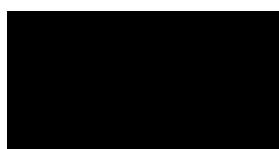




**Jyseleca[®] (filgotynib) w leczeniu dorosłych
pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita
grubego w ramach programu lekowego**

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, listopad 2022

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
Autorzy analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko	Wkład pracy
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. ul. Sienna 82 00-815 Warszawa	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	10
2. PROBLEM DECYZYJNY	10
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	11
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE	12
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	15
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH	17
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	20
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	20
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	21
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	21
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	23
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	25
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	30
3.7. DYSKONTOWANIE	35
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	35
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	36
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	40
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	40
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	44
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	55
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	55
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	55
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	56
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	56
7. Dyskusja	56
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	57
9. BIBLIOGRAFIA	58
10. SPIS TABEL	62
11. SPIS RYSUNKÓW	63
12. ANEKS.....	64
12.1. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	64
12.2. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	70

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
ACUR	ang. <i>Average Cost-Utility Ratio</i> ; Średni współczynnik kosztów-użyteczności
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CrI	ang. <i>Credible Interval</i> ; Przedział wiarygodności
DSA	ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; Deterministyczna analiza wrażliwości (tu: jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszowa)
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
WZJG	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach programu lekowego.

Przedmiotem analizy było włączenie wnioskowanej technologii do istniejącego programu wielolekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)” opisanego w załączniku B.55. do obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (program zwany dalej programem B.55.).

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) spełniający kryteria włączenia do programu B.55. (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Jyseleca® (filgotynib) (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem refundowanej technologii opcjonalnej (tj. inhibitora kinazy Janusowej [JAK] starszej generacji: tofacytynibu), który należy do tej samej klasy leków co wnioskowana technologia i z wysokim prawdopodobieństwem będzie zastępowany przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji. Dodatkowo uwzględniono inne opcje terapeutyczne możliwe do stosowania wśród pacjentów z analizowanej populacji w programie lekowym B.55. (ustekinumab, wedolizumab, infliksymab) (C),
- mając na uwadze brak bezpośrednich dowodów naukowych pozwalających potwierdzić przewagę wnioskowaną technologii nad innymi lekami z programu B.55. oraz wyniki dostępnych porównań pośrednich niepozwalających jednoznacznie potwierdzić przewagi klinicznej żadnej z analizowanej interwencji nad pozostałymi w ramach analizy ekonomicznej przyjęto brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych interwencji (por. rozdział 2.4.) (O),
- mając na uwadze przyjętą technikę analityczną wyniki analizy zaprezentowano pod postacią: zestawienie wyników zdrowotnych, zdyskontowanego łącznego kosztu różniącego, wyodrębnionych składowych kosztu różniącego oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3]. Przeprowadzono także obliczenia zgodne z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30].

Wnioskowana technologia (filgotynib) należy do inhibitorów JAK nowej generacji cechujących wyższą selektywnością działania [40]. W chwili obecnej w programie lekowym B.55. pacjenci z analizowanej populacji mają możliwości stosowania wielu opcji terapeutycznych, w tym również inhibitora JAK starszej generacji (tofacytynibu). Mając na uwadze dostępność dla pacjentów z analizowanej populacji do inhibitorów JAK w chwili obecnej, a także oczekiwaną pozycję tych leków w postępowaniu terapeutycznym pacjenta z analizowanej populacji (lekarz wybierając leczenie dla pacjenta w pierwszej kolejności ocenia możliwość zastosowania danej grupy leków, dopiero wybierając poszczególne substancje czynne) należy się spodziewać, że refundacja wnioskowanej technologii wpływać będzie praktycznie wyłącznie na stopień wykorzystania innego inhibitora JAK. Tym samym uznano, że opcjonalną technologią refundowaną (komparatorem) dla wnioskowanej technologii jest tofacytynib.

Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach programu lekowego.



Niemniej jednak z uwagi na fakt, iż dla pacjenta z analizowanej populacji dostępne są również inne grupy leków w programie lekowym B.55., w ramach niniejszej analizy uwzględniono dodatkowo leki biologiczne (ustekinumab, wedolizumab i infliksymab).

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej, analogicznie jak w przypadku pozostałych opcji terapeutycznych dostępnych w ramach programu B.55. [37].

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie jako lek stosowany w programie lekowym.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach:

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy). Przy czym uznano, że wyniki analizy z obydwu perspektyw ekonomicznych są tożsame – nie zidentyfikowano kosztów różniących istotnych z perspektywy świadczeniobiorcy.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego [41]. Na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] ustalono, że dla porównania filgotynibu z lekami z programu B.33. dostępne są tylko pośrednie dowody naukowe. Mając na uwadze wysoką heterogenność charakterystyk uczestników badań, projektów badań uwzględnionych w meta-analizach sieciowych oraz przeciwstawne wnioski dla porównania z infliksymabem (infliksymab lepszy od filgotynibu na etapie indukcji; filgotynib lepszy od infliksymabu na etapie podtrzymania leczenia) w opracowaniu przyjęto taką samą skuteczność kliniczną wszystkich porównywanych interwencji. Pominięto również potencjalnie bardziej korzystny profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii z uwagi na brak danych pozwalających ilościowo określić jej przewagę nad lekami z programu B.55.

Ze względu na fakt, że na etapie Analizy klinicznej [41] nie zidentyfikowano badań klinicznych potwierdzających przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad technologiami stosowanymi we wnioskowanym wskazaniu w ramach analizy przedstawiono oszacowania, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3]. Ze względu na technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) uwzględniającą takie same efekty zdrowotne porównywanych interwencji uznano, że kryterium identyfikacji technologii lekowej o najniższym średnim współczynniku kosztów-użyteczności (ang. *Average Cost-Utility Ratio*, ACUR) zostanie spełnione w przypadku technologii lekowej o najniższym koszcie. Jako potwierdzenie powyższego w analizie przedstawiono ACUR dla porównywanych interwencji.

W opracowaniu przeprowadzono analizę ekonomiczną *de novo*, na podstawie dostępnych danych klinicznych i przy uwzględnieniu struktury, założeń i opinii analityków AOTMiT dotyczących modeli ekonomicznych dla ustekinumabu [61], tofacytynibu [63] i wedolizumabu podawanego podskórnie [64].

W opracowaniu zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych technologii lekowych i przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w horyzoncie czasowym obejmującym oczekiwany okres leczenia celowanego w programie B.55. Horyzont czasowy analizy ustalono na poziomie 5 lat – jest to okres, w którym manifestować się będą różnice w koszcie między interwencjami (m.in. różna długość etapu indukcji dla poszczególnych leków) i w którym większość pacjentów zakończy leczenie daną substancją czynną w programie, oceniając na podstawie wyników zdrowotnych etapu indukcji i ryzyka utraty odpowiedzi obserwowanych w warunkach polskich [56].

W opracowaniu modelowano realizację kolejnych etapów leczenia: indukcji odpowiedzi i podtrzymania tej odpowiedzi z odrzuceniem pacjentów nieodpowiadających na leczenie po etapie indukcji, pacjentów tracących odpowiedź na etapie podtrzymania oraz pacjentów zmarłych na każdym etapie leczenia. Przy ocenie ryzyka zgonu uwzględniono dane dotyczące tablic trwania życia Polaka w 2020 roku [62]. Tym samym przyjęto, że pacjentów odpowiadających na leczenie i kontynuujących stosowanie porównywanych opcji terapeutycznych nie cechuje podwyższone ryzyko zgonu względem osób z populacji generalnej Polski. Przyjęto takie same ryzyko zgonu, prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie indukcyjne oraz prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi dla wszystkich porównywanych interwencji.

W analizie uwzględniono standardowe, zalecane dawkowanie wszystkich porównywanych interwencji określone zgodnie z: kryteriami realizacji programu lekowego B.55. [37], kryteriami realizacji proponowanego programu lekowego dla filgotynibu [40] oraz charakterystykami produktów leczniczych uwzględnionych w opracowaniu [57], [60].

Dodatkowo w analizie podstawowej i we wszystkich scenariuszach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowy koszt 12-tygodniowego stosowania wnioskowanej technologii u wszystkich (100%) pacjentów z brakiem odpowiedzi w 10. tygodniu leczenia.

Dodatkowy etap indukcji odpowiedzi wśród pacjentów stosujących wnioskowaną technologię może przełożyć się w praktyce klinicznej na dodatkowe odpowiedzi na leczenie. Uwzględnienie dodatkowych pacjentów uzyskujących odpowiedź po 10. tygodniu leczenia filgotynibem wiązałoby się z przyjęciem wyższej skuteczności wnioskowanej technologii od komparatorów. Z braku porównawczych danych klinicznych dla leczenia indukcyjnego przekraczającego okres 10 tygodni odstąpiono od analizy zakładającej dodatkowe odpowiedzi wśród chorych leczonych filgotynibem względem komparatorów.

Do kosztów różniących porównywane interwencje zaliczono: koszt leków oraz koszt podawania lub wydawania tych leków.

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie tych przedziałów.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, jest zgodna z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

WYNIKI I WNIOSKI

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii (filgotynib) w horyzoncie 5 lat było:

[REDAKTOWANA]

W przypadku porównania wnioskowanej technologii ze wszystkimi lekami z programu B.55. ustalono, że:

[REDAKTOWANA]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała zadowalającą stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Ustalono, że największy wpływ na wysokość inkrementalnego kosztu miały:

- vs komparator (tofacytynib): horyzont czasowy analizy, uwzględnienie intensyfikacji schematu dawkowania tofacytynibu u części pacjentów, założenia kontynuacji leczenia u wszystkich pacjentów, ryzyko utraty odpowiedzi;
- vs ustekinumab: horyzont czasowy, koszt podawania leków doustnych, założenia kontynuacji leczenia u wszystkich pacjentów, długość etapu indukcji, ryzyko utraty odpowiedzi, częstotliwość podawania ustekinumabu w leczeniu podtrzymującym;
- vs wedolizumab: horyzont czasowy, koszt podawania leków doustnych, koszt podawania leków dożylnych, długość etapu indukcji, ryzyko utraty odpowiedzi, częstotliwość podawania wedolizumabu w leczeniu podtrzymującym, uwzględnienie intensyfikacji schematu dawkowania wedolizumabu u części pacjentów;
- vs infliksymab: horyzont czasowy, założenia kontynuacji leczenia u wszystkich pacjentów, ryzyko utraty odpowiedzi, częstotliwość podawania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym

[REDAKTOWANA]

Na uwagę zasługuje, że scenariusz analizy wrażliwości zakładający kontynuację leczenia u wszystkich pacjentów (tj. pomijający przede wszystkim pacjentów nieuzyskujących odpowiedzi na leczenie i pacjentów tracących tą odpowiedź) pomija istotny aspekt związany ze stosowaniem wnioskowanej technologii, tj. mniej intensywny etap indukcji w odniesieniu do pozostałych leków. Stopień ekspozycji na filgotynib i konsumpcja dzienna filgotynibu na etapie indukcji jest taka sama jak na etapie podtrzymania. Natomiast stosowanie pozostałych leków cechuje się wyższym stopniem ekspozycji i zużyciem tych leków na etapie indukcji niż w na etapie podtrzymania. Co więcej scenariusz ten nie odzwierciedla praktyki klinicznej – w programie B.55. nie jest dozwolone stosowanie leków poza okres indukcji w przypadku braku odpowiedzi na leczenie.

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni możliwość indywidualnego dostosowania skutecznej terapii WZJG poprzez umożliwienie stosowania, obok dostępnych leków w programie B.55., inhibitora JAK nowej generacji cechującego się wyższą

selektywnością niż dotychczas refundowane inhibitory JAK. Wyższa selektywność nowej generacji inhibitorów JAK może przełożyć się na wyższe bezpieczeństwo leczenia dorosłych chorych na WZJG [40], [41].

Mając na uwadze, iż stosowanie wnioskowanej technologii przy proponowanych cenach wiąże się z kosztem z perspektywy płatnika publicznego, który mieści się w zakresie kosztów stosowania aktualnie refundowanych opcji leczenia w programie B.55., uznano, że finansowanie wnioskowanej technologii jest zasadne z ekonomicznego punktu widzenia.

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach programu lekowego.

Przedmiotem analizy było włączenie wnioskowanej technologii do istniejącego programu wielolekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)” opisanego w załączniku B.55. do obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (program zwany dalej programem B.55.).

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) spełniający kryteria włączenia do programu B.55. (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Jyseleca® (filgotynib) (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem refundowanej technologii opcjonalnej (tj. inhibitora kinazy Janusowej [JAK] starszej generacji: tofacytynibu), który należy do tej samej klasy leków co wnioskowana technologia i z wysokim prawdopodobieństwem będzie zastępowany przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji. Dodatkowo uwzględniono inne opcje terapeutyczne możliwe do stosowania wśród pacjentów z analizowanej populacji w programie lekowym B.55. (ustekinumab, wedolizumab, infliksymab) (C),
- mając na uwadze brak bezpośrednich dowodów naukowych pozwalających potwierdzić przewagę wnioskowanej technologii nad innymi lekami z programu B.55. oraz wyniki dostępnych porównań pośrednich niepozwalających jednoznacznie potwierdzić przewagi klinicznej żadnej z analizowanej interwencji nad pozostałymi w ramach analizy ekonomicznej przyjęto brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych interwencji (por. rozdział 2.4.) (O),

- mając na uwadze przyjętą technikę analityczną wyniki analizy zaprezentowano pod postacią: zestawienie wyników zdrowotnych, zdyskontowanego łącznego kosztu różniącego, wyodrębnionych składowych kosztu różniącego oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3]. Przeprowadzono także obliczenia zgodne z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41]. W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: [REDACTED]

Uwzględniono efektywne ceny leków z programu B.55. określone na podstawie średniego kosztu substancji czynnych w sierpniu 2022 roku [79] lub średniego kosztu jednostki tych leków w I połowie 2022 roku [89], [90].

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Jyseleca® pod postacią tabletek powlekanych w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”) umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii wśród dorosłych chorych na WZJG w ramach programu B.55. [37], [40].

Wnioskowana technologia nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce [37].

W opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w nowej grupie limitowej. Za włączeniem wnioskowanej technologii do nowej grupy limitowej przemawiają przede wszystkim następujące aspekty:

- wnioskowana technologia w Wykazie nie ma refundowanych odpowiedników;
- wnioskowana technologia różni się od innych opcji terapeutycznych refundowanych we wnioskowanym wskazaniu: nazwą międzynarodową i mechanizmem działania, a także względem niektórych leków: drogą podawania i/lub postacią farmaceutyczną.

Na podstawie ww. aspektów należy stwierdzić, że refundacja w nowej grupie limitowej zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [88].

2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Jyseleca® w leczeniu dorosłych chorych z WZJG w ramach proponowanego programu lekowego [40].

Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii spowoduje włączenie wnioskowanej technologii do istniejącego programu wielolekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)” [37].

W ramach tego programu dostępnych jest szereg substancji czynnych możliwych do stosowania w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Jyseleca®.

Wnioskowana technologia (filgotynib) należy do inhibitorów JAK nowej generacji cechujących wyższą selektywnością działania [40]. W chwili obecnej w programie lekowym B.55. pacjenci z analizowanej populacji mają możliwości stosowania wielu opcji terapeutycznych, w tym również inhibitora JAK starszej generacji (tofacytynibu). Mając na uwadze dostępność dla pacjentów z analizowanej populacji do inhibitora JAK w chwili obecnej, a także oczekiwaną pozycję tej klasy leków w postępowaniu terapeutycznym pacjenta z analizowanej populacji (lekarz wybierając leczenie dla pacjenta w pierwszej kolejności ocenia możliwość zastosowania danej grupy leków, dopiero wybierając poszczególne substancje czynne) należy się spodziewać, że refundacja wnioskowanej technologii wpływać będzie praktycznie wyłącznie na stopień wykorzystania aktualnie refundowanego inhibitora JAK. Tym samym uznano, że opcjonalną technologią refundowaną (komparatorem) dla wnioskowanej technologii jest inhibitor JAK starszej generacji – tofacytynib.

Niemniej jednak z uwagi na fakt, iż dla pacjenta z analizowanej populacji dostępne są również leki biologiczne w programie lekowym B.55., w ramach niniejszej analizy uwzględniono dodatkowo: ustekinumab, wedolizumab oraz infliksymab.

Tym samym w ramach analizy jako opcjonalne interwencje uwzględniono:

- aktualnie refundowany inhibitor JAK starszej generacji (tofacytynib) jako komparator;

- pozostałe leki dostępne w programie lekowym B.55. (ustekinumab, wedolizumab oraz infliksymab) jako potencjalne komparatory, których wykorzystanie w praktyce klinicznej nie będzie zależało od refundacji wnioskowanej technologii (np. ich wykorzystanie będzie zastępowane przez inhibitory JAK niezależnie od statusu refundacyjnego wnioskowanej technologii – w przypadku braku refundacji filgotynibu, tofacytynib zostanie wykorzystany w miejsce tych leków).

Uwzględniono standardowe, zalecane dawkowanie wszystkich porównywanych interwencji określone zgodnie z: kryteriami realizacji programu lekowego B.55. [37], kryteriami realizacji proponowanego programu lekowego dla filgotynibu [40] oraz charakterystykami produktów leczniczych uwzględnionych w opracowaniu [57], [60].

Dodatkowo w analizie podstawowej i we wszystkich scenariuszach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowy koszt 12-tygodniowego stosowania wnioskowanej technologii u wszystkich (100%) pacjentów z brakiem odpowiedzi w 10. tygodniu leczenia.

Dodatkowy etap indukcji odpowiedzi wśród pacjentów stosujących wnioskowaną technologię może przełożyć się w praktyce klinicznej na dodatkowe odpowiedzi na leczenie. Uwzględnienie dodatkowych pacjentów uzyskujących odpowiedź po 10. tygodniu leczenia filgotynibem wiązałoby się z przyjęciem wyższej skuteczności wnioskowanej technologii od komparatorów. Z braku porównawczych danych klinicznych dla leczenia indukcyjnego przekraczającego okres 10 tygodni odstępiono od analizy zakładającej dodatkowe odpowiedzi wśród chorych leczonych filgotynibem względem komparatorów.

Na uwagę zasługuje fakt, iż zgodnie z powyższym opisem w analizie podstawowej uwzględniono maksymalne dawkowanie wnioskowanej technologii jakie może być obserwowane w praktyce klinicznej.

Zgodnie z zalecanym schematem dawkowania [57] oraz dawkowaniem wnioskowanej technologii w badaniach klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41] uwzględniono stosowanie filgotynibu w zalecanej dawce 1 tabletki na dzień niezależnie od etapu leczenia (indukcja oraz podtrzymanie).

Dawkowanie pozostałych interwencji określono również na podstawie zalecanego schematu dawkowania [60] oraz opisu programu lekowego B.55. [37].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Dawkowanie porównywanych technologii.

Substancja czynna	Opis dawkowania
Inflixymab	5 mg na kg m.c. dożylnie w tyg. 0., 2. i 6. oraz co 8 tyg. po etapie indukcji (4-12 tygodni w analizie wrażliwości); Etap indukcji trwający do 14 tygodni (do momentu 1. dawki etapu podtrzymania)
Ustekinumab	1 dawka etapu indukcji – ustekinumab podawany dożylnie: 2 fiołki 130 mg (u pacjentów z masą ciała ≤ 55 kg); 3 fiołki 130 mg (u pacjentów z masą ciała > 55 kg, ale ≤ 85 kg) lub 4 fiołki 130 mg (u pacjentów z masą ciała > 85 kg) Etap indukcji trwający do 8 tygodnia (do momentu 1. dawki etapu podtrzymania) Etap podtrzymania: 1 amp.-strz. 90 mg w 8. tygodniu i następnie co 12 tygodni (od 8 do 16 w analizie wrażliwości)
Wedolizumab	300 mg (1 fiołka) dożylnie w tyg. 0., 2. i 6. oraz co 8 tyg. po etapie indukcji (4-12 tygodni w analizie wrażliwości); Etap indukcji trwający do 14 tygodni (do momentu 1. dawki etapu podtrzymania)
Tofacytynib	Indukcja: 2 tabletki 10 mg na dobę Podtrzymanie: 2 tabletki 5 mg na dobę Etap indukcji trwający 8 tygodni.
Filgotynib	1 tabletkę na dobę; Etap indukcji trwający 10 tygodni U wszystkich nieodpowiadających po 10. tygodniu: 12-tygodniowy dodatkowy okres leczenia

W ramach analizy wrażliwości testowano opcjonalne scenariusze dotyczące:

- długości etapów indukcji dla poszczególnych leków, w tym hipotetyczne scenariusze zakładające taką samą długość tego etapu dla wszystkich leków (scenariusze testujące strukturalną poprawność modelu oraz oceniające wpływ różnic w długości tych etapów na wnioski z analizy);
- częstotliwości podawania leków podskórnych i dożylnych na etapie podtrzymania odpowiedzi – uwzględniono dane dotyczące alternatywnego (zintensyfikowanego) schematu podawania oraz komplementarne dane zakładające zmniejszenie częstotliwości podawania o różnicę między schematem standardowym a schematem zintensyfikowanym;
- intensyfikację dawkowania komparatorów w przypadku 26,8% podań tych leków (odpowiada 53,6% pacjentom stosującym zintensyfikowany schemat dawkowania przez połowę okresu obserwacji – odsetek określony na podstawie wyników badania Pękala i Filip 2021 [56]).

W opracowaniu uwzględniono stosowanie filgotynibu zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, który pokrywa się z zapisami aktualnie realizowanego programu lekowego B.55. [37]. Uwzględniono stosowanie filgotynibu (oraz innych leków z programu B.55.) przez cały etap indukcji bez względu jej efekty; kontynuacja leczenia na etapie podtrzymywania odpowiedzi umożliwiona została wyłącznie pacjentom z wyindukowaną odpowiedzią na leczenie. Modelowano również możliwość dyskontynuacji leczenia z innych przyczyn (zgon, utrata odpowiedzi). Ze względu na niskie ryzyko zdarzeń niepożądanych wiążących się z dyskontynuacją leczenia [41] w analizie pominięto ten aspekt.

W analizie podstawowej uwzględniono stosowanie pełnych fiolek leków podawanych dożylnie (infliksymab, ustekinumab na etapie indukcji odpowiedzi), co odzwierciedla aktualną praktykę kliniczną wykorzystania tych leków oraz zapisy Charakterystykę Produktu Leczniczego Stelara [60].

Oceny odsetka pacjentów stosujących poszczególną liczbę całkowitą fiolek ww. leków dokonano z uwzględnieniem dystrybucji rozkładu normalnego opisanego średnią masą ciała i odchyleniem standardowym (SD) – określono odsetek pacjentów cechujących się masą ciała w poszczególnych jej kategoriach (tj. dla ustekinumabu uwzględniono kategorie: ≤ 55 kg, > 55 kg i ≤ 85 kg, > 85 kg; dla infliksymabu uwzględniono kategorie z 20 kg interwałem).

W ramach analizy wrażliwości pominięto niewykorzystaną część fiolek infliksymabu – uwzględniono tylko część fiolek wynikającą z jego dawkowania (tj. 5 mg na kg masy ciała). Zużycie infliksymabu na jedno podanie w ramach tego wariantu określono jako iloczyn dawki (5 mg/kg m.c.) i średniej masy ciała pacjenta z analizowanej populacji.

Szczegóły dotyczące wnioskowanej technologii i wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Jyseleca® obejmują:

- leczenie aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. *Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs*, DMARDs) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy Jyseleca można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem;
- leczenie dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG), u których występuje niewystarczająca odpowiedź na leczenie, którzy już nie odpowiadają na leczenie lub u których występuje nietolerancja na terapię konwencjonalną lub na lek biologiczny [57].

Niniejsza analiza dotyczy pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana w ramach wskazania 2.

W chwili obecnej wnioskowana technologia (Jyseleca®) nie jest finansowana ze środków publicznych w żadnym wskazaniu [37].

W opracowaniu nie przeprowadzono modelowania efektów klinicznych i kosztów stosowania porównywanych opcji terapeutycznych – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów na podstawie wyników Analizy klinicznej [41].

W opracowaniu uwzględniono w punkcie początkowym analizy zarówno pacjentów pierwszorazowych (tj. pacjentów włączanych do programu B.55., rozpoczynającego I linię leczenia celowanego) jak i pacjentów po niepowodzeniu leczenia z wykorzystaniem innych leków w programie B.55.

Mając na uwadze, iż uwzględniona technika analityczna nie zależy istotnie od charakterystyk wyjściowych pacjentów, w ramach niniejszego opracowania uwzględniono wyłącznie charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji wpływające na zużycie zasobów medycznych, tj. masę ciała do oceny zużycia infliksymabu (indukcja i podtrzymanie) i ustekinumabu (tylko indukcja) oraz wiek i odsetek mężczyzn przy ocenie ryzyka zgonu pacjentów z analizowanej populacji.

W pierwszej kolejności wykorzystano informacje na temat pacjentów z Polski. Zidentyfikowano dwa badania odnoszące się do populacji pacjentów z Polski, w której wnioskowana technologia będzie miała zastosowanie w przypadku jej refundacji: badanie Pękała i Filip 2021 [56] oceniające efekty kliniczne stosowania biopodobnego infliksymabu wśród pacjentów włączonych do programu B.55. (33 pacjentów z WZJG leczonych w latach 2017 – 2019 w ośrodku medycznym w Rzeszowie) oraz badanie Cichoż - Lach 2021 (POLONEZ) [58] oceniające wyjściowe charakterystyki pacjentów z WZJG kwalifikujących się do leczenia wedolizumabem w Polsce (100 pacjentów z WZJG rozpoczynających leczenie między lutym a listopadem 2019 roku w 12 ośrodkach medycznych z Polski).

W ramach analizy podstawowej wykorzystano informacje z badania POLONEZ [58] do oceny wyjściowych charakterystyk pacjentów z analizowanej populacji – tylko to źródło danych informowało o masie ciała (mediana 67,5 kg, IQR: 58 kg do 80 kg), wieku (mediana 35 lat, IQR: 26 do 43) i płci pacjentów (51% mężczyzn). Na podstawie rozstępu kwartylnego (IQR) masy ciała określono SD.

Dostępne dane z badania Pękała i Filip 2021 [56] były zgodne z uwzględnionymi powyżej:

- wiek: mediana 38,9 lat (zakres: 20–81)
- 57,6% mężczyzn.

Szczegóły dotyczące liczebności analizowanej populacji w Polsce przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [88].

2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

Na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] ustalono, że porównywane opcje leczenia z wysokim prawdopodobieństwem wiążą się z podobnymi efektami klinicznymi. Nie zidentyfikowano również informacji pozwalających jednoznacznie ocenić ilościową przewagę wnioskowanej technologii w zakresie profilu bezpieczeństwa. Niemniej jednak istnieją przesłanki sugerujące lepszy profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii względem leków obecnie finansowanych w programie B.55.

Nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z tofacytynibem, ustekinumabem, wedolizumabem lub infliksymabem. Przedstawione powyżej wnioski pochodzą z opracowań wtórnych i dotyczą dowodów pośrednich [41].

Wśród opracowań wtórnych zidentyfikowano dwa najważniejsze: opublikowaną meta-analizę sieciową Lasa 2021 [67] oraz nieopublikowane meta-analizy sieciowe Wnioskodawcy: osobno dla pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi oraz pacjentów leczonych wcześniej lekami biologicznymi [41]. Na uwagę zasługują przewaga metodologiczna meta-analiz sieciowych Wnioskodawcy:

- zostały przygotowane na podstawie aktualnych przeglądów systematycznych;
- uwzględniają modele statystyczne oparte na uogólnionych modelach liniowych z rozkładami odzwierciedlającymi binarną cechę punktów końcowych badań klinicznych;
- kod modeli statystycznych został opracowany przez ekspertów z *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE);
- uwzględniają wszystkie opcjonalne technologie (komparator oraz pozostałe leki z programu B.55) i obydwa etapy leczenia (indukcja i podtrzymanie);
- rozdzielenie grup pacjentów wcześniej leczonych i nieleczonych lekami biologicznymi, które zgodnie z aktualną wiedzą cechują się odmiennymi odpowiedziami na leczenie celowane.

Pomimo różnic metodologicznych wnioski ze wszystkich meta-analiz sieciowych były podobne:

- filgotynib wiązał się z podobnymi efektami klinicznymi etapu indukcji odpowiedzi jak wszystkie leki z programu B.55. z wyjątkiem infliksymabu (dotyczy wyłącznie pacjentów wcześniej nieleczonych biologicznie);
- filgotynib wiązał się z podobnymi efektami klinicznymi etapu podtrzymania odpowiedzi jak wszystkie leki z programu B.55.

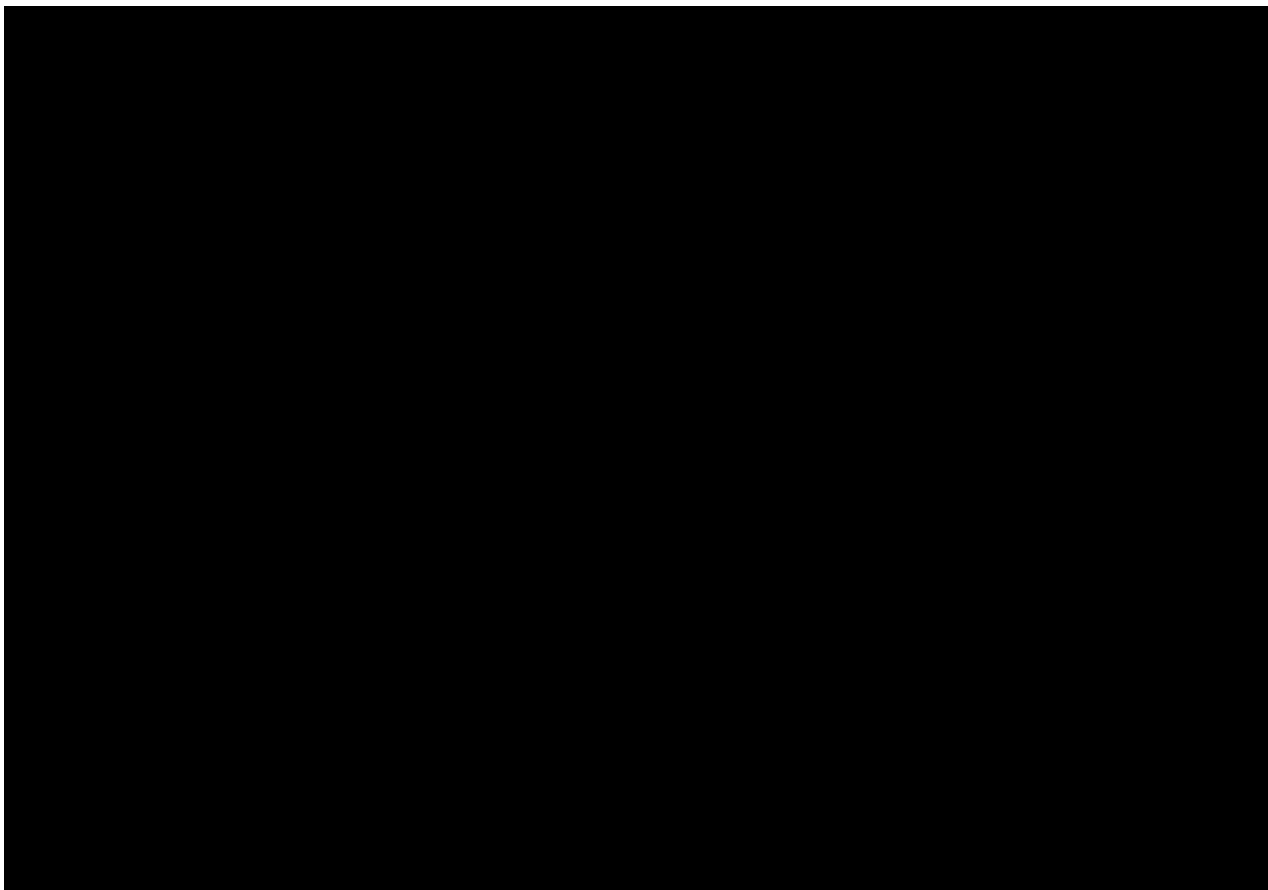
W ramach tych porównań pośrednich wykazano niższe prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie lub remisji klinicznej w przypadku stosowania filgotynibu względem infliksymabu. Niemniej jednak wnioski te nie zostały potwierdzone przy ocenie innych punktów końcowych (np. endoskopowe gojenie błony

śluzowej na etapie indukcji i wszystkie punkty końcowe na etapie podtrzymania). Co więcej względne różnice vs infliksymab również cechują się niskim prawdopodobieństwem ich obserwowania w praktyce klinicznej pomimo spełnienia istotności statystycznej (tj. $\alpha=5\%$ lub 95% CrI niezawierające 1 lub 0 w zależności od rozkładu wyników), ponieważ:

- dotyczą wyników modeli meta-analizy sieciowej nieuwzględniających efektów losowych przy stosunkowo wysokiej heterogenności projektów badań, charakterystyk uczestników tych badań i ich wyników (uwzględniono modele efektów stałych),
- 95% przedziały wiarygodności dla porównania infliksymabu z filgotynibem są bliskie 0 (np. dolna i górna granica 95% CrI dla względnego efektu indukcji na skali probitowej infliksymabu vs filgotynibu w zakresie uzyskania odpowiedzi lub remisji klinicznej wynosi odpowiednio: 0.050 i 0.618).

Wykazano, że filgotynib może być bardziej skuteczny od infliksymabu w podtrzymywaniu odpowiedzi lub remisji klinicznej (różnice nieistotne statystycznie, tj. 95% CrI zawierające 0 na skali probitowej). Jednocześnie należy zwrócić uwagę na fakt, iż dostępne dane kliniczne dotyczące efektów infliksymabu w podtrzymaniu odpowiedzi pochodzą z badania nie uwzględniającego ponownej randomizacji po uzyskaniu odpowiedzi na etapie indukcji (badania ACT 1 [41], [67]). Taki projekt badania z założenia faworyzuje infliksymab, gdyż wyniki chorych w grupie kontrolnej z etapu podtrzymania mogą dotyczyć również niepowodzenia etapu indukcji (w grupie kontrolnej placebo stosowane na obydwu etapach leczenia). W badaniach z randomizacją (w tym również SELECTION dla filgotynibu [59], [68], [69]) pacjenci uzyskują odpowiedź na leczenie z wykorzystaniem aktywnych interwencji i dopiero z odpowiedzią zostają losowo przydzieleni do stosowania danej technologii lub placebo na etapie podtrzymania odpowiedzi. Taki projekt badania z dużym prawdopodobieństwem wskazywałby na jeszcze niższą skuteczność infliksymabu na etapie podtrzymania odpowiedzi.

Wykorzystując wyniki meta-analizy sieciowej wnioskodawcy (prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie i podtrzymania tej odpowiedzi) można stwierdzić, że określone różnice między infliksymabem i filgotynibem nie będą obserwowane w praktyce klinicznej, ze względu na wysoki stopień pokrywania się przedziałów wiarygodności tych danych oraz niwelowanie potencjalnie niższego prawdopodobieństwa indukcji odpowiedzi po stronie filgotynibu przez wyższe prawdopodobieństwo utrzymania tej odpowiedzi (por. rysunek poniżej oraz wyniki zdrowotne przedstawione w rozdziale 4.).



Analogicznie jak w przypadku porównania filgotynibu z infliksymabem, w opracowaniu pominięto również wyniki porównania pośredniego filgotynibu z tofacytynibem [86] sugerującego przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad komparatorem w przypadku dopasowania wejściowych charakterystyk pacjentów z dostępnych badań (w ramach tzw. ang. *matching-adjusted indirect comparison*). Wspomniana przewaga dotyczyła odpowiedzi klinicznej i nie została potwierdzona przy ocenie pozostałych punktów końcowych.

Mając na uwadze powyższe, w tym przede wszystkim: wysoką heterogenność charakterystyk uczestników badań, projektów tych badań oraz przeciwstawne wnioski dla porównania z infliksymabem (infliksymab lepszy od filgotynibu na etapie indukcji; filgotynib lepszy od infliksymabu na etapie podtrzymania leczenia) w opracowaniu przyjęto taką samą skuteczność kliniczną wszystkich porównywanych interwencji. Pominięto również potencjalnie bardziej korzystny profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii z uwagi na brak danych pozwalających ilościowo określić jej przewagę nad lekami z programu B.55.

Zapisy programu lekowego B.55. [37] oraz proponowanego programu lekowego umożliwiają kontynuację leczenia w programie tylko pacjentom z odpowiedzią kliniczną.

Definicja odpowiedzi klinicznej w badaniach klinicznych i opracowań wtórnych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41] trochę się różni od definicji odpowiedzi w programie. W programie lekowych B.55. odpowiedź definiowana jest jako obniżenie stopnia aktywności choroby w skali Mayo o 3 punkty [37], podczas gdy definicje z badań klinicznych dotyczą również minimalnych wartości poszczególnych skali [41]. Tym samym w ramach niniejszego opracowania, zakładającego taką samą skuteczność wszystkich interwencji, uwzględniono dane z praktyki klinicznej z Polski dotyczące odsetka pacjentów kontynuujących leczenie w programie B.55. Zidentyfikowano tylko jedno badanie opisujące ten aspekt – badanie Pękala i Filip 2021 [56] oceniające efekty kliniczne stosowania biopodobnego infliksymabu wśród pacjentów włączonych do programu B.55. (33 pacjentów z WZJG leczonych w latach 2017 – 2019 w ośrodku medycznym w Rzeszowie). Definicja odpowiedzi z tego badania zbliżona jest do zapisów programu B.55.

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA [41].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W opracowaniu przeprowadzono analizę ekonomiczną *de novo*, na podstawie dostępnych danych klinicznych i przy uwzględnieniu struktury, założeń i opinii analityków AOTMiT dotyczących modeli ekonomicznych dla ustekinumabu [61], tofacytynibu [63] i wedolizumabu podawanego podskórnym [64].

Wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

Nie zidentyfikowano kosztów różniących porównywane interwencje z perspektywy świadczeniobiorcy. Tym samym uznano, że wyniki z obydwu perspektyw ekonomicznych są tożsame.

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogących nie mieć znaczenia przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatora. W przypadku takich samych efektów klinicznych (por. rozdział 2.4.) główne kategorie kosztów pośrednich (koszt utraconej produktywności chorych lub ich opiekunów) może nie być różnicy w przypadku porównywanych interwencji.

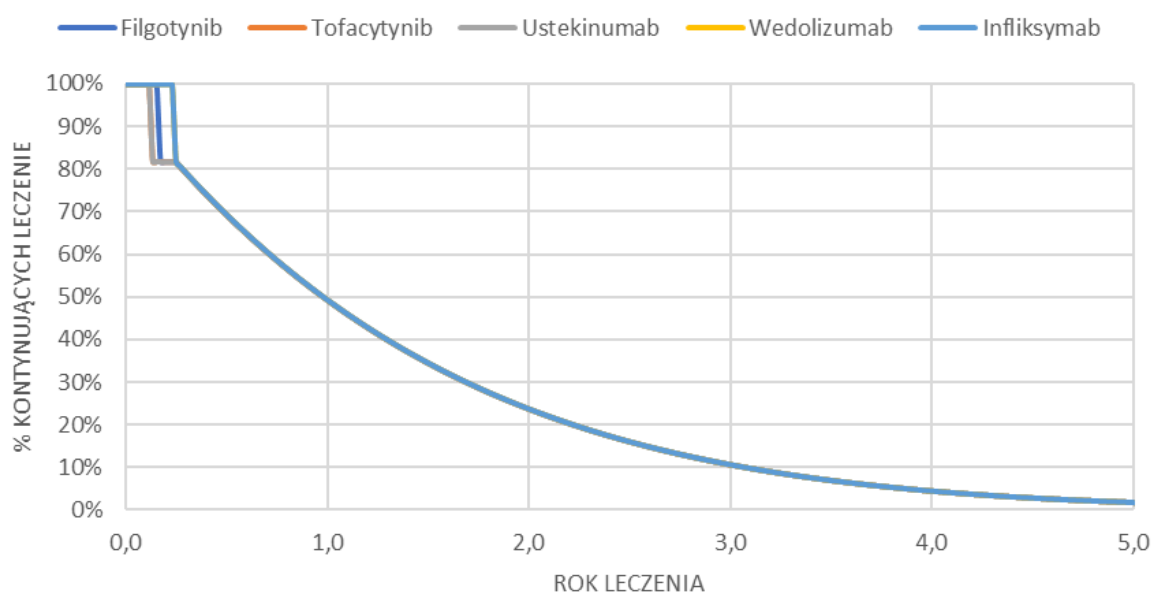
3.3. HORYZONT CZASOWY

Wnioskowana technologia jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do zgonu lub do zaprzestania leczenia z innych powodów, w tym przede wszystkim braku zadawalającej odpowiedzi na leczenie lub utraty tej odpowiedzi (szczegóły w rozdziale 2.2. i Analizie problemu decyzyjnego [40]).

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono taką samą skuteczność kliniczną porównywanych opcji leczenia (por. rozdział 2.4.). Porównywane interwencje różnią się dodatkowo długością etapu indukcji odpowiedzi, czyli etapu podczas którego leczenie kontynuować mogą wszyscy pacjenci niezależnie od uzyskanych efektów klinicznych.

Tym samym horyzont adekwatny dla rozważanego problemu decyzyjnego obejmuje okres stosowania porównywanych technologii lekowych.

Wykorzystując dostępne dane dotyczące stosowania leków z programu B.55. w warunkach praktyki klinicznej z Polski – dane z badania Pękala i Filip 2021 [56] – w ramach niniejszego opracowania określono prawdopodobieństwa indukcji odpowiedzi i prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na etapie podtrzymania. Wykorzystując dodatkowo średnie ryzyko zgonu osób z populacji generalnej oszacowano odsetek pacjentów leczonych w kolejnych tygodniach realizacji programu lekowego z wykorzystaniem porównywanych interwencji. Zgodnie z wynikami Analizy klinicznej [41] przyjęto takie same prawdopodobieństwa ww. zdarzeń dla wszystkich interwencji. Wyniki przedstawiono na wykresie poniżej (szczegóły w rozdziale 3.5.).



Rysunek 2. Prognozowany czas trwania leczenia WZJG w ramach programu lekowego.

Na podstawie przedstawionych informacji horyzont czasowy analizy kosztów ustalono na poziomie 5 lat. W ramach analizy wrażliwości testowano długość horyzontu czasowego w okresie od długości etapu indukcji do 10 lat.

Mając na uwadze brak różnic w skuteczności klinicznej porównywanych interwencji i brak wpływu efektów zdrowotnych na wnioski z niniejszej analizy, w przypadku oceny wyników zdrowotnych zaprezentowano wyniki badań klinicznych i meta-analiz sieciowych w horyzoncie ich trwania (do 12 miesiąca).

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania pominięto różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii (filgotynib), komparatora (tofacytynib) oraz innych leków stosowanych w programie B.55. Ustalono, że nie ma dowodów naukowych świadczących o przewadze klinicznej żadnej z rozpatrywanych technologii lekowych (por. rozdział 2.4.).

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią danych z badań klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41] i określono różnice w kosztach stosowania porównywanych interwencji – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Ocenę efektów klinicznych zaprezentowano na podstawie wyników meta-analiz sieciowych przygotowanych przez Wnioskodawcę [41]. Metodyka tych meta-analiz (na podstawie aktualnych przeglądów; modele oparte na uogólnionych modelach liniowych z rozkładami odzwierciedlającymi binarną cechę punktów końcowych badań klinicznych; kod programów opracowany przez ekspertów z *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE; uwzględnienie wszystkich opcjonalnych technologii i obydwu etapów leczenia; brak łączenia grup pacjentów wcześniej leczonych i nieleczonych lekami biologicznymi) stanowi znaczącą przewagę nad pozostałymi meta-analizami sieciowymi.

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 rozporządzenia [3]),
- różnicy w kosztach pomiędzy porównywanymi interwencjami oraz
- cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Ze względu na fakt, że na etapie Analizy klinicznej [41] nie zidentyfikowano badań klinicznych potwierdzających przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad technologiami stosowanymi we wnioskowanym wskazaniu (brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z lekami obecnymi w programie B.55) w ramach analizy przedstawiono oszacowania, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3].

Ze względu na technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) uwzględniającą takie same efekty zdrowotne porównywanych interwencji uznano, że kryterium identyfikacji technologii lekowej o najniższym średnim współczynniku kosztów-użyteczności (ang. *Average Cost-Utility Ratio*, ACUR) zostanie spełnione w przypadku technologii lekowej o najniższym koszcie o czym świadczą następujące przekształcenia:

Kryterium najniższego ACUR dla dwóch technologii opcjonalnych można przedstawić jako:

$$ACUR_1 < ACUR_2 \equiv \frac{Koszt_1}{QALY_1} < \frac{Koszt_2}{QALY_2}$$

Jeżeli efekty są takie same i $QALY_1 = QALY_2$ (jak w przypadku analizy minimalizacji kosztów) wówczas ww. zależność zostanie zredukowana do:

$$\frac{Koszt_1}{QALY_1} < \frac{Koszt_2}{QALY_1} \equiv Koszt_1 < Koszt_2$$

Z powyższych przekształceń wynika, że kryterium najniższego ACUR wśród opcjonalnych technologii lekowych zostaje zredukowany do kryterium najniższego kosztu w ramach analizy minimalizacji kosztów. Tym samym, realizując zapisy § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3] w ramach niniejszego opracowania zidentyfikowano opcjonalną technologię lekową o najniższym koszcie. Względem tej technologii określono ceny progowe w myśl § 5 ust 3 Rozporządzenia.

Jako potwierdzenie powyższego w analizie przedstawiono ACUR dla porównywanych interwencji.

Przy estymacji progowych cen przedstawiono progowe ceny zbytu netto, które po uwzględnieniu stawki VAT (8%) mogą przedstawiać progowe urzędowe ceny zbytu.

W wariancie z RSS przeprowadzono obliczenia cen progowych wyłącznie w celu spełnienia „minimalnych wymagań” [3]. Ceny te mają charakter wyłącznie teoretyczny, gdyż zgodnie z brzmieniem proponowanego porozumienia dotyczą one wyłącznie proponowanego sposobu finansowania (tj. wysokości sugerowanych cen zbytu netto do Wykazu).

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy (w ramach części zasadniczej raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości oraz diagramy tornado – wszystkie ww. punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „SA_CUA” i „SA_CUA_plot”).

Z uwagi na przyjętą technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) w ramach niniejszej analizy nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości [1].

3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

W ramach niniejszej analizy nie przeprowadzono modelowania przekraczającego swym zakresem oceny odsetka pacjentów kontynuujących leczenie w programie lekowym, oceny momentu podawania analizowanych leków i zużycia zasobów medycznych wpływających na koszty różniące porównywane schematy leczenia – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów z uwzględnieniem kategorii kosztu różniącego porównywane interwencje w okresie manifestacji tych różnic.

Poniżej przedstawiono założenia innych, najbardziej aktualnych analiz dotyczących leczenia WZJG przedkładanych AOTMiT.

Tabela 2. Założenia dotychczasowych analiz ekonomicznych dla leczenia WZJG.

	[61]	[63]	[64]
Oceniany lek	Ustekinumab	Tofacytynib	Wedolizumab podskórny
Grupa leków	Lek biologiczny	Inhibitor JAK	Lek biologiczny
Technika analityczna	Analiza kosztów-użyteczności	Analiza minimalizacji kosztów	Analiza minimalizacji kosztów
Horyzont czasowy	Dożywotni	12 miesięcy (cały okres leczenia dostępny w programie B.55.)	Dożywotni, z założeniem takich samych efektów obydwu interwencji
Czy potwierdzono przewagę kliniczną nad komparatorami	Brak danych / nie	Nie	Nie
Modelowanie kontynuacji leczenia w programie	Tak / brak danych	Nie (100% kontynuuje). AOTMiT zwróciła uwagę na brak odzwierciedlenia losów pacjentów w praktyce klinicznej	Tak / brak danych
Dawkowanie	Brak danych	Standardowe wg Charakterystyk Produktów Leczniczych i opisu programu B.55.	Standardowe wg Charakterystyk Produktów Leczniczych i opisu programu B.55.

W modelu założono kontynuację leczenia bez ograniczeń czasowych (do stycznia 2022 roku pacjent mógł stosować leczenie w programie B.55. tylko przez 12 miesięcy), zgodnie z brzmieniem programu B.55. Uwzględniono stosowanie analizowanych leków zgodnie z praktyką kliniczną (por. informacje w rozdziale 2.2.).

Na podstawie wyników badania Pękala i Filip 2021 [56] (wybór badania uzasadniono w rozdziale 2.4.) ustalono, że po etapie indukcji (14 tydzień leczenia), odpowiedź na leczenie obserwowana jest u 27 z 33 pacjentów (81,8%). Wśród 27 pacjentów kontynuujących leczenie w programie do końca roku, utratę odpowiedzi zaobserwowano u 10 pacjentów. Tygodniowe ryzyko utraty odpowiedzi na etapie podtrzymującym określono zatem na poziomie 1,2%.

Ogółem, w badaniu Pękala i Filip 2021 [56] 48,5% pacjentów zakończyło leczenie w trakcie pierwszego roku jego trwania. Stopień dyskontynuacji leczenia w warunkach polskich wydaje się wyższy niż w innych krajach. Przykładowo, dane ze Szwajcarii [87] dotyczące efektów pierwszej linii leczenia WZJG infliksymabem lub adalimumabem wskazują na średnie roczne ryzyko dyskontynuacji wynoszące 16% w ciągu dwóch pierwszych lat leczenia oraz 0,21% tygodniowo w kolejnych latach (szczegóły kalkulacji tych parametrów przedstawiono w arkuszu „Dane” modelu dołączonego do opracowania).

Niemniej jednak na uwagę zasługuje, że nadzór nad leczeniem w ramach programu lekowego wydaje się znacznie wyższy niż w przypadku stosowania leku w innych warunkach. Co więcej do badania Pękala i Filip 2021 [56] mogli być włączeni również pacjenci wcześniej leczeni w programie B.55., u których zgodnie z dostępnymi informacjami klinicznymi oczekiwane są niższe prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie i/lub wyższe prawdopodobieństwa utraty tej odpowiedzi w odniesieniu do pacjentów poddawanych pierwszej linii leczenia celowanego (dotychczas leczenie wyłącznie konwencjonalnie; pacjenci pierwszorazowi w programie B.55.). Tylko pacjenci pierwszorazowi włączani byli do badania ze Szwajcarii [87].

Prawdopodobieństwo indukcji odpowiedzi na poziomie 81,8% przypisano wszystkim interwencjom pod koniec etapu indukcji.

Analizowane interwencje różnią się długością etapu indukcji (por. rozdział 2.2.). Różnica w długości etapu indukcji odpowiedzi obserwowana w praktyce mieści się od 8 tygodni (tofacytynib, ustekinumab) do 14 tygodni (wedolizumab, ustekinumab – przed pierwszą dawką leku na etapie podtrzymania).

Mając na uwadze charakter niniejszego modelu analitycznego założono, że utrata odpowiedzi może nastąpić dopiero od momentu zakończenia najdłuższego etapu indukcji odpowiedzi (14 tygodni).

Wprowadzone uproszczenie (będące rezultatem przyjęcia wykładniczego rozkładu danych dotyczących czasu do utraty odpowiedzi – dostępne dane z badania [56] umożliwiają inne założenia) zapewnia możliwość kontynuacji leczenia u takiego samego odsetka pacjentów na etapie podtrzymania odpowiedzi, bez istotnego wpływu na wyniki analizy, co zostało potwierdzone w ramach analiz wrażliwości, w których m.in. testowano wyniki analizy przy uwzględnieniu takiej samej długości etapu indukcji dla wszystkich leków.

W trakcie przygotowania modelu zwrócono także uwagę na fakt, iż filgotynib cechuje się mniej intensywnym etapem indukcji odpowiedzi w odniesieniu do pozostałych leków. Stopień ekspozycji na filgotynib i konsumpcja dzienna filgotynibu na etapie indukcji jest taka sama jak na etapie podtrzymania (1 tabletkę na dzień). Natomiast stosowanie pozostałych leków cechuje się wyższym stopniem ekspozycji i zużyciem tych leków na etapie indukcji (większa częstotliwość dawkowania i/lub wyższa dawka dzienna) niż w na etapie podtrzymania.

Tym samym zdecydowano się na przeprowadzenie analizy z uwzględnieniem obydwu etapów leczenia w programie B.55.

Przy ocenie odsetka pacjentów kontynuujących leczenie w kolejnych tygodniach, w analizie uwzględniono również ryzyko zgonu uzależnione są od płci i wieku.

Wśród pacjentów kontynuujących leczenie w programie (pacjenci z odpowiedzią na leczenie, w tym również pacjenci z remisją kliniczną) prawdopodobieństwo zgonu określono na podstawie zależnego od wieku i płci średniego ryzyka zgonu w populacji ogólnej Polski. Wykorzystano w tym celu tablice trwania życia Polaka w 2020 roku [62]. Dane przedstawiono poniżej.

Tabela 3. Roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej Polski [62].

Wiek, lata	Roczne, mężczyźni [62]	Roczne, kobiety [62]
0	0,3885%	0,3147%
1	0,0276%	0,0195%
2	0,0189%	0,0138%
3	0,0148%	0,0110%
4	0,0118%	0,0090%
5	0,0102%	0,0078%
6	0,0093%	0,0072%
7	0,0088%	0,0070%
8	0,0086%	0,0071%
9	0,0087%	0,0075%
10	0,0090%	0,0081%
11	0,0098%	0,0090%
12	0,0112%	0,0101%
13	0,0136%	0,0116%
14	0,0174%	0,0132%
15	0,0229%	0,0150%
16	0,0303%	0,0170%
17	0,0397%	0,0192%
18	0,0504%	0,0213%
19	0,0613%	0,0235%
20	0,0718%	0,0252%
21	0,0808%	0,0263%
22	0,0881%	0,0268%
23	0,0943%	0,0271%
24	0,0994%	0,0273%
25	0,1039%	0,0277%
26	0,1085%	0,0284%
27	0,1137%	0,0295%
28	0,1194%	0,0310%
29	0,1264%	0,0328%
30	0,1346%	0,0352%

Wiek, lata	Roczne, mężczyźni [62]	Roczne, kobiety [62]
31	0,1441%	0,0382%
32	0,1548%	0,0419%
33	0,1667%	0,0463%
34	0,1795%	0,0514%
35	0,1931%	0,0570%
36	0,2074%	0,0630%
37	0,2223%	0,0690%
38	0,2384%	0,0754%
39	0,2563%	0,0823%
40	0,2761%	0,0900%
41	0,2990%	0,0987%
42	0,3255%	0,1089%
43	0,3557%	0,1203%
44	0,3898%	0,1332%
45	0,4286%	0,1478%
46	0,4722%	0,1644%
47	0,5208%	0,1836%
48	0,5750%	0,2055%
49	0,6351%	0,2303%
50	0,7004%	0,2577%
51	0,7710%	0,2875%
52	0,8468%	0,3189%
53	0,9278%	0,3523%
54	1,0150%	0,3881%
55	1,1107%	0,4273%
56	1,2170%	0,4708%
57	1,3351%	0,5201%
58	1,4658%	0,5757%
59	1,6096%	0,6383%
60	1,7648%	0,7074%
61	1,9302%	0,7826%
62	2,1067%	0,8630%
63	2,2971%	0,9495%
64	2,4995%	1,0417%
65	2,7144%	1,1419%
66	2,9413%	1,2521%
67	3,1772%	1,3746%
68	3,4171%	1,5102%
69	3,6649%	1,6615%
70	3,9249%	1,8289%
71	4,2008%	2,0141%
72	4,5008%	2,2188%
73	4,8327%	2,4450%
74	5,2005%	2,6942%
75	5,6088%	2,9698%

Wiek, lata	Roczne, mężczyźni [62]	Roczne, kobiety [62]
76	6,0643%	3,2770%
77	6,5707%	3,6210%
78	7,1372%	4,0112%
79	7,7718%	4,4614%
80	8,4802%	4,9868%
81	9,2688%	5,6002%
82	10,1441%	6,3162%
83	11,1075%	7,1475%
84	12,1540%	8,0917%
85	13,2804%	9,1443%
86	14,4769%	10,2989%
87	15,7302%	11,5438%
88	17,0240%	12,8630%
89	18,3561%	14,2581%
90	19,7225%	15,7278%
91	21,1221%	17,2712%
92	22,5555%	18,8878%
93	24,0251%	20,5770%
94	25,5241%	22,3285%
95	27,0452%	24,1303%
96	28,5806%	25,9687%
97	30,1224%	27,8290%
98	31,6622%	29,6958%
99	33,1921%	31,5535%
100	34,7040%	33,3868%

W analizie przedstawiono kalkulację ACUR w ramach uproszczonego podejścia. Wykorzystano jedyne dostępne źródło informacji na temat zależnej od stopnia aktywności wagi użyteczności chorych na WZJG z Polski – badanie Kawalec i Stawowczyk 2018 [91]. Przyjęto, że w okresie indukcji leczenia oraz wśród pacjentów nieodpowiadających na leczenie waga użyteczności będzie na poziomie 0,646 (waga raportowana dla pacjentów z aktywną chorobą w badaniu Kawalec i Stawowczyk 2018); wśród pacjentów z odpowiedzią na leczenie przyjęto wagę użyteczności na poziomie 0,898 (waga raportowana dla pacjentów z chorobą w remisji w badaniu Kawalec i Stawowczyk 2018).

Należy zaznaczyć, że wysokość wagi użyteczności nie ma żadnego wpływu na wyniki i wnioski analizy ekonomicznej ze względu na przyjętą technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów; zbliżone efekty kliniczne wszystkich technologii).

W modelu analizy uwzględniono dyskontowanie przyszłych kosztów do pierwszego tygodnia.

Na uwagę zasługuje fakt, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.7.) zużycia

jednostek zasobów medycznych (np. liczby tabletek analizowanej interwencji) i ich kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej.

Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn: zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Analogicznie postępowano z wynikami zdrowotnymi.

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 64-bitowej wersji Excel® dla Microsoft 365 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*; VBA).

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz dane pochodzące z opracowań na zlecenie Wnioskodawcy [41]. Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Szczegółowe informacje na temat źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy przedstawiono w rozdziałach: 2.2., 3.6. – 3.9. niniejszego opracowania.

3.6. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy było porównanie kosztów leczenia pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Jyseleca® (filgotynib) w odniesieniu do stosowania:

- aktualnie refundowanego inhibitora JAK starszej generacji (tofacytynibu) jako komparatora;
- pozostałych leków dostępnych w programie lekowym B.55. (ustekinumab, wedolizumab oraz infliksymab) jako potencjalnych komparatorów (por. rozdział 2.2.).

Określono koszty z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i świadczeniobiorcy (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy płatnika publicznego.

Tym samym uznano, że wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu różniącego związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie: efektów klinicznych raportowanych w badaniach klinicznych, przeprowadzanego modelowania oraz przeglądu dostępnej literatury dotyczącej analizowanego problemu decyzyjnego. Uwzględniono kategorie kosztów analogiczne do tych, które były uwzględnione w poprzednich analizach dotyczących leczenia WZJG [61], [63], [64].

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [65], [66], [70] (kwiecień 2022).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30] oraz koszt leków aktualnie refundowanych zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 listopada 2022 roku [37] lub na poziomie średniego kosztu w Polsce w sierpniu 2022 roku [79] lub I połowie 2022 roku [89], [90].

[REDACTED]

[REDACTED]

W opracowaniu uwzględniono następujący algorytm oceny kosztów: identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednio dane wejściowe modelowania.

Ww. dane następnie posłużyły do określenia średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztów omówionych w niniejszym rozdziale, przedstawiono w modelu decyzyjnym dołączonym do niniejszego opracowania (arkusze „Dane”, „Parametry”, „Obliczenia_CMA”).

3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów z analizowanej populacji w Polsce.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy płatnika publicznego lub pacjenta. Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednio medyczne związane w całości z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztu różniące istotnie z perspektywy płatnika publicznego:

- finansowanie wnioskowanej technologii i innych technologii lekowych,
- finansowanie świadczeń szpitalnych związanych z wydaniem lub podaniem porównywanych leków.

Wycenę świadczeń uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej oraz w arkuszu „Dane” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Tabela 4. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

Źródło	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wycena
[66]	5.08.07.0000001 / 5.08.07.0000003	hospitalizacja związana z wykonaniem programu / hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72
[66]	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

Koszt wnioskowanej technologii oraz pozostałych interwencji dostępnych w programie B.55. przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

3.6.2. KATEGORIE KOSZTU ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM PORÓWNYWANYCH LEKÓW

3.6.2.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji, w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Jyseleca® (30 tabletek filgotynibu) w ramach części B Wykazu. W analizie uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej (por. rozdział 2.1.).

Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED] (por. rozdział 2.1.).

Przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji [30], na podstawie sugerowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto, określono urzędowe ceny produktu leczniczego i limit finansowania (por. tabela poniżej).

[REDACTED]	[REDACTED]
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa (por. rozdział 2.1.)
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	Bezpłatne (0%)
Cena zbytu netto*	[REDACTED]
Urzędowa cena zbytu	[REDACTED]
Cena hurtowa brutto	[REDACTED]
Limit finansowania	[REDACTED]
Kwota refundacji NFZ	[REDACTED]
Odpłatność świadczeniobiorcy	[REDACTED]

* bez VAT i marży hurtowej

Na podstawie przedstawionych informacji ustalono, że [REDACTED]

3.6.2.2. KOSZT KOMPARATORÓW I POZOSTAŁYCH LEKÓW Z PROGRAMU B.33

Uwzględniono efektywne ceny leków refundowanych określone na podstawie średniego kosztu substancji czynnych w sierpniu 2022 roku [79] lub średniego kosztu jednostki tych leków w I połowie 2022 roku [89], [90]. Szczegóły w arkuszu „Dane” modelu.

Tabela 6. Koszt jednostkowy komparatorów i innych leków stosowanych w programie B.33.

	Wariant	Koszt, NFZ
Inflixymab, fiol. 100 mg	z RSS	277,59 PLN
	bez RSS	277,59 PLN
Tofacytynib, tabl. 10 mg	z RSS	70,93 PLN
	bez RSS	70,93 PLN
Tofacytynib, tabl. 5 mg	z RSS	35,46 PLN
	bez RSS	35,46 PLN
Ustekinumab, fiol. 130 mg	z RSS	4 259,82 PLN
	bez RSS	4 259,82 PLN
Ustekinumab, amp.-strz. 90 mg	z RSS	2 949,11 PLN
	bez RSS	2 949,11 PLN
Wedolizumab, fiol. 300 mg	z RSS	4 476,84 PLN
	bez RSS	4 476,84 PLN

3.6.2.3. KOSZT PODAWANIA ANALIZOWANYCH LEKÓW I OPIEKI MEDYCZNEJ

Koszt podawania/wydawania leków w ramach programu B.55. określono z uwzględnieniem jednodniowej hospitalizacji (5.08.07.0000003, 486,72 PLN [66]) w przypadku leków podawanych dożylnie oraz porady ambulatoryjnej (5.08.07.0000004; 108,16 PLN [66]) w przypadku stosowania leku podskórnego. Zauważono, że leki stosowane doustnie nie generują dodatkowego kosztu podawania i wydawane są pacjentom z analizowanej populacji w ramach rutynowych pobytów w szpitalu związanych z realizacją programu lekowego i/lub konsultacji z lekarzem prowadzącym terapię. Niemniej jednak realizując konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego w opracowaniu przyjęto jedną poradę ambulatoryjną (5.08.07.0000004; 108,16 PLN [66]) na miesiąc w celu wydania pacjentom opakowania wnioskowanej technologii.

Analogiczne założenia przyjęto w analizie ekonomicznej dla tofacytynibu [63].

3.7. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3], a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% [1] i 10% (scenariusz dopełniający minimalny scenariusz sugerowany przez AOTMiT – wzrost o taką samą liczbę punktów procentowych jak sugerowany przez AOTMiT spadek do 0%).

3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania (przeprowadzono analizę scenariuszową).

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Opis scenariusza	
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 00	Masa ciała: 95% CI	64,31
DSA 01		70,69
DSA 02	Wiek pacjent: IQR	Dolna
DSA 03		Górna
DSA 04	% mężczyzn: 95% CI	Dolna
DSA 05		Górna
DSA 06	Uwzględnij ryzyko zgonu	
DSA 07	Pomiń ryzyko zgonu	
DSA 08	Horyzont czasowy analizy - tylko etap indukcji	
DSA 09	Horyzont czasowy: 1 rok - 10 lat	1 rok
DSA 11		2 lata
DSA 12		3 lata
DSA 13		4 lata
DSA 14		5 lat
DSA 15		6 lat
DSA 16		7 lat
DSA 17		8 lat
DSA 18		9 lat
DSA 19		10 lat
DSA 20		Koszt leków refundowanych w wariantach RSS: oficjalny
DSA 21	Koszt podawania leków doustnych	Dolna
DSA 22		Górna
DSA 23	Koszt podawania leków podskórnych	Dolna

Nr	Opis scenariusza	
DSA 24		Górna
DSA 25	Koszt podawania leków dożylnych	Dolna
DSA 26		Górna
DSA 27	Kontynuacja leczenia u wszystkich pacjentów	
DSA 28	Taka sama długość etapu indukcji dla wszystkich leków: 8 - 14 tyg.	Dolna
DSA 29		Górna
DSA 30	Pominięto zgodnie z uwagami AOTMiT	
DSA 31	% odpowiedzi na indukcję: 95% CI	Dolna
DSA 32		Górna
DSA 33	Ryzyko utraty odpowiedzi: 95% CI	Dolna
DSA 34		Górna
DSA 35	Roczna stopa dyskontowa: 0% - 10%	0%
DSA 36		10%
DSA 37	Ustekinumab: częstotliwość podawania: 8 - 16 tyg.	Dolna
DSA 38		Górna
DSA 39	Wedolizumab: częstotliwość podawania: 4 - 12 tyg.	Dolna
DSA 40		Górna
DSA 41	Inflixymab: częstotliwość podawania: 4 - 12 tyg.	Dolna
DSA 42		Górna
DSA 43	Inflixymab: dawka 5 - 10 mg/kg m.c.	Dolna
DSA 44		Górna
DSA 45	Pełne fiołki infliksymabu	
DSA 46	Tylko część fiołki wynikająca z dawkowania infliksymabu	
DSA 47	Intensyfikacja dawkowania refundowanych leków w przypadku 26,8% podań leku [56]	

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI), rozstępu kwartylnego lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

Ze względu na technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) odstąpiono od przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości [1].

3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 8. Parametry i założenia analizy podstawowej.

		Analiza podstawowa	Dolna granica	Górna granica	Źródła
Masa ciała, kg	średnia	67,50	64,31	70,69	mediana [58]
	SD	16,30			na podst. IQR [58]
Wiek w latach	-	35,00	26	43	mediana, IQR [58]
Odsetek mężczyzn	-	51,0%	41,3%	60,7%	[58]
Horyzont czasowy - wariant	-	5 lat	Tylko etap indukcji, od 1 do 10 lat z rocznym interwałem		założenie
Ryzyko zgonu - wariant	-	Uwzględnione	Uwzględnione	Pominięte	założenie
Koszt: infliksymab 100 mg	z RSS	277,59 PLN			[79]
	bez RSS	277,59 PLN			[37]
Koszt: tofacytynib, tabl.10 mg	z RSS	70,93 PLN			[84], [85]
	bez RSS	70,93 PLN			[37]
Koszt: tofacytynib, tabl.5 mg	z RSS	35,46 PLN			[84], [85]
	bez RSS	35,46 PLN			[37]
Koszt: ustekinumab, fiol. 130 mg	z RSS	4 259,82 PLN			[84], [85]
	bez RSS	4 259,82 PLN			[37]
Koszt: ustekinumab, amp.-strz. 90 mg	z RSS	2 949,11 PLN			[84], [85]
	bez RSS	2 949,11 PLN			[37]
Koszt: wedolizumab, fiol. 300 mg	z RSS	4 476,84 PLN			[84], [85]
	bez RSS	4 476,84 PLN			[37]
Cena zbytu netto: filgotynib, opak. 30 tabl.					Wnioskodawca
					Wnioskodawca
Koszt podawania leków	po, na mies.	108,16 PLN	0	486,72	założenie, [63]
	sc, podanie	108,16 PLN	0	486,72	
	iv, podanie	486,72 PLN	108,16	486,72	
Wariant oceny kontynuacji leczenia	-	1	1	2	założenie
% odpowiedzi na indukcję	infliksymab	81,8%	67,2%	92,8%	[56]
	wedolizumab	81,8%	67,2%	92,8%	[56], [41], założenia
	tofacytynib	81,8%	67,2%	92,8%	

		Analiza podstawowa	Dolna granica	Górna granica	Źródła
	ustekinumab	81,8%	67,2%	92,8%	
	filgotynib	81,8%	67,2%	92,8%	
Tygodniowe ryzyko braku kontynuacji leczenia	infliksymab	1,2%	0,6%	2,1%	[56]
	wedolizumab	1,2%	0,6%	2,1%	[56], [41], założenia
	tofacytynib	1,2%	0,6%	2,1%	
	ustekinumab	1,2%	0,6%	2,1%	
	filgotynib	1,2%	0,6%	2,1%	
	Tydzień oceny efektów indukcji	infliksymab	14	8	14
wedolizumab		14	8	14	
tofacytynib		8	8	14	
ustekinumab		8	8	14	
filgotynib		10	8	14	[57]
Utrata odpowiedzi możliwa od	tygodnia	14	-	-	założenie
Roczna stopa dyskontowa	koszty	5,0%	0,0%	10,0%	[1], [3]
	Efekty	3,5%	0,0%	7,0%	
Ustekinumab - indukcja	tydzień	0			[60]
Ustekinumab - indukcja: liczba fiolek	≤ 55 kg	2			
	> 55 kg do ≤ 85 kg	3			
	> 85 kg	4			
Ustekinumab - podtrzymanie	częstotliwość, tyg.	12	8	16	
	1. dawka w, tyg.	8			
	liczba amp.-strz.	1			
Wedolizumab - indukcja	tydzień	0			
	tydzień	2			
	tydzień	6			
Wedolizumab - podtrzymanie, tyg.	częstotliwość	8	4	12	
Wedolizumab - dawka na podanie	-	1			

		Analiza podstawowa	Dolna granica	Górna granica	Źródła
Infliksymab - indukcja	tydzień	0			
	tydzień	2			
	tydzień	6			
Infliksymab - podtrzymanie, tyg.	częstotliwość	8	4	12	
Infliksymab dawka na podanie	mg/kg m.c	5	5	10	
Infliksymab - zużycie pełnych fiolek	-	1	1	2	
Liczba tabletek filgotynibu na dobę	-	1			[57]
Tofacytynib, liczba tabletek na dobę	tabletki 10 mg (indukcja)	2			[60]
	tabletki 5 mg (podtrzymanie)	2			
Waga użyteczności	Aktywna postać	0,646			[91]
	Odpowiedź, remisja	0,898			

Szczegóły dotyczące ww. parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skoroszybie MS Excel zawierającym model decyzyjny.

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Zestawienie konsekwencji zdrowotnych i wyniki analizy minimalizacji kosztów stosowania produktu leczniczego Jyseleca® w leczeniu dorosłych chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach programu lekowego względem leków z programu B.55., w horyzoncie 5 lat, przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 9. Wyniki zdrowotne ocenione na podstawie meta-analiz sieciowych Wnioskodawcy [41].

		<i>Filgotynib</i>			<i>Tofacytynib</i>			<i>Ustekinumab</i>			<i>Wedolizumab</i>			<i>Inflixymab</i>		
		Średni a	95% LCrI	95% UCrI	Średni a	95% LCrI	95% UCrI	Średni a	95% LCrI	95% UCrI	Średni a	95% LCrI	95% UCrI	Średni a	95% LCrI	95% UCrI
Populacja chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego (pierwszorazowi w programie B.55)																
Odpowiedź	po etapie indukcji	46,8%	37,3%	56,4%	51,2%	41,3%	61,4%	53,9%	43,3%	63,4%	58,0%	49,6%	66,4%	60,5%	54,2%	66,2%
	na etapie podtrzymania	64,3%	37,9%	84,6%	66,2%	42,4%	85,0%	52,8%	28,0%	74,8%	59,1%	35,6%	78,7%	54,5%	28,6%	79,7%
	w 12. miesiącu leczenia	30%	14%	48%	34%	18%	52%	28%	12%	47%	34%	18%	52%	33%	16%	53%
Remisja	po etapie indukcji	14,3%	9,5%	20,6%	16,9%	11,3%	24,4%	18,6%	12,3%	26,1%	21,7%	16,0%	28,8%	23,5%	18,8%	28,9%
	na etapie podtrzymania	44,0%	20,7%	68,8%	46,0%	23,7%	69,9%	32,7%	13,4%	56,2%	38,7%	18,8%	61,4%	34,3%	13,8%	62,1%
	w 12. miesiącu leczenia	6%	2%	14%	8%	3%	17%	6%	2%	15%	8%	3%	18%	8%	3%	18%
Populacja chorych po uprzednim leczeniu biologicznym																
Odpowiedź	po etapie indukcji	38,5%	29,3%	49,4%	33,9%	25,1%	43,6%	34,4%	25,2%	44,5%	30,7%	20,2%	42,7%	bd	bd	bd
	na etapie podtrzymania	33,4%	12,4%	61,5%	32,1%	12,6%	58,3%	17,2%	5,6%	39,1%	36,2%	14,0%	64,1%	bd	bd	bd
	w 12. miesiącu leczenia	13%	4%	30%	11%	3%	25%	6%	1%	17%	11%	3%	27%	bd	bd	bd
Remisja	po etapie indukcji	7,0%	4,1%	11,6%	5,5%	3,1%	9,1%	5,6%	3,2%	9,4%	4,5%	2,1%	8,7%	bd	bd	bd
	na etapie podtrzymania	15,7%	4,1%	38,7%	14,9%	4,2%	35,9%	6,4%	1,5%	19,5%	17,5%	4,9%	41,1%	bd	bd	bd

Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach programu lekowego.



		<i>Filgotynib</i>			<i>Tofacytynib</i>			<i>Ustekinumab</i>			<i>Wedolizumab</i>			<i>Inflixymab</i>		
		Średni a	95% LCrI	95% UCrI	Średni a	95% LCrI	95% UCrI	Średni a	95% LCrI	95% UCrI	Średni a	95% LCrI	95% UCrI	Średni a	95% LCrI	95% UCrI
	w 12. miesiącu leczenia	1%	0%	4%	1%	0%	3%	0%	0%	2%	1%	0%	4%	bd	bd	bd
Populacja docelowa łącznie, z udziałem pacjentów pierwszorazowych: 50%																
Odpowiedź	po etapie indukcji	42,7%	33,3%	52,9%	42,6%	33,2%	52,5%	44,2%	34,3%	54,0%	44,4%	34,9%	54,6%	bd	bd	bd
	na etapie podtrzymania	48,9%	25,2%	73,1%	49,2%	27,5%	71,7%	35,0%	16,8%	57,0%	47,7%	24,8%	71,4%	bd	bd	bd
	w 12. miesiącu leczenia	21%	8%	39%	21%	9%	38%	15%	6%	31%	21%	9%	39%	bd	bd	bd
Remisja	po etapie indukcji	10,7%	6,8%	16,1%	11,2%	7,2%	16,8%	12,1%	7,8%	17,8%	13,1%	9,1%	18,8%	bd	bd	bd
	na etapie podtrzymania	29,9%	12,4%	53,8%	30,5%	14,0%	52,9%	19,6%	7,5%	37,9%	28,1%	11,9%	51,3%	bd	bd	bd
	w 12. miesiącu leczenia	3%	1%	9%	3%	1%	9%	2%	1%	7%	4%	1%	10%	bd	bd	bd

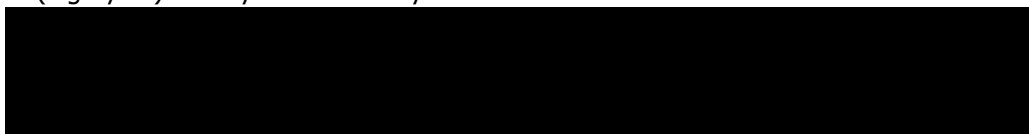
Tabela 10. Wyniki analizy minimalizacji kosztów.

Koszt stosowania leków	
Koszt podawania / wydawania	
Łącznie koszt różniący	
Różnica w łącznym koszcie różniącym	
Estymacja ACUR	
Progowe ceny zbytu netto Jyseleca® 30 tabl. (bez: VAT, marży hurtowej)	
Art. 13. ust. 3.: progowe ceny zbytu netto Jyseleca® 30 tabl. (bez: VAT, marży hurtowej)	

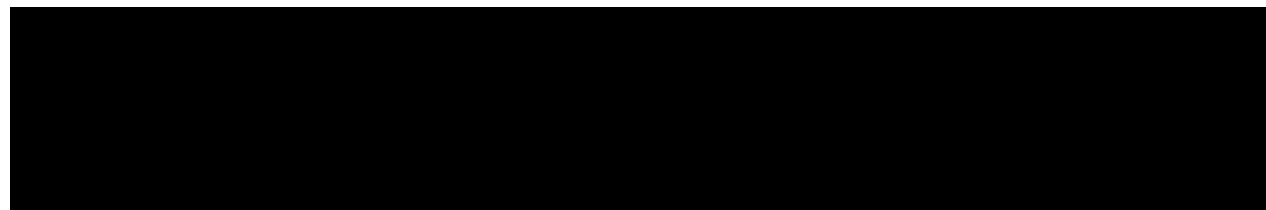
Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach programu lekowego.



W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii (filgotynib) w horyzoncie 5 lat było:



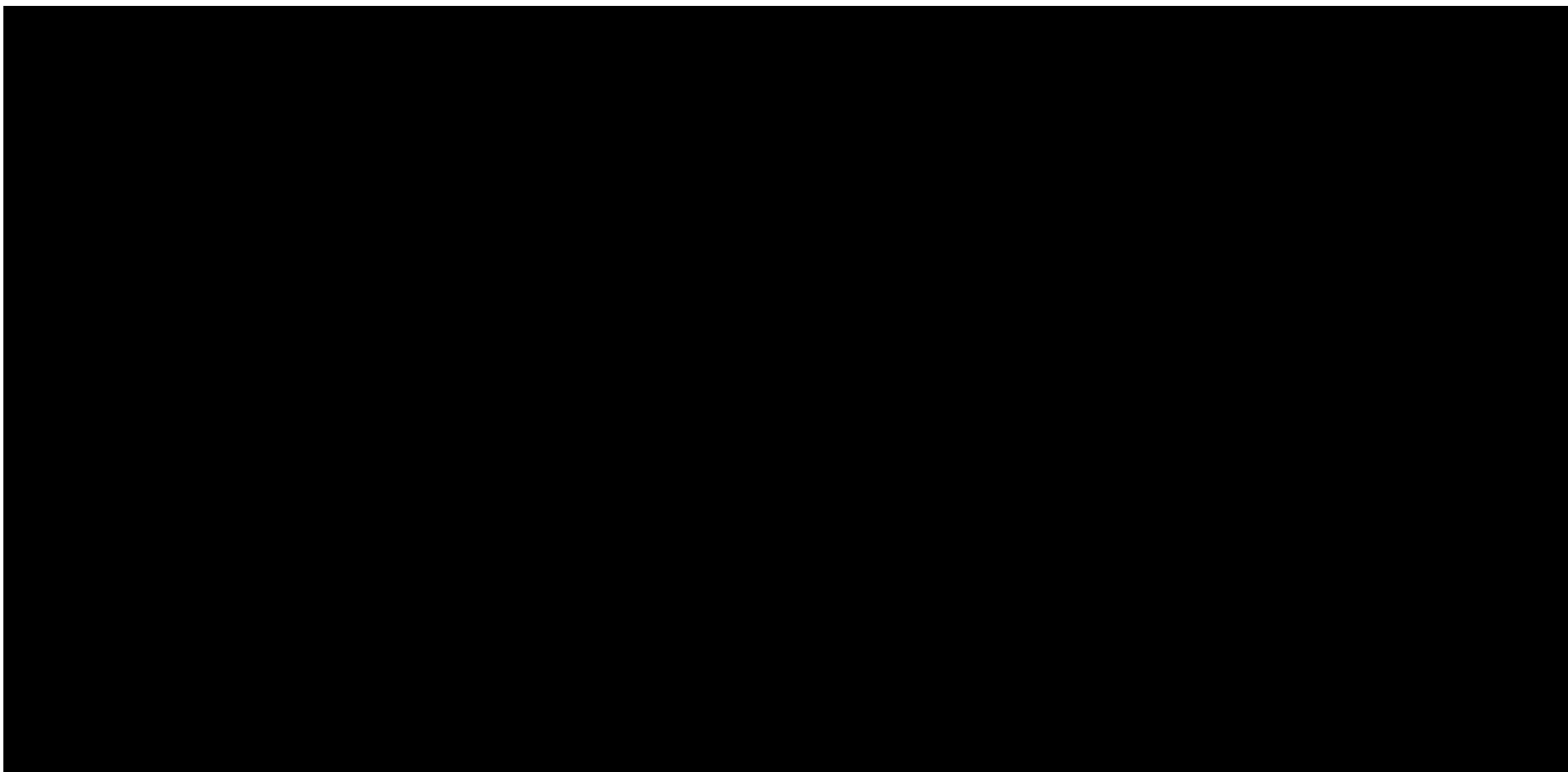
W przypadku porównania wnioskowanej technologii ze wszystkimi lekami z programu B.55. ustalono, że:



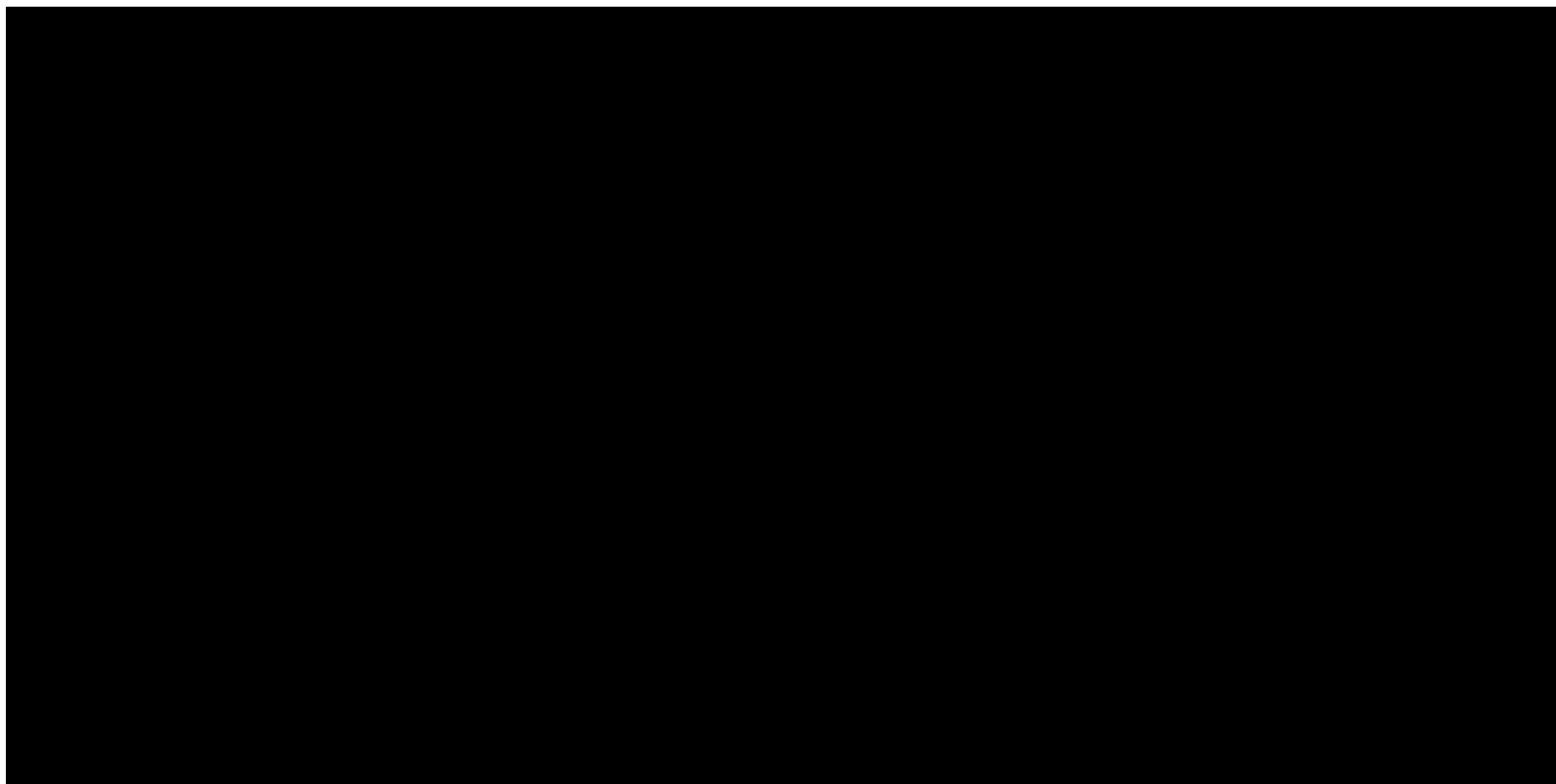
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

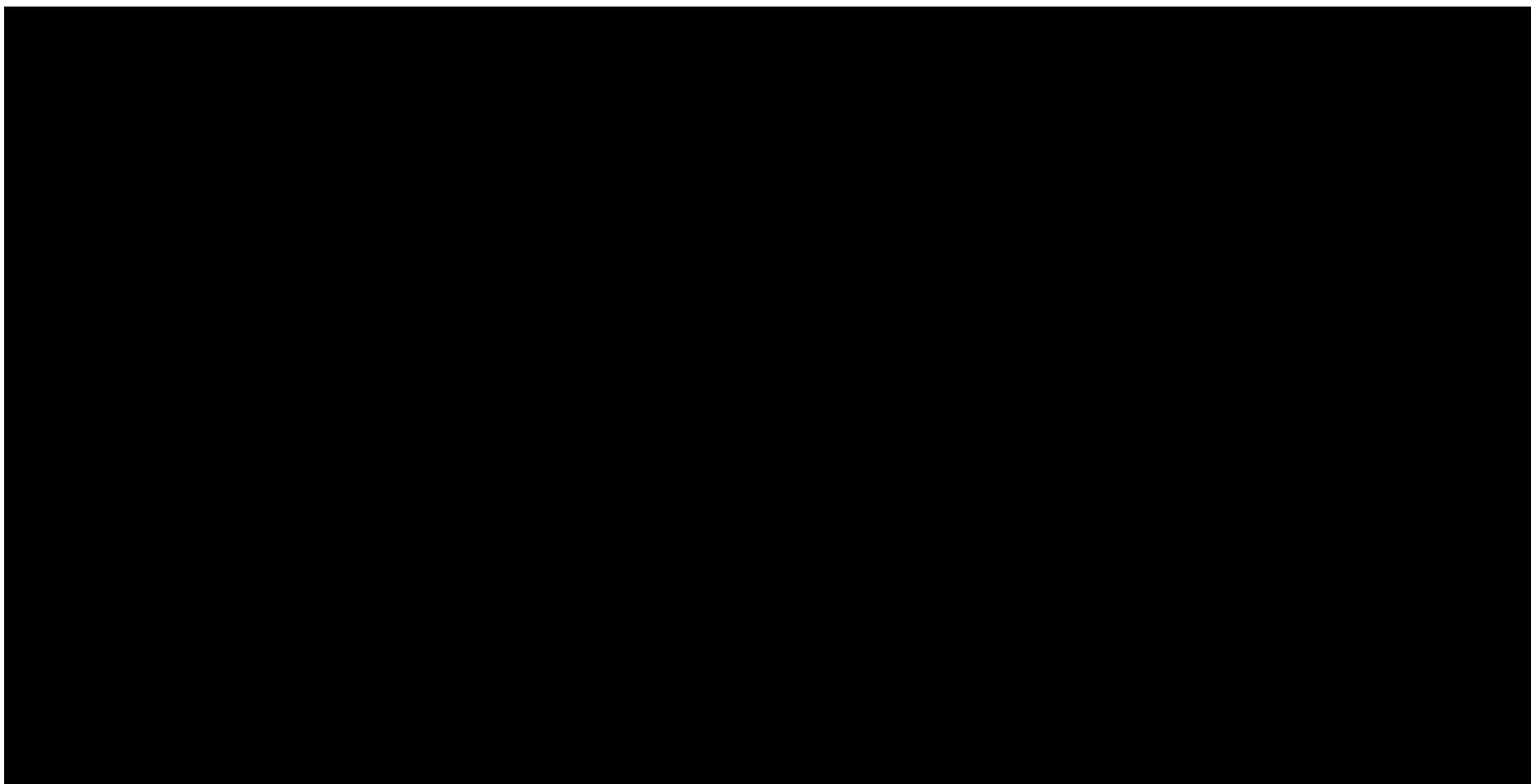
Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono w arkuszu „SA_CMA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Diagramy tornado dla kosztu inkrementalnego przedstawiono poniżej.

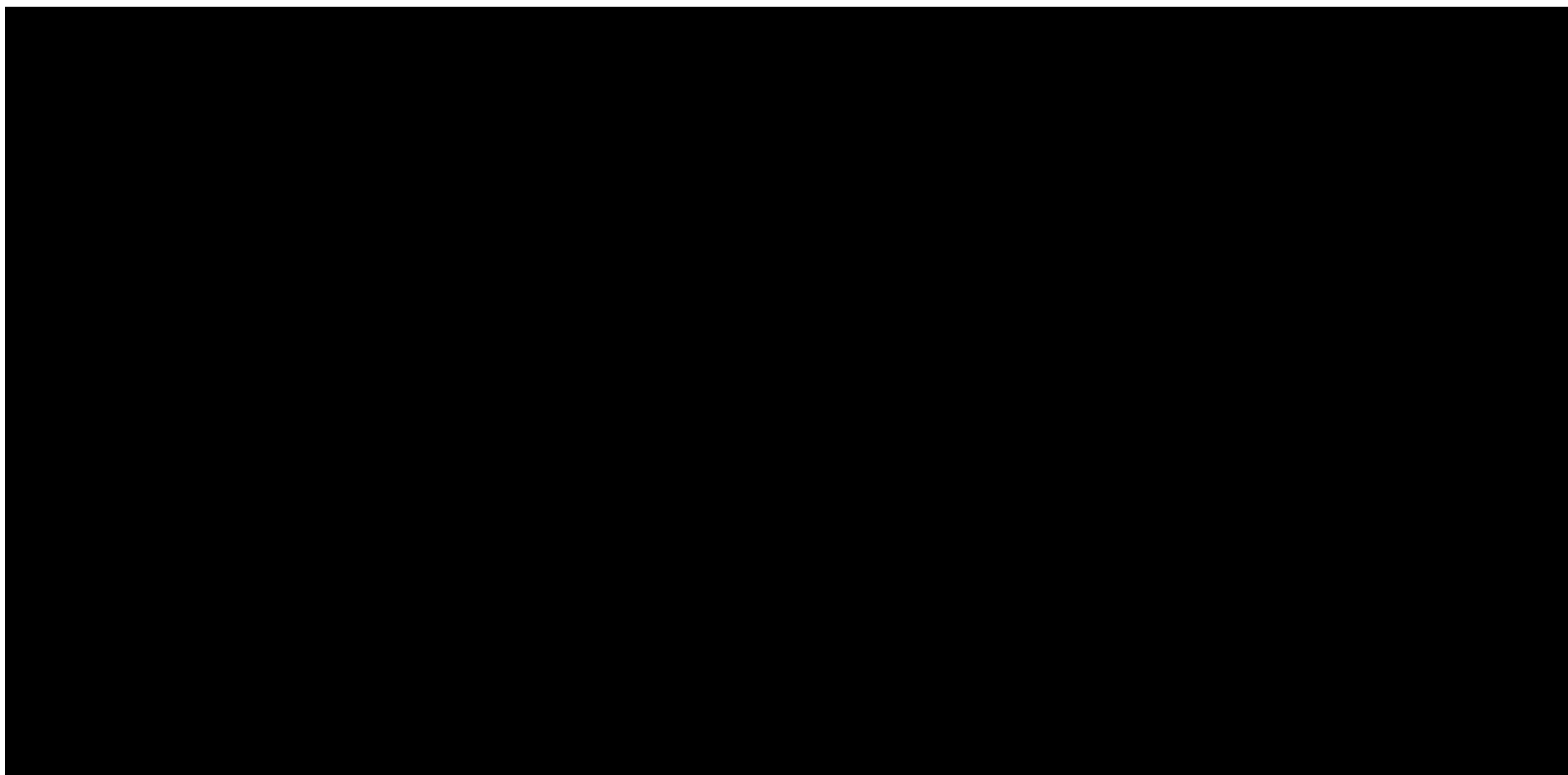


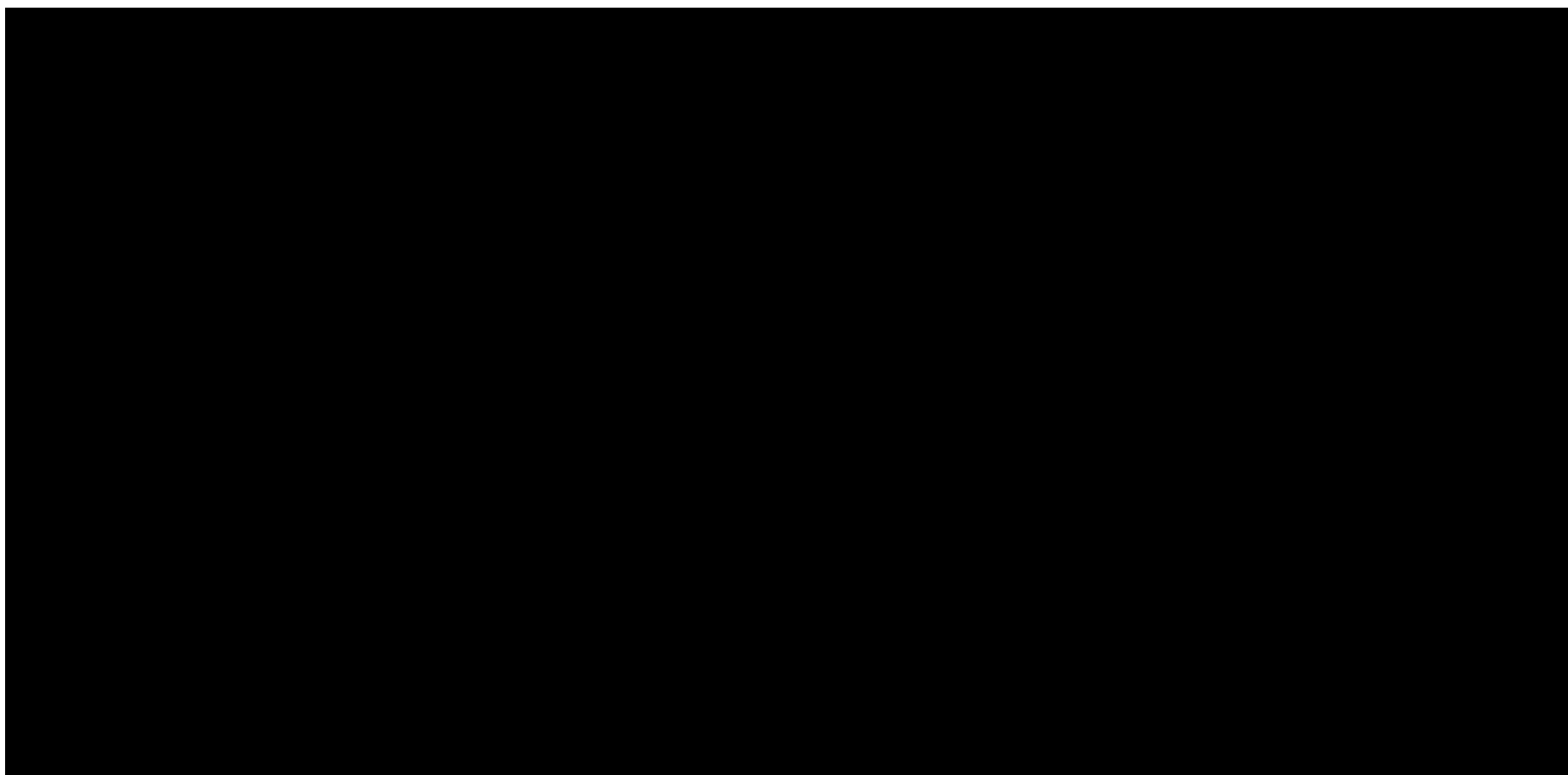
Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach programu lekowego.



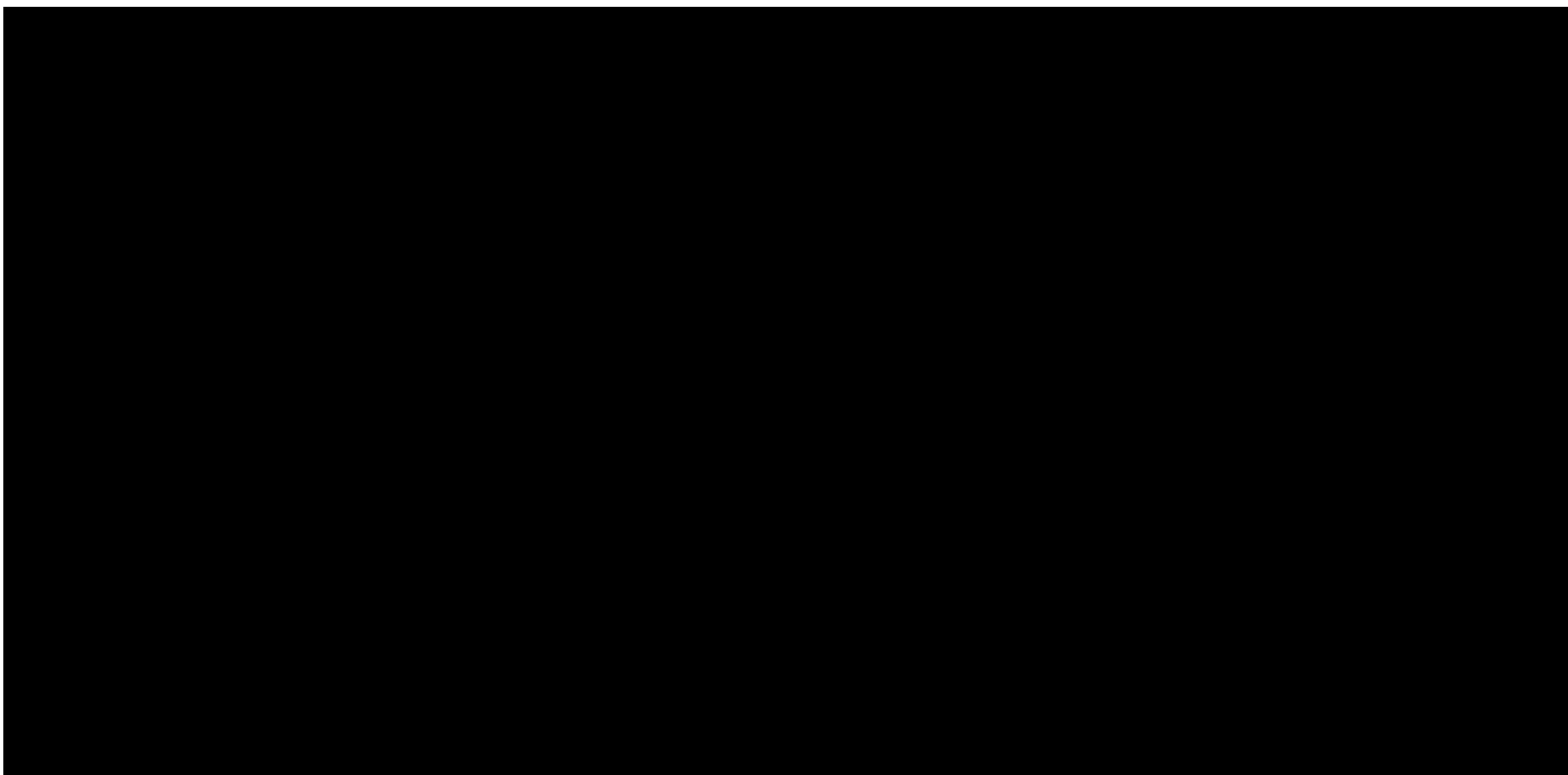


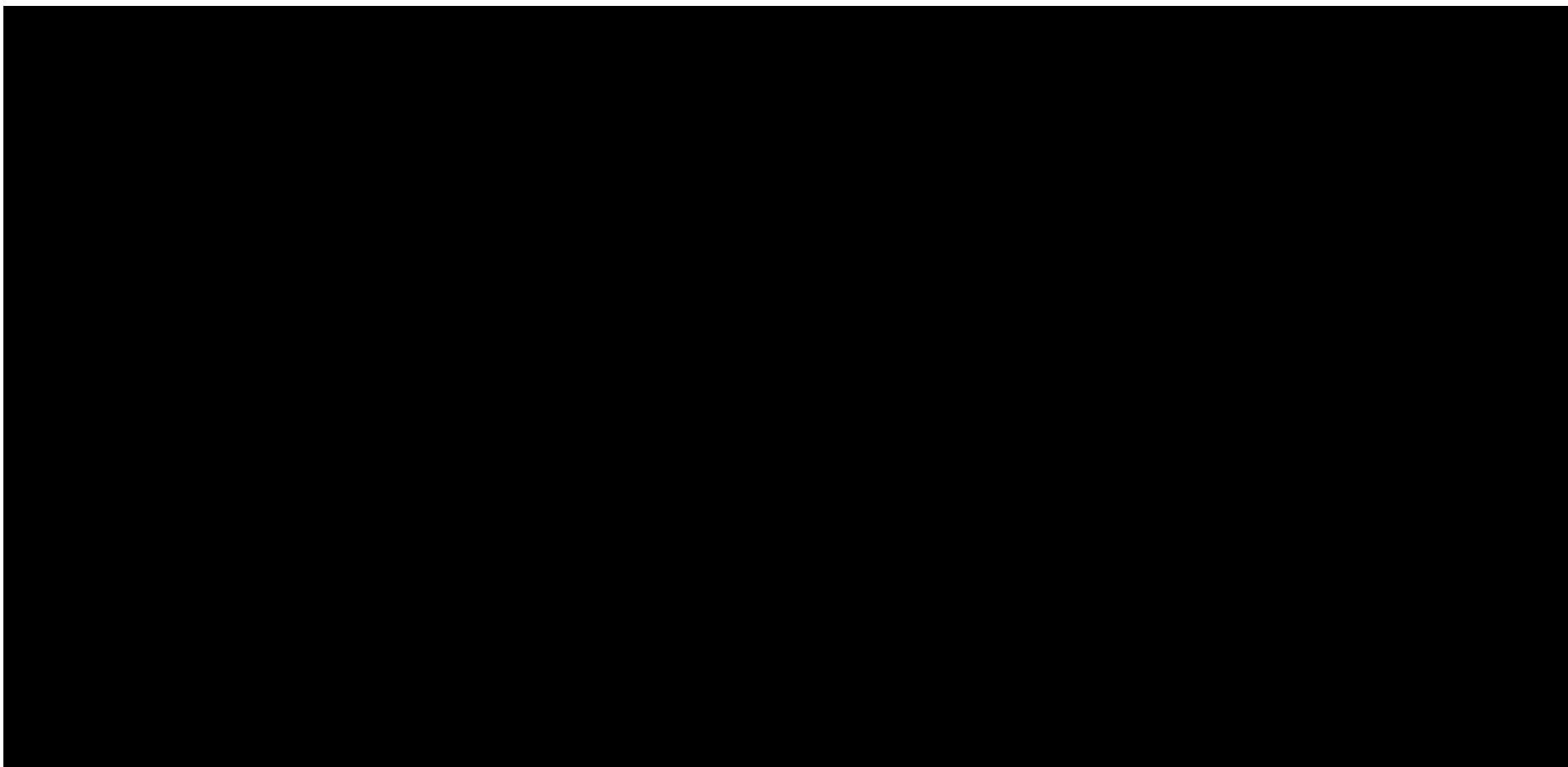
Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach programu lekowego.



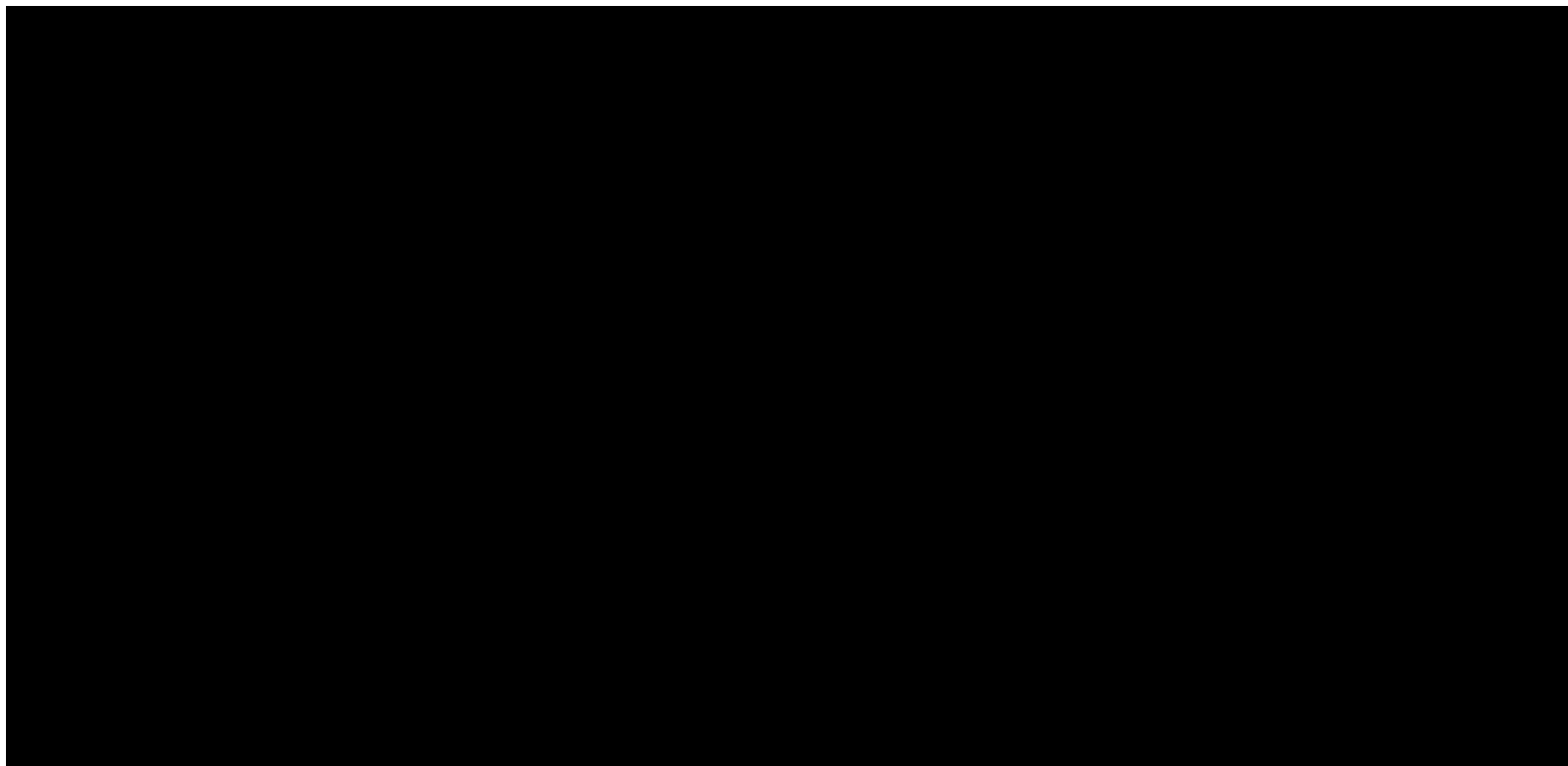


Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach programu lekowego.





Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ramach programu lekowego.

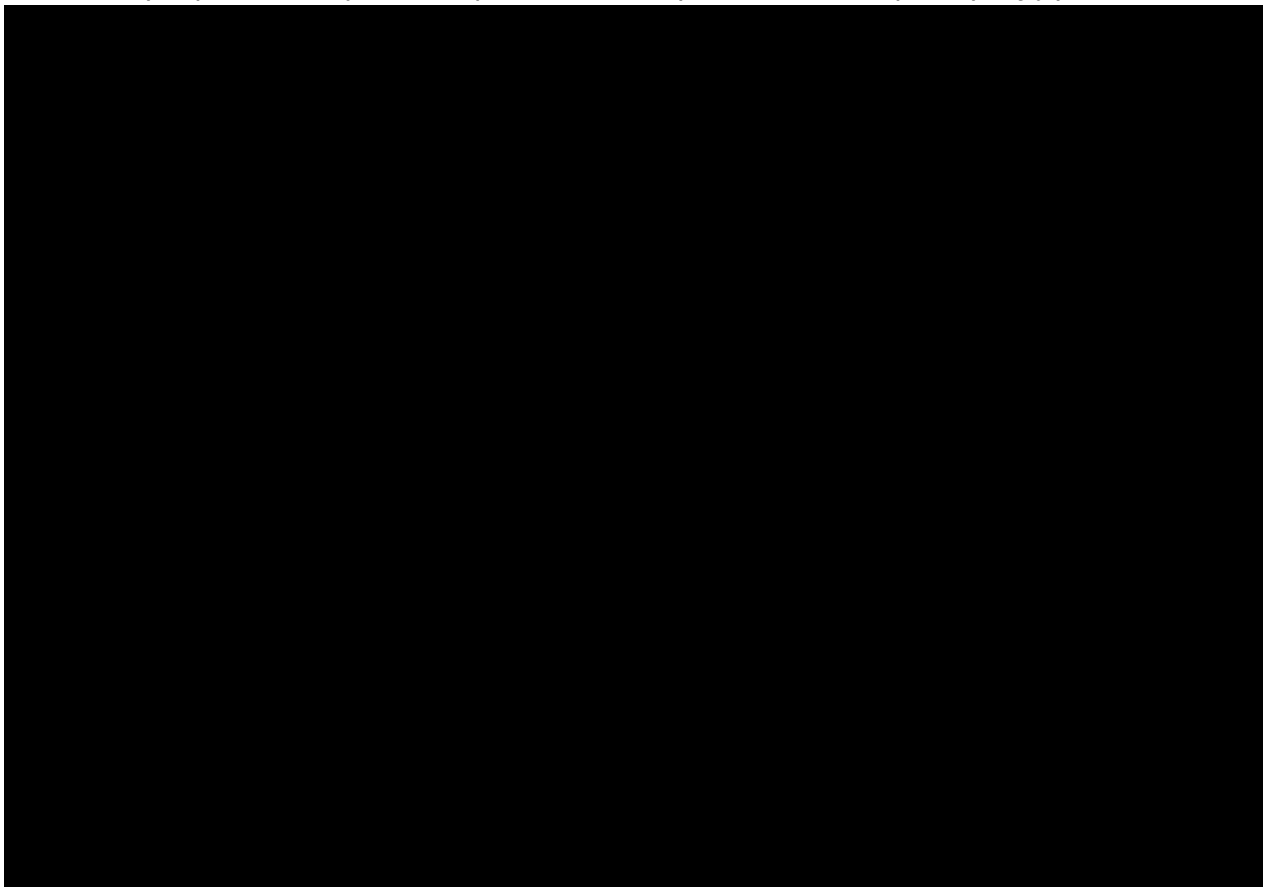


Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała zadowalającą stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała zadowalającą stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Ustalono, że największy wpływ na wysokość inkrementalnego kosztu miały:

- vs komparator (tofacytynib): horyzont czasowy analizy, uwzględnienie intensyfikacji schematu dawkowania tofacytynibu u części pacjentów, założenia kontynuacji leczenia u wszystkich pacjentów, ryzyko utraty odpowiedzi;
- vs ustekinumab: horyzont czasowy, koszt podawania leków doustnych, założenia kontynuacji leczenia u wszystkich pacjentów, długość etapu indukcji, ryzyko utraty odpowiedzi, częstotliwość podawania ustekinumabu w leczeniu podtrzymującym;
- vs wedolizumab: horyzont czasowy, koszt podawania leków doustnych, koszt podawania leków dożylnych, długość etapu indukcji, ryzyko utraty odpowiedzi, częstotliwość podawania wedolizumabu w leczeniu podtrzymującym, uwzględnienie intensyfikacji schematu dawkowania wedolizumabu u części pacjentów;
- vs infliksymab: horyzont czasowy, założenia kontynuacji leczenia u wszystkich pacjentów, ryzyko utraty odpowiedzi, częstotliwość podawania infliksymabu w leczeniu podtrzymującym



Na uwagę zasługuje, że scenariusz analizy wrażliwości zakładający kontynuację leczenia u wszystkich pacjentów (tj. pomijający przede wszystkim pacjentów nieuzyskujących odpowiedzi na leczenie i pacjentów tracących tą odpowiedź) pomija istotny aspekt związany ze stosowaniem wnioskowanej technologii, tj. mniej intensywny etap indukcji w odniesieniu do pozostałych leków. Stopień ekspozycji na filgotynib i konsumpcja dzienna filgotynibu na etapie indukcji jest taka sama jak na etapie podtrzymania. Natomiast stosowanie pozostałych leków cechuje się wyższym stopniem ekspozycji i zużyciem tych leków na etapie indukcji niż w na etapie podtrzymania. Co więcej scenariusz ten nie odzwierciedla praktyki klinicznej – w programie B.55. nie jest dozwolone stosowanie leków poza okres indukcji w przypadku braku odpowiedzi na leczenie.

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano dostępność danych klinicznych dla porównania wnioskowanej technologii z innymi interwencjami dostępnymi w programie B.55. w Polsce [41]. Analizę przeprowadzono przy dostępności pośrednich dowodów naukowych dla poszczególnych porównań, które cechują się szeregiem ograniczeń.

Co więcej nie odnaleziono danych świadczących o skuteczności klinicznej niektórych z uwzględnionych interwencji wśród chorych po niepowodzeniu jakiegokolwiek leczenia z programu B.55. Brak tych danych jednoznacznie świadczy, że refundacja niektórych technologii lekowych w obrębie programu B.55. odbywał się bez dowodów naukowych dotyczących wszystkich chorych, u których możliwe jest stosowanie tych leków w programie B.55. W przeciwieństwie do tych leków, wnioskowana technologia posiada dowody naukowe potwierdzające jej skuteczność również wśród pacjentów po niepowodzeniu leczenia biologicznego [41].

Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji oraz informacje na temat długości stosowania leków w programie B.55. w Polsce (zidentyfikowano tylko jednośrodkowe badanie dotyczące warunków polskich, które zostało przeprowadzone w okresie stosowania leków w programie B.55. tylko przez 12 miesięcy). Brakuje informacji na temat kosztów związanych z opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji w Polsce.

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.1.) nie zidentyfikowano analogicznych opracowań ekonomicznych. Tym samym nie porównano wyników niniejszej analizy z wynikami analiz opublikowanych.

Niemniej jednak na uwagę zasługuje, że:

- Irlandzka Agencja HTA oceniła wstępnie wniosek dla filgotynibu w WZJG i sprecyzowała, że pełna ocena nie jest wymagana tylko porównanie kosztów leczenia, zgodnie z aktami prawnymi obowiązującymi w Republice Irlandii (<https://www.ncpe.ie/drugs/filgotinib-jyseleca-hta-id21048/>) – ta opinia potwierdza wykorzystanie analizy minimalizacji kosztów jako techniki analitycznej niniejszego opracowania;
- NICE jest w trakcie oceny wniosku dla filgotynibu w WZJG (<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10600>).

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano dokładnych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Jyseleca® w leczeniu dorosłych pacjentów z WZJG w obrębie programu wielolekowego B.55.



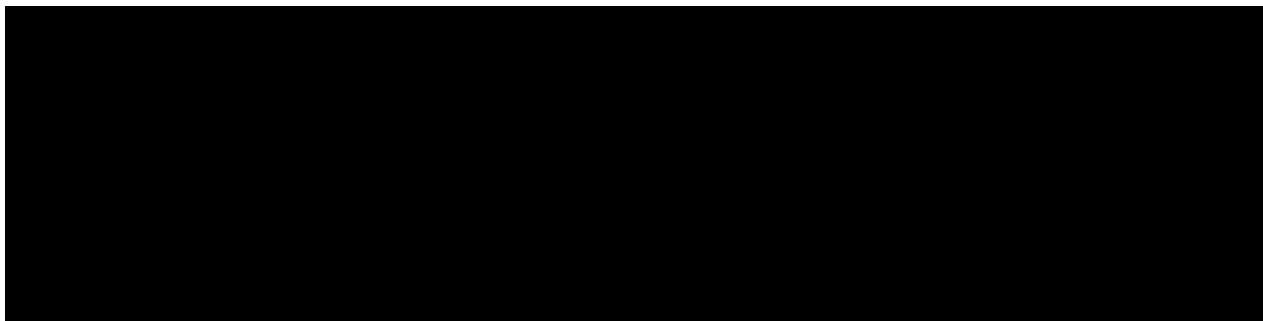
Ww. wnioski zostały utrzymane w zdecydowanej większości scenariuszy analizy wrażliwości.

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni możliwość indywidualnego dostosowania skutecznej terapii WZJG poprzez umożliwienie stosowania, obok dostępnych leków w programie B.55., inhibitora

JAK nowej generacji cechującego się wyższą selektywnością niż dotychczas refundowany inhibitor JAK. Wyższa selektywność nowej generacji inhibitorów JAK może przełożyć się na wyższe bezpieczeństwo leczenia dorosłych chorych na WZJG [40], [41].

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE



Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Mając na uwadze, iż stosowanie wnioskowanej technologii przy proponowanych cenach wiąże się z kosztem z perspektywy płatnika publicznego, który mieści się w zakresie kosztów stosowania aktualnie refundowanych opcji leczenia w programie B.55., uznano, że finansowanie wnioskowanej technologii jest zasadne z ekonomicznego punktu widzenia.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: kwiecień 2022).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2021 r. poz. 74.).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel OZY and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.

- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: kwiecień 2022).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. Methods Research Report. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopad 2022 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: kwiecień 2022).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: kwiecień 2022).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, kwiecień 2022 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, kwiecień 2022 roku.
- [42] Komunikat DGL z 05-07-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; www.nfz.gov.pl.
- [43] Komunikat DGL z 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; www.nfz.gov.pl (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: kwiecień 2022).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] GUS. Trwanie życia w 2020 r.. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2020-roku,2,15.html>
- [47] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(1-2):18-26.
- [48] Statystyka NFZ, <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms>
- [49] Komunikat DGL z 25-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2018 r.; www.nfz.gov.pl.
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>

-
- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323
- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: kwiecień 2022).
- [55] Kofla-Dłubacz A, Akutko K, Krzesiek E, et al. Selective Forms of Therapy in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2022;11(4):994. Published 2022 Feb 14. doi:10.3390/jcm11040994
- [56] Pękala A, Filip R. Levels of Biosimilar Infliximab during and after Induction Treatment in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis-A Prospective Polish Population Study. *J Clin Med*. 2021;10(22):5311. Published 2021 Nov 15. doi:10.3390/jcm10225311
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Jyseleca. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_pl.pdf
- [58] Cichoż-Lach H, Michalak A, Kopertowska-Majchrzak M, et al. Characteristics of patients with moderate-to-severe ulcerative colitis treated with vedolizumab: results from a Polish multicenter, prospective, observational real-life study (the POLONEZ study). *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:17562848211036456. Published 2021 Aug 30. doi:10.1177/17562848211036456
- [59] Feagan BG, Danese S, Loftus EV Jr, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10292):2372-2384. doi:10.1016/S0140-6736(21)00666-8
- [60] Charakterystyki produktów leczniczych z programu B.55. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
- [61] Materiały do zlecenia AOTMiT 236/2020 (ustekinumab). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7013-236-2020-zlc> (kwiecień 2022).
- [62] GUS. Tablica trwania życia w 2020 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2020-roku,2,15.html>
- [63] Materiały do zlecenia AOTMiT 93/2019 (tofacytynib). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6045-93-2019-zlc> (kwiecień 2022).
- [64] Materiały do zlecenia AOTMiT 151/2021 (wedolizumab sc). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7554-151-2021-zlc> (kwiecień 2022).
- [65] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (5a). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [66] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 16/2022/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [67] Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; November 29; [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00377-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00377-0).
- [68] Morison B, Peyrin-Biroulet L, Dotan I, i wsp. Filgotinib efficacy in patients with ulcerative colitis by line of therapy: Phase 2B/3 SELECTION results. *Gut* 2021;70(Suppl 4):A1-A220
- [69] Peyrin-Biroulet L, Dotan I, Hibi T, i wsp. Efficacy of filgotinib in patients with Ulcerative Colitis by line of therapy in the phase 2b/3 SELECTION trial. *Journal of Crohn's and Colitis* 2021; 15 (Suppl 1): S024-S026.
- [70] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1l do zarządzenia nr 16/2022/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [71] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. www.nfz.gov.pl
- [72] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. www.nfz.gov.pl
- [73] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [74] Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. www.nfz.gov.pl
- [75] Uchwała Nr 5/2021/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. www.nfz.gov.pl
- [76] 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. www.nfz.gov.pl
- [77] Komunikat NFZ z 2 września 2021 roku. 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. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-chemioterapii-za-okres-i-vi-2021>
-

- [78] Komunikat DGL z 28-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do marca 2019 r.; www.nfz.gov.pl
- [79] Komunikat DGL z dnia 26-10-2022. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2022 r. www.nfz.gov.pl
- [80] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.
- [81] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf
- [82] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [83] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf.
- [84] Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [85] Komunikat NFZ z 11 marca 2022 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2021 r. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-za-okres-i-xii-2021>
- [86] LU X, Gray E, Xin Y, Zhou J, Jairath V, Lindsay JO. CO95 A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Filgotinib Versus Tofacitinib for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *Value in Health*, Volume 25, Issue 6, S1 (June 2022). <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/intl2022-3461/116399>
- [87] Maillard MH, Bortolotti M, Vader J-P, et al. Appropriateness and long-term discontinuation rate of biological therapies in ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;8(8):825-34.
- [88] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, listopad 2022 roku.
- [89] Uchwała Rady NFZ nr 19/2022/IV z dnia 20-09-2022 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-192022iv,6608.html>
- [90] Raport refundacyjny z dnia 02-09-2022. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8256.html>
- [91] Kawalec P, Stawowczyk E. Relationship between physician-based assessment of disease activity, quality of life, and costs of ulcerative colitis in Poland. *Prz Gastroenterol*. 2018;13(1):61-68. doi:10.5114/pg.2018.74568.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Dawkowanie porównywanych technologii.	14
Tabela 2. Założenia dotychczasowych analiz ekonomicznych dla leczenia WZJG.	25
Tabela 3. Roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej Polski [62].	27
Tabela 4. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.	33
Tabela 5. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Jyseleca®, 30 tabletek.	33
Tabela 6. Koszt jednostkowy komparatorów i innych leków stosowanych w programie B.33.	34
Tabela 7. Scenariusze analizy wrażliwości.	35
Tabela 8. Parametry i założenia analizy podstawowej.	37
Tabela 9. Wyniki zdrowotne ocenione na podstawie meta-analiz sieciowych Wnioskodawcy [41].	41
Tabela 10. Wyniki analizy minimalizacji kosztów.	43
Tabela 12. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed.	66
Tabela 13. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 06.04.2022).	67
Tabela 14. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.	70

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Prawdopodobieństwo indukcji i utrzymania odpowiedzi na leczenie filgotynibem i infliksymabem na podstawie wyników meta-analizy sieciowej wnioskodawcy [41].....	19
Rysunek 2. Prognozowany czas trwania leczenia WZIG w ramach programu lekowego.	22
Rysunek 3. Diagram tornado. Perspektywa NFZ, z RSS. vs. tofacytytib.....	45
Rysunek 4. Diagram tornado. Perspektywa NFZ, bez RSS. vs. tofacytytib.	46
Rysunek 5. Diagram tornado. Perspektywa NFZ, z RSS. vs. ustekinumab.	47
Rysunek 6. Diagram tornado. Perspektywa NFZ, bez RSS. vs. ustekinumab.....	48
Rysunek 7. Diagram tornado. Perspektywa NFZ, z RSS. vs. wedolizumab.....	49
Rysunek 8. Diagram tornado. Perspektywa NFZ, bez RSS. vs. wedolizumab.	50
Rysunek 9. Diagram tornado. Perspektywa NFZ, z RSS. vs. infliksymab.	51
Rysunek 10. Diagram tornado. Perspektywa NFZ, bez RSS. vs. infliksymab.	52
Rysunek 11. selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.....	69

12. ANEKS

12.1. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], *Pharmacoeconomics Open* (link.springer.com/journal/41669), *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (www.pharmacoeconomics.ru), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (www.jhpor.com), *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal*, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), portal AOTMiT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny (farmako-)ekonomicznej stosowania filgotynibu w leczeniu RZS (por. rozdział 2.3.).

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania filgotynibu w leczeniu RZS,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z innej populacji od wnioskowanej (np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego),
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak filgotynibu),
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi.

W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [51] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE, tj. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej.

Tabela 11. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15
17	12 not 16	17	#12 NOT #16
18	letter.pt.	18	letter[pt]
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20
22	17 not 21	22	#17 NOT #21
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]
24	Humans/	24	humans[mesh]

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25
Łącznie	-	Łącznie	<p>((((((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR ((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR (energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt]))) NOT ((animals[mesh:noexp] NOT ((humans[mesh] AND animals[mesh:noexp]))))</p>

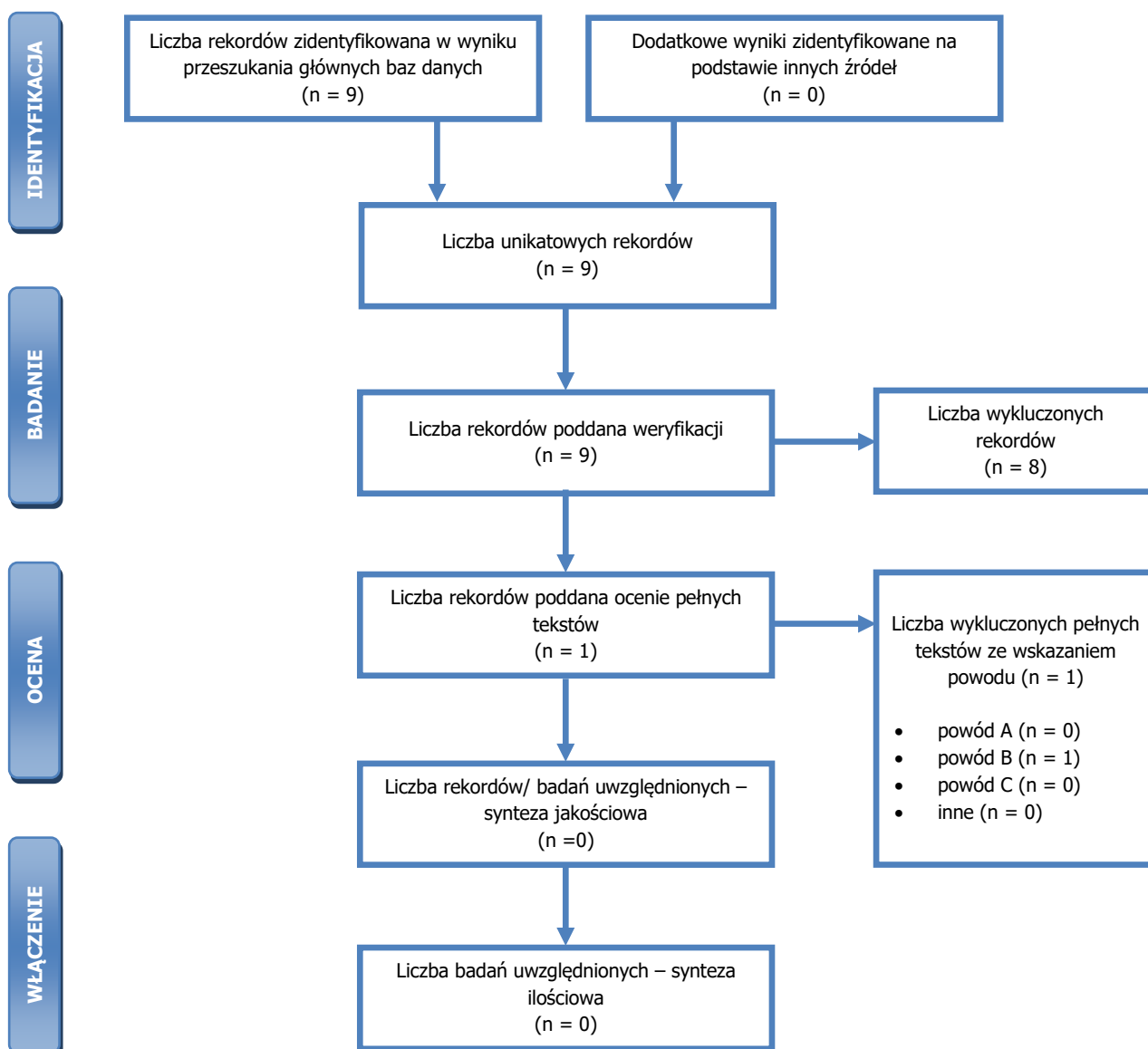
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 12. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 06.04.2022).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów	
		CRD	MEDLINE (PubMed)
#1	Interwencja <i>filgotinib OR Jyseleca OR glpg0634</i>	0	206
#2	Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED PubMed: (((((((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR ((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmaco-economic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR (energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt]))) NOT ((animals[mesh:noexp] NOT ((humans[mesh] AND animals[mesh:noexp]))))	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	986 361

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów	
		CRD	MEDLINE (PubMed)
	<i>oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab]) OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt]))) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</i>		
#3	Podsumowanie CRD: #1 AND #2 IN NHSEED, HTA PubMed: #1 AND #2	0	9
Suma rekordów		9	
Liczba unikatowych rekordów:		9	
Dodatkowe źródła informacji*:		0	
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		9	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		9	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		1	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:	1	
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):	0	
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):	1 DOI: 10.3390/ijms222111322	
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):	0	
	• inne:	0	
Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		0	

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).



Rysunek 11. selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego.

12.2. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 13. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	kwiecień 2022 (data odjęcia 13.04.2022)
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia od 1 marca 2022
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 12.1, 12.2	Ostatnie aktualizacje kwiecień 2022
§ 5. ust 1.	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
pkt 1	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
pkt 3	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
§ 5. ust 2.	Czy analiza podstawowa zawiera:			
pkt 1 lit a	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	tabela 9.-Tabela 11.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 1 lit b	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania	TAK	tabela 9.-Tabela 11.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	wyników zdrowotnych każdej z technologii?			
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią? 	TAK	tabela 9.-Tabela 11. Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2? 	TAK	tabela 9.-Tabela 11. Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy? 	TAK	tabela 9.-Tabela 11. Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 8.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 8.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 3.	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast 	TAK	tabela 9.-Tabela 11. Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
§ 5. ust 4.	<ul style="list-style-type: none"> przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3? 	TAK	tabela 9.-Tabela 11. Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
§ 5. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 6.	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2?			
§ 5. ust 7.	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
§ 5. ust 8.	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 9.	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5? 	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1? 	TAK	Rozdział 3.9.	-
	<ul style="list-style-type: none"> brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie? 	TAK	Rozdział 3.9.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)? 	TAK	Tabela 11., Tabela 12	-
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	Nie dotyczy	Por. rozdział 3.4.	Analiza minimalizacji kosztów

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?? 	TAK	Rysunek 11.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	Nie dotyczy	Por. rozdział 3.4.	Analiza minimalizacji kosztów
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia	TAK	Rozdział 2.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?			
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? 	TAK	Rozdział 9.	
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.3.	-
Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentek?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
AWA	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
AWA	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
AWA	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Nie dotyczy	Por. rozdział 3.4.	Analiza minimalizacji kosztów

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	Por. rozdział 3.4.	Analiza minimalizacji kosztów
AWA	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)				
4. W.AOTM	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 12.2.	-
4. W.AOTM	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazadkiem lub rzadkim?	Nie dotyczy	Rozdział 4.3.	Brak opublikowania wymogów
4.1. W.AOTM	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
4.2. W.AOTM	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.2., 3.5. i 3.8.	-
4.4. W.AOTM	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
4.4. W.AOTM	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	Nie dotyczy	Por. rozdział 3.4.	Analiza minimalizacji kosztów
4.4.1. W.AOTM	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	Nie dotyczy	Por. rozdział 3.4.	Analiza minimalizacji kosztów
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	Nie dotyczy	Por. rozdział 3.4.	Analiza minimalizacji kosztów
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
4.5. W.AOTM	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5. W.AOTM	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności	TAK	Rozdział 2.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?			
4.6. W.AOTM	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.4.	-
4.12. W.AOTM	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.7. W.AOTM	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.8. W.AOTM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
4.9. W.AOTM	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.9. W.AOTM	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.9. W.AOTM	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia	TAK	Rozdział 12.3.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	danych dołączono do raportu jako załączniki?			
4.11.1. W.AOTM	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytucznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.11. W.AOTM	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i>)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.12. W.AOTM	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
4.12.1. W.AOTM	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
4.13. W.AOTM	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

^a fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytuczynymi AOTMiT z 2016 roku;

^b numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiającą identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.