art. 15 ust. 2 pkt 1 Ustawy o refundacji, posiadanie tej samej nazwy międzynarodowej.</i></p> <p><u>Komentarz Agencji:</u></p> <p>Wnioskodawca założył finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. BIA Wnioskodawcy „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. (...) 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.” (rozdział 8.1 BIA Wnioskodawcy).</p> <p>Zdaniem Agencji w uzasadnieniu utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej przedstawionym w BIA Wnioskodawcy w rozdz. 8.1. nie wykazano, że droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny, tj. nie podano argumentów na rzecz twierdzenia, że postać farmaceutyczna lub droga podania powoduje dodatkowy efekt kliniczny, w porównaniu z refundowanymi komparatorami.</p>
<b>Analiza racjonalizacyjna (AR)</b>		
<p>Uwaga I:</p> <p>Analiza racjonalizacyjna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte i art. 26 pkt 2 lit. j nie zawiera: 1) przedstawienia rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j ustawy, wraz z oszacowaniami dowodzącymi zasadności tych rozwiązań; 2) zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1; 3) wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1; 4) dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1, jak również przeprowadzenie kalkulacji</p>	NIE	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u></p> <p><i>Zgodnie z przedstawioną analizą wpływu na budżet wydatki płatnika publicznego [redacted] – tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa art. 25 ust. 14 Ustawy o refundacji leków. Należy wskazać, iż mimo braku analizy racjonalizacyjnej Minister Zdrowia, w ramach kontroli formalnej, przyjął wyjaśnienia Wnioskodawcy w tym zakresie [redacted] i przekazał wniosek do dalszego procedowania.</i></p> <p><i>Tym samym Wnioskodawca podtrzymuje stanowisko, iż analiza racjonalizacyjna w niniejszym postępowaniu, ze względu na treść art. 25 ust. 14 ustawy o refundacji leków, jak również przyjęcie przez Ministra Zdrowia niniejszego wniosku do dalszego procedowania (po kontroli formalnej) nie jest wymagana.</i></p>



Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>tych oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami (§ 7 ust. 1 pkt 1-4).</p> <p>Uzasadnienie: Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej. Według oszacowań wnioskodawcy, [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted] Na podstawie art. 25 ust. 14 Ustawy o refundacji leków, analizę racjonalizacyjną, przedkładaną w przypadku gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [redacted]</p> <p>[redacted] analiza ta powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej [redacted]</p> <p>[redacted] wynajętemu z analizy wpływu na budżet.</p>		
<b>Wskazanie źródeł danych</b>		
<p>Uwaga I: Analiza nie zawiera informacji umożliwiających jednoznacznie identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1)</p> <p>Uzasadnienie: W ramach bibliografii w AE wskazano na źródło danych: „Dane refundacyjne NFZ NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (data dostępu: 21.02.2022 r.” nie precyzując komunikatu Departamentu Gospodarki Lekami..</p>	TAK	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> <i>W analizie wskazano odpowiedni komunikat Departamentu Gospodarki Lekami. (<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>)</i></p>

Tabela 59. Szczegółowy wykaz dodatkowych uwag skierowanych do wnioskodawcy

Wykaz uwag	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>Dodatkowe prośby</b>		
<p>Prośba 1: Dodatkowo proszę również o: 1) Uwzględnienie w analizie problemu decyzyjnego rekomendacji dotyczących ozanimodu: a) NICE opublikowanej na stronie <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta828">https://www.nice.org.uk/guidance/ta828</a> ; b) SMC opublikowanej na stronie <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7139/ozanimod-zeposia-final-sept-2022-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7139/ozanimod-zeposia-final-sept-2022-for-website.pdf</a> ; c) HAS opublikowanej na stronie <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3352182/fr/zeposia-ozanimod-chlorhydrate-d-rectocolite-hemorragique-rch">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3352182/fr/zeposia-ozanimod-chlorhydrate-d-rectocolite-hemorragique-rch</a></p>	TAK	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> <i>Analizę problemu decyzyjnego uzupełniono o wskazane przez Agencję publikacje.</i></p>

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

**Informacje wstępne:** nie zidentyfikowano niezgodności

Analiza problemu decyzyjnego:

**Analiza kliniczna:**

- Stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji badań na etapie analizy pełnych tekstów publikacji podano jedynie dla wyszukiwania badań dla porównania bezpośredniego (rozdz. 3 AKL wnioskodawcy), nie podano dla aktualizacji przeglądu dla porównania pośredniego (rozdz. 4 AKL wnioskodawcy).
- W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono wyników analiz NMA za pomocą wykresów typu drzewkowego, nie przedstawiono również dla każdej metaanalizy wyniki testu heterogeniczności.

**Analiza ekonomiczna:**

- Nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. (rozdział 4.5 Wytycznych, tabl. 2)
- Nie przedstawiono wyników analizy wrażliwości w postaci graficznej (rozdział 4.11.1 Wytycznych).
- Nie przedstawiono oceny niepewności wyników z zastosowaniem odpowiednich metod statystycznych (rozdział 4.11.2 Wytycznych)
- W ramach dyskusji (rozdział 15) nie przeprowadzono krytycznej oceny wyników, w szczególności odniesienia się do jakości dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników. (rozdział 4.12.2 Wytycznych)
- Nie przedstawiono szczegółowych przyczyn wykluczenia publikacji ocenianych na podstawie pełnego tekstu – brak wskazania referencji (rozdział 3.1.3 Wytycznych, w nawiązaniu do §5 ust. 12 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych)

**Analiza wpływu na budżet:** nie zidentyfikowano niezgodności

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Sands 2019	Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2019;381(13):1201–14.
True North OLE (Danese 2022)	Danese S, et al. DOP44 Long-term use of ozanimod in patients with moderately to severely active Ulcerative Colitis. <i>J Crohns Colitis</i> 2022; 16(Supplement_1): 093–i094,
Burr 2022	Burr NE, et al. Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis. <i>Gut</i> 2022;71:1976–1987
Lasa 2021	Lasa J.S., et al. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis, <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> 2021; 29:S2468-1253(21)00377-0
True North (Sandborn 2021)	Sandborn WJ, et al. Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. <i>N Engl J Med</i> 2021; 385(14):1280-91

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

AGA 2020	Feuerstein JD i wsp. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. <i>Gastroenterology</i> . 2020 Apr;158(5):1450-1461. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.006. Epub 2020 Jan 13.
ECCO 2022	Raine T, i wsp., Panis Y, Doherty G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. <i>J Crohns Colitis</i> . 2022 Jan 28;16(1):2-17. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab178. PMID: 34635919
HAS 2022	Commission de la Transparence. Avis 29 JUIN 2022. Ozanimod ZEPOSIA 0,23 mg + 0,46 mg, gélule ZEPOSIA 0,92 mg, gélule Nouvelle indication. <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19676_ZEPOSIA_PIC_EI_AvisDef_CT19676.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19676_ZEPOSIA_PIC_EI_AvisDef_CT19676.pdf</a> , <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-10/zeposia_290622_summary_ct19676.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-10/zeposia_290622_summary_ct19676.pdf</a> [dostęp: 05.10.2022]
IG-IBD 2022	Macaluso FS i wsp. Use of biologics and small molecule drugs for the management of moderate to severe ulcerative colitis: IG-IBD clinical guidelines based on the GRADE methodology. <i>Dig Liver Dis</i> . 2022 Apr; 54(4):440-451. doi: 10.1016/j.dld.2022.01.127. Epub 2022 Feb 17.
NICE 2015a	Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis. Technology appraisal guidance. Published: 5 June 2015. <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ta342">www.nice.org.uk/guidance/ta342</a> [dostęp: 05.10.2022]
NICE 2015b	Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy. Technology appraisal guidance. Published: 25 February 2015. <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ta329">www.nice.org.uk/guidance/ta329</a> [dostęp: 05.10.2022]
NICE 2018	Tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis. Technology appraisal guidance. Published: 28 November 2018. <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ta547">www.nice.org.uk/guidance/ta547</a> [dostęp: 05.10.2022]
NICE 2019	Ulcerative colitis: management. NICE guideline. Published: 3 May 2019. <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ng130">www.nice.org.uk/guidance/ng130</a> [dostęp: 05.10.2022]
NICE 2022	The National Institute for Health and Care Excellence. Ozanimod for treating moderately to severely active ulcerative colitis. Technology appraisal guidance. Published: 5 October 2022. <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ta828">www.nice.org.uk/guidance/ta828</a> [dostęp: 05.10.2022]
PBAC 2022	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Ozanimod: Capsule 920 micrograms, Pack containing 4 capsules 230 micrograms and 3 capsules 460 micrograms; Zeposia. Public Summary Document – March 2022 PBAC Meeting <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/ozanimod-psd-march-2022.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/ozanimod-psd-march-2022.pdf</a> [dostęp: 07.10.2022]
SMC 2022	Scottish Medicines Consortium. Zeposia (ozanimod). SMC2478. Published 10 October 2022 <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7139/ozanimod-zeposia-final-sept-2022-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7139/ozanimod-zeposia-final-sept-2022-for-website.pdf</a> [dostęp: 10.10.2022]

### Pozostałe publikacje

AWA Entyvio (wedolizumab) OT.4351.10.2017	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Entyvio (wedolizumab) w ramach programu lekowego: „Wedolizumab w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.10.2017, strona: <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4914-043-2017-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4914-043-2017-zlc</a> (dostęp 16.11.2022 r.)
AWA Stelara (ustekinumab) OT.4331.39.2020	Wniosek o objęcie refundacją leku Stelara (ustekinumab) w ramach programu lekowego: Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51) Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.39.2020, strona: <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7013-236-2020-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7013-236-2020-zlc</a> (dostęp 16.11.2022 r.)
AWA Xeljanz (tofacytynib) OT.4331.20.2019	Wniosek o objęcie refundacją leku Xeljanz (tofacytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)”, Analiza weryfikacyjna OT.4331.20.2019 strona <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6045-93-2019-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6045-93-2019-zlc</a> (dostęp 16.11.2022 r.)
Briggs 2001	Briggs AH, O'Brien BJ. The death of cost-minimization analysis? <i>Health Economics</i> . 2001;10(2):179–84.
ChPL Zeposia	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zeposia (21.12.2021) <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> (dostęp: 04.10.2022)

Dane przetargowe	Postępowanie prowadzone w trybie przetargu nieograniczonego na „Dostawy leków do programów lekowych wg opisu i ilości z zadań od nr 1 do 41, - sukcesywnie przez okres 12 m-cy” ZOZ Końskie Nr sprawy: DSUiZP 252/MT/24/2021, <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> (dostęp: 20.10.2022 r.)
Dane refundacyjne NFZ	Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych 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> (dostęp: 20.10.2022 r.)
IPCC 2021	Intergovernmental Panel on Climate Change, Sixth Assessment Report, 2021 <a href="https://www.ipcc.ch/report/ar6/wg1/downloads/report/IPCC_AR6_WGI_TS.pdf">https://www.ipcc.ch/report/ar6/wg1/downloads/report/IPCC_AR6_WGI_TS.pdf</a> (dostęp: 21.10.2022 r.)
Kucha P i wsp. 2022	Kucha P, Zagórowicz E, Walkiewicz D, Perwieniec J, Maluchnik M, Wieszczy P, Reguła J. Biologic treatment of inflammatory bowel disease in Poland, 2012-2020: nationwide data. <i>Pol Arch Intern Med.</i> 2022 Aug 22;132(7-8):16287. doi: 10.20452/pamw.16287. Epub 2022 Jul 4. PMID: 35785917
Luyten 2017	Luyten J, Henderson C. Cost-effectiveness analysis. <i>Mental Health Economics.</i> 2017;:71–87. doi: <a href="https://doi.org/10.1007/978-3-319-55266-8_5">10.1007/978-3-319-55266-8_5</a>
PenTAG 2022	Brand A, Crathorne L, Muthukumar M, O'Toole B, Kiff F, Shaw N. Ozanimod for treating moderately to severely active ulcerative colitis [ID3841] A Single Technology Appraisal, University of Exeter 2022. <a href="https://fundingawards.nihr.ac.uk/award/NIHR135443">https://fundingawards.nihr.ac.uk/award/NIHR135443</a> (dostęp: 31.10.2022 r.)
Rai 2018	Rai M, Goyal R. Pharmacoeconomics in Healthcare. <i>Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research.</i> 2018;:465–72.
Sprawozdania NFZ	Uchwała nr 26/2021/iV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2021 r. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-262021iv.6575.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-262021iv.6575.html</a> (dostęp: 20.10.2022 r.)
Taleb 2007	Taleb NN. <i>The Black Swan: The impact of the highly improbable.</i> New York: Random House; 2007.
USGCRP 2017	U.S. Global Change Research Program, <i>Climate Science Special Report: Fourth National Climate Assessment, Volume I</i> (red. Wuebbles, D.J., D.W. Fahey, K.A. Hibbard, D.J. Dokken, B.C. Stewart, and T.K. Maycock), Waszyngton DC 2017 <a href="https://science2017.globalchange.gov/downloads/CSSR2017_FullReport.pdf">https://science2017.globalchange.gov/downloads/CSSR2017_FullReport.pdf</a> (dostęp: 21.10.2022 r.)
WHO 2022	<a href="https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1">https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1</a> (dostęp: 21.10.2022 r.)
Zagórowicz E i wsp. 2022	Zagórowicz E, Walkiewicz D, Kucha P, Perwieniec J, Maluchnik M, Wieszczy P, Reguła J. Nationwide data on epidemiology of inflammatory bowel disease in Poland between 2009 and 2020. <i>Pol Arch Intern Med.</i> 2022 May 30;132(5):16194. doi: 10.20452/pamw.16194. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35044144

## 15. Załączniki

### Zał. 1. Uzgodniony projekt programu lekowego

#### B.55 LECZENIE PACJENTÓW Z WRZODZIEJĄCYM ZAPALENIEM JELITA GRUBEGO (WZJG) (ICD-10: K51)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>2. Kryteria kwalifikacji do leczenia w programie</b></p> <p>Do leczenia infliksymabem lub wedolizumabem lub tofacytynibem lub ustekinumabem lub ozanimodem mogą zostać włączeni pacjenci spełniający łącznie kryteria wskazane w punktach 1 i 2.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Wiek od 6 roku życia w przypadku infliksymabu albo wiek od 18 roku życia w przypadku wedolizumabu lub tofacytynibu lub ustekinumabu lub ozanimodu</li> <li>2) Pacjenci z rozpoznaną ciężką lub umiarkowaną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ocena &gt; 6 punktów w skali Mayo u osób w wieku ≥ 18 r.ż. albo ocena ≥ 65 punktów w skali PUCAI u osób w wieku &lt; 18 r.ż.), u których leczenie cyklosporyną jest niewskazane lub przeciwwskazane: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) z niedostateczną odpowiedzią na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA) lub</li> <li>b) nietolerujący leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub</li> <li>c) mający przeciwwskazania do leczenia kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub</li> <li>d) z utratą odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym na leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA).</li> </ol> </li> <li>3) Do programu kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia infliksymabem lub wedolizumabem lub tofacytynibem lub ustekinumabem lub ozanimodem, a ich dotychczasowe leczenie infliksymabem lub wedolizumabem lub tofacytynibem lub ustekinumabem lub ozanimodem było finansowane w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu,</li> <li>b) nie zachodzą kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie,</li> <li>c) nie zachodzą okoliczności, o których mowa w punkcie dotyczącym zakończenia leczenia, gdy kończy się udział pacjenta w programie.</li> </ol> </li> <li>4) Dopuszcza się zamianę leków infliksymab albo wedolizumab albo tofacytynib albo ustekinumab albo ozanimodem w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub częściowej nieskuteczności terapii definiowanej jako wystąpienie jednego z kryteriów wymienionych w punkcie 4. - nie ma konieczności powtarzania wszystkich badań kwalifikacyjnych, o zakresie tych badań decyduje sytuacja kliniczna.</li> </ol> <p>Nieskuteczność leczenia standardowego ciężkiego rzutu WZJG określa się jako niepowodzenie zastosowania 3-5 dni terapii steroidami dożylnymi.</p> <p>Steroidooporność oznacza brak poprawy klinicznej pomimo zastosowania przez 4 tygodnie steroidu w dawce dobowej do 0,75 mg/kg m.c. w przeliczeniu na prednizolon.</p> <p>Steroidozależność to brak możliwości redukcji dawki steroidów poniżej 10 mg/dobę w przeliczeniu na prednizolon w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia steroidoterapii lub nawrót dolegliwości w ciągu 3 miesięcy od odstawienia steroidów.</p>	<p><b>1. Dawkowanie infliksymabu</b></p> <p>Dawkowanie infliksymabu prowadzone jest zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego aktualną na dzień wydania decyzji.</p> <p><b>2. Dawkowanie wedolizumabu</b></p> <p>Dawkowanie wedolizumabu prowadzone jest zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego aktualną na dzień wydania decyzji.</p> <p><b>3. Dawkowanie tofacytynibu</b></p> <p>Dawkowanie tofacytynibu prowadzone jest zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego aktualną na dzień wydania decyzji.</p> <p><b>4. Dawkowanie ustekinumabu</b></p> <p>Dawkowanie ustekinumabu prowadzone jest zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego aktualną na dzień wydania decyzji.</p> <p><b>5. Dawkowanie ozanimodu</b></p> <p>Dawkowanie ozanimodu prowadzone jest zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego aktualną na dzień wydania decyzji.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Morfologia krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia tofacytynibem oraz ozanimodem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych i bezwzględnej liczby limfocytów;</li> <li>2) Aminotransferaza alaninowa;</li> <li>3) Aminotransferaza asparaginianowa;</li> <li>4) Kreatynina;</li> <li>5) Białko C-reaktywne;</li> <li>6) Badanie ogólne moczu;</li> <li>7) Test Quantiferon;</li> <li>8) Antygen HBS;</li> <li>9) Przeciwciała ANTY HCV;</li> <li>10) Badanie w kierunku wirusa HIV (HIV AG/AB COMBO);</li> <li>11) Stężenie elektrolitów w surowicy;</li> <li>12) RTG klatki piersiowej (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją);</li> <li>13) EKG z opisem;</li> <li>14) Badanie endoskopowe;</li> <li>15) Posiew kału w kierunku bakterii i grzybów;</li> <li>16) Badanie kału na toksynę Clostridioides Difficile;</li> <li>17) Lipidogram (całkowity cholesterol, HDL i LDL) oraz trójglicerydy przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem;</li> <li>18) Anty HBc total;</li> <li>19) Kałprotektyna.</li> </ol> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p><b>2.1. Monitorowanie leczenia infliksymabem</b></p> <p>W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać nie rzadziej niż w 2, 6 i 14 tygodniu od podania pierwszej dawki leku następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ocena stopnia aktywności choroby w 2 i 6 tygodniu od podania pierwszej dawki w częściowej skali Mayo lub skali PUCAI,</li> <li>2) ocena stopnia aktywności choroby między 6 a 14 tygodniem od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo lub w skali PUCAI</li> <li>3) morfologia krwi obwodowej,</li> <li>4) CRP.</li> </ol> <p>W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, AlAT i AspAT oraz ocenę Mayo bez endoskopii albo ocenę w skali PUCAI przynajmniej co 16 tygodni.</p>

<p>Oporność na leczenie immunosupresyjne (brak dostatecznej odpowiedzi) oznacza brak remisji lub nawrót dolegliwości pomimo stosowania leczenia immunosupresyjnego przez co najmniej 3 miesiące w odpowiednich dawkach (azatiopryna 2-2,5 mg/kg m.c./dobę lub 6-merkaptopuryna w dawce 1-1,5 mg/kg m.c./dobę).</p> <p>Leczenie cyklosporyną jest niewskazane w przypadku wystąpienia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ciężkiego rzutu WZJG w trakcie leczenia azatiopryną (AZA) lub 6-merkaptopuryną (6-MP) lub</li> <li>hypomagnezemii, lub</li> <li>potencjalnych interakcji lekowych, lub</li> <li>hiperkaliemii, lub</li> <li>hyperurikemii, lub</li> <li>u pacjentów w wieku powyżej 80 roku życia.</li> </ol> <p>Przeciwwskazania do zastosowania terapii cyklosporyną zgodne z CHPL:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>zaburzenia czynności nerek,</li> <li>niekontrolowane nadciśnienie tętnicze,</li> <li>trudne do opanowania zakażenia,</li> <li>nowotwory złośliwe.</li> </ol> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na świadomą kontrolę urodzeń w trakcie leczenia oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w okresie do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki infliksymabu, lub</li> <li>- w okresie przez co najmniej 18 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki wedolizumabu lub</li> <li>- w okresie co najmniej 4 tygodni po podaniu ostatniej dawki tofacytynibu lub</li> <li>- w okresie co najmniej 15 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki ustekinumabu lub</li> <li>- w okresie co najmniej 3 miesięcy po podaniu ostatniej dawki ozanimodu</li> </ul> <p><b>2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze;</li> <li>Ciężkie zakażenia wirusowe, grzybicze lub bakteryjne;</li> <li>Umiarkowana lub ciężka niewydolność mięśnia sercowego;</li> <li>Niestabilna choroba wieńcowa;</li> <li>Przewlekła niewydolność oddechowa;</li> <li>Ciężka, przewlekła niewydolność nerek;</li> <li>Ciężka, przewlekła niewydolność wątroby;</li> <li>Zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół;</li> <li>Choroba alkoholowa, poalkoholowe uszkodzenie wątroby;</li> <li>Ciąża lub karmienie piersią- możliwość leczenia w przypadkach uzasadnionych aktualną wiedzą medyczną, zgodnie z rekomendacjami ECCO/PTG-e</li> <li>Rozpoznanie nowotworów złośliwych, również w okresie 5 lat poprzedzających moment kwalifikowania do programu (poza rakiem in situ szyjki macicy, nieczerniakowymi nowotworami skóry);</li> <li>Powikłania wymagające innego postępowania (np. leczenia operacyjnego).</li> <li>Stężenie hemoglobiny poniżej 9 g/dl – dotyczy stosowania tofacytynibu.</li> </ol> <p><b>3. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Podczas oceny skuteczności terapii indukcyjnej należy zdecydować, czy jest wskazane leczenie podtrzymujące i ewentualnie je rozpocząć.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Infliksymab       <ol style="list-style-type: none"> <li>terapia indukcyjna: 6 tygodni;</li> <li>leczenie podtrzymujące infliksymabem może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o skalę Mayo lub PUCAI.</li> </ol> </li> </ol>		<p><b>2.2. Monitorowanie leczenia wedolizumabem</b></p> <p>W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać nie rzadziej niż w 2, 6 i 14 tygodniu od podania pierwszej dawki leku następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ocena stopnia aktywności choroby w 2 i 6 tygodniu w częściowej skali Mayo,</li> <li>ocena efektywności terapii indukcyjnej w 14 tygodniu od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo,</li> <li>morfologia z krwi obwodowej z rozmazem,</li> <li>CRP.</li> </ol> <p>W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, ALAT i AspAT oraz ocenę Mayo bez endoskopii przynajmniej co 16 tygodni.</p> <p><b>2.3. Monitorowanie leczenia tofacytynibem</b></p> <p>W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ocena stopnia aktywności choroby w 2 i 4 tygodniu w częściowej skali Mayo,</li> <li>ocena skuteczności terapii indukcyjnej w 8 tygodniu od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo,</li> <li>morfologię krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych w 2 i 4 tygodniu (modyfikacja leczenia w przypadku leukopenii lub spadku stężenia hemoglobiny),</li> <li>morfologię krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych, stężenie białka C-reaktywnego (CRP), AspAT, ALAT, stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów, stężenie kreatyniny w surowicy w 8 tygodniu.</li> </ol> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana, powyższe badania laboratoryjne należy powtarzać po każdym kolejnych 12 tygodniach (± 2 tyg.).</p> <p><b>2.4. Monitorowanie leczenia ustekinumabem</b></p> <p>W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać w 8 tygodniu od podania pierwszej dawki leku następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ocena efektywności terapii indukcyjnej na podstawie pełnej oceny w skali Mayo,</li> <li>morfologia z krwi obwodowej z rozmazem,</li> <li>CRP.</li> </ol> <p>W leczeniu podtrzymującym świadczeniodawca jest zobowiązany wykonywać morfologię krwi obwodowej, CRP, ALAT i AspAT oraz ocenę Mayo bez endoskopii przynajmniej co 12 tygodni.</p> <p><b>2.5. Monitorowanie leczenia ozanimodem</b></p> <p>W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ocena stopnia aktywności choroby w 5 tygodniu w częściowej skali Mayo,</li> </ol>
--	--	--

<p>2) Wedolizumab</p> <p>a) terapia indukcyjna: 6 tygodni;</p> <p>b) leczenie podtrzymujące wedolizumabem może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona do 14 tygodnia od rozpoczęcia terapii, a następnie co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o skalę Mayo.</p> <p>3) Tofacytynib</p> <p>a) terapia indukcyjna: 8 tygodni;</p> <p>b) leczenie podtrzymujące tofacytynibem może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o kliniczną skalę Mayo.</p> <p>4) Ustekinumab</p> <p>a) terapia indukcyjna: 8 tygodni (terapia indukcyjna w formie infuzji dożylniej);</p> <p>b) leczenie podtrzymujące ustekinumabem w postaci podskórnej może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o kliniczną skalę Mayo.</p> <p>5) Ozanimod</p> <p>a) terapia indukcyjna: 10 tygodni;</p> <p>b) leczenie podtrzymujące ozanimodem może trwać aż do momentu stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie. Ocena zasadności kontynuacji leczenia powinna być przeprowadzona co najmniej raz na 12 miesięcy w oparciu o kliniczną skalę Mayo</p> <p>Odpowiedź definiowana jest jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI.</p> <p><b>4. Zakończenie leczenia w programie</b></p> <p>Zakończenie leczenia powinno nastąpić w przypadku spełnienia przynajmniej jednego z kryteriów określonych w pkt 1-2.</p> <p>1) Stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby o co najmniej 3 punkty w skali Mayo albo o co najmniej 20 punktów w skali PUCAI;</p> <p>2) Wystąpienie poważnych działań niepożądanych leczenia;</p>		<p>2 ocena skuteczności terapii indukcyjnej w 10 tygodniu od podania pierwszej dawki na podstawie pełnej oceny w skali Mayo,</p> <p>3 morfologię krwi z rozmazem wraz z oznaczeniem bezwzględnej liczby limfocytów w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia (w razie potwierdzenia bezwzględnej liczby limfocytów <math>&lt;0,2 \times 10^9/l</math> należy przerwać leczenie ozanimodem do czasu, gdy stężenie limfocytów powróci do poziomu <math>&gt;0,5 \times 10^9/l</math>, wówczas można rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia ozanimodem),</p> <p>4 stężenia aminotransferaz w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana dłużej niż 12 miesięcy, powyższe badania laboratoryjne należy powtarzać co 6 miesięcy.</p> <p><b>2.6 Optymalizacja leczenia</b></p> <p>W celu optymalizacji leczenia oraz oceny ryzyka wtórnej utraty skuteczności leczenia infliksymabem, wedolizumabem, tofacytynibem lub ustekinumabem lub ozanimodem, można wykonać oznaczenie poziomu leku przed kolejną dawką oraz stężenia przeciwciał przeciwko lekowi, jednak nie częściej niż dwa razy w roku. Ponadto można wykonać oznaczenie kalprotektyny w kale, jednak nie częściej niż cztery razy do roku w trakcie trwania leczenia. Decyzję dotyczącą wykonania powyższych badań diagnostycznych i oznaczeń mających na celu optymalizację leczenia podejmuje świadczeniodawca.</p> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>2) Uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia.</p> <p>3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
--	--	---

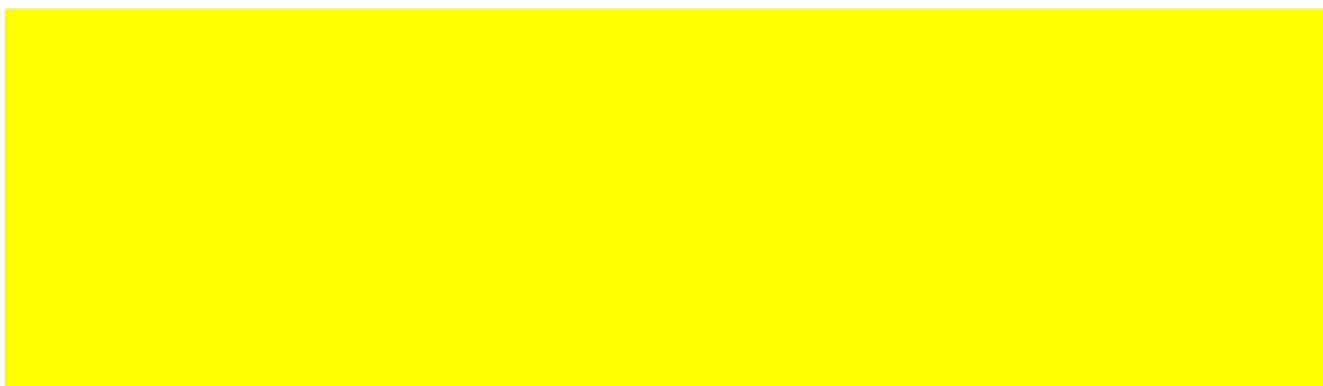
Załącznik 2. Wykresy tornado dla oszacowań w populacji bez uprzedniego leczenia i po leczeniu biologicznym.



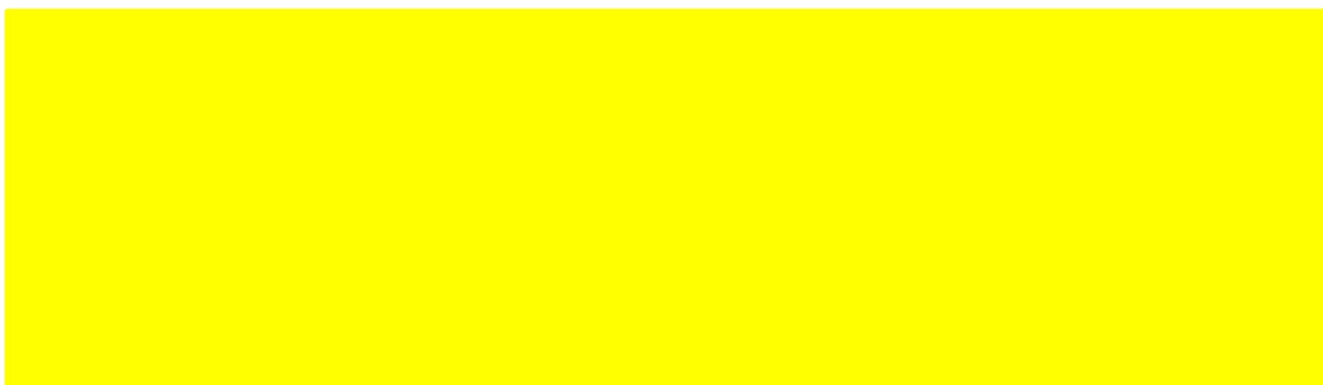
Rysunek 10. Wykres tornado – koszty inkrementalny dla porównania OZA vs INF - populacja bez uprzedniego leczenia [w złotych] (opracowanie Agencji na podstawie danych Wnioskodawcy)



Rysunek 11. Wykres tornado – koszty inkrementalny dla porównania OZA vs WED - populacja bez uprzedniego leczenia [w złotych] (opracowanie Agencji na podstawie danych Wnioskodawcy)

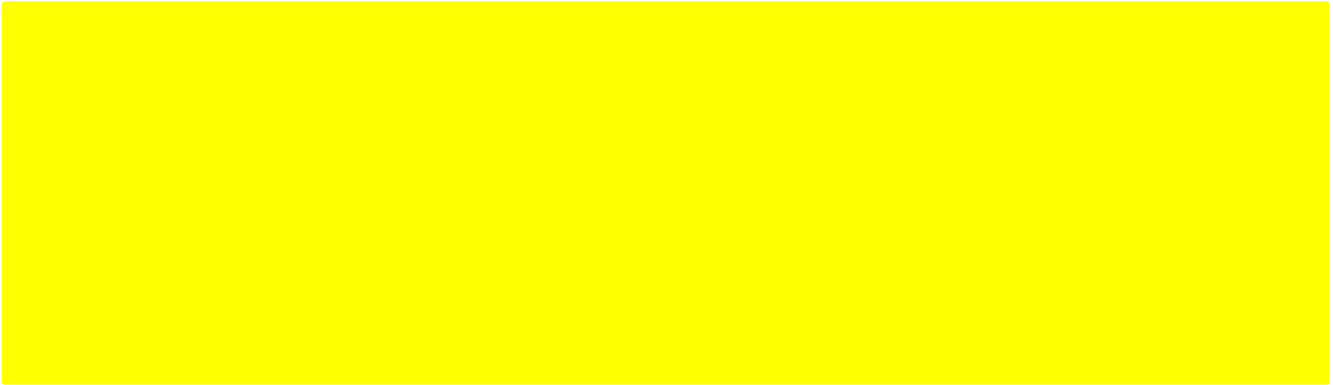


Rysunek 12. Wykres tornado – koszty inkrementalny dla porównania OZA vs TOF - populacja bez uprzedniego leczenia [w złotych] (opracowanie Agencji na podstawie danych Wnioskodawcy)



Rysunek 13. Wykres tornado – koszty inkrementalny dla porównania OZA vs UST - populacja bez uprzedniego leczenia [w złotych] (opracowanie Agencji na podstawie danych Wnioskodawcy)





**Rysunek 14. Wykres tornado – koszty inkrementalny dla porównania OZA vs WED - populacja po leczeniu biologicznym [w złotych] (opracowanie Agencji na podstawie danych Wnioskodawcy)**

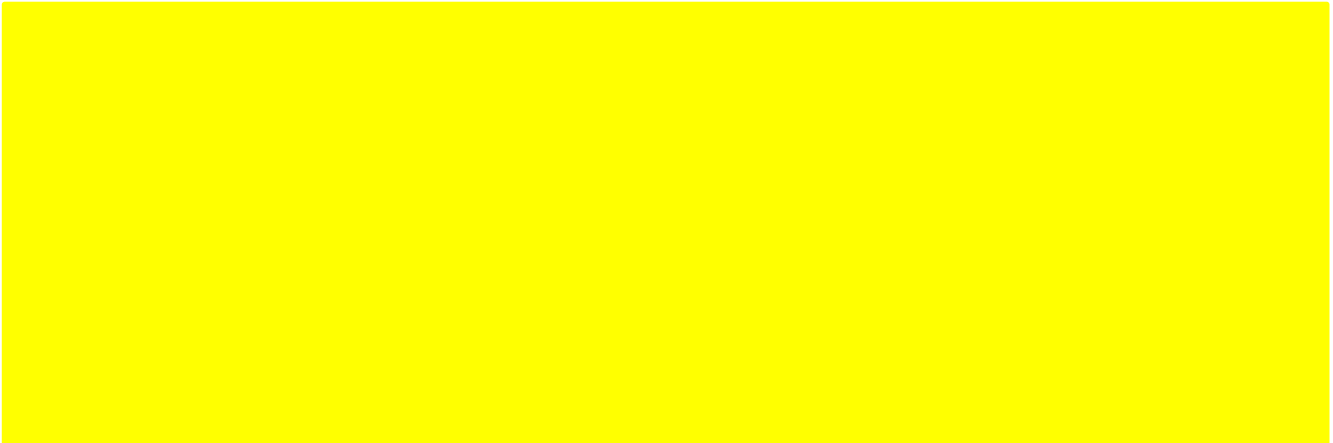


**Rysunek 15. Wykres tornado – koszty inkrementalny dla porównania OZA vs TOF - populacja po leczeniu biologicznym [w złotych] (opracowanie Agencji na podstawie danych Wnioskodawcy)**



**Rysunek 16. Wykres tornado – koszty inkrementalny dla porównania OZA vs UST - populacja po leczeniu biologicznym [w złotych] (opracowanie Agencji na podstawie danych Wnioskodawcy)**

Załącznik 3. Wykresy skumulowanej populacji z pierwszej linii leczenia zgodnie z modelem oryginalnym (bez korekty połowy cyklu)



**Rysunek 17. Skumulowana populacja z pierwszej linii leczenia na przestrzeni 5 lat analizy zgodnie z modelem oryginalnym (bez korekty połowy cyklu). (opracowanie Agencji)**



**Rysunek 18. Skumulowana populacja z pierwszej linii leczenia na przestrzeni 58 lat analizy zgodnie z modelem oryginalnym (bez korekty połowy cyklu). (opracowanie Agencji)**