



---

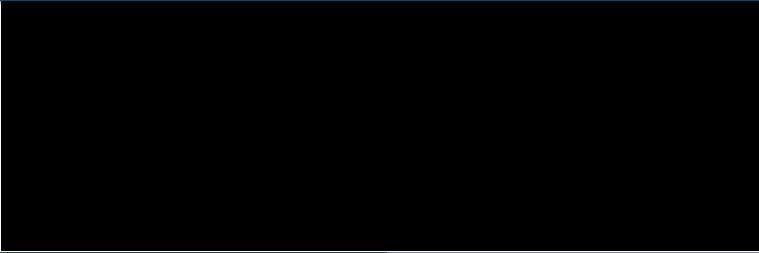
**Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych  
pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów  
w ramach programu lekowego**

**ANALIZA EKONOMICZNA**



Kraków, marzec 2022 (aktualizacja: listopad 2022)

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

<b>Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
<b>Autorzy analizy ekonomicznej</b>	<b>Imię i nazwisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
		
<b>Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o. o. ul. Sienna 82 00-815 Warszawa	
<b>Konflikt interesów</b>	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 .....	12
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE .....	13
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ .....	16
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH .....	18
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	19
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	19
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA .....	20
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	20
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	21
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH .....	23
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	38
3.7. DYSKONTOWANIE .....	44
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	44
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	46
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	54
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	54
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI .....	59
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY .....	86
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA .....	86
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA .....	86
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	86
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA .....	88
7. Dyskusja .....	88
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	89
9. BIBLIOGRAFIA .....	90
10. SPIS TABEL .....	94
11. SPIS RYSUNKÓW .....	95
12. ANEKS.....	96
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI.....	96
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	100
12.3. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY .....	106

## INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>ACR</b>	ang. <i>American College of Rheumatology</i> ; Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
<b>ACUR</b>	ang. <i>Average Cost-Utility Ratio</i> ; Średni współczynnik kosztów-żyteczności
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CEA</b>	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>CrI</b>	ang. <i>Credible Interval</i> ; Przedział wiarygodności
<b>DAS28</b>	ang. <i>Disease activity score in 28 joints</i> Wskaźnik aktywności choroby mierzony dla 28 stawów
<b>DSA</b>	ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; Deterministyczna analiza wrażliwości (tu: jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszowa)
<b>ICUR</b>	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
<b>INMB</b>	ang. <i>Incremental Net Monetary Benefit</i> ; Inkrementalna korzyść monetarna netto
<b>LCI</b>	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
<b>MTX</b>	Metotreksat
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
<b>Perspektywa wspólna</b>	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
<b>PSA</b>	ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> ; Probabilistyczna analiza wrażliwości
<b>QALY</b>	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
<b>RSS</b>	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
<b>RZS</b>	Reumatoidalne zapalenie stawów
<b>UCI</b>	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
<b>WZJG</b>	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, tabletki po 200 mg) w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w ramach programu lekowego.

Przedmiotem analizy było włączenie wnioskowanej technologii do istniejącego programu wielolekowego „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” opisanego w załączniku B.33. do obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (program zwany dalej programem B.33.).

### 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 reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby lub lekami immunosupresyjnymi, i spełniający pozostałe kryteria włączenia do programu B.33. (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Jyseleca® (filgotynib, tabletki powlekane 200 mg) w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem refundowanych technologii opcjonalnych (tj. inhibitorów kinazy Janusowej [JAK] starszej generacji: baricytinibu, tofacytinibu i upadacytinibu), które należą do tej samej klasy leków co wnioskowana technologia i z wysokim prawdopodobieństwem będą zastępowane przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji. Dodatkowo uwzględniono inne opcje terapeutyczne możliwe do stosowania wśród pacjentów z analizowanej populacji w programie lekowym B.33. (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, rytuksymab, tocilizumab) (C),
- mając na uwadze brak bezpośrednich dowodów naukowych pozwalających potwierdzić przewagę wnioskowanej technologii nad innymi lekami z programu B.33. oraz wyniki komponenty *non-inferiority* badania FINCH I [55] sugerującej przewagę filgotynibu nad adalimumabem, w opracowaniu uwzględniono różnice między uwzględnionymi technologiami w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie wg definicji Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (ang. *American College of Rheumatology* lub ACR) ACR20 po 12 i ACR50 24 tygodniach leczenia, prawdopodobieństwa uzyskania wartości wskaźnika aktywności choroby mierzonej dla 28 stawów (ang. *Disease activity score in 28 joints, DAS28*)  $\leq 3,2$  punktu po 24 tygodniach, oraz charakteru kolejnych linii leczenia po zastosowaniu porównywanych opcji terapeutycznych (tj. w kolejnych liniach leczenia uwzględniono inne leki niż w rozpatrywanej linii leczenia, gdzie zastosowano porównywane opcje leczenia). W opracowaniu pominięto potencjalne różnice w profilu bezpieczeństwa stosowania porównywanych technologii lekowych ze względu na brak możliwości wiarygodnego potwierdzenia różnic między tymi technologiami określonymi w ramach porównań pośrednich (np. wykorzystanie wyników meta-analiz sieciowych wiązało się z kalkulacją ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych istotnie odbiegających od danych źródłowych) (O),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years, QALY*), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu

całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*, ICUR) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 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.33. pacjenci z analizowanej populacji mają możliwości stosowania wielu opcji terapeutycznych, w tym również inhibitorów JAK starszej generacji (baricytinibu i tofacytinibu). 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 innych inhibitorów JAK. Tym samym uznano, że opcjonalnymi technologiami refundowanymi (komparatorami) dla wnioskowanej technologii są inhibitory JAK starszej generacji (baricytinib i tofacytinib).

Niemniej jednak z uwagi na fakt, iż dla pacjenta z analizowanej populacji dostępne są również inne grupy leków w programie lekowym B.33., w ramach niniejszej analizy uwzględniono dodatkowo adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, rytuksymab, tocilizumab oraz nier refundowany w chwili obecnej inhibitor JAK (upadacytinib), który był oceniany przez AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu [58].

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej, analogicznie jak w przypadku pozostałych opcji terapeutycznych dostępnych w ramach programu B.33. [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: z uwzględnieniem i z pominięciem RSS zarówno dla wnioskowanej technologii (filgotynib) jak i dla pozostałych leków dostępnych w programie B.33. W wariantcie bez RSS uwzględniono oficjalne ceny leków dostępnych w programie B.33. [37], podczas gdy w wariantcie bez RSS uwzględniono efektywne ceny tych leków określone na podstawie średniego kosztu substancji czynnych w sierpniu 2022 roku [79], średniego kosztu jednostki tych leków w I połowie 2022 roku [92], [93 lub wyników opublikowanego przetargu na zakup leku upadacytinibu (przetarg rozstrzygnięto 29 września 2022 roku; por. <https://portal.smartpzp.pl/pcmrzeszow/public/postepowanie?postepowanie=33627475>).

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).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego [41]. Mając na uwadze brak bezpośrednich dowodów naukowych pozwalających potwierdzić przewagę wnioskowanej technologii nad innymi lekami z programu B.33. oraz wyniki komponenty *non-inferiority* badania FINCH I [55] sugerującej przewagę filgotynibu nad adalimumabem, w opracowaniu uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej porównywanych interwencji. Wprawdzie dostępne dowody naukowe dla wszystkich inhibitorów JAK zostały zaprojektowane tylko do potwierdzenia, że leki są co najmniej tak samo skuteczne jak inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa ( $TNF\alpha$ ), ale jednocześnie te dane sugerują przewagę kliniczną tej grupy leków nad inhibitorami  $TNF\alpha$  [41], [58], [64], [67].

Tym samym przy braku jednoznacznych dowodów przemawiających za taką samą skutecznością kliniczną, w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono modelowanie efektów klinicznych porównywanych interwencji na podstawie dostępnych dowodów naukowych. W pierwszej kolejności wykorzystywano dowody pośrednie, adiustowane względem takiej samej interwencji kontrolnej w poszczególnych badaniach (np. meta-analizy sieciowe), które dotyczyły wszystkich interwencji uwzględnionych w analizie. W ramach analizy wrażliwości testowano wykorzystanie opcjonalnych źródeł informacji (wyników badania bezpośredniego dla porównania filgotynib vs adalimumab, wyników dopasowanego pod względem charakterystyk wejściowych uczestników badań porównania pośredniego z taką samą interwencją kontrolną dla porównania filgotynib vs inne inhibitory JAK). Dodatkowo testowano również konserwatywny scenariusz zakładający taką samą skuteczność kliniczną filgotynibu i wszystkich interwencji poza adalimumabem.

Przeprowadzono modelowanie odzwierciedlające założenia kontynuacji leczenia z wykorzystaniem porównywanym interwencji w programie B.33. Uwzględniono stosowanie filgotynibu zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, który pokrywa się z zapisami aktualnie realizowanego programu lekowego B.33. [37]. Uwzględniono stosowanie filgotynibu (oraz innych leków z programu B.33. za wyjątkiem stosowania rytuksymabu, który zakładał leczenie 2. cyklem lub kolejnymi cyklami tylko w sytuacji brak odpowiedzi [84]) przez około 3 miesiące bez względu na skuteczność kliniczną; po około 3 miesiącach uwzględniono możliwość kontynuacji leczenia tylko wśród pacjentów z  $DAS\ 28 \leq 5,1$  (zgodnie z informacjami przedstawionymi w raportach dla upadacytynibu [58] przyjęto, że odpowiedź ACR20 raportowana w badaniach klinicznych umożliwi osiągnięcie tego kryterium), a po około 6 miesiącach uwzględniono dalszą kontynuację leczenia tylko wśród pacjentów z  $DAS\ 28 \leq 3,2$  (zgodnie z informacjami przedstawionymi w raportach dla upadacytynibu [58] w analizie podstawowej przyjęto, że odpowiedź ACR50 umożliwi osiągnięcie tego kryterium; przyjęto także, że tylko pacjenci z odpowiedzią ACR20 po 3 miesiącach mogą uzyskać odpowiedź ACR50 po 6 miesiącach). 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.

Uwzględniono aktualną linię leczenia z wykorzystaniem porównywanych interwencji (I linia leczenia celowanego w programie B.33. u pacjentów pierwszorazowych lub kolejna linia leczenia wśród pacjentów po niepowodzeniu leczenia z wykorzystaniem innych leków z programu) oraz kolejne linie leczenia celowanego w programie B.33. Przy ocenie kolejnych linii leczenia zastosowano uproszczone podejście oparte na szczegółowej ocenie etapu indukcji następnej linii leczenia oraz rozpowszechnieniu leczenia z wykorzystaniem mix'u leków dostępnych w programie lekowym B.33. (odsetek aktywnego leczenia w danym momencie określono na podstawie wartości wskaźników ACR20 i ACR50 będących średnią ważoną tych wskaźników po wszystkich lekach dostępnych w programie B.33.).

Zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych technologii w dożywotnim horyzoncie czasowym. Horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności ustalono na poziomie 45 lat. Jest to okres, w którym co najmniej 99% chorych umrze i średni wiek obserwowanej kohorty nie przekroczy 100 lat.

Przeprowadzono analizę inkrementalną z kalkulacją inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Określone współczynniki porównano z progiem opłacalności wynoszącym 175 926 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita*).

Mając na uwadze wysoką zmienność obserwowanych wyników zdrowotnych analizy i związane z tą zmiennością pojawianie się zjawiska dominacji, wnioskowanie w analizie wrażliwości zostało przeprowadzone również w oparciu o inkrementalną korzyść monetarną netto (ang. *Incremental Net Monetary Benefit*, INMB), będącą różnicą dodatkowej liczby QALY wyrażonych w jednostkach monetarnych (przy wycenie równej 175 926 PLN za dodatkowy QALY) oraz różnicy w kosztach całkowitych. Dodatnia wartość INMB oznacza, że wnioskowana technologia jest kosztowo-użyteczna względem danej interwencji opcjonalnej, przy skłonności do zapłaty za dodatkowy QALY oraz akceptacji oszczędności towarzyszących utracie jednego QALY na poziomie proggu opłacalności (175 926 PLN).

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 (zidentyfikowano tylko badanie *non-inferiority*) 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]. Na podstawie wyników modelowania zidentyfikowano technologię lekową o najniższym średnim współczynniku kosztów-użyteczności (ang. *Average Cost-Utility Ratio*, ACUR). Następnie porównano roczne koszty stosowania wnioskowanej technologii oraz technologii o najniższym ACUR (koszt leku oraz koszt podawania leku) i określono ceny progowe wnioskowanej technologii.

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 przedział wiarygodności (CrI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI, CrI lub braku danych umożliwiających określenie tych przedziałów.

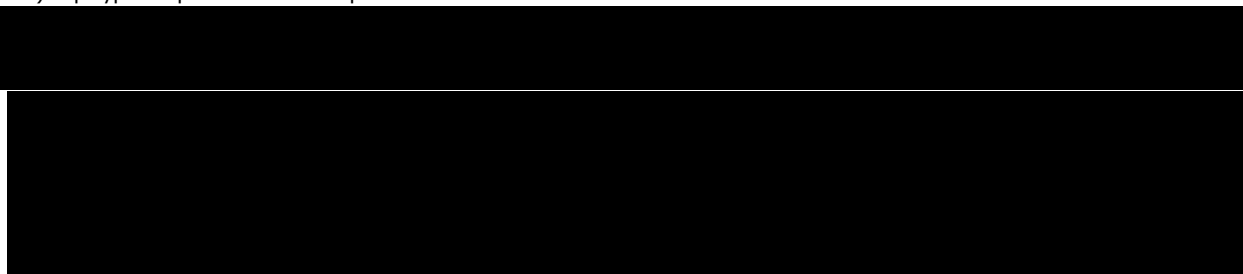
Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości umożliwiającą ocenę zakresu zmienności punktów końcowych analizy ekonomicznej z wykorzystaniem metod nieparametrycznych.

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 analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Jyseleca® (30 tabletek po 200 mg filgotynibu) w leczeniu RZS w horyzoncie trwania życia jest (wartości zdyskontowane):

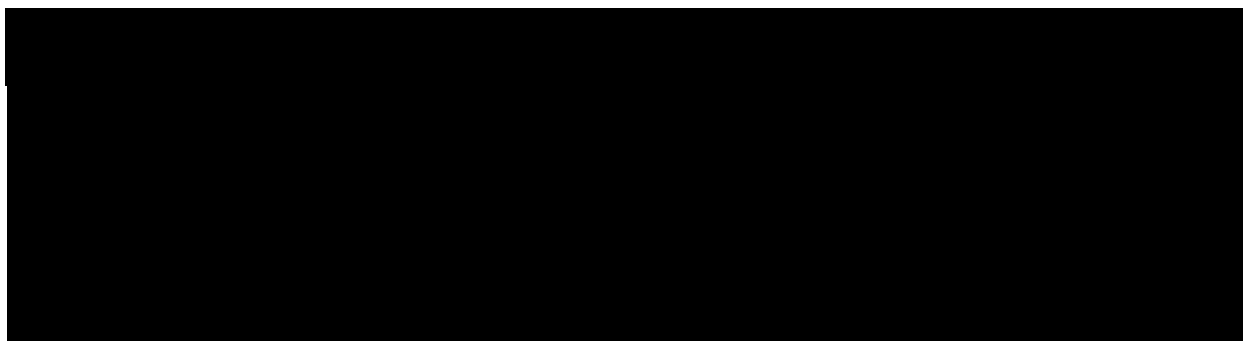
a) w przypadku porównania z komparatorami:



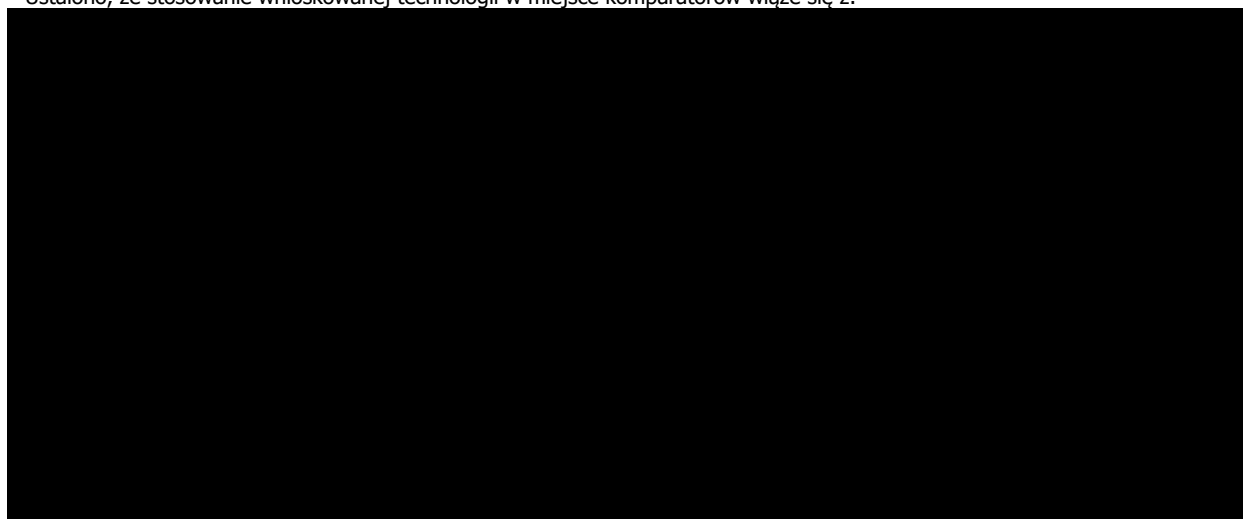
b) w przypadku porównania ze wszystkimi lekami dostępnymi dla pacjenta z analizowanej populacji:



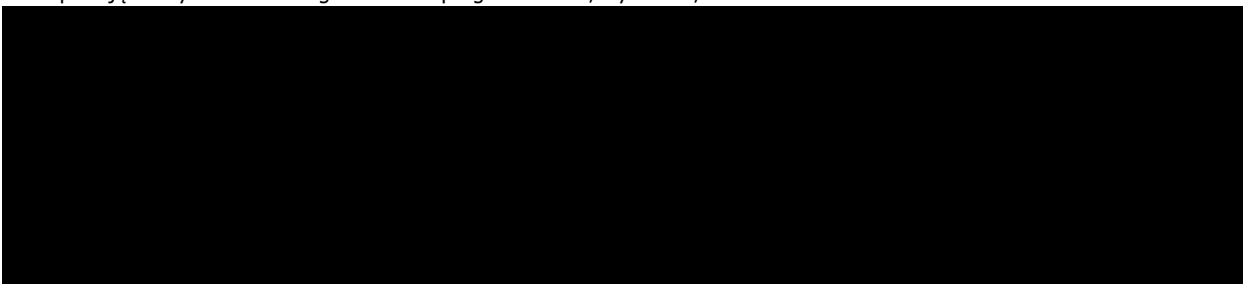




Ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów wiąże się z:



Rozpatrując wszystkie technologie lekowe z programu B.33., wykazano, że:



Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała zadowalającą stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Ustalono, że największy wpływ na wysokość INMB mają założenia dotyczące: obecności kolejnych linii leczenia, danych klinicznych uwzględnionych w analizie, kosztu podawania analizowanych leków i wysokości stóp dyskontowych.

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni możliwość indywidualnego dostosowania skutecznej terapii RZS poprzez umożliwienie stosowania, obok dostępnych leków w programie B.33., 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 RZS [40], [41].

Co więcej, stosowanie inhibitorów JAK może stanowić bardziej skuteczną klinicznie opcję terapeutyczną niż stosowanie inhibitorów czynnika martwicy nowotworu alfa ( $TNF\alpha$ ). Wprowadzie dostępne dowody naukowe zostały zaprojektowane tylko do potwierdzenia, że inhibitory JAK są co najmniej tak samo skuteczne jak inhibitory  $TNF\alpha$ , ale te dane jednocześnie sugerują przewagę kliniczną tej grupy leków nad inhibitorami  $TNF\alpha$  [41], [58], [64], [67].

## 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, 30 tabletek po 200 mg) w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w ramach programu lekowego.

Przedmiotem analizy było włączenie wnioskowanej technologii do istniejącego programu wielolekowego „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” opisanego w załączniku B.33. do obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (program zwany dalej programem B.33.).

## 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 reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby lub lekami immunosupresyjnymi, i spełniający pozostałe kryteria włączenia do programu B.33. (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Jyseleca® (filgotynib, tabletki powlekane 200 mg) w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem refundowanych technologii opcjonalnych (tj. inhibitorów kinazy Janusowej [JAK] starszej generacji: baricytinibu, tofacytynibu i upadacytynibu), które należą do tej samej klasy leków co wnioskowana technologia i z wysokim prawdopodobieństwem będą zastępowane przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji. Dodatkowo uwzględniono inne opcje terapeutyczne możliwe do stosowania wśród pacjentów z analizowanej populacji w programie lekowym B.33. (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, rytuksymab, tocilizumab) (C),
- mając na uwadze brak bezpośrednich dowodów naukowych pozwalających potwierdzić przewagę wnioskowaną technologię nad innymi lekami z programu B.33. oraz wyniki komponenty *non-inferiority* badania FINCH I [55] sugerującej przewagę filgotynibu nad adalimumabem, w

opracowaniu uwzględniono różnice między uwzględnionymi technologiami w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie wg definicji Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (ang. *American College of Rheumatology* lub ACR) ACR20 po 12 i ACR50 24 tygodniach leczenia, prawdopodobieństwa uzyskania wartości wskaźnika aktywności choroby mierzonej dla 28 stawów (ang. *Disease activity score in 28 joints, DAS28*)  $\leq 3,2$  punktu po 24 tygodniach, oraz charakteru kolejnych linii leczenia po zastosowaniu porównywanych opcji terapeutycznych (tj. w kolejnych liniach leczenia uwzględniono inne leki niż w rozpatrywanej linii leczenia, gdzie zastosowano porównywane opcje leczenia). W opracowaniu pominięto potencjalne różnice w profilu bezpieczeństwa stosowania porównywanych technologii lekowych ze względu na brak możliwości wiarygodnego potwierdzenia różnic między tymi technologiami określonymi w ramach porównań pośrednich (np. wykorzystanie wyników meta-analiz sieciowych wiązało się z kalkulacją ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych istotnie odbiegających od danych źródłowych) (O),

- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years, QALY*), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio, ICUR*) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3]. Przeprowadzono także obliczenia zgodne z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30].

Analizę wpływu na budżet 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: z uwzględnieniem i z pominięciem RSS zarówno dla wnioskowanej technologii (filgotynib) jak i dla pozostałych leków dostępnych w programie B.33. W wariantcie bez RSS uwzględniono oficjalne ceny leków dostępnych w programie B.33. [37], podczas gdy w wariantcie bez RSS uwzględniono efektywne ceny tych leków określone na podstawie średniego kosztu substancji czynnych w sierpniu 2022 roku [79], średniego kosztu jednostki tych leków w I połowie 2022 roku [92], [93 lub wyników opublikowanego przetargu na zakup leku upadacytynibu (przetarg rozstrzygnięto 29 września 2022 roku; por. <https://portal.smartpzp.pl/pcmrzeszow/public/postepowanie?postepowanie=33627475>).

## 2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Jyseleca® pod postacią tabletek powlekanych po 200 mg filgotynibu 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 RZS w ramach programu B.33. [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 może cechować się wyższą skutecznością kliniczną od stosowania pozostałych leków dostępnych we wnioskowanym wskazaniu (dostępne pośrednie dowody naukowe sugerujące przewagę nad lekami z programu B.33. [41]);
- 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 [84].

## **2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE**

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Jyseleca® (30 tabletek po 200 mg filgotynibu) w leczeniu dorosłych chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów w ramach proponowanego programu lekowego [40].

Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii spowoduje włączenie wnioskowanej technologii do istniejącego programu wielolekowego „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” [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.33. pacjenci z analizowanej populacji mają możliwości stosowania wielu opcji terapeutycznych, w tym również inhibitorów JAK starszej generacji (baricytinibu i tofacytinibu) i upadacytinibu. 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 innych inhibitorów JAK. Tym samym uznano, że opcjonalnymi technologiami refundowanymi (komparatorami) dla wnioskowanej technologii są inhibitory JAK (baricytinib, tofacytinib i upadacytinib).

Niemniej jednak z uwagi na fakt, iż dla pacjenta z analizowanej populacji dostępne są również inne grupy leków w programie lekowym B.33., w ramach niniejszej analizy uwzględniono dodatkowo adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, rytuksymab, tocilizumab.

Tym samym w ramach analizy jako opcjonalne interwencje uwzględniono:

- aktualnie refundowane inhibitory JAK (baricytinib, tofacytinib i upadacytinib) jako komparatory;
- pozostałe leki dostępne w programie lekowym B.33. (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, rytuksymab, tocilizumab) 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 inne inhibitory JAK zostaną wykorzystane w miejsce tych leków).

Zgodnie z zalecanym schematem dawkowania [58] oraz dawkowaniem wnioskowanej technologii w badaniach klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41] uwzględniono stosowanie filgotynibu w zalecanej dawce 200 mg na dzień (1 tabletka na dzień).

Dawkowanie pozostałych interwencji określono również na podstawie zalecanego schematu dawkowania [60] oraz opisu programu lekowego B.33. [37].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Dawkowanie porównywanych technologii.**

Substancja czynna	Opis dawkowania
<i>Adalimumabum</i>	40 mg co 2 tydzień
<i>Baricitinibum</i>	4 mg na dobę
<i>Certolizumabum</i>	400 mg w tygodniu 0., 2. i 4. oraz 200 mg co 2 tygodnie w kolejnych okresach
<i>Etanerceptum</i>	50 mg na tydzień (25 mg dwa razy w tygodniu)
<i>Golimumabum</i>	50 mg raz w miesiącu
<i>Infliximabum</i>	3 mg na kg m.c. w tyg. 0., 2. i 6. oraz co 8 tyg. po etapie indukcji
<i>Rituximabum</i>	2 000 mg na cykl 2-tygodniowy, powtarzany co 26 tygodni; 5% chorych z leczeniem po 2 cyklach
<i>Tocilizumabum IV</i>	8 mg na kg m.c. co 4 tyg.
<i>Tocilizumabum SC</i>	162 mg co tydzień
<i>Tofacitinibum</i>	10 mg na dobę
<i>Filgotinibum</i>	200 mg na dobę
<i>Upadacitinibum</i>	15 mg na dobę

Odsetek wykorzystania postaci podskórnych tocilizumabu ustalono na podstawie danych NFZ z I połowy 2022 roku [92]. Uwzględniono stosowanie postaci podskórnej u 70,8% chorych oraz postaci dożylną u 29,2% chorych leczonych tocilizumabem.

W opracowaniu uwzględniono stosowanie filgotynibu zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, który pokrywa się z zapisami aktualnie realizowanego programu lekowego B.33. [37]. Uwzględniono stosowanie filgotynibu (oraz innych leków z programu B.33. za wyjątkiem stosowania rytuksymabu, który zakładał leczenie 2. cyklem lub kolejnymi cyklami tylko w sytuacji brak odpowiedzi [84]) przez około 3 miesiące bez względu na skuteczność kliniczną; po około 3 miesiącach uwzględniono możliwość kontynuacji leczenia tylko wśród pacjentów z DAS 28  $\leq 5,1$  (zgodnie z informacjami przedstawionymi w raportach dla upadacytynibu [58] przyjęto, że odpowiedź ACR20 raportowana w badaniach klinicznych umożliwia osiągnięcie tego kryterium), a po około 6 miesiącach uwzględniono dalszą kontynuację leczenia tylko wśród pacjentów z DAS 28  $\leq 3,2$  (zgodnie z informacjami

przedstawionymi w raportach dla upadacytinibu [58] w analizie podstawowej przyjęto, że odpowiedź ACR50 umożliwi osiągnięcie tego kryterium; przyjęto także, że tylko pacjenci z odpowiedzią ACR20 po 3 miesiącach mogą uzyskać odpowiedź ACR50 po 6 miesiącach). 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 przypadku rytuksymabu założono podawanie 2. cyklu leczenia tylko wśród pacjentów bez odpowiedzi po 6 miesiącach leczenia (bez ACR50 tj. z DAS 28 >3,2, zgodnie z oceną efektów klinicznych w programie B.33. i założeniami dotyczącymi kontynuacji leczenia dla pozostałych leków w programie B.33.). Co więcej wśród pacjentów leczonych rytuksymabem możliwe jest podawanie kolejnych cykli leczenia w późniejszym okresie, najczęściej w sytuacji pogorszenia stanu zdrowia chorego. Jednakże brakuje ilościowych informacji na temat tego zjawiska. Tym samym w analizie podstawowej przyjęto, że tylko 5% pacjentów będzie poddawanych kolejnym cyklom leczenia, testując wartość tego parametru w zakresie od 0% do 10% w analizie wrażliwości.

Informacje na temat wartości parametrów wykorzystanych do oceny długości stosowania leków przedstawiono w rozdziale 3.5. niniejszego opracowania.

Zgodnie z zasadami rozliczeń kosztu leków stosowanych w programach lekowych w analizie podstawowej pominięto koszt niewykorzystanej części ampułki lub fiolki leków podawanych dożylnie (infliksymab, tocilizumab).

Zgodnie z założeniami proponowanego programu lekowego dla wnioskowanej technologii oraz programu B.33. w analizie uwzględniono stosowanie ww. opcji terapeutycznych w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami. Zużycie metotreksatu i glikokortykosteroidów określono na podstawie meta-analizy wskaźników konsumpcji tych leków w badaniach FINCH I [55] i FINCH II [56] (nie zaobserwowano różnic w zużyciu tych leków między pacjentami w obydwu badaniach).

**Tabela 2. Kalkulacja wskaźników konsumpcji metotreksatu i glikokortykosteroidów.**

	Średnia	SD	N	SE
<b>MTX, mg na tydzień</b>				
<b>FINCH I [55]</b>	15,3	4,8	1 753	0,1146
<b>FINCH II [56]*</b>	15,7	5,2	448	0,2480
<b>meta-analiza</b>	15,4	-	2 201	0,2732
<b>Sterydy, mg na dobę</b>				
<b>FINCH I [55]</b>	6,0	2,8	812	0,0983
<b>FINCH II [56]*</b>	6,3	2,7	448	0,1253
<b>meta-analiza</b>	6,1	-	1 260	0,1592

\* obliczenia własne na podstawie danych dla grup badania (eTable 1 [56]; szczegóły w arkuszu „Dane” modelu)

Średnią dawkę niesteroidowych leków przeciwzapalnych (uwzględniono ibuprofen) określono na podstawie założeń analiz przedkładanych AOTMiT (1 500 mg/d) [58].

Uproszczając model i mając na uwadze niewielki udział kosztu glikokortykosteroidów w całkowitych kosztach leczenia RZS, w analizie przyjęto takie same wykorzystanie ww. leków niezależnie od opcji terapeutycznej.

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 1.

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

Treść wnioskowanego wskazania oraz kryteria kwalifikacji do programu B.33. [37] nie są w pełni tożsame z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego Jyseleca® [57] dla wnioskowanej populacji pacjentów. Wnioskowane wskazanie zawarte jest w zarejestrowanym wskazaniu. Rozbieżności wynikają wyłącznie z definicji niepowodzenia leczenia przed rozpoczęciem stosowania wnioskowanej technologii (program B.33. wymaga niepowodzenia leczenia z wykorzystaniem co najmniej dwóch konwencjonalnych leków oraz precyzuje pozostałe kryteria kwalifikacji do leczenia) oraz stopnia



nasilenia choroby (program B.33. umożliwia pierwszorazowe włączenie tylko chorego z dużą aktywnością choroby).

W opracowaniu przeprowadzono modelowanie efektów klinicznych i kosztów stosowania porównywanych opcji terapeutycznych na podstawie wyników syntezy ilościowej międzynarodowych badań klinicznych [41].

Charakterystyka docelowej populacji pacjentów dla wnioskowanej technologii w ramach niniejszego opracowania został określona na podstawie wyników badań dla wnioskowanej technologii stosowanej w leczeniu RZS, tj. badania FINCH I [55] i badania FINCH II [56].

**Tabela 3. Wejściowe charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji.**

	Średnia	SD	N	SE
<b>Masa ciała, kg</b>				
<b>FINCH I [55]</b>	70,6*	17,1	1 755	0,4082
<b>FINCH II [56]</b>	brak danych			-
<b>Wiek w latach</b>				
<b>FINCH I [55]</b>	53,0*	12,7	1 755	0,3032
<b>FINCH II [56]**</b>	55,7*	12,2	448	0,5755
<b>Odsetek kobiet</b>				
<b>FINCH I [55]</b>	81,8%	1 435	1 755	-
<b>FINCH II [56]</b>	80,4%	360	448	-
<b>Agregacja</b>	81,5%*	1 795	2 203	-

\* analiza podstawowa; \*\* obliczenia własne na podstawie danych dla grup badania [56] (szczegóły w arkuszu „Dane” modelu).

Mając na uwadze międzynarodowy charakter badań ww. dane uznano za reprezentatywne również w odniesieniu do populacji pacjentów, którzy w przypadku refundacji wnioskowanej technologii będą mogli ją stosować w Polsce.

W opracowaniu uwzględniono w punkcie początkowym analizy zarówno pacjentów pierwszorazowych (tj. pacjentów włączanych do programu B.33., rozpoczynającego I linię leczenia celowanego) jak i pacjentów po niepowodzeniu leczenia z wykorzystaniem innych leków w programie B.33.

Proste modelowanie farmakoepidemiologiczne przeprowadzone na etapie Analizy wpływu na budżet [84] wykazało, że w grupie chorych mogących rozpocząć stosowanie wnioskowaną technologią w przypadku jej refundacji około 45% stanowią pacjenci pierwszorazowi, nieleczeni wcześniej w programie B.33. W całym horyzoncie czasowym modelowania odsetek ten mieścił się w zakresie od 55% w 2016 roku do 44% w 2024 roku.

Na tej podstawie w ramach analizy podstawowej ustalono, że 50% pacjentów w punkcie początkowym stosuje porównywane interwencje jako I linia leczenia celowanego; u pozostałych porównywane

interwencje stanowią kolejną linię leczenia w programie B.33. Wartość tego parametru testowano w zakresie od 0% do 100% w analizie wrażliwości.

Szczegóły dotyczące liczebności analizowanej populacji w Polsce przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [84].

## **2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH**

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] ustalono, że porównywane opcje leczenia pacjentów mogą wiązać się z różną skutecznością kliniczną.

Mając na uwadze brak bezpośrednich dowodów naukowych pozwalających potwierdzić przewagę wnioskowaną technologii nad innymi lekami z programu B.33. oraz wyniki komponenty *non-inferiority* badania FINCH I [55] sugerującej przewagę filgotynibu nad adalimumabem, w opracowaniu uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej porównywanych interwencji.

Dostępne dowody naukowe dla wszystkich inhibitorów JAK zostały zaprojektowane do potwierdzenia, że leki te są co najmniej tak samo skuteczne jak inhibitory  $TNF\alpha$ , ale jednocześnie te dane sugerują przewagę kliniczną tej grupy leków nad inhibitorami  $TNF\alpha$  [41], [58], [64], [67].

Tym samym przy braku jednoznacznych dowodów przemawiających za taką samą skutecznością kliniczną, w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono modelowanie efektów klinicznych porównywanych interwencji na podstawie dostępnych dowodów naukowych.

W pierwszej kolejności wykorzystywano dowody pośrednie, adiustowane względem takiej samej interwencji kontrolnej w poszczególnych badaniach (np. meta-analizy sieciowe), które dotyczyły wszystkich interwencji uwzględnionych w analizie.

W ramach analizy wrażliwości testowano wykorzystanie opcjonalnych źródeł informacji (wyników badania bezpośredniego dla porównania filgotynib vs adalimumab, wyników dopasowanego pod względem charakterystyk wejściowych uczestników badań porównania pośredniego z taką samą interwencją kontrolną dla porównania filgotynib vs inne inhibitory JAK).

Dodatkowo testowano konserwatywny scenariusz zakładający taką samą skuteczność kliniczną filgotynibu i wszystkich interwencji poza adalimumabem.

W opracowaniu pominięto potencjalne różnice w profilu bezpieczeństwa stosowania porównywanych technologii lekowych ze względu na brak możliwości wiarygodnego potwierdzenia różnic między tymi technologiami określonymi w ramach porównań pośrednich (np. wykorzystanie wyników meta-analiz sieciowych wiązało się z kalkulacją ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych istotnie odbiegających od danych źródłowych; por. informacje w rozdziale 3.5.5. oraz arkusza „Dane” modelu dołączonego do opracowania).

### **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].

Na podstawie modeli uprzednio przedkładanych AOTMiT w opracowaniu przeprowadzono modelowanie *de novo*, na podstawie dostępnych danych klinicznych i przy uwzględnieniu struktury, założeń i opinii analityków AOTMiT dotyczących modelu dla upadacytynibu [58].

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).

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatora nie zostały dokładnie zmierzone w warunkach polskich. Dodatkowo średni wiek pacjentów z analizowanej populacji (>50 lat) sugeruje, że większość kategorii kosztu pośredniego mającego istotny wpływ na wyniki analiz ekonomicznych (koszt związany z płatną pracą) może nie mieć istotnego wpływu na wyniki niniejszej analizy.

### **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 różnice w skuteczności klinicznej porównywanych opcji leczenia. Co więcej, uwzględniono kolejne linie leczenia, a konsekwencją wyboru danego leku w rozpatrywanej linii leczenia mogą być inne leki w kolejnych liniach leczenia.

Tym samym horyzont adekwatny dla rozważanego problemu decyzyjnego obejmuje okres manifestacji wszystkich efektów zastosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów.

Horyzont czasowy analizy ustalono na poziomie 45 lat. Jest to okres, w którym co najmniej 99% chorych umrze i średni wiek obserwowanej kohorty nie przekroczy 100 lat.

W ramach analizy wrażliwości testowano horyzont czasowy w zakresie od 5 do 50 lat.

Horyzont czasowy analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

### 3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii (filgotynib), komparatorów (baricytinib, tofacytinib), innych leków stosowanych w programie B.33. oraz przyszłego komparatora (upadacytinibu). Ustalono, że dodatkowy efekt wnioskowanej technologii obejmuje okresu życia pacjenta ze zmniejszoną aktywnością choroby, w tym również remisji klinicznej. Przedstawione efekty dotyczą zarówno zmiany jakości życia chorych jak i potencjalnie przedłużenia życia chorych.

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Przeprowadzono analizę inkrementalną polegającą na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3], jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy uwzględniono inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY.

Próg opłacalności ustalono na poziomie 175 926 PLN za dodatkowy QALY (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2018 – 2020) [30], [36].

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

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

Mając na uwadze wysoką zmienność obserwowanych wyników zdrowotnych analizy i związane z tą zmiennością pojawianie się zjawiska dominacji, wnioskowanie w analizie wrażliwości zostało przeprowadzone również w oparciu o inkrementalną korzyść monetarną netto (ang. *Incremental Net Monetary Benefit*, INMB), będącą różnicą dodatkowej liczby QALY wyrażonych w jednostkach monetarnych (przy wycenie równej 175 926 PLN za dodatkowy QALY) oraz różnicy w kosztach całkowitych.

Dodatnia wartość INMB oznacza, że wnioskowana technologia jest kosztowo-użyteczna względem danej interwencji opcjonalnej, przy skłonności do zapłaty za dodatkowy QALY oraz akceptacji oszczędności towarzyszących utracie jednego QALY na poziomie progu opłacalności (175 926 PLN).

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 (zidentyfikowano tylko badanie *non-inferiority*) 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].

Na podstawie wyników analizy kosztów-użyteczności zidentyfikowano technologię lekową o najniższym średnim współczynniku kosztów-użyteczności (ang. *Average Cost-Utility Ratio*, ACUR). Następnie porównano roczne koszty stosowania wnioskowanej technologii oraz technologii o najniższym ACUR (koszt leku oraz koszt podawania leku) i określono ceny progowe wnioskowanej technologii.

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].

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”, „SA\_CUA\_plot” i „PSA” oraz w Aneksie).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej punktu końcowego analizy (średnia i mediana) i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności i przedział kwartyłowy, ang. *Interquartile Range*, IQR),
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna względem komparatora.

Przy estymacji przedziałowej zastosowano podejście nieparametryczne polegające na ocenie percentyli zbioru wyników symulacji. Uznano, że podejście parametryczne uwzględniające kalkulacje przedziału ufności dla ICER metodą Fieller'a [52]-[54] jest nieadekwatne dla rozważanego problemu decyzyjnego.

### 3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Przeprowadzono modelowanie kosztów, użyteczności i częstotliwości zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby w horyzoncie 45 lat – uwzględniono obserwację grupy pacjentów od włączenia do analizy do zgonu lub zakończenia horyzontu czasowego analizy.

Model opracowano na podstawie struktury modelu uprzednio przedkładanego AOTMiT (model dla upadacytynibu) i uwag analityków Agencji dotyczących tej struktury [58].

Założenia analizy częściowo odzwierciedlają również założenia pozostałych analiz dla inhibitorów JAK w leczeniu RZS ocenianych w warunkach polskich (tabela poniżej).

**Tabela 4. Założenia dotychczasowych analiz ekonomicznych dla inhibitorów JAK w RZS.**

	[58]	[64]	[67]
<b>Oceniany inhibitor JAK</b>	upadacytynib	baricytynib	tofacytynib
<b>Kolejne linie leczenia</b>	tak	nie	nie dotyczy (CMA)
<b>Komparatory</b>	wszystkie z programu B.33. bez rytuksymabu	adalimumab	wszystkie z programu B.33.
<b>Różnice w skuteczności porównywanych interwencji</b>	tak	tak	nie
<b>Uwzględnione zdarzenia niepożądane</b>	brak uwzględnienia (taki sam profil bezpieczeństwa wszystkich leków)	Brak uwzględnienia w analizie podstawowej (ciężkie zdarzenia niepożądane - zapalenie tkanki łącznej oraz zakażenie wirusem <i>herpes zoster</i> w analizie wrażliwości)	brak uwzględnienia (taki sam profil bezpieczeństwa wszystkich leków)
<b>Wpływ zdarzeń niepożądanych na koszty</b>	Brak	tylko w analizie wrażliwości (koszt na poziomie JGP J46)	Brak
<b>Wpływ zdarzeń niepożądanych na efekty kliniczne (QALY)</b>	Brak	Brak	Brak

W modelu założono kontynuację leczenia bez ograniczeń czasowych, zgodnie z brzmieniem programu B.33. Uwzględniono stosowanie analizowanych leków zgodnie z praktyką kliniczną (por. informacje w rozdziale 2.2.), biorąc pod uwagę również sekwencję leków dostępnych w programie lekowym B.33.

W punkcie początkowym modelowania uwzględniono stosowanie porównywanych interwencji zarówno wśród pacjentów pierwszorazowych w programie B.33. jak i wśród pacjentów po niepowodzeniu leczenia innymi lekami z tego programu (por. informacje w rozdziale 2.3.).

---

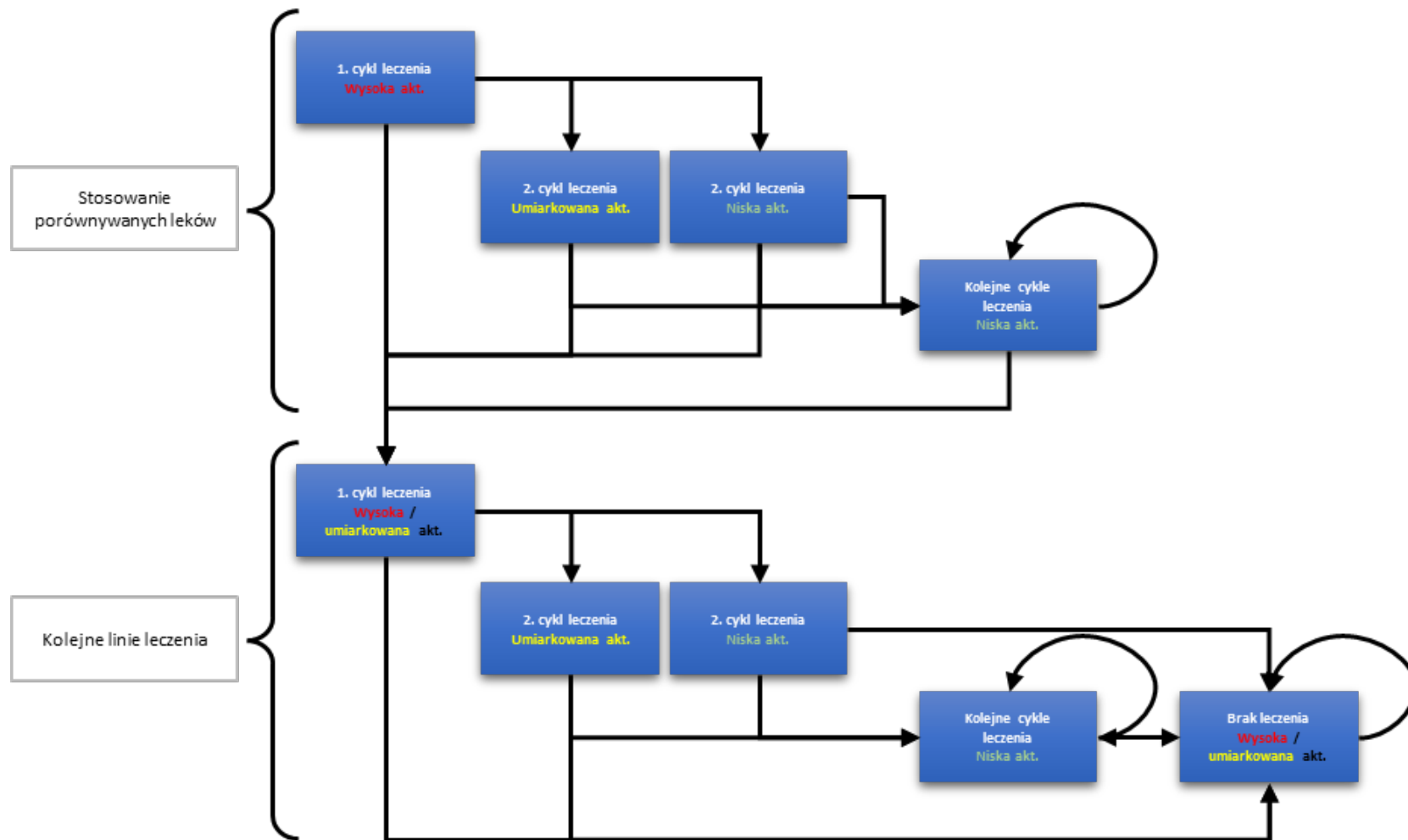
Struktura modelu obejmowała 11 stanów klinicznych różniących się, aktywnością choroby, czasem jaki upłynął od początku stosowania danego leku, linią leczenia (aktualna vs kolejne) i/lub przeżyciem pacjenta.

Uwzględniono aktualną linię leczenia z wykorzystaniem porównywanych interwencji (I linia leczenia celowanego w programie B.33. u pacjentów pierwszorazowych lub kolejna linia leczenia wśród pacjentów po niepowodzeniu leczenia z wykorzystaniem innych leków z programu) oraz kolejne linie leczenia celowanego w programie B.33.

Przy ocenie kolejnych linii leczenia zastosowano uproszczone podejście oparte na szczegółowej ocenie etapu indukcji następnej linii leczenia oraz rozpowszechnieniu leczenia z wykorzystaniem mix'u leków dostępnych w programie lekowym B.33. (odsetek aktywnego leczenia w danym momencie określono na podstawie wartości wskaźników ACR20 i ACR50 będących średnią ważoną tych wskaźników po wszystkich lekach dostępnych w programie B.33.).

Schemat modelu i przeprowadzonych obliczeń zaprezentowano na rysunku poniżej.





Rysunek 1. Schemat modelu.

W modelu uwzględniono cykl o długości 3 miesięcy ( $3 \times 365,25 / 12 = 91,3125$  dnia), ze względu na:

- częstotliwość oceny efektów leczenia w proponowanym programie lekowym dla filgotynibu oraz aktualnie realizowanym programie lekowym B.33. [37], [40];
- dostępność danych klinicznych z badań randomizowanych (po około 12 i 24 tygodniach stosowania leków) [41].

Ze względu na krótki cykl w ramach modelowania nie przeprowadzono korekty połowy cyklu. Ze względu na charakter modelowania uwzględniający dyskontynuację leczenia u znacznej części grupy pacjentów po 1. i 2. cyklu leczenia oraz ponoszenie kosztu tego leczenia na początku każdego miesiąca jego trwania, standardowe techniki korekty połowy cyklu, w tym najczęściej wykorzystywana korekta z wykorzystaniem metody opartej na tablicach trwania życia, jako średnia liczba pacjentów w danym stanie na początku i na końcu cyklu, wiązałyby się z niedoszacowaniem kosztu niektórych interwencji, w tym interwencji wnioskowanej. Tym samym brak korekty połowy cyklu należy traktować jako konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego.

Wszyscy pacjenci byli włączani do modelu poprzez stan „1. Cykl leczenia. Wysoka aktywność” moduły „Stosowanie porównywanych leków”. Pacjenci, u których stosowane leczenie przynosiło pożądane efekty (co najmniej ACR20 lub  $DAS28 \leq 5,1$ ) mogli kontynuować leczenie daną substancją w kolejnym cyklu (stany „2. Cykl leczenia. Umiarkowana aktywność” i „2. Cykl leczenia. Niska aktywność”). Trzeci cykl leczenia daną substancją czynną mogli rozpoczynać tylko pacjenci uzyskujący niską aktywność choroby (stan „Kolejne cykle. Niska aktywność”).

Pacjenci, u których nie osiągnięto zadowalających efektów leczenia (ze stanów „1. Cykl leczenia. Wysoka aktywność”, „2. Cykl leczenia. Umiarkowana aktywność” i „2. Cykl leczenia. Niska aktywność”) oraz pacjenci tracący wcześniej uzyskaną odpowiedź (ze stanu „Kolejne cykle. Niska aktywność”) rozpoczynali kolejną linię leczenia, przechodząc do stanu „1. Cykl leczenia. Wysoka/umiarkowana aktywność” moduły „Kolejne linie leczenia”.

W obrębie tego modułu pacjent mógł kontynuować lub zmieniać leczenie w programie B.33. lub mógł je zakończyć z powodu wyczerpania dostępnych opcji terapeutycznych lub przeciwwskazań do tego leczenia. Po pierwszych 2 cyklach kolejnej linii leczenia zastosowano uproszczone podejście do oceny długości tego leczenia wprowadzając stan równowagi między odsetkiem pacjentów aktualnie poddawanych leczeniu w programie B.33. a odsetkiem pacjentów poddawanych konwencjonalnemu leczeniu poza programem lekowym. Jak wspomniano wcześniej odsetek ten został określony na poziomie średniej wartości wskaźników odpowiedzi ACR20 i ACR50 dla wszystkich interwencji dostępnych obecnie w programie, ważoną liczbą pacjentów stosujących te interwencje w programie B.33. w I połowie 2022 roku [92].

W ramach takiego podejścia pośrednio modelowano możliwość nawrotu choroby zdefiniowanej jako wzrost aktywności choroby do umiarkowanej i wysokiej aktywności. W ramach analizy podstawowej przyjęto, że 50% nawrotów choroby będzie wiązało się z wysoką aktywnością choroby.

Zastosowane uproszczone podejście do oceny kolejnych linii leczenia, które zakładało możliwość osiągnięcia takich samych efektów kolejnych linii leczenia bez względu na lek stosowany w poprzedniej linii leczenia z jednej strony zmniejszyło złożoność struktury modelu ekonomicznego bez istotnego wpływu na wyniki, ale także umożliwiało w bardziej wiarygodny sposób porównanie efektów analizowanych interwencji (tj. leków w module „Stosowanie porównywanych leków”) przy braku wpływu niepotwierdzonych potencjalnych różnic w skuteczności klinicznej analizowanych leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia (por. rozdział 3.5.1.).

Uwzględniono wpływ porównywanych leków wyłącznie na koszt kolejnych linii leczenia przyjmując, że dany lek nie może być ponownie zastosowany w kolejnej linii leczenia w przypadku wykazania jego nieskuteczności (tj. przy braku odpowiedzi umożliwiającej kontynuację leczenia w trakcie pierwszych 6 miesięcy jego trwania lub w przypadku nawrotu choroby / utraty tej odpowiedzi w późniejszym okresie leczenia).

W modelu pacjent mógł przejść do stanu „Zgon” z każdego innego stanu modelu, przy czym zgodnie z założeniami analiz dla upadacystynibu [58] przyjęto wyższe ryzyko zgonu ze stanów związanych z wysoką lub umiarkowaną aktywnością choroby (por. rozdział 3.5.4.).

W ramach analizy podstawowej prawdopodobieństwa przejść między pierwszym a drugim cyklem danego leczenia określono na podstawie wysokości wskaźnika odpowiedzi ACR20 (por. rozdział 3.5.1.). Na podstawie struktury odpowiedzi po 12 tygodniach obserwacji badań dla wnioskowanej technologii określono odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 z niską i umiarkowaną aktywnością choroby (por. rozdział 3.5.2.). Ww. parametry posłużyły do oceny prawdopodobieństw przejść ze stanu „1. Cykl leczenia. Wysoka aktywność” do stanów: „2. Cykl leczenia. Umiarkowana aktywność” i „2. Cykl leczenia. Niska aktywność”.

Przejście ze stanów „2. Cykl leczenia. Umiarkowana aktywność” i „2. Cykl leczenia. Niska aktywność” do stanu „Kolejne cykle. Niska aktywność” określono przy założeniu, że tylko pacjenci z odpowiedzią ACR20 po 3 miesiącach mogą uzyskać odpowiedź ACR50 po 6 miesiącach leczenia. Przyjmując, że w obrębie cyklu mogła występować zmiana aktywności choroby z umiarkowanej na niską i odwrotnie, prawdopodobieństwo przejścia ze stanów „2. Cykl leczenia. Umiarkowana aktywność” i „2. Cykl leczenia. Niska aktywność” do stanu „Kolejne cykle. Niska aktywność” określono na poziomie ilorazu wskaźników odpowiedzi ACR50 po 6 miesiącach i ACR20 po 3 miesiącach.

Analogiczne przekształcenia zastosowano w module z kolejnymi liniami leczenia:

- prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia po 1. cyklu kolejnej linii leczenia określono na poziomie wskaźnika ACR20 po 3 miesiącach;
- prawdopodobieństwa rozpowszechnienia leczenia wśród pacjentów z nawrotami do wysokiej aktywności choroby określono na poziomie wskaźnika ACR50 po 6 miesiącach;
- prawdopodobieństwa rozpowszechnienia leczenia wśród pacjentów z nawrotami do umiarkowanej aktywności choroby określono na poziomie ilorazu wskaźników odpowiedzi ACR50 po 6 miesiącach i ACR20 po 3 miesiącach.

Odsetek leków w programie B.33. przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Udział poszczególnych interwencji w programie B.33. w I połowie 2022 roku [92].**

Substancja czynna	Liczba pacjentów [92]	Udział
<i>Adalimumabum</i>	2 443	25,2%
<i>Baricitinibum</i>	623	6,4%
<i>Certolizumabum</i>	405	4,2%
<i>Etanerceptum</i>	1 849	19,1%
<i>Golimumabum</i>	689	7,1%
<i>Infliximabum</i>	70	0,7%
<i>Rituximabum</i>	234	2,4%
<i>Tocilizumabum</i>	2 925	30,2%
<i>Tofacitinibum</i>	438	4,5%
<b>Suma</b>	<b>9 676</b>	<b>100%</b>

Wartości liczbowe wskaźników ACR20 i ACR50 przedstawiono w kolejnym rozdziale.

Informacje na temat wartości wszystkich parametrów modelowania przedstawiono w arkuszach „Dane”, „Obliczenia” i „Parametry” modelu dołączonego do opracowania.

Formuły modelu obliczeniowego przedstawiono w arkuszu „model\_Markowa” modelu dołączonego do opracowania. Jednorazowo model przeprowadza obliczenia dla jednego z analizowanych leków. W celu wygenerowania wyników dla wszystkich leków należy uruchomić procedury VBA dostępne z poziomu skoroszytu.

### **3.5.1. PRAWDOPODOBIENSTWO ODPOWIEDZI NA LECZENIE**

Wskaźniki odpowiedzi ACR20 i ACR50 zostały określone na podstawie wyników meta-analiz sieciowych opisanych w Analizie klinicznej [41].

W przypadku braku danych dla danego leku poczyniono szereg założeń umożliwiających przypisanie odpowiednich danych w miejsce brakujących:

- w przypadku braku danych na temat ACR20 po 3 miesiącach leczenia (rytuksymab, tocilizumab) uwzględniono wskaźniki ACR20 dla leków osiągających podobne wskaźniki ACR50 po 6 miesiącach do tych dla rytuksymabu (adalimumab) i dla tocilizumabu (certolizumab);
- w przypadku braku danych wśród pacjentów po niepowodzeniu innych leków z programu B.33. (tj. pacjentów po niepowodzeniu leków biologicznych w badaniach klinicznych), a dostępnością danych dla chorych wcześniej nie stosujących tych leków, w analizie uwzględniono względną zmianę danego wskaźnika odpowiedzi między grupą chorych nieleczonych wcześniej tymi lekami a grupą chorych po niepowodzeniu leczenia biologicznego dla golimumabu (w przypadku brakujących danych dla leków biologicznych) lub baricytinibu (w przypadku brakujących danych dla małącząsteczkowych, syntetycznych leków celowanych).

Dostępne dane kliniczne dotyczyły populacji chorych z niepowodzeniem na leczenie konwencjonalne (pacjenci nie leczeni wcześniej z wykorzystaniem leków biologicznych i małącząsteczkowych, syntetycznych leków celowanych) oraz populacji chorych z niepowodzeniem leczenia biologicznego.

Dane kliniczne dotyczące pierwszej grupy chorych przypisano pacjentom pierwszorazowym w programie, podczas gdy dane dotyczące drugiej grupy chorych – wszystkim pacjentom po niepowodzeniu jakiegokolwiek leku z programu B.33. (część pacjentów w punkcie początkowym analizy oraz wszyscy pacjenci w kolejnych liniach leczenia).

Uwzględnione w analizie wskaźniki odpowiedzi zostały zaprezentowane w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Wskaźniki odpowiedzi na leczenie uwzględnione w analizie.**

	Na wejściu programu			Po niepowodzeniu innych leków z programu		
	średnia	95% LCrI	95% UCrI	średnia	95% LCrI	95% UCrI
<b>ACR20 po 12 tygodniach</b>						
<i>Adalimumabum</i>	54,9%	36,9%	72,1%	40,5%*	27,2%*	53,2%*
<i>Baricitinibum</i>	63,9%	46,2%	79,1%	53,5%	32,3%	73,8%
<i>Certolizumabum</i>	58,5%	40,0%	75,4%	43,2%*	29,5%*	55,6%*
<i>Etanerceptum</i>	43,6%	0,0%	100,0%	32,1%*	0,0%*	73,7%*
<i>Golimumabum</i>	65,5%	46,9%	80,9%	48,3%	27,2%	70,2%
<i>Infliximabum</i>	66,5%	43,9%	84,3%	49,0%*	32,4%*	62,1%*
<i>Rituximabum</i>	54,9%**	36,9%**	72,1%**	40,5%**	27,2%**	53,2%**
<i>Tocilizumabum</i>	58,5%**	40,0%**	75,4%**	43,2%**	29,5%**	55,6%**
<i>Tofacitinibum</i>	64,4%	45,3%	80,3%	49,5%	28,1%	71,1%
<i>Filgotinibum</i>	64,2%	46,2%	79,4%	59,8%	38,2%	78,8%
<i>Upadacitinibum</i>	68,1%	50,7%	82,1%	56,3%	35,0%	76,2%
<b>ACR50 po 24 tygodniach</b>						

	Na wejściu programu			Po niepowodzeniu innych leków z programu		
	średnia	95% LCrI	95% UCrI	średnia	95% LCrI	95% UCrI
<i>Adalimumabum</i>	27,9%	11,3%	51,3%	20,6%*	8,3%*	37,8%*
<i>Baricitinibum</i>	35,8%	16,2%	59,9%	25,6%	5,0%	63,1%
<i>Certolizumabum</i>	49,7%	26,1%	73,5%	36,7%*	19,2%*	54,2%*
<i>Etanerceptum</i>	50,1%	23,1%	77,1%	37,0%*	17,0%*	56,9%*
<i>Golimumabum</i>	36,2%	16,0%	61,1%	26,7%	5,3%	64,7%
<i>Infliximabum</i>	32,2%	13,2%	57,6%	23,8%*	9,7%*	42,5%*
<i>Rituximabum</i>	30,7%	12,6%	55,3%	38,3%	9,9%	75,5%
<i>Tocilizumabum</i>	42,9%	21,0%	67,1%	34,0%	8,6%	70,7%
<i>Tofacitinibum</i>	30,4%	12,8%	54,3%	21,7%***	9,2%***	38,8%***
<i>Filgotinibum</i>	31,0%	13,0%	55,0%	36,7%	9,2%	74,4%
<i>Upadacitinibum</i>	40,0%	19,0%	64,2%	28,6%***	13,6%***	45,8%***

\* założono taką samą zmianę względem pacjentów wcześniej nieleczonych w programie jak dla golimumabu;

\*\* jak dla adalimumabu lub certolizumabu;

\*\*\* założono taką samą zmianę względem pacjentów wcześniej nieleczonych w programie jak dla baricitynibu.

W analizie podstawowej uwzględniono wartości średnie; w analizie wrażliwości – dolną i górną granicę 95% CrI.

W analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowo:

- dla porównania filgotynib vs adalimumab: dane z badań klinicznych FINCH I [55] i FINCH II [56] (ACR20 po 12 tygodniach i DAS $\leq$ 3,2 po 24 tygodniach – szczegóły w arkuszu „Dane” modelu);
- dla porównania filgotynib vs pozostałe inhibitory JAK: dane z dopasowanego pod względem charakterystyk wejściowych uczestników porównania pośredniego wyników badań poprzez taką samą interwencją kontrolną (MAIC).

Mając na uwadze ograniczenia dostępnych danych oraz poczynione powyżej założenie w zakresie przypisania danych w miejsce brakujących informacji dotyczącej skuteczności niektórych leków, w ramach analizy wrażliwości testowano również scenariusz zakładający taką samą skuteczność kliniczną filgotynibu i wszystkich pozostałych interwencji z wyjątkiem adalimumabu.

### 3.5.2. STRUKTURA ODPOWIEDZI NA LECZENIE

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w raportach dla upadacytynibu [58] przyjęto, że odpowiedź ACR20 raportowana w badaniach klinicznych umożliwia osiągnięcie kryterium DAS 28  $\leq$  5,1 (niska lub umiarkowana aktywność choroby) po 3 miesiącach leczenia. Odsetek pacjentów z niską aktywnością choroby określono na podstawie wyników zdrowotnych po 12 tygodniach leczenia chorych z grup aktywnego leczenia (filgotynib 200 mg lub adalimumab) badań dla wnioskowanej technologii.

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Struktura odpowiedzi po 12 tygodniach.**

Badanie	Grupa	N	ACR20, n	DAS28 $\leq$ 3,2, n	% niskiej aktywności
<b>FINCH I [55]</b>	Filgotynib 200	475	364	236	<b>64,8%</b>
	Filgotynib 100	480	335	186	55,5%
	adalimumab	325	229	141	<b>61,6%</b>
	placebo	475	237	111	46,8%
<b>FINCH II [56]</b>	Filgotynib 200	147	97	60	<b>61,9%</b>
	Filgotynib 100	153	88	57	64,8%
	placebo	148	46	23	50,0%
<b>Łącznie</b>	Filgotynib 200 lub adalimumab	947	690	437	<b>63,3%</b>

Ponieważ nie zaobserwowano istotnych różnic w wysokości odsetka niskich aktywności wśród odpowiedzi ACR20 między badaniami FINCH I [55] i FINCH II [56], w analizie przyjęto taką samą wartość tego odsetka zarówno wśród pacjentów pierwszorazowych w programie B.33. jak i pacjentów po niepowodzeniu leczenia w programie B.33. W analizie podstawowej uwzględniono odsetek niskich aktywności wśród odpowiedzi ACR20 na poziomie 63,3%.

### 3.5.3. PRAWDOPODOBIENSTWO UTRATY ODPOWIEDZI PO 6 MIESIĄCACH LECZENIA

W analizie po 6 miesiącu trwania leczenia uwzględniono możliwość utraty odpowiedzi (przejęcie do stanu umiarkowanej lub wysokiej aktywności) i przerwanie leczenia daną substancją czynną.

W ramach analizy podstawowej ryzyko tego zdarzenia określono na podstawie założeń modelu dla upadacytynibu [58]. Prawdopodobieństwo utrzymania się niskiej aktywności po 6 miesiącach w badaniu SELECT-COMPARE wg analizy [58] wynosiło 9,66%. Wartość ta daje 3-miesięczne prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi i przerwania leczenia na poziomie 3,4%.

W analizie wrażliwości uwzględniono także alternatywne źródło informacji. Na podstawie danych z Kaplan-Meier rejestru ATTRA [61] między 6 a 24 miesiącem określono 3-miesięczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia na poziomie 4,89%.

Jak wspomniano w poprzednich rozdziałach, w analizie podstawowej przyjęto, że utrata odpowiedzi na leczenie (nawrót choroby) wiąże się z przejściem do stanu wysokiej aktywności choroby u 50% i do stanu umiarkowanej aktywności u pozostałych.

### 3.5.4. PRAWDOPODOBIENSTWO ZGONU

W analizie uwzględniono ryzyko zgonu uzależnione są od płci, wieku oraz od stopnia aktywności choroby.

Wśród wszystkich pacjentów bazowe prawdopodobieństwo zgonu określono na podstawie zaleźnego 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 8. 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%
31	0,1441%	0,0382%
32	0,1548%	0,0419%
33	0,1667%	0,0463%



Wiek, lata	Roczne, mężczyźni [62]	Roczne, kobiety [62]
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%
76	6,0643%	3,2770%
77	6,5707%	3,6210%
78	7,1372%	4,0112%
79	7,7718%	4,4614%

Wiek, lata	Roczne, mężczyźni [62]	Roczne, kobiety [62]
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%

Przyjęto, że chorzy, którzy mają niską aktywność choroby lub są w stanie remisji znajdują się ogólnie w dobrym stanie zdrowia i przypisano dla nich ryzyko zgonu takie samo jak dla populacji ogólnej. Dla chorych z wysoką lub umiarkowaną aktywnością choroby uwzględniono podwyższone ryzyko zgonu. Analogicznie jak w przypadku analizy dla upadacytynibu [58] uwzględniono 1,55-krotny wzrost ryzyka zgonu wśród tej grupy chorych zgodnie z wynikami badania [63].

### 3.5.5. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Analogicznie jak w przypadku analiz ekonomicznych dla innych inhibitorów JAK stosowanych w leczeniu RZS, które uprzednio były oceniane przez AOTMiT [58], [64], [67], w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono potencjalnych różnic w profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji.

Na podstawie dostępnych informacji dotyczących ryzyka zdarzeń niepożądanych przedstawionych w Analizie klinicznej [41] podjęto próbę oceny zasadności wykorzystania poważnych zdarzeń niepożądanych w analizie (szczegóły w arkuszu „Dane” modelu dołączonego do opracowania).

W pierwszej kolejności ustalono, że miesięczne wskaźniki występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie filgotynibu 200 mg i grupie adalimumabu są takie same niezależnie od populacji chorych (pierwszorazowi vs po niepowodzeniu lekami biologicznymi) jeżeli uwzględniamy różnice w

okresie obserwacji. Na podstawie danych z badań FINCH I [55] i FINCH II [56] określono, że średni miesięczne prawdopodobieństwo poważnych zdarzeń niepożądanych w tych grupach chorych wynosi od 0,0074 do 0,0080 w 24-tygodniowym okresie oraz od 0,0057 do 0,0062 w 52-tygodniowym okresie.

Ww. informacje mogą potwierdzać taki sam profil bezpieczeństwa adalimumabu i filgotynibu w zakresie poważnych zdarzeń niepożądanych oraz potwierdzają taki sam profil bezpieczeństwa filgotynibu niezależnie od populacji chorych (pierwszorazowi vs po niepowodzeniu lekami biologicznymi).

Na podstawie danych z badania FINCH I [55] ustalono, że u około 7,4% pacjentów stosujących filgotynib w dawce 200 mg/d występują poważne zdarzenia niepożądane w okresie 52 tygodni leczenia.

W następnej kolejności wykorzystano wyniki meta-analizy sieciowej dla ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych w celu kalkulacji tego ryzyka w grupach pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie (szczegóły w arkuszu „Dane” modelu dołączonego do opracowania).

Wyniki oceny tego ryzyka przedstawiono poniżej.

**Tabela 9. Ocena ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych.**

Interwencja	Ryzyko	OR, filgotynib vs.	Zmiana ryzyka
<i>Filgotinibum</i>	7,4%	-	-
<i>Adalimumabum</i>	4,3%	1,53	3,1%
<i>Baricitinibum</i>	8,0%	0,79	-0,6%
<i>Certolizumabum</i>	11,3%	0,54	-3,9%
<i>Etanerceptum</i>	9,2%	0,68	-1,8%
<i>Golimumabum</i>	16,2%	0,35	-8,8%
<i>Infliximabum</i>	9,8%	0,63	-2,4%
<i>Rituximabum</i>	9,3%	0,67	-1,9%
<i>Tocilizumabum</i>	9,8%	0,63	-2,4%
<i>Tofacitinibum</i>	46,2%	0,08	-38,9%
<i>Upadacitinibum</i>	8,0%	0,79	-0,6%

Przedstawione powyżej ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych określone na podstawie wyników meta-analizy sieciowej [41] znacząco odbiegają od ryzyka tych zdarzeń raportowanych w poszczególnych badaniach klinicznych.

Przeprowadzone obliczenia wskazują, że u około 46% pacjentów stosujących tofacytynib występują poważne zdarzenia niepożądane podczas gdy w badaniu klinicznym uwzględnionym w meta-analizie sieciowej ryzyko to wynosiło niecałe 6%.

Co więcej dane z badania FINCH I [55] wskazują, że ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych było podobne w obydwu grupach: filgotynibu 200 mg/d i adalimumabu, podczas gdy wyniki meta-analizy sieciowej wskazują na wyższą o 50% szansę wystąpienia tych zdarzeń w grupie filgotynibu.

Mając powyższe rozbieżności na uwadze, a także uwzględniając założenia innych analiz ekonomicznych [58], [64], [67], w ramach niniejszego opracowania przyjęto taki sam profil bezpieczeństwa wszystkich leków. Brakuje wiarygodnych informacji potwierdzających w ujęciu ilościowym lepszy profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii lub inhibitorów JAK, ogółem.

### 3.5.6. WAGI UŻYTECZNOŚCI

Ponieważ w ramach wstępnego przeszukania informacji na temat wag użyteczności zidentyfikowano przegląd systematyczny wag użyteczności, który nie budzi wątpliwości metodologicznych i zawiera wagi użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu (przegląd systematyczny dla upadacystynibu z datą przeszukania bazy MEDLINE: 9 stycznia 2020 roku [58]), w ramach niniejszego opracowania odstąpiono od konstrukcji osobnego przeglądu systematycznego dla wag użyteczności – przeprowadzono wyłącznie przeszukiwanie aktualizacyjne zidentyfikowanego przeglądu systematycznego (por. rozdział 12.1.).

Tym samym, do określenia wag użyteczności stanów klinicznych niniejszego modelu posłużono się danymi z badań pochodzących ze zidentyfikowanego przeglądu systematycznego przeprowadzonego na potrzeby analizy ekonomicznej dla upadacystynibu [58].

Wyniki ww. przeglądu systematycznego zostały wykorzystane do parametryzacji modelu analizy ekonomicznej o strukturze bardzo zbliżonej do modelu wykorzystanego w niniejszej analizie.

Co więcej, AOTMiT nie zgłaszała zastrzeżeń co do jakości przeglądu systematycznego, co również potwierdza zasadność wykorzystania jego wyników w niniejszej analizie.

W ramach przeglądu systematycznego [58] zidentyfikowano publikacje z funkcjami mapującymi skalę HAQ na indeksy EQ-5D oraz badania, w których raportowano indeksy EQ-5D wśród pacjentów z wysoką, umiarkowaną i niską aktywnością RZS definiowaną na podstawie skali DAS.

Uwzględnione warianty przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Uwzględnione w opracowaniu wagi użyteczności.**

Wariant	Duża aktywność	Umiarkowana aktywność	Niska aktywność, remisja
	DAS28 > 5,1	3,2 < DAS28 ≤ 5,1	DAS28 ≤ 3,2
<b>Analiza podstawowa (Malotki 2011, Nikiphorou 2016), cytowany za [58]</b>	0,380	0,578	0,712
<b>Hernandez Alava 2013, za [58]</b>	0,560	0,711	0,789
<b>Soini 2011, za [58]</b>	0,480	0,658	0,763
<b>Hawthorne 2000, za [58]</b>	0,549	0,675	0,777
<b>Clark 2004, za [58]</b>	0,497	0,666	0,804

Wariant	Duża aktywność	Umiarkowana aktywność	Niska aktywność, remisja
	DAS28 > 5,1	3,2 < DAS28 ≤ 5,1	DAS28 ≤ 3,2
Carreno 2011, za [58]	0,476	0,671	0,829
Standfield 2010, za [58]	0,517	0,661	0,777
Tanno 2006, za [58]	0,476	0,583	0,670
Drummond 2005, za [58]	0,354	0,560	0,727
Adams 2010, za [58]	0,417	0,568	0,691
Nair 2016, za [58]	0,646	0,752	0,837
Bujkiewicz 2014, za [58]	0,120	0,326	0,493
Hoshi 2015, za [58]	0,570	0,690	0,830
Katchamart 2019, za [58]	0,790	0,850	0,910
Gaujoux-Viala 2011, za [58]	0,400	0,611	0,646
Bae 2018 (CRP), za [58]	0,300	0,400	0,700
Bae 2018 (ESR), za [58]	0,400	0,500	0,700
Marra 2007, za [58]	0,546	0,672	0,775
Lee 2015, za [58]	0,399	0,618	0,773

W analizie podstawowej uwzględniono taki sam zestaw wag użyteczności jak w przypadku analiz dla upadacystynibu, gdyż w najlepszym stopniu odzwierciedlają strukturę modelu.

### 3.5.7. IMPLEMENTACJA Dyskontowania

W modelu analizy użyteczności-kosztów uwzględniono dyskontowanie przyszłych wyników zdrowotnych i kosztów do pierwszego cyklu.

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 dawek dobowych analizowanej substancji czynnej) 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.

### **3.5.8. PODSUMOWANIE MODELOWANIA**

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® (30 tabletek po 200 mg filgotynibu) w odniesieniu do stosowania:

- refundowanych technologii opcjonalnych (tj. inhibitorów kinazy Janusowej [JAK] starszej generacji: baricytinibu, tofacytinibu i upadacytinibu), które należą do tej samej klasy leków co wnioskowana technologia i z wysokim prawdopodobieństwem będą zastępowane przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji.
- innych opcji terapeutycznych możliwych do stosowania wśród pacjentów z analizowanej populacji w programie lekowym B.33. (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, rytuksymab, tocilizumab).

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 i pacjenta.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztów 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 stosowania inhibitorów JAK w leczeniu RZS [58], [64], [67].

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [65], [66], [70] (listopad 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 zgodny 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], w I połowie 2022 roku [92], [93] lub na podstawie wyników przetargu zidentyfikowanego dla upadacytynibu, którego koszt nie został odnaleziony w ramach ww. źródeł.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem RSS zarówno dla wnioskowanej technologii (filgotynib) jak i dla pozostałych leków dostępnych w programie B.33. W wariantcie bez RSS uwzględniono oficjalne ceny leków dostępnych w programie B.33. [37], podczas gdy w wariantcie bez RSS uwzględniono efektywne ceny tych leków określone na podstawie średniego kosztu substancji czynnych w sierpniu 2022 roku [79], średniego kosztu jednostki tych leków w I połowie 2022 roku [92], [93] lub wyników opublikowanego przetargu na zakup leku upadacytynibu (przetarg

---

rozstrzygnięto 29 września 2022 roku; por.  
<https://portal.smartpzp.pl/pcmraszow/public/postepowanie?postepowanie=33627475>).

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 bezpośrednie 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”).

### **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 bezpośrednie medyczne związane w całości z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- finansowanie wnioskowanej technologii i innych technologii lekowych,
- finansowania leczenia konwencjonalnego,
- finansowanie świadczeń szpitalnych specjalistycznych porad ambulatoryjnych i świadczeń diagnostycznych (pobyty związane z podaniem leku, diagnostyka w programie).

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



**Tabela 11. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.**

Źródło	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wycena, PLN
[65]	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00
[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
[70]	5.08.08.0000042	Diagnostyka w programie leczenia aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów	778,75

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

Koszt wnioskowanej technologii oraz pozostałych interwencji dostępnych w programie B.33. przedstawiono w kolejnych rozdziałach. Poniżej przedstawiono średnie koszty pozostałych leków uwzględnionych w opracowaniu.

Uwzględniono średnie koszty substancji czynnych ważone liczbą opakowań zrefundowanych w I połowie 2022 roku [92] (szczegóły w arkuszu „Dane” modelu).

**Tabela 12. Uwzględnione koszty jednostkowe pozostałych leków.**

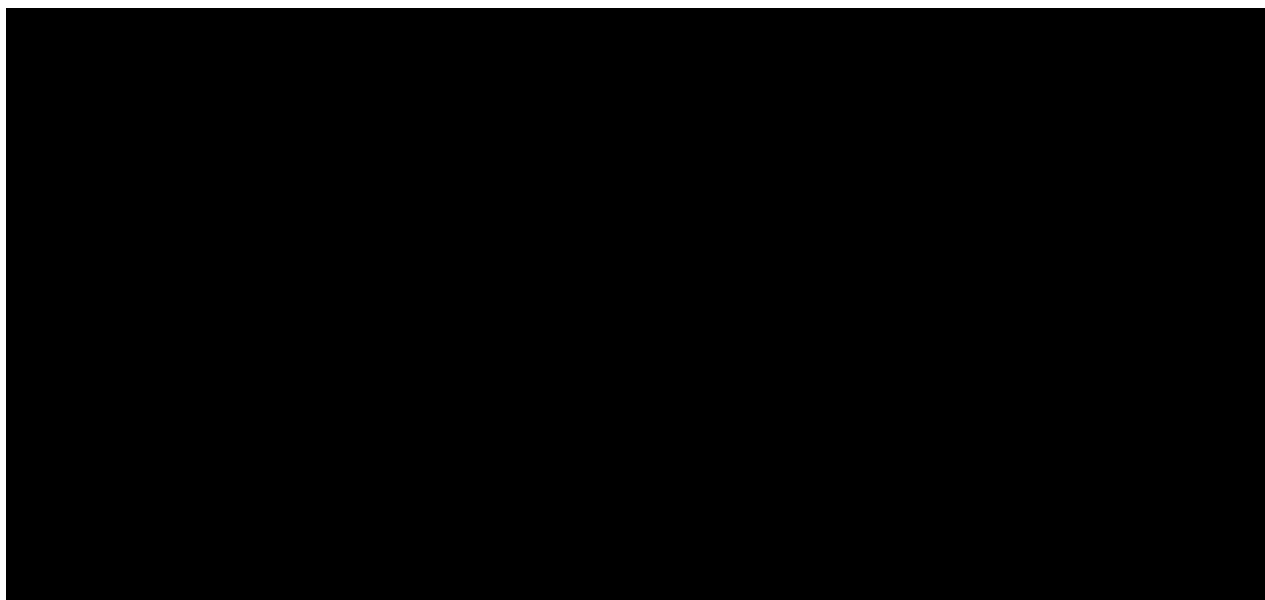
	Jednostka	Perspektywa NFZ	Perspektywa pacjenta
<b>Metotreksat (MTX)</b>	1mg	1,0110 PLN	0,0457 PLN
<b>Sterydy doustne (uwzględniono prednizolon i prednizon)</b>	1 mg	0,0457 PLN	0,0344 PLN
<b>Ibuprofen</b>	1 mg	0,0001 PLN	0,0006 PLN

### 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 po 200 mg filgotynibu) w ramach części B Wykazu. W analizie uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej (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).



### 3.6.2.2. KOSZT KOMPparatorÓW I POZOSTAŁYCH LEKÓW Z PROGRAMU B.33

W wariantcie bez RSS uwzględniono oficjalne ceny leków dostępnych w programie B.33. [37], podczas gdy w wariantcie bez RSS uwzględniono efektywne ceny tych leków określone na podstawie średniego kosztu substancji czynnych w sierpniu 2022 roku [79], średniego kosztu jednostki tych leków w I połowie 2022 roku [92], [93] lub wyników przetargu (<https://portal.smartpzp.pl/pcmrzeszow/public/postepowanie?postepowanie=33627475>). Szczegóły w arkuszu „Dane” modelu.

Tabela 14. Koszt jednostkowy komparatorów i innych leków stosowanych w programie B.33.

	Koszt 1 mg, z RSS	Koszt 1 mg, oficjalny
<i>Adalimumabum</i>	3,7168 PLN	19,0156 PLN
<i>Baricitinibum</i>	18,9501 PLN	38,9614 PLN
<i>Certolizumabum</i>	4,4974 PLN	7,7640 PLN
<i>Etanerceptum</i>	3,8610 PLN	12,6158 PLN
<i>Golimumabum</i>	58,1581 PLN	58,2252 PLN
<i>Infliximabum</i>	2,7759 PLN	7,8246 PLN
<i>Rituximabum</i>	5,0346 PLN	4,8753 PLN
<i>Tocilizumabum IV</i>	3,6651 PLN	5,5283 PLN
<i>Tocilizumabum SC</i>	3,1756 PLN	4,7775 PLN
<i>Tofacitinibum</i>	7,0926 PLN	10,9350 PLN

	Koszt 1 mg, z RSS	Koszt 1 mg, oficjalny
<i>Upadacitinibum</i>	4,5833 PLN	8,3538 PLN

### 3.6.2.3. KOSZT PODAWANIA ANALIZOWANYCH LEKÓW I OPIEKI MEDYCZNEJ

Koszt podawania/wydawania leków w ramach programu B.33. 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. Przyjęto, 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 [58].

Mając na uwadze podobny zakres świadczeń diagnostycznych w proponowanym programie lekowym dla wnioskowanej technologii oraz w aktualnie realizowanym programie lekowym B.33. w opracowaniu założono, że roczny ryczałt za diagnostykę na poziomie 778,75 PLN (5.08.08.0000042; [70]) dotyczyć będzie również programu realizowanego dla wnioskowanej technologii. Wysokość tego ryczałtu przypisano wśród pacjentów w programie B.33. niezależnie od linii leczenia i stosowanego leku.

Koszt diagnostyki na cykl leczenia określono na poziomie 194,69 PLN (1/4 rocznego ryczałtu za diagnostykę).

Zgodnie z założeniami analizy dla upadacytynibu [58] wśród pacjentów nieleczonych w programie przyjęto rozliczanie jednej konsultacji z lekarzem specjalistą rozliczanej wg świadczenia W12 (75 PLN na cykl modelu) [65].

### 3.6.3. KOSZT DODATKOWEGO LECZENIA

Zgodnie z założeniami proponowanego programu lekowego dla wnioskowanej technologii oraz programu B.33. w analizie uwzględniono stosowanie ww. opcji terapeutycznych w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami. Zużycie metotreksatu i glikokortykosteroidów określono na podstawie meta-analizy wskaźników konsumpcji tych leków w badaniach FINCH I [55] i FINCH II [56]; Średnią dawkę niesteroidowych leków przeciwzapalnych (uwzględniono ibuprofen) określono na podstawie założeń analiz przedkładanych AOTMiT (1 500 mg/d) [58]. W analizie przyjęto takie same wykorzystanie ww. leków niezależnie od opcji terapeutycznej (por. rozdział 2.2.).

Koszt jednostkowy metotreksatu, glikokortykosteroidów i niesteroidowych leków przeciwzapalnych przedstawiono w tabeli 12.

### 3.7. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3], a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych [1].

### 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 15. Scenariusze analizy wrażliwości.**

Nr	Parametry / scenariusze (oznaczono tylko zmiany względem analizy podstawowej)	
<b>DSA 00</b>	Analiza podstawowa	
<b>DSA 00</b>	Horyzont czasowy: 5 - 50 lat	Dolna
<b>DSA 01</b>		Górna
<b>DSA 02</b>	Stopy dyskontowe = 0%	
<b>DSA 04</b>	Masa ciała: 95% CI	Dolna
<b>DSA 05</b>		Górna
<b>DSA 06</b>	% kobiet: 95% CI	Dolna
<b>DSA 07</b>		Górna
<b>DSA 08</b>	Wiek na początku analizy: 95% CI	Dolna
<b>DSA 09</b>		Górna
<b>DSA 10</b>	% pierwszorazowych: 0% - 100%	Dolna
<b>DSA 11</b>		Górna
<b>DSA 12</b>	Koszt niewykorzystanej części fiołki	Uwzględniony
<b>DSA 13</b>	% ponownego stosowania rytuksymabu po 2. cyklu	0%
<b>DSA 14</b>		10%
<b>DSA 15</b>	% postaci SC tocilizumabu	Dolna
<b>DSA 16</b>		Górna
<b>DSA 17</b>	Średnie zużycie MTX	Dolna
<b>DSA 18</b>		Górna
<b>DSA 19</b>	Średnie zużycie sterydów	Dolna
<b>DSA 20</b>		Górna
<b>DSA 21</b>	% z niską aktywnością wśród ACR20 po 12 tyg.	Dolna
<b>DSA 22</b>		Górna

Nr	Parametry / scenariusze (oznaczone tylko zmiany względem analizy podstawowej)	
DSA 23	Dane skuteczności filgotynibu i adalimumabu	Dane z badań FINCH I i FINCH II dla filgotynibu i adalimumabu (DAS28-CRP $\leq$ 3,2 po 24 tyg.)
DSA 24	Wariant różnic w skuteczności komparatorów	Komparatory (bez adalimumabu): skuteczność jak filgotynibu
DSA 25	Dane skuteczności inhibitorów JAK na podstawie MAIC (poprzez wspólny komparator)	
DSA 26	ACR20 i ACR50 dla komparatorów: 95% CI	Dolna
DSA 27		Górna
DSA 28	ACR20 i ACR50 dla filgotynibu: 95% CI	Dolna
DSA 29		Górna
DSA 30	Źródło danych na temat utraty odpowiedzi	Rejestr ATTRA [61]
DSA 31	Ryzyko utraty odpowiedzi: 95% CI	Dolna
DSA 32		Górna
DSA 33	% z dużą aktywnością po niepowodzeniu: 0% - 100%	Dolna
DSA 34		Górna
DSA 35	Wzrost ryzyka zgonu związany z aktywnością choroby: 95% CI	Dolna
DSA 36		Górna
DSA 37	Wariant kolejnych linii leczenia	Brak kolejnych linii leczenia [64]
DSA 38	W kolejnych liniach wszyscy (100%) stosują leki kolejnej linii	
DSA 39	Koszt podania leku IV	Dolna
DSA 40		Górna
DSA 41	Koszt podania leku PO	Dolna
DSA 42		Górna
DSA 43	Koszt podania leku SC	Dolna
DSA 44		Górna
DSA 45	Koszt monitorowania: w trakcie programu	Dolna
DSA 46		Górna
DSA 47	Koszt monitorowania: poza programem	Dolna
DSA 48		Górna
DSA 49	Waga użyteczności - duża aktywność: 95% CI	Dolna
DSA 50		Górna
DSA 51	Waga użyteczności - umiarkowana aktywność: 95% CI	Dolna
DSA 52		Górna
DSA 53	Waga użyteczności - niska aktywność: 95% CI	Dolna
DSA 54		Górna
DSA 55	Opcjonalne zestawy wag użyteczności	Hernandez Alava 2013, za [58]
DSA 56		Soini 2011, za [58]
DSA 57		Hawthorne 2000, za [58]
DSA 58		Clark 2004, za [58]
DSA 59		Carreno 2011, za [58]
DSA 60		Standfield 2010, za [58]
DSA 61		Tanno 2006, za [58]
DSA 62		Drummond 2005, za [58]
DSA 63		Adams 2010, za [58]
DSA 64		Nair 2016, za [58]
DSA 65		Bujkiewicz 2014, za [58]
DSA 66		Hoshi 2015, za [58]

Nr	Parametry / scenariusze (oznaczone tylko zmiany względem analizy podstawowej)
<b>DSA 67</b>	Katchamart 2019, za [58]
<b>DSA 68</b>	Gaujoux-Viala 2011, za [58]
<b>DSA 69</b>	Bae 2018 (CRP), za [58]
<b>DSA 70</b>	Bae 2018 (ESR), za [58]
<b>DSA 71</b>	Marra 2007, za [58]
<b>DSA 72</b>	Lee 2015, za [58]

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI), wiarygodności (CrI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. Nie dla wszystkich parametrów określono zakres niepewności. Zgodnie z założeniami modelu wśród takich parametrów przyjęto zakres zmienności na poziomie SE = 30% wartości podstawowej (zmiana w zakresie od -58,8% do +58,8%).

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych z wyjątkiem cen leków, stóp dyskontowych, kosztów jednostkowych zasobów medycznych i długości horyzontu czasowego. W przypadku parametru, którego wartość jest obustronnie ograniczona (np. prawdopodobieństwo od 0% do 100%) uwzględniono rozkład beta; w przypadku parametrów przyjmujących wartości nie mniejsze od 0 (np. koszty) uwzględniono rozkład gamma; dla pozostałych parametrów uwzględniono rozkład normalny lub log-normalny, w zależności od symetryczności dostępnych danych na temat 95% CI lub zakresu wartości danego parametru (szczegóły w arkuszu „Parametry” oraz w kolejnym rozdziale).

### 3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

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

Tabela 16. Parametry i założenia analizy podstawowej.

	Analiza podstawowa	SE/SD	Dolna granica	Górna granica	Rozkład PSA	Par.1	Par.2	Źródła
<b>Liczba dni w roku</b>	365,25		-	-				-
<b>Horyzont czasowy w latach</b>	45		5	50				[58]
<b>Próg opłacalności, PLN/QALY</b>	175 926							
<b>Stopa dyskontowa dla kosztów</b>	5,0%		0,0%	10,0%				[1]
<b>Stopa dyskontowa dla efektów</b>	3,5%		0,0%	7,0%				[1]
<b>Masa ciała w kg, średnia</b>	70,6	0,4082	69,8	71,4	normalny	70,6	0,40818548	[55]
<b>Masa ciała w kg, SD</b>	17,1							[55]
<b>% kobiet</b>	81,5%		79,8%	83,1%	beta	1795	408	[55], [56]
<b>Wiek na wejściu do programu</b>	53,0	0,3032	52,4	53,6	normalny	53	0,3031553	[55]
<b>Wiek po innych lekach w programie</b>	55,7	0,5755	54,5	56,8	normalny	55,6584821	0,57549428	[56]
<b>% na wejściu do programu</b>	50,0%		0,0%	100,0%				założenie, BIA
<b>Niewykorzystana część ampułki - uwzględniono (1)</b>	nie		tak	nie				założenie
								Wnioskodawca
								Wnioskodawca
<b>Koszt 1 mg, RSS</b>								
<i>Adalimumabum</i>	3,7168 PLN							[79] lub [92] i [93]
<i>Baricitinibum</i>	18,9501 PLN							
<i>Certolizumabum</i>	4,4974 PLN							
<i>Etanerceptum</i>	3,8610 PLN							
<i>Golimumabum</i>	58,1581 PLN							
<i>Infliximabum</i>	2,7759 PLN							
<i>Rituximabum</i>	5,0346 PLN							
<i>Tocilizumabum IV</i>	3,6651 PLN							
<i>Tocilizumabum SC</i>	3,1756 PLN							

	Analiza podstawowa	SE/SD	Dolna granica	Górna granica	Rozkład PSA	Par.1	Par.2	Źródła
<i>Tofacitinibum</i>	7,0926 PLN							
<i>Upadacitinibum</i>	4,5833 PLN							przetarg
<b>Koszt 1 mg, oficjalny</b>								
<i>Adalimumabum</i>	19,0156 PLN							[37]
<i>Baricitinibum</i>	38,9614 PLN							
<i>Certolizumabum</i>	7,7640 PLN							
<i>Etanerceptum</i>	12,6158 PLN							
<i>Golimumabum</i>	58,2252 PLN							
<i>Infliximabum</i>	7,8246 PLN							
<i>Rituximabum</i>	4,8753 PLN							
<i>Tocilizumabum IV</i>	5,5283 PLN							
<i>Tocilizumabum SC</i>	4,7775 PLN							
<i>Tofacitinibum</i>	10,9350 PLN							
<i>Upadacitinibum</i>	8,3538 PLN							
<b>Koszt pozostałych leków, za 1 mg</b>								
<b>MTX, NFZ</b>	1,0110 PLN							[37], [92]
<b>MTX, pacjent</b>	0,0457 PLN							
<b>sterydy, NFZ</b>	0,0457 PLN							
<b>sterydy, pacjent</b>	0,0344 PLN							
<b>ibuprofen, NFZ</b>	0,0001 PLN							
<b>ibuprofen, pacjent</b>	0,0006 PLN							
<b>Dawkowanie</b>								
<b>Adalimumabum</b>	40 co 2 tydzień							[60]
<b>Baricitinibum</b>	4 mg/d							
<b>Certolizumabum</b>	400 mg w tygodniu 0., 2. i 4. oraz							



	Analiza podstawowa	SE/SD	Dolna granica	Górna granica	Rozkład PSA	Par.1	Par.2	Źródła
	200 mg co 2 tygodnie w kolejnych okresach							
<b>Etanerceptum</b>	50 mg na tydzień (25 mg dwa razy w tygodniu)							
<b>Golimumabum</b>	50 mg raz w miesiącu							
<b>Infliximabum</b>	3 mg na kg m.c. w tyg. 0., 2. i 6. oraz co 8 tyg. po etapie indukcji							
<b>Rituximabum</b>	2000 mg na cykl 2-tygodniowy, powtarzany co 26 tygodni;							
<b>% z leczeniem rytuksymabem po 2 cyklach</b>	5,0%		0%	10%	beta	10,5055556	199,605556	założenie
<b>Tocilizumabum IV</b>	8 mg na kg m.c. co 4 tyg.							[57], [60]
<b>Tocilizumabum SC</b>	162 mg co tydzień							
<b>Tofacitinibum</b>	10 mg/d							
<b>Filgotinibum</b>	200 mg/d							
<b>Upadacitinibum</b>	15 mg/d							
<b>% SC tocilizumabu</b>	70,8%		69,1%	72,4%	beta	2071	854	[92]
<b>dawka MTX, mg</b>	15,4	0,2732	14,9	16,0	normalny	15,4	0,2732	[55], [56]
<b>dawka sterydów, mg</b>	6,1	0,1592	5,8	6,4	normalny	6,1	0,1592	[55], [56]
<b>dawka ibuprofen, mg</b>	1500,0							[58]

	Analiza podstawowa	SE/SD	Dolna granica	Górna granica	Rozkład PSA	Par.1	Par.2	Źródła
<b>% niskiej aktywności wśród ACR20 po 12 tyg.</b>	63,3%		59,7%	66,9%	beta	437	253	[55], [56], [58]
<b>Źródło danych skuteczności</b>	Wyniki NMA [41] dla filgotynibu i adalimumabu (ACR50 po 24 tyg.)		Wyniki NMA [41] dla filgotynibu i adalimumabu (ACR50 po 24 tyg.)	Dane z badań FINCH I i FINCH II dla filgotynibu i adalimumabu (DAS28-CRP ≤3,2 po 24 tyg.)				
<b>wariant skuteczności komparatorów</b>	Komparatory: dane z NMA na temat skuteczności		Komparatory (bez adalimumabu): skuteczność jak filgotynibu	Komparatory: dane z NMA na temat skuteczności				
<b>ACR20 po 12 tyg., po MTX</b>								
<b>Adalimumabum</b>	54,9%		36,9%	72,1%	beta	16,313	13,393	NMA [41], założenia
<b>Baricitinibum</b>	63,9%		46,2%	79,1%	beta	20,260	11,456	
<b>Certolizumabum</b>	58,5%		40,0%	75,4%	beta	16,806	11,907	
<b>Etanerceptum</b>	43,6%		0,0%	100,0%	beta	1,211	1,567	
<b>Golimumabum</b>	65,5%		46,9%	80,9%	beta	19,020	10,027	
<b>Infliximabum</b>	66,5%		43,9%	84,3%	beta	13,304	6,717	
<b>Rituximabum</b>	54,9%		36,9%	72,1%	beta	16,313	13,393	
<b>Tocilizumabum</b>	58,5%		40,0%	75,4%	beta	16,806	11,907	
<b>Tofacitinibum</b>	64,4%		45,3%	80,3%	beta	17,949	9,944	
<b>Filgotinibum</b>	64,2%		46,2%	79,4%	beta	19,914	11,124	
<b>Upadacitinibum</b>	68,1%		50,7%	82,1%	beta	22,467	10,548	
<b>ACR20 po 12 tyg., po innych lekach</b>								
<b>Adalimumabum</b>	40,5%		27,2%	53,2%	beta	21,848	32,100	NMA [41], założenia
<b>Baricitinibum</b>	53,5%		32,3%	73,8%	beta	11,330	9,832	
<b>Certolizumabum</b>	43,2%		29,5%	55,6%	beta	23,403	30,815	

	Analiza podstawowa	SE/SD	Dolna granica	Górna granica	Rozkład PSA	Par.1	Par.2	Źródła
<b>Etanerceptum</b>	32,1%		0,0%	73,7%	beta	1,659	3,503	
<b>Golimumabum</b>	48,3%		27,2%	70,2%	beta	9,506	10,179	
<b>Infliximabum</b>	49,0%		32,4%	62,1%	beta	20,741	21,583	
<b>Rituximabum</b>	40,5%		27,2%	53,2%	beta	21,848	32,100	
<b>Tocilizumabum</b>	43,2%		29,5%	55,6%	beta	23,403	30,815	
<b>Tofacitinibum</b>	49,5%		28,1%	71,1%	beta	9,786	9,979	
<b>Filgotinibum</b>	59,8%		38,2%	78,8%	beta	12,790	8,598	
<b>Upadacitinibum</b>	56,3%		35,0%	76,2%	beta	11,996	9,308	
<b>ACR50 po 24 tyg., po MTX</b>								
<b>Adalimumabum</b>	27,9%		11,3%	51,3%	beta	5,107	13,221	NMA [41], założenia
<b>Baricitinibum</b>	35,8%		16,2%	59,9%	beta	6,243	11,210	
<b>Certolizumabum</b>	49,7%		26,1%	73,5%	beta	8,006	8,099	
<b>Etanerceptum</b>	50,1%		23,1%	77,1%	beta	6,097	6,072	
<b>Golimumabum</b>	36,2%		16,0%	61,1%	beta	5,947	10,490	
<b>Infliximabum</b>	32,2%		13,2%	57,6%	beta	5,158	10,840	
<b>Rituximabum</b>	30,7%		12,6%	55,3%	beta	5,206	11,734	
<b>Tocilizumabum</b>	42,9%		21,0%	67,1%	beta	7,158	9,542	
<b>Tofacitinibum</b>	30,4%		12,8%	54,3%	beta	5,444	12,439	
<b>Filgotinibum</b>	31,0%		13,0%	55,0%	beta	5,477	12,186	
<b>Upadacitinibum</b>	40,0%		19,0%	64,2%	beta	6,817	10,238	
<b>ACR50 po 24 tyg., po innych lekach</b>								
<b>Adalimumabum</b>	20,6%		8,3%	37,8%	beta	5,726	22,130	NMA [41], założenia
<b>Baricitinibum</b>	25,6%		5,0%	63,1%	beta	1,953	5,690	
<b>Certolizumabum</b>	36,7%		19,2%	54,2%	beta	10,341	17,858	
<b>Etanerceptum</b>	37,0%		17,0%	56,9%	beta	7,966	13,587	
<b>Golimumabum</b>	26,7%		5,3%	64,7%	beta	2,002	5,499	
<b>Infliximabum</b>	23,8%		9,7%	42,5%	beta	5,926	18,991	

	Analiza podstawowa	SE/SD	Dolna granica	Górna granica	Rozkład PSA	Par.1	Par.2	Źródła
<b>Rituximabum</b>	38,3%		9,9%	75,5%	beta	2,851	4,593	
<b>Tocilizumabum</b>	34,0%		8,6%	70,7%	beta	2,699	5,250	
<b>Tofacitinibum</b>	21,7%		9,2%	38,8%	beta	6,249	22,492	
<b>Filgotinibum</b>	36,7%		9,2%	74,4%	beta	2,713	4,679	
<b>Upadacitinibum</b>	28,6%		13,6%	45,8%	beta	8,304	20,781	
<b>Ryzyko utraty odpowiedzi: wariant</b>	Badanie SELECT-COMPARE wg analizy [58]		Rejestr ATTRA [61]	Badanie SELECT-COMPARE wg analizy [58]				
<b>Ryzyko utraty odpowiedzi: wartość</b>	3,4%		1,7%	5,7%	beta	10,6993	303,9869	[58] lub [61]
<b>% dużej aktywności po niepowodzeniu</b>	50,0%		0,0%	100,0%	beta	5,0556	5,0556	założenie
<b>Wzrost ryzyka zgonu związany z aktywnością choroby</b>	1,55		1,20	2,01	log-normalny	0,4383	0,1315	[63], za [58]
<b>Odsetek wykorzystania leków w B.33.</b>								
<b>Adalimumabum</b>	25,2%				Drichlet'a	2443	0,5	[76]
<b>Baricitinibum</b>	6,4%			623		0,5		
<b>Certolizumabum</b>	4,2%			405		0,5		
<b>Etanerceptum</b>	19,1%			1849		0,5		
<b>Golimumabum</b>	7,1%			689		0,5		
<b>Infliximabum</b>	0,7%			70		0,5		
<b>Rituximabum</b>	2,4%			234		0,5		
<b>Tocilizumabum</b>	30,2%			2925		0,5		
<b>Tofacitinibum</b>	4,5%			438		0,5		
<b>Kolejne linie - wariant</b>	uwzględniono		pominięto	uwzględniono				założenie
<b>Koszt podania - iv</b>	486,72 PLN		108,16 PLN	973,44 PLN				założenie, [58], [59]
<b>Koszt podania - po</b>	0,00 PLN		0,00 PLN	108,16 PLN				
<b>Koszt podania - sc</b>	108,16 PLN		0,00 PLN	486,72 PLN				

	Analiza podstawowa	SE/SD	Dolna granica	Górna granica	Rozkład PSA	Par.1	Par.2	Źródła
<b>Koszt monitorowania -W trakcie realizacji programu B.33.</b>	194,69 PLN		0,00 PLN	389,38 PLN				
<b>Koszt monitorowania -Poza programem B.33.</b>	75,00 PLN		0,00 PLN	150,00 PLN				
<b>Waga użyteczności: Duża aktywność</b>	0,380		0,357	0,402	beta	691,7421	1128,6318	[58]
<b>Waga użyteczności: Umiarkowana aktywność</b>	0,578		0,511	0,640	beta	129,9862	94,9034	
<b>Waga użyteczności: Niska aktywność, remisja</b>	0,712		0,669	0,750	beta	333,9865	135,0957	
<b>Zestaw wag użyteczności</b>	Malottki 2011, Nikiphorou 2016, za [58]							[58]

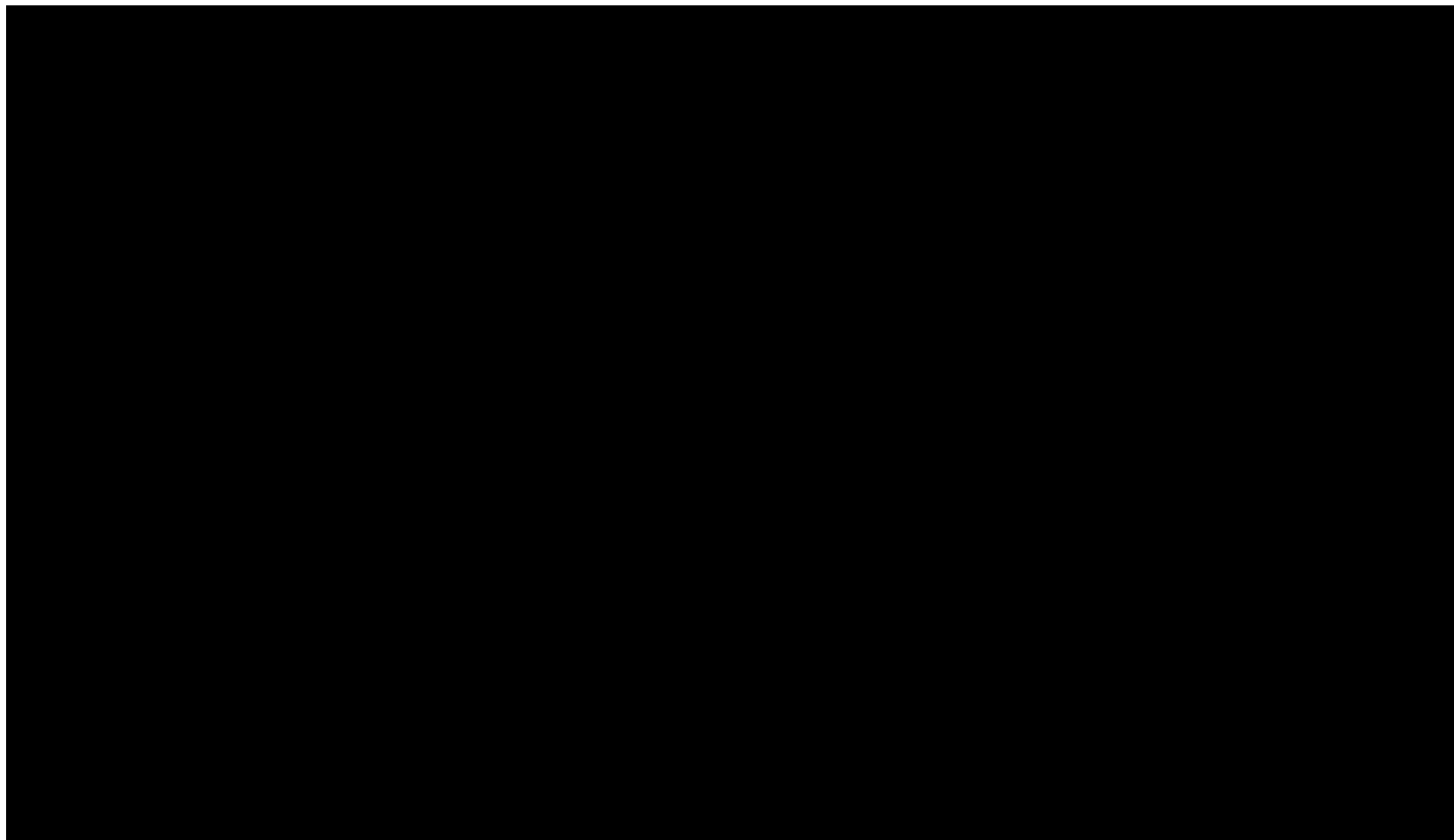
Szczegóły dotyczące ww. parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skrószycie MS Excel zawierającym model decyzyjny.

---

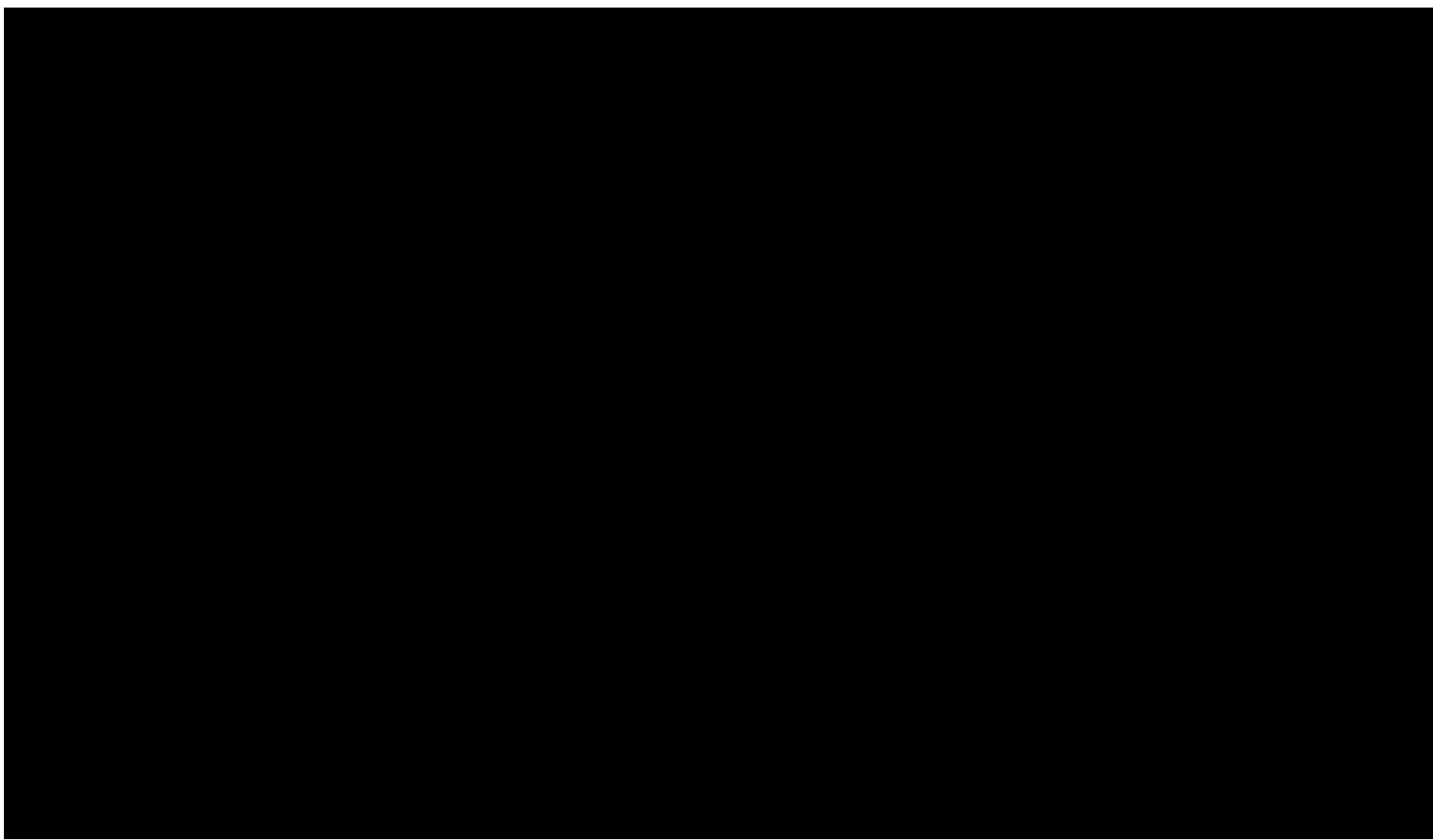
## **4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ**

### **4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ**

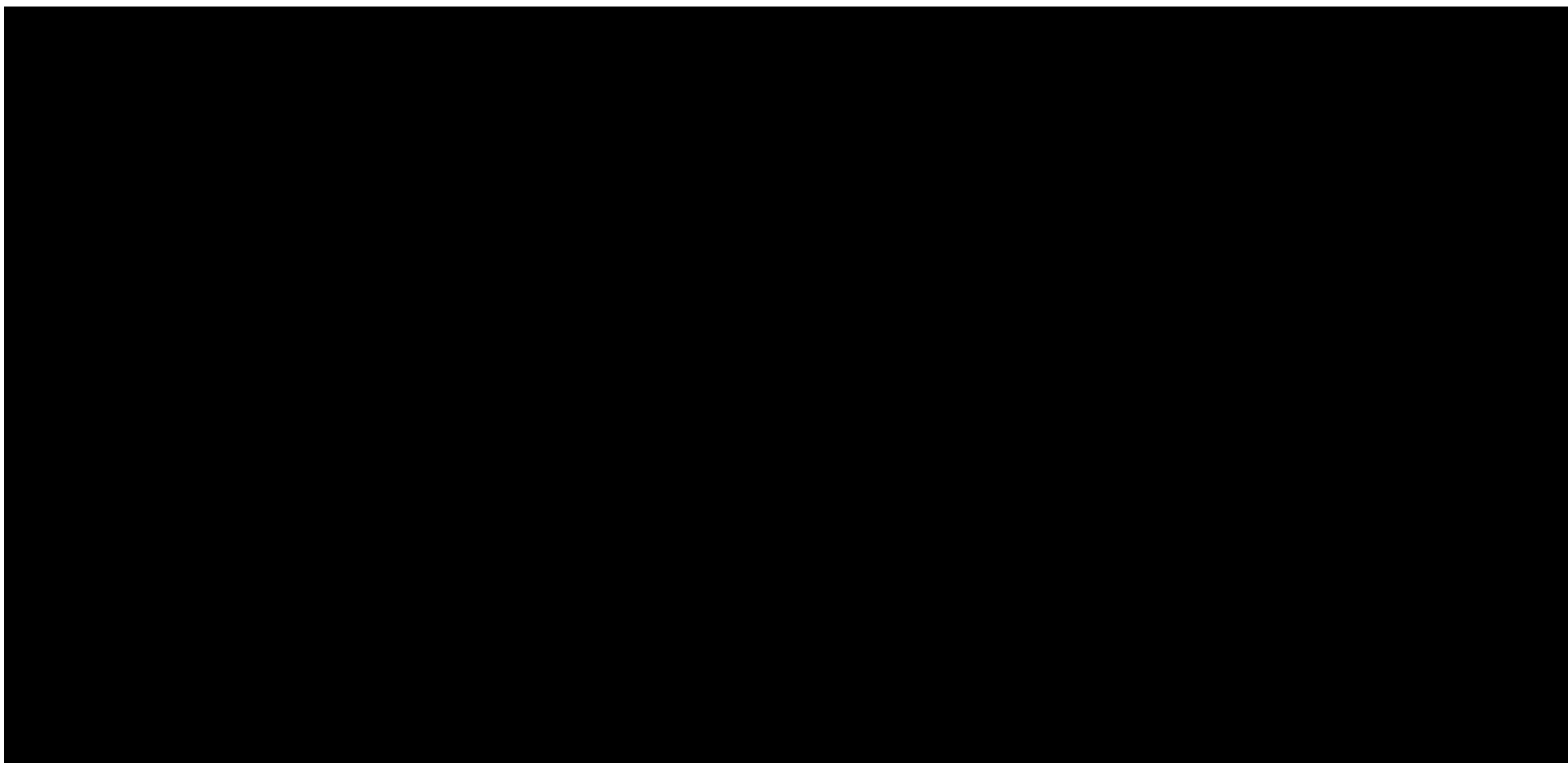
Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy kosztów-użyteczności stosowania produktu leczniczego Jyseleca® w leczeniu dorosłych chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów w ramach programu lekowego, w horyzoncie 45 lat, przedstawiono w tabelach poniżej.

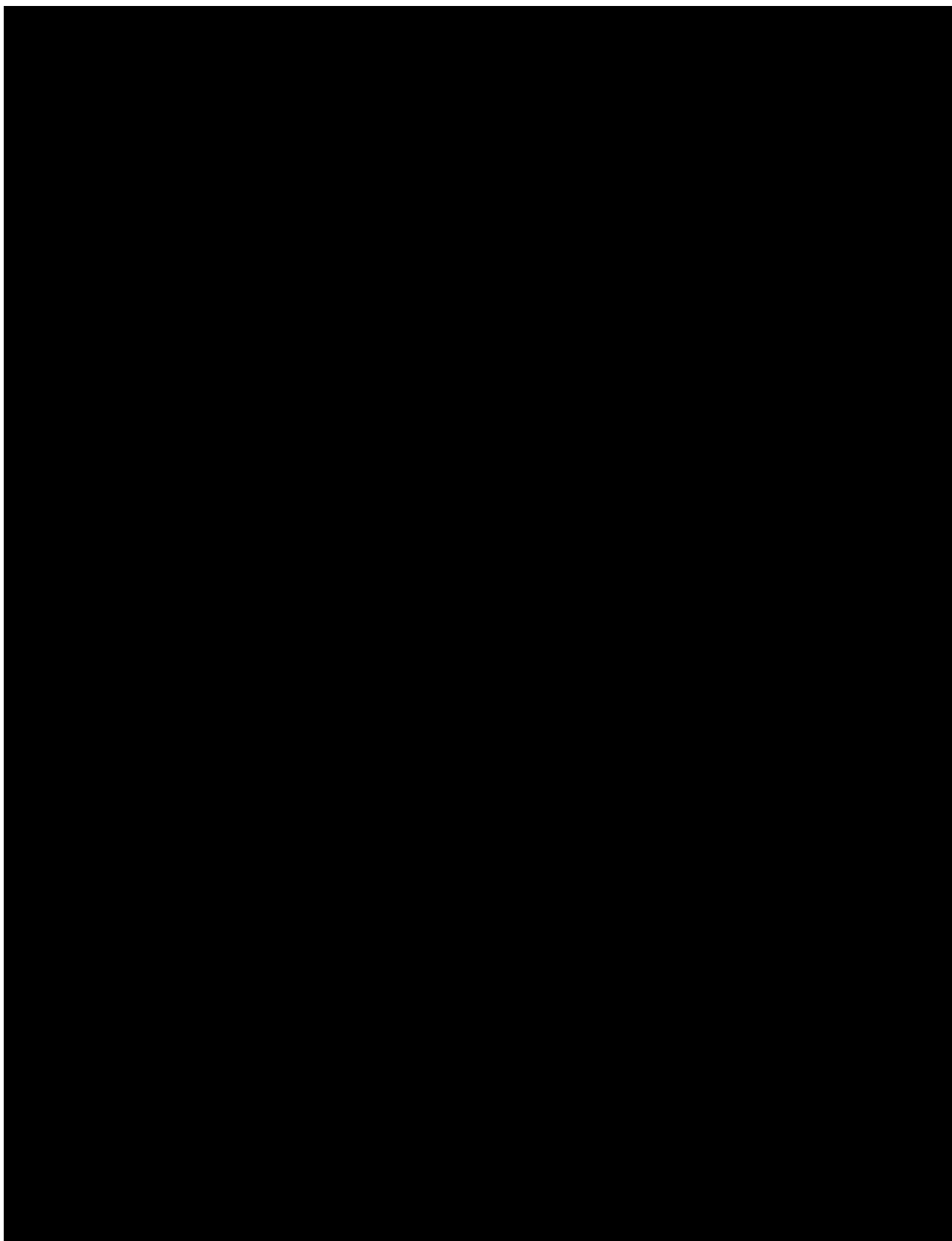


Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w ramach programu lekowego.



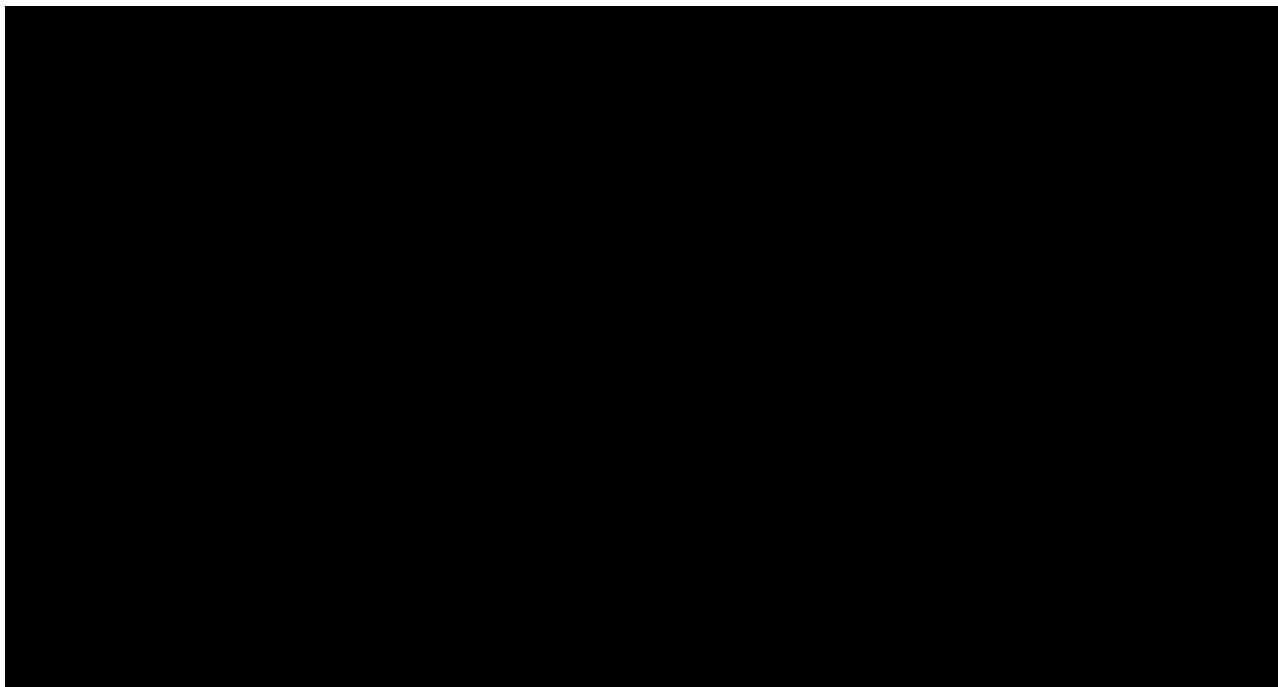




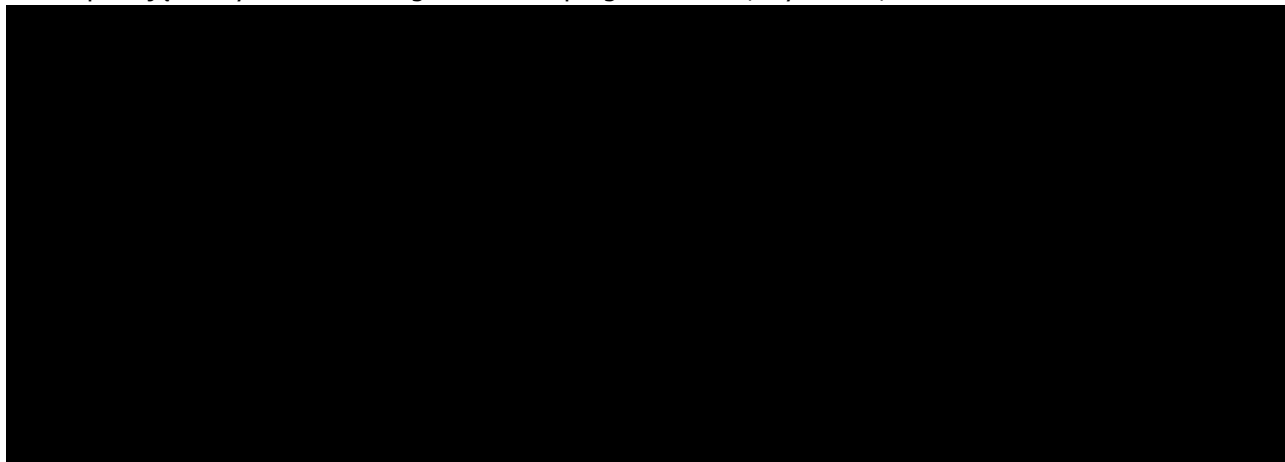


---

Ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów wiąże się z:



Rozpatrując wszystkie technologie lekowe z programu B.33., wykazano, że:



## **4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

### **4.2.1. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

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

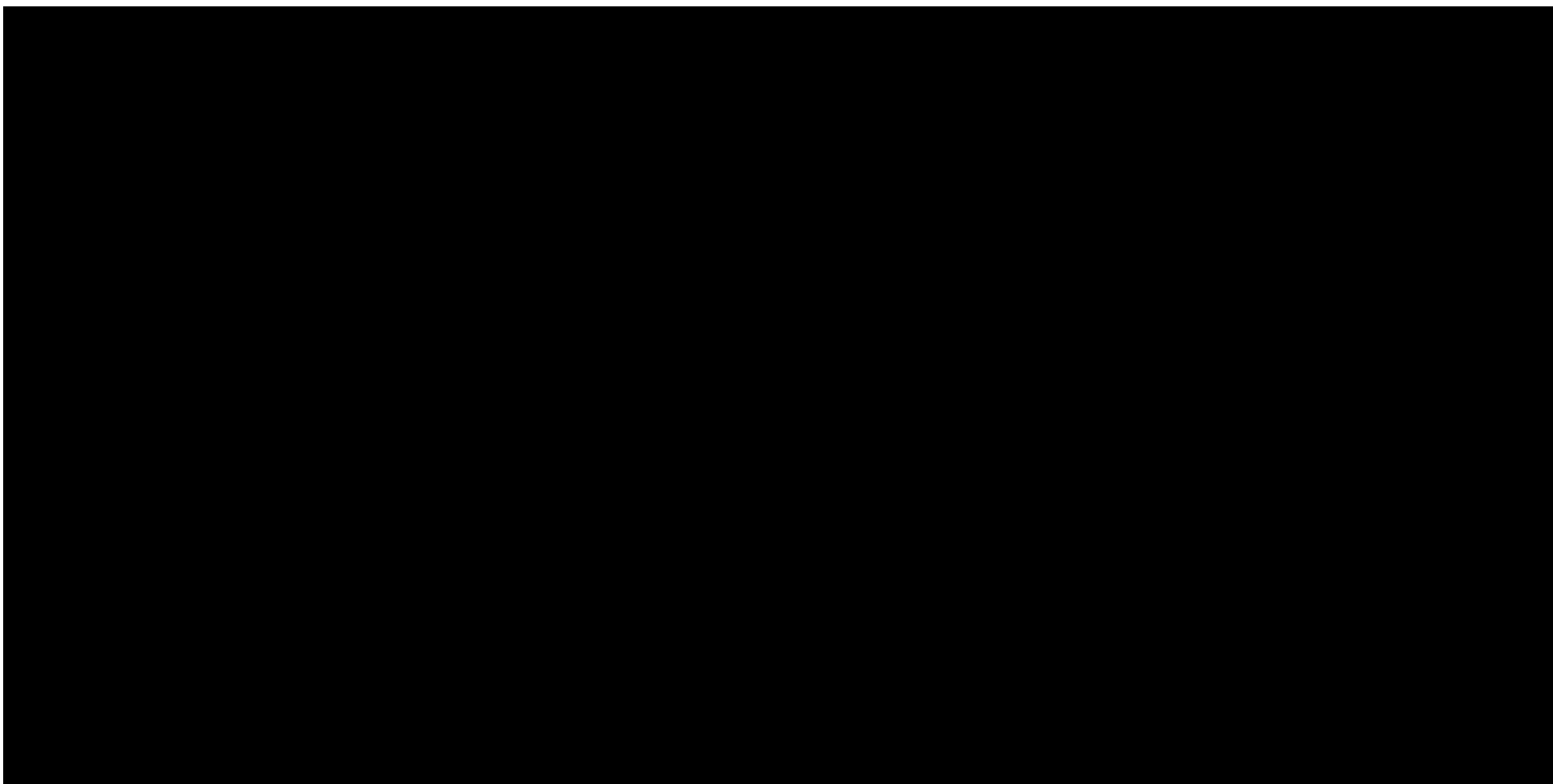
Diagramy tornado dla wartości inkrementalnej korzyści monetarnej netto (INMB) przedstawiono poniżej.

Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w ramach programu lekowego.

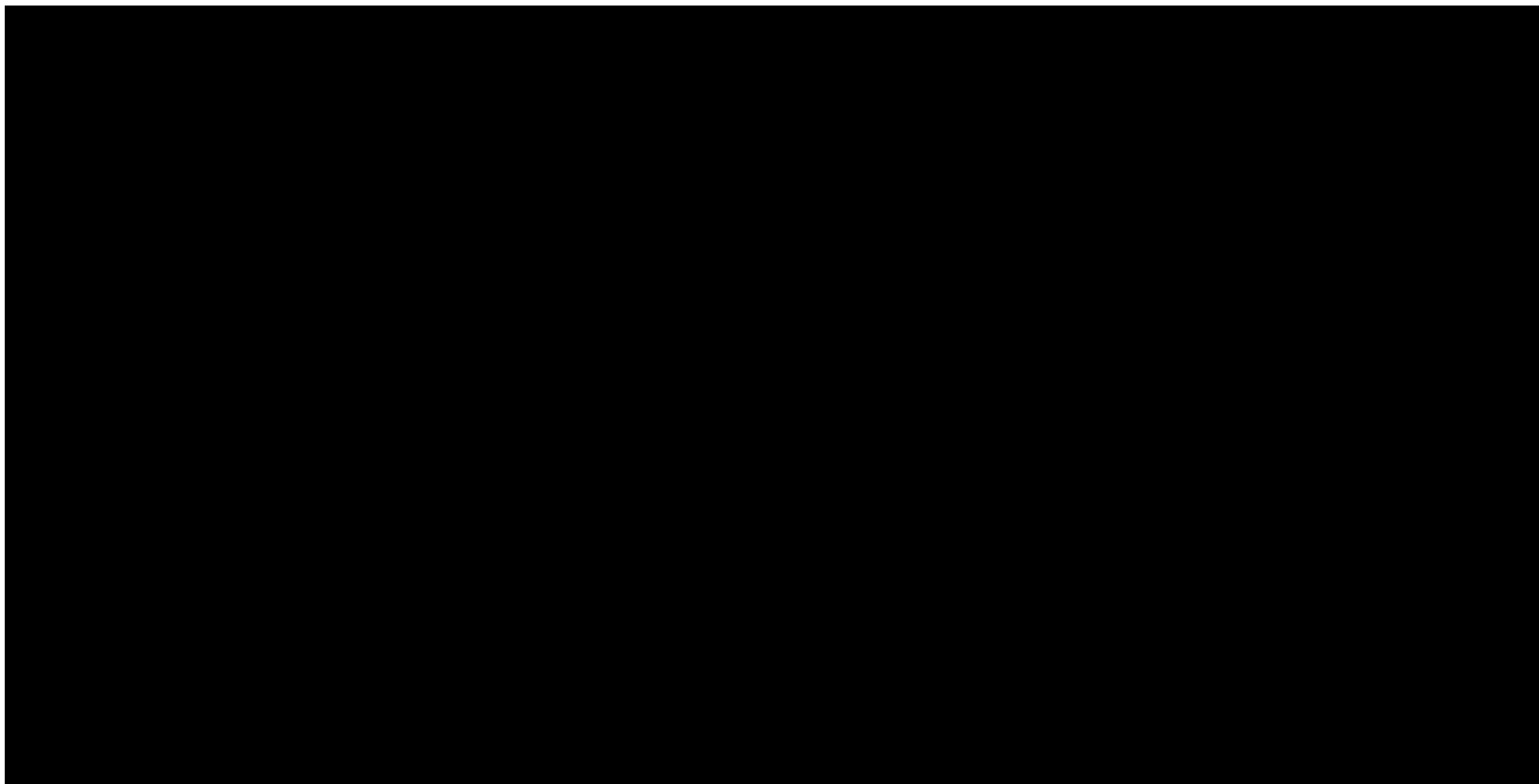
---

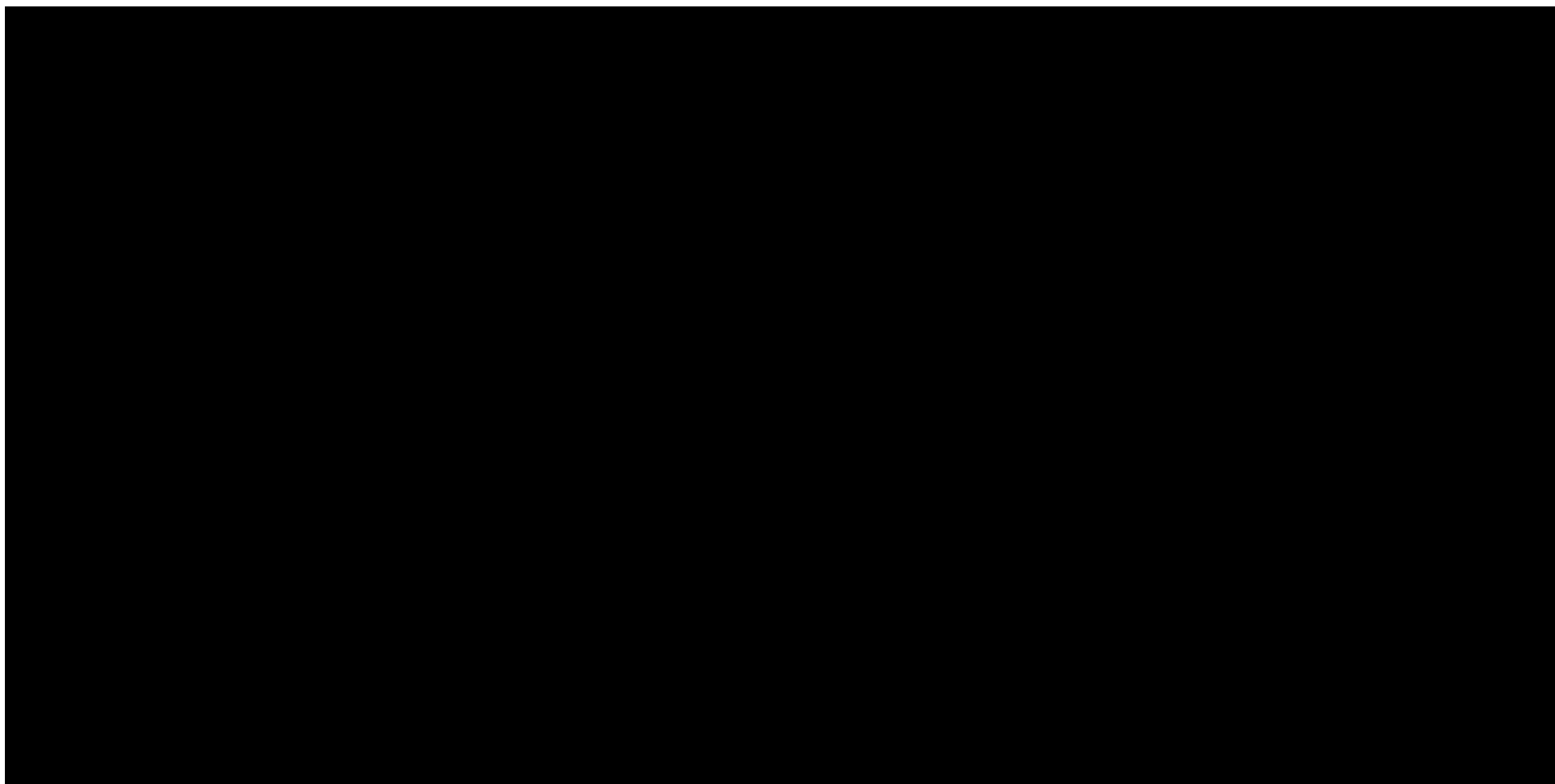


Ze względu na podobne wyniki z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej zaprezentowano tylko wyniki z perspektywy płatnika publicznego.



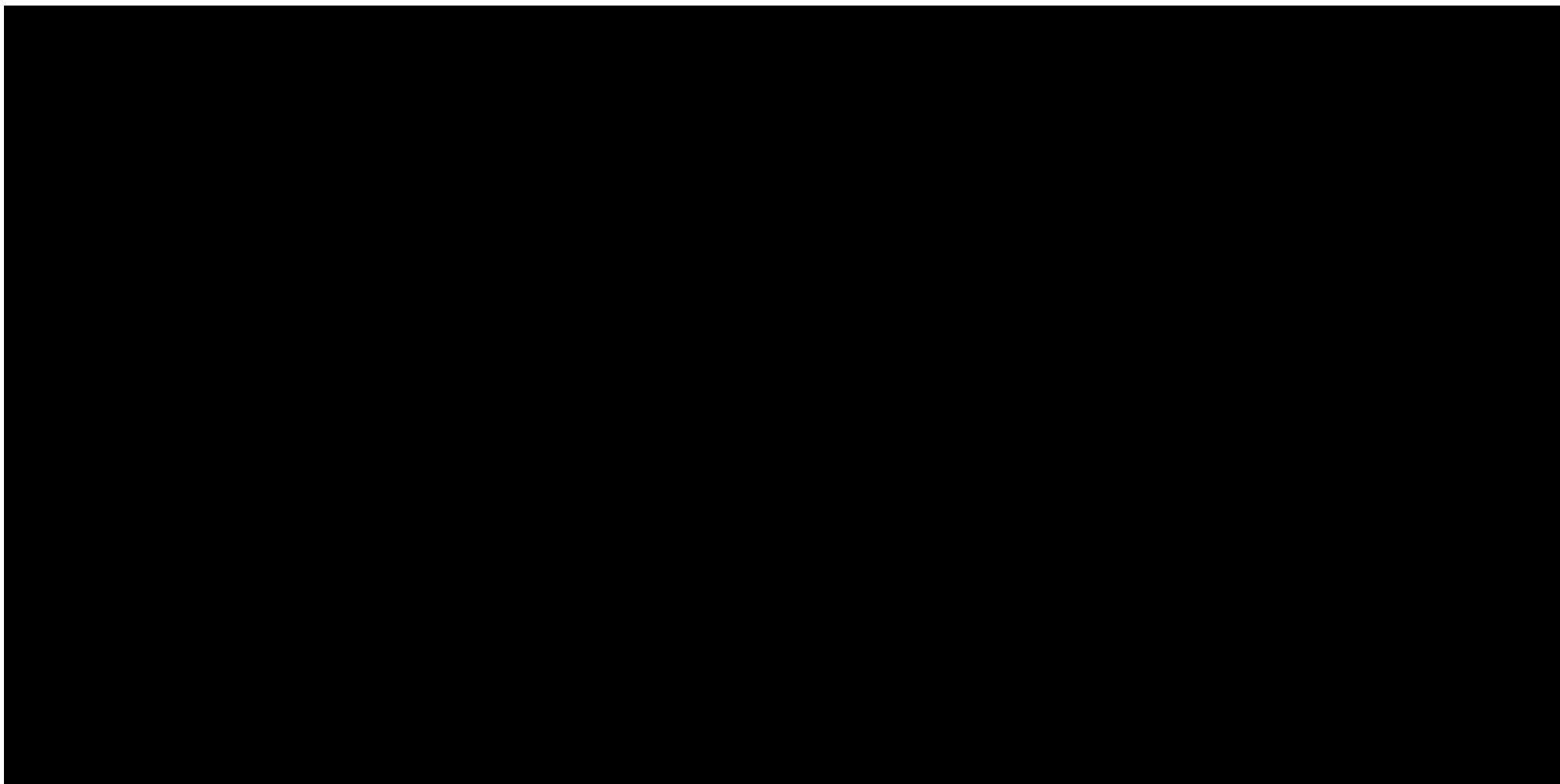
Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w ramach programu lekowego.



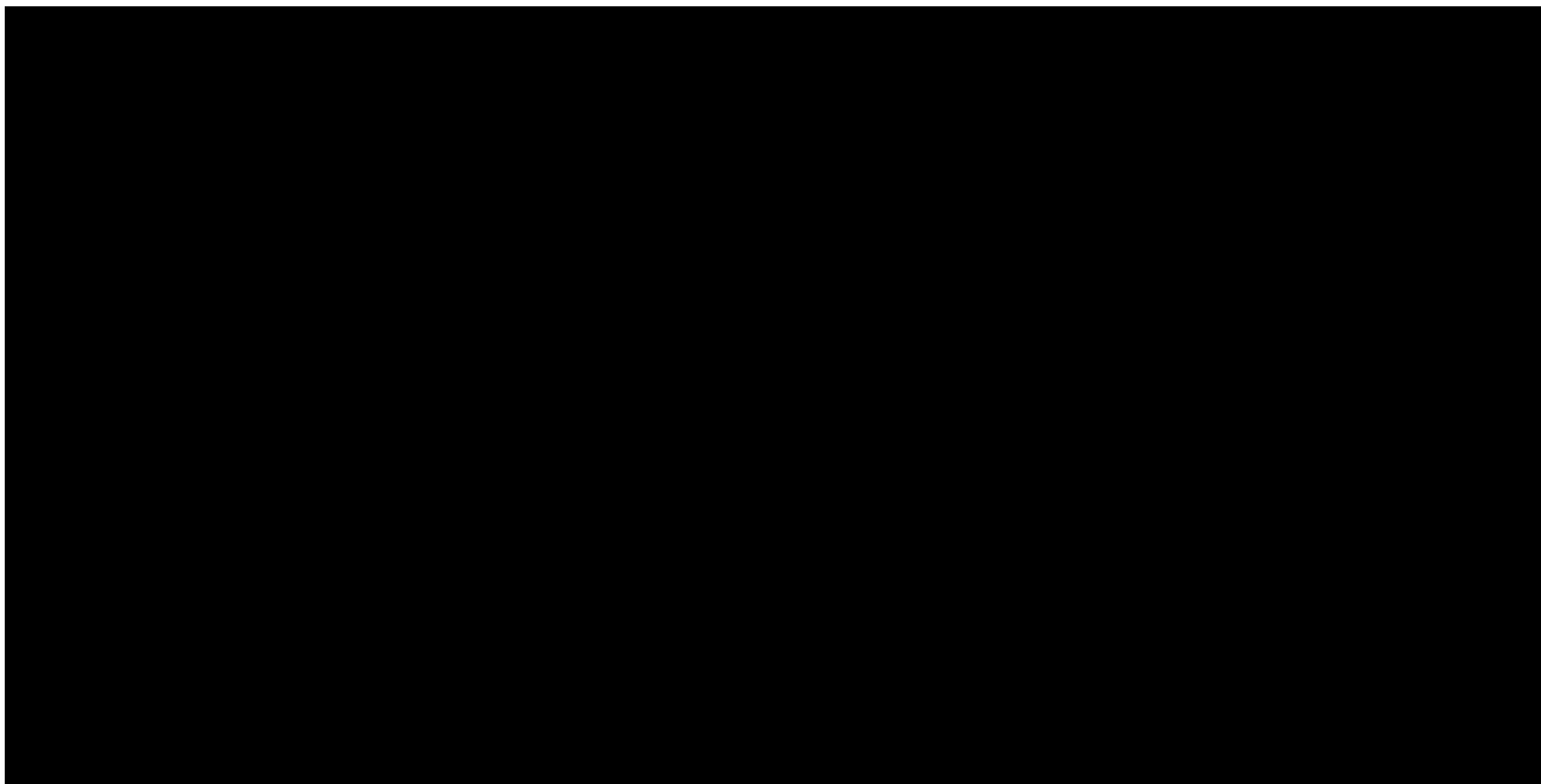


Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w ramach programu lekowego.

---

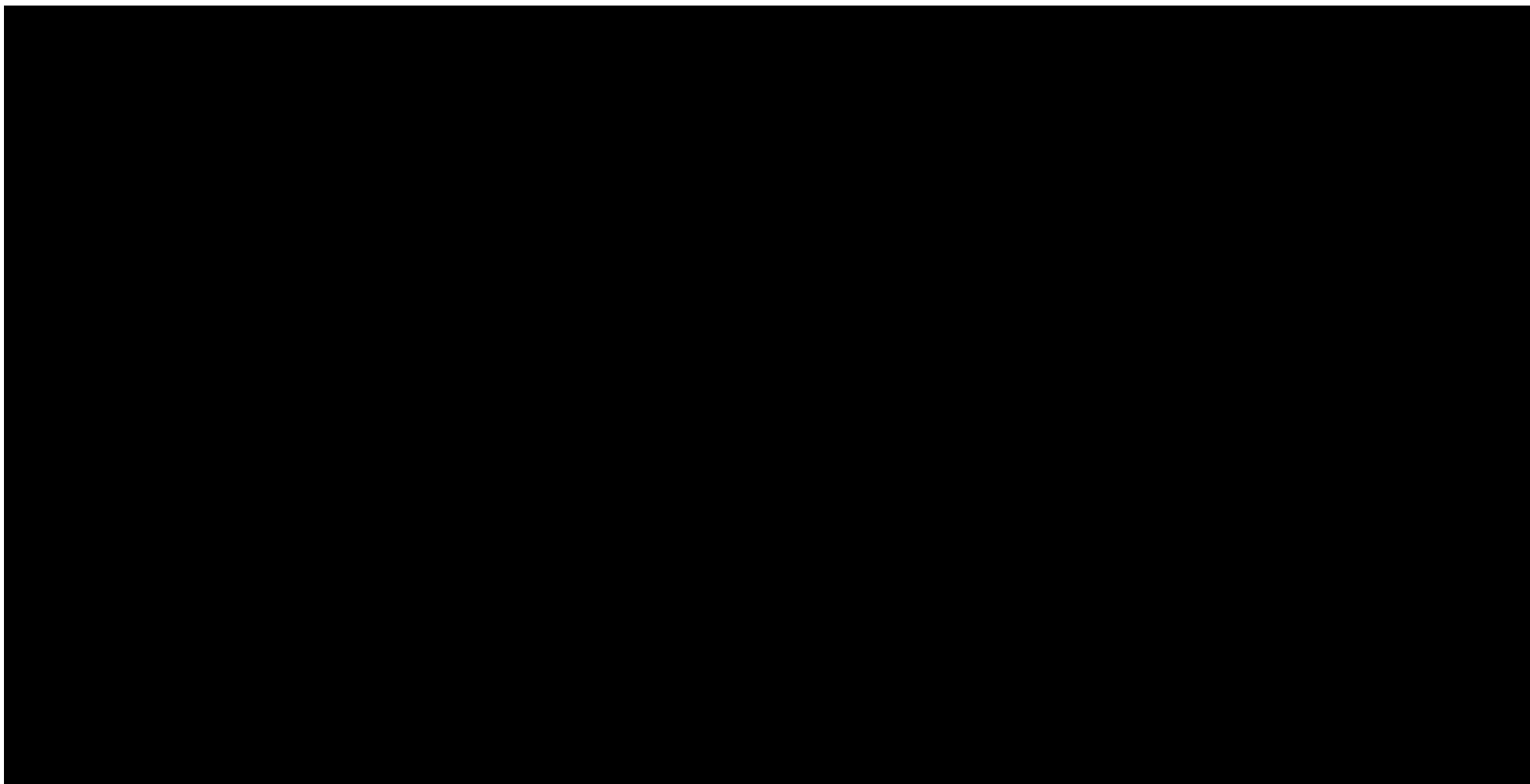


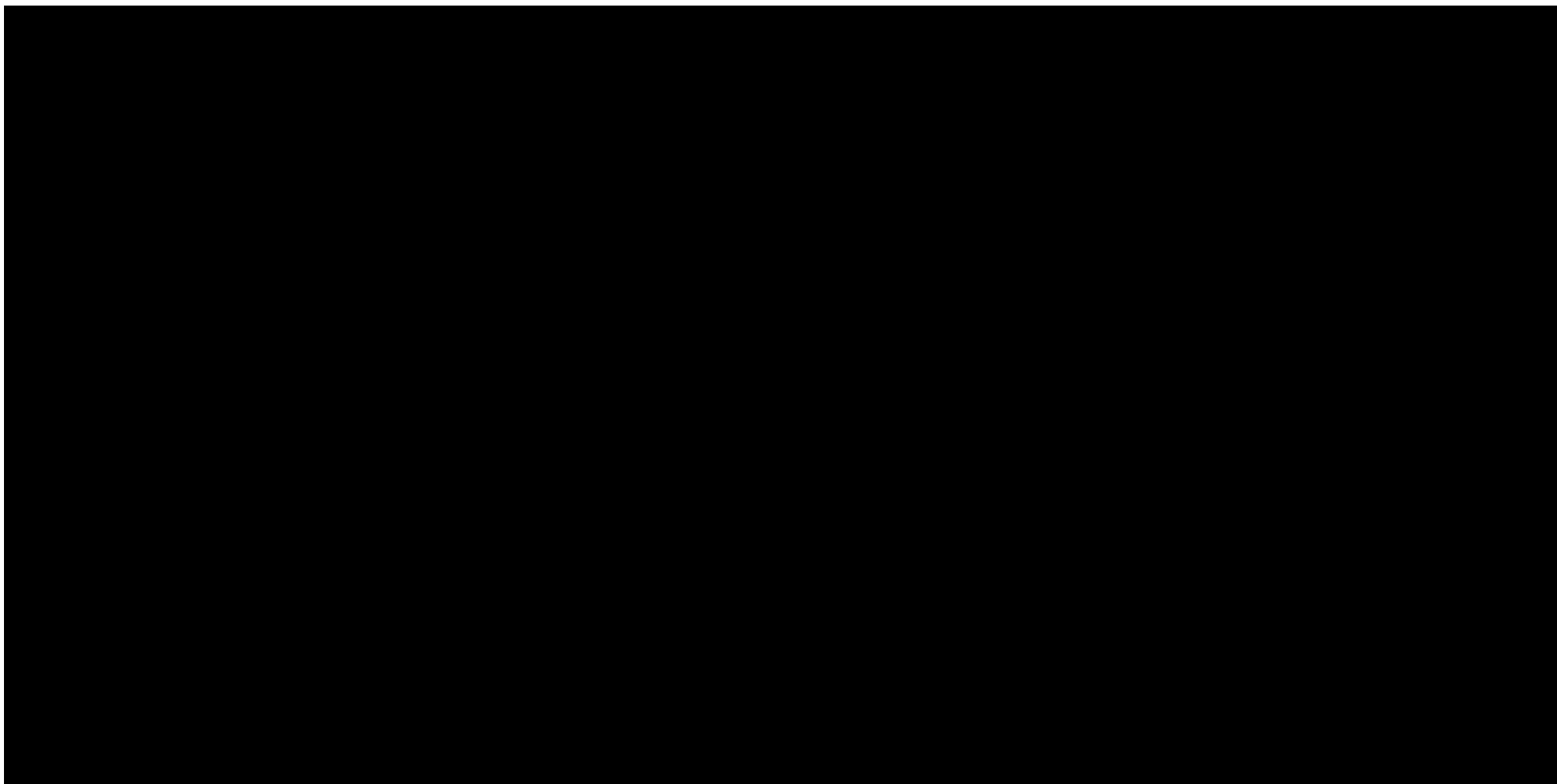




Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w ramach programu lekowego.

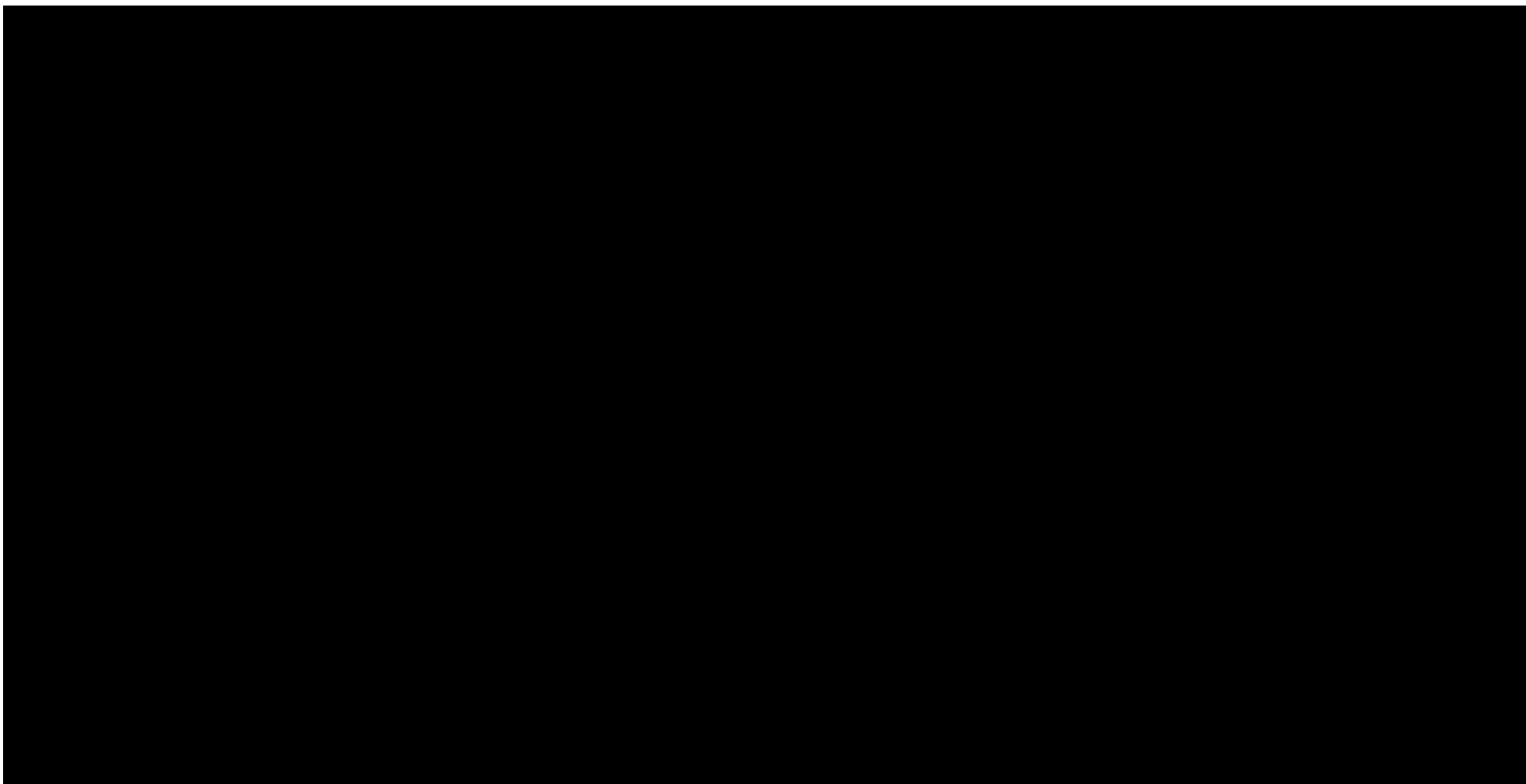
---

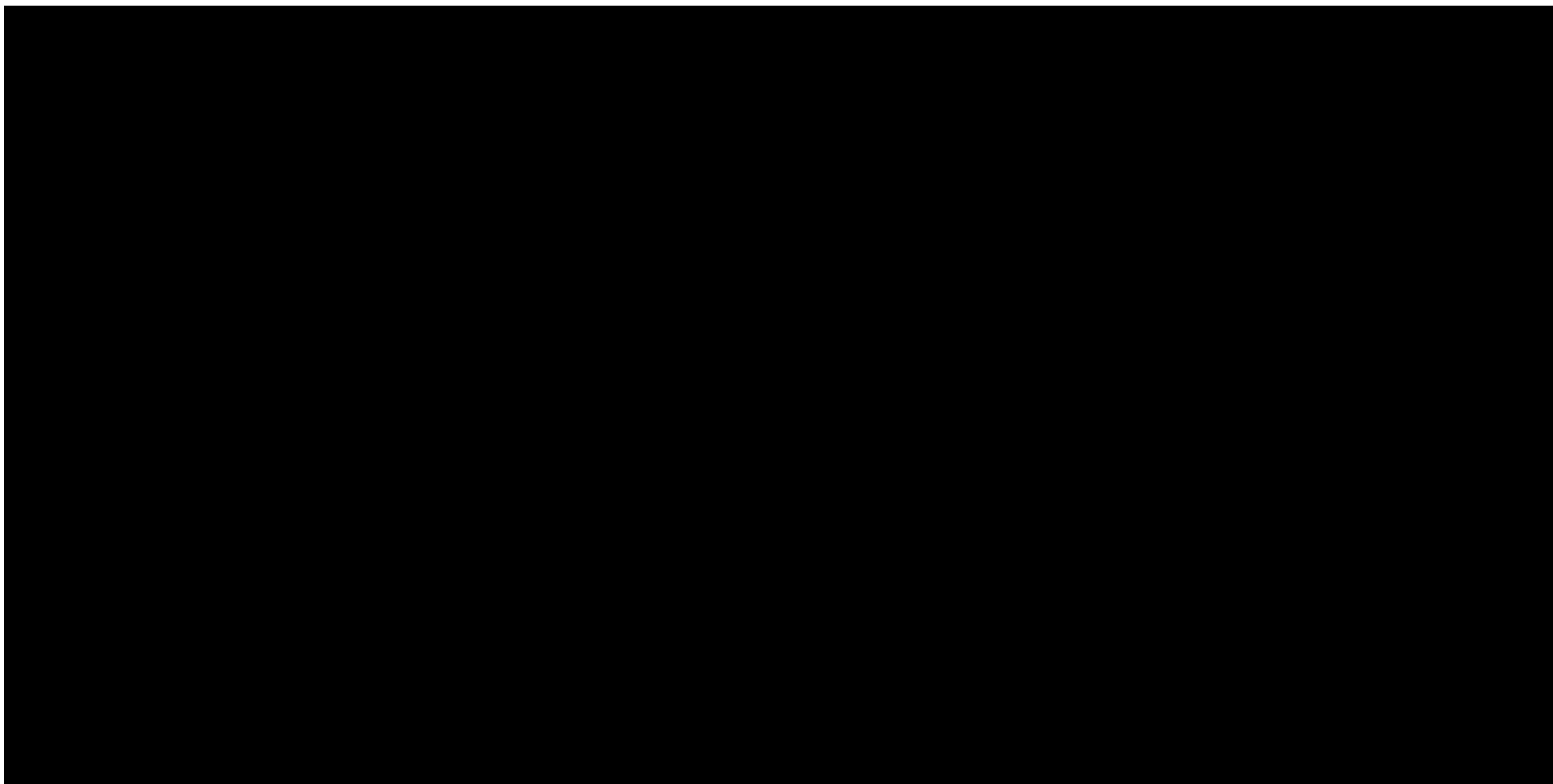




Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w ramach programu lekowego.

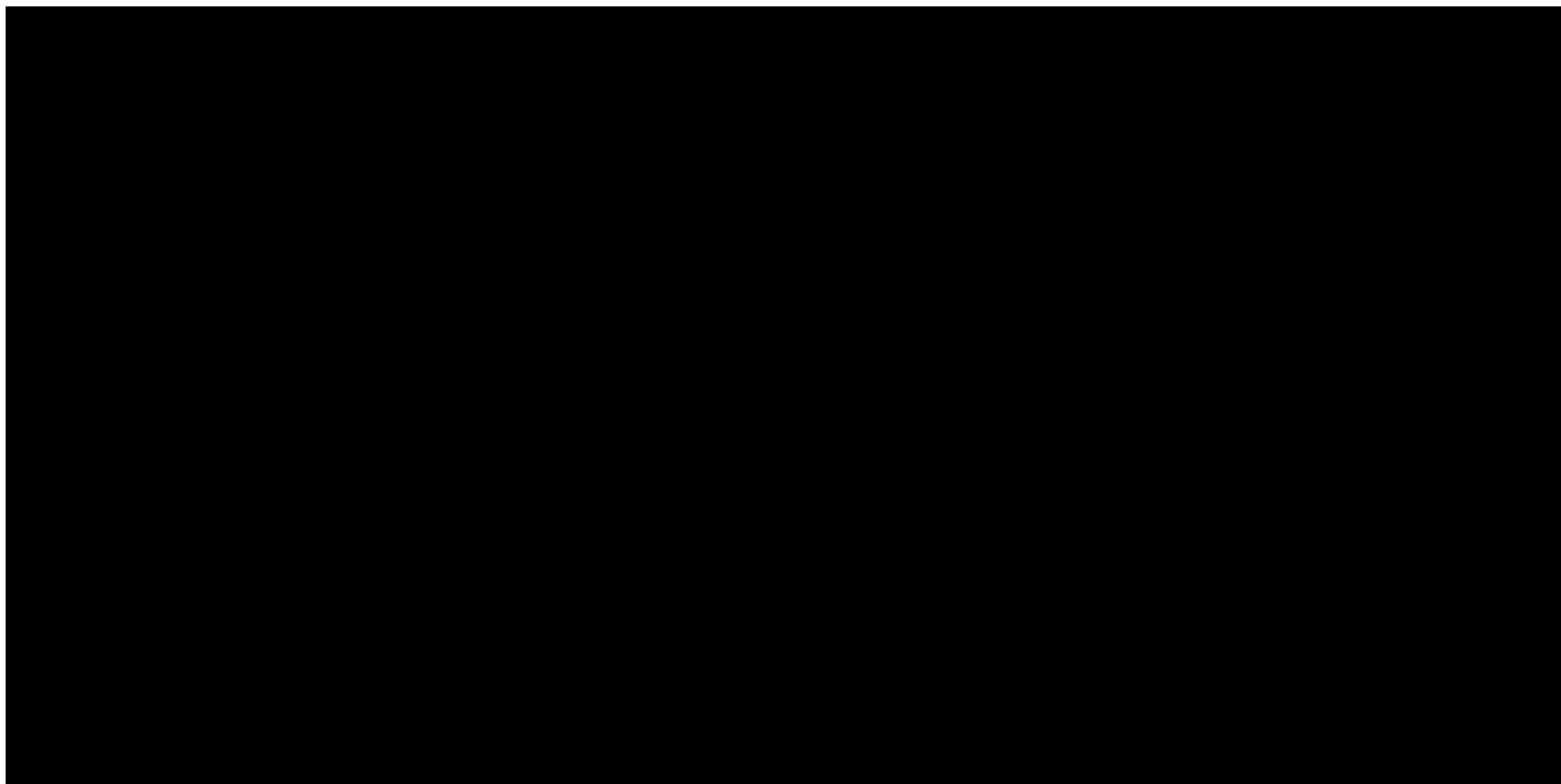
---

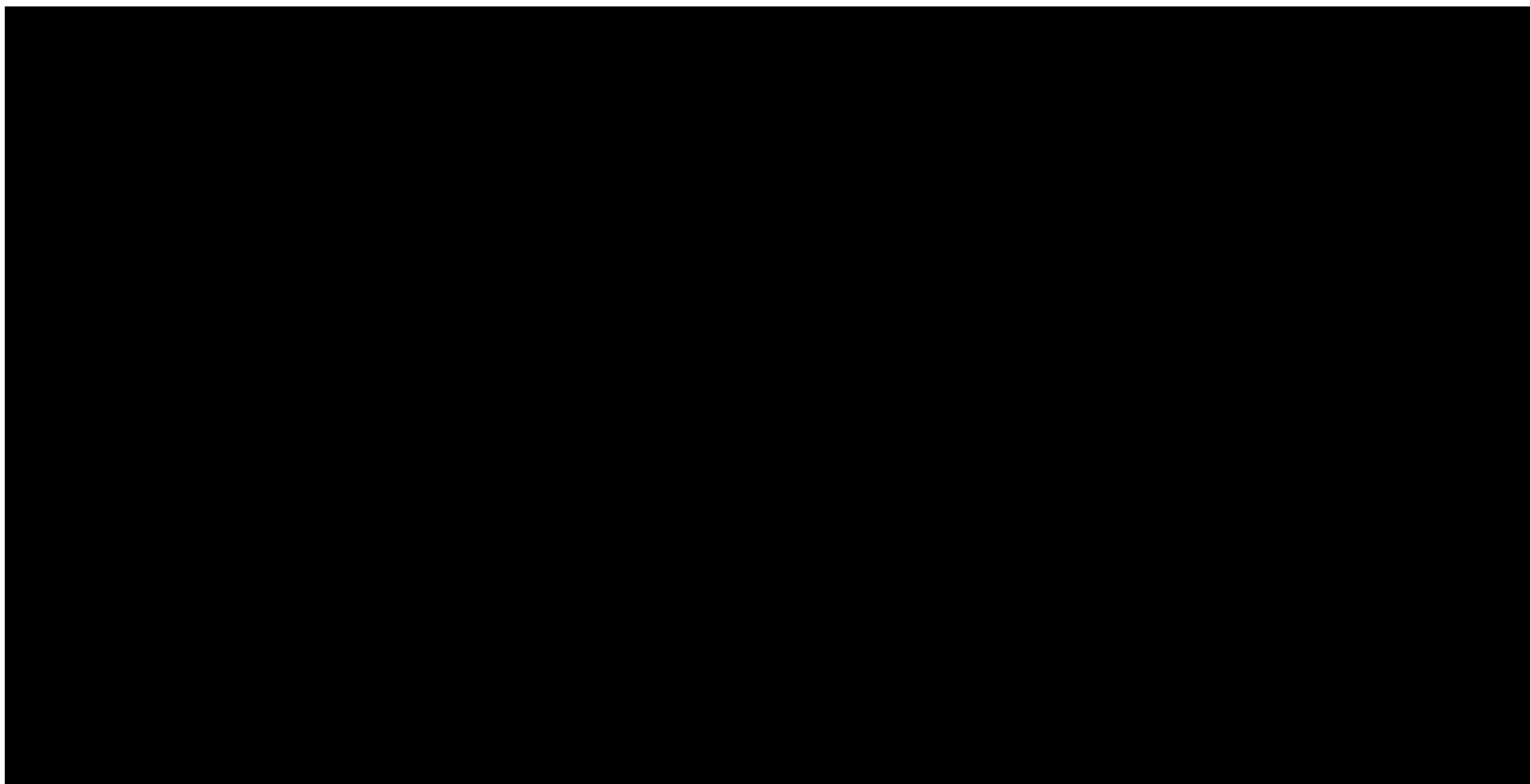




Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w ramach programu lekowego.

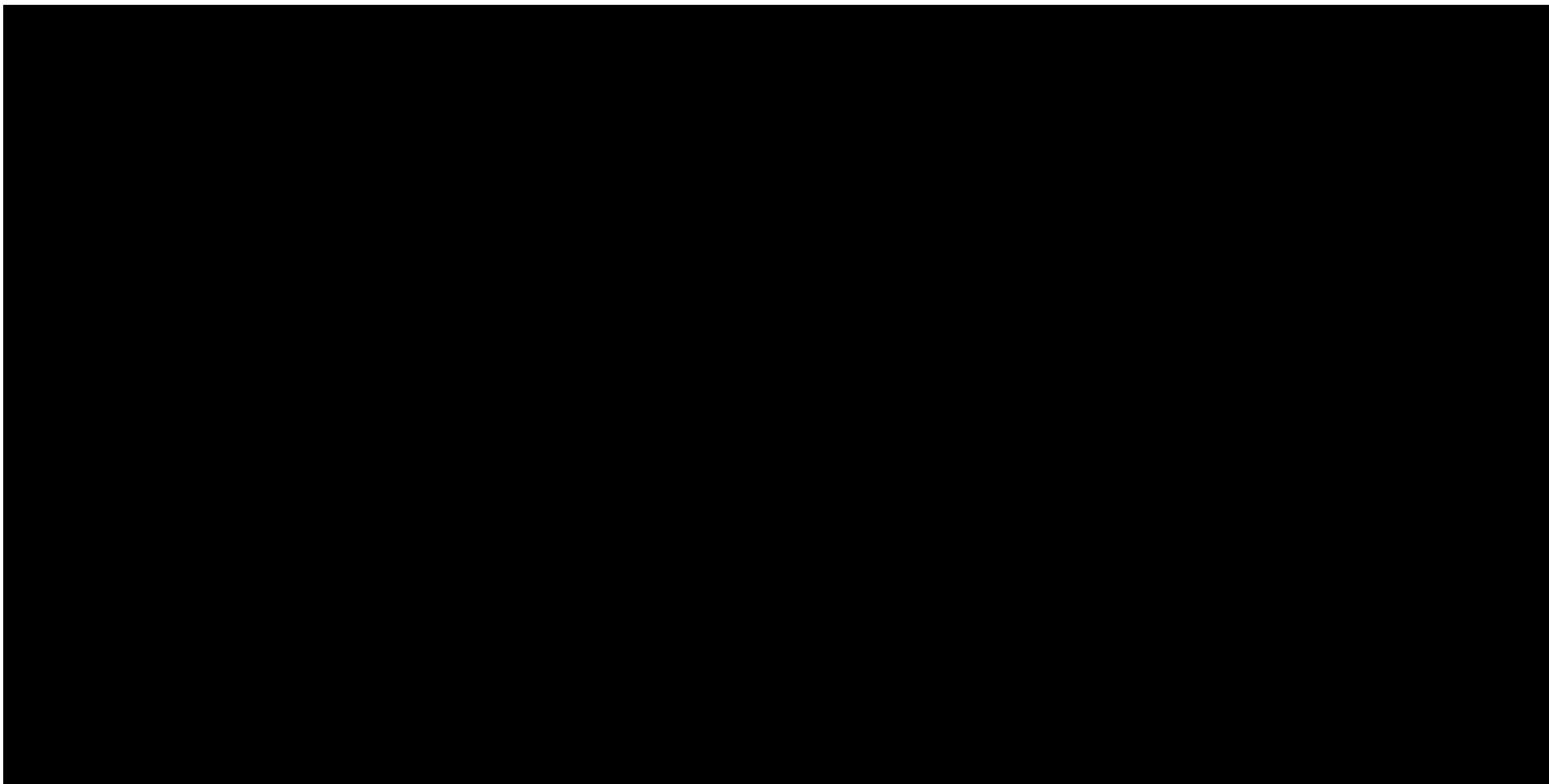
---



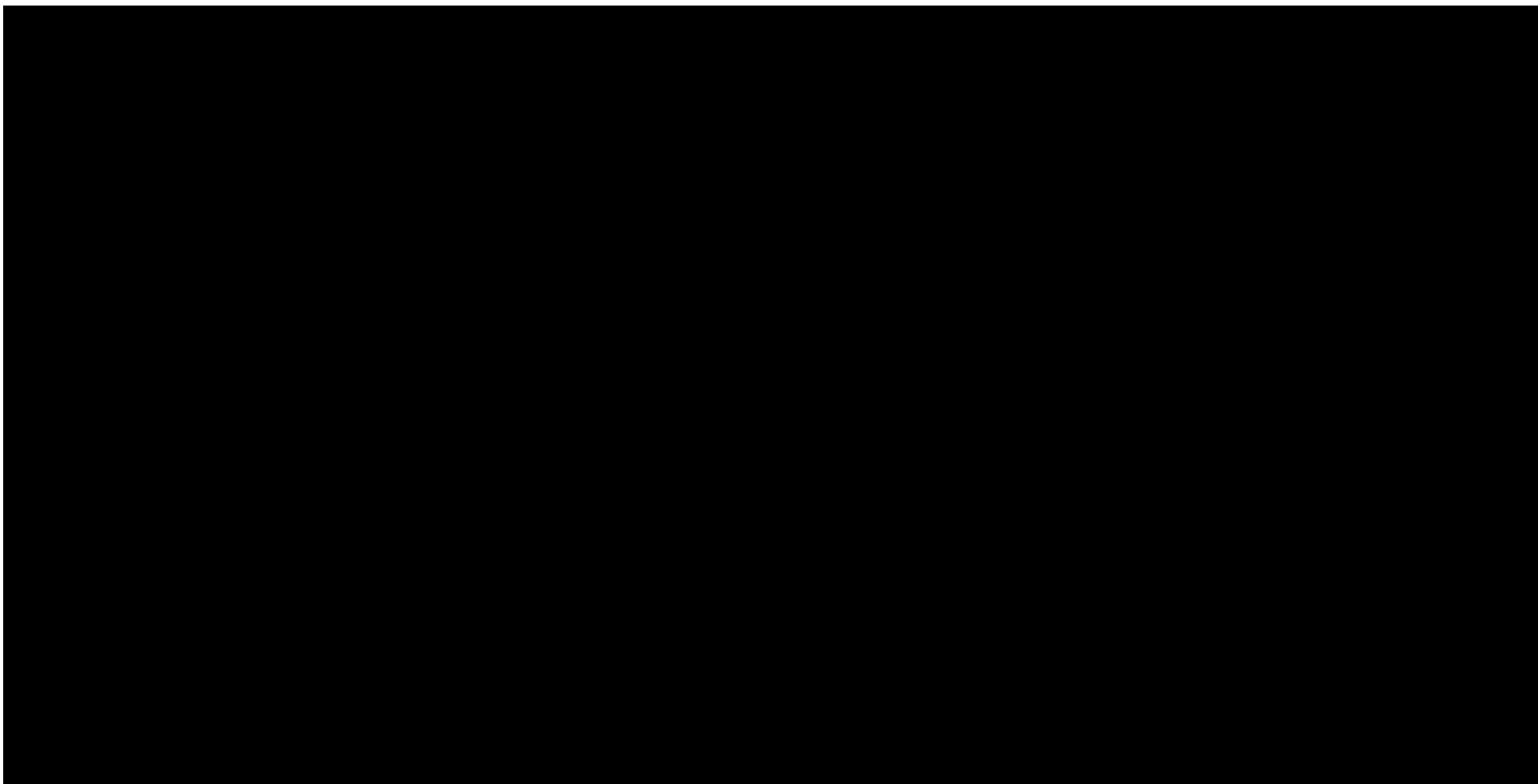


Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w ramach programu lekowego.

---

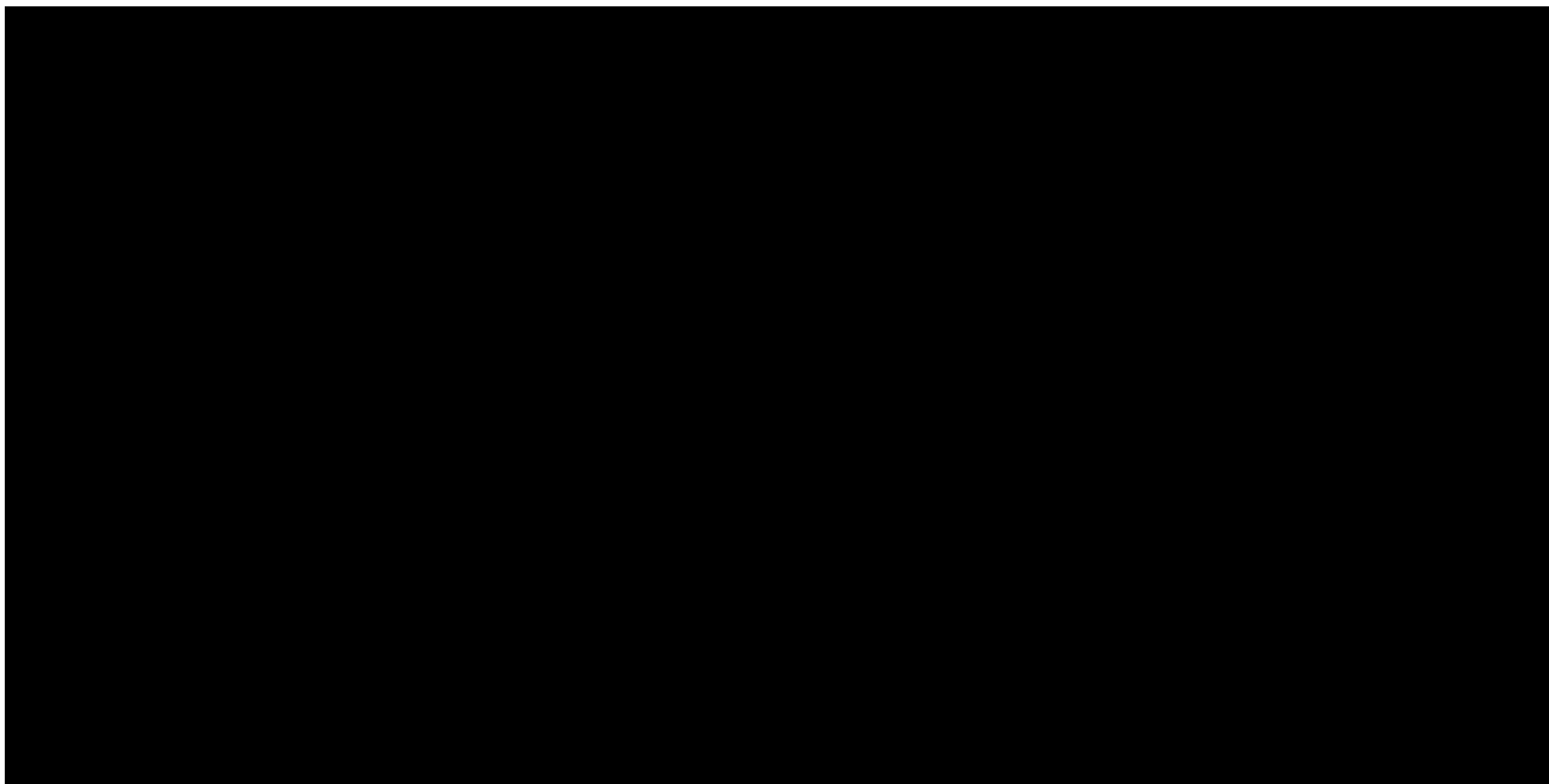


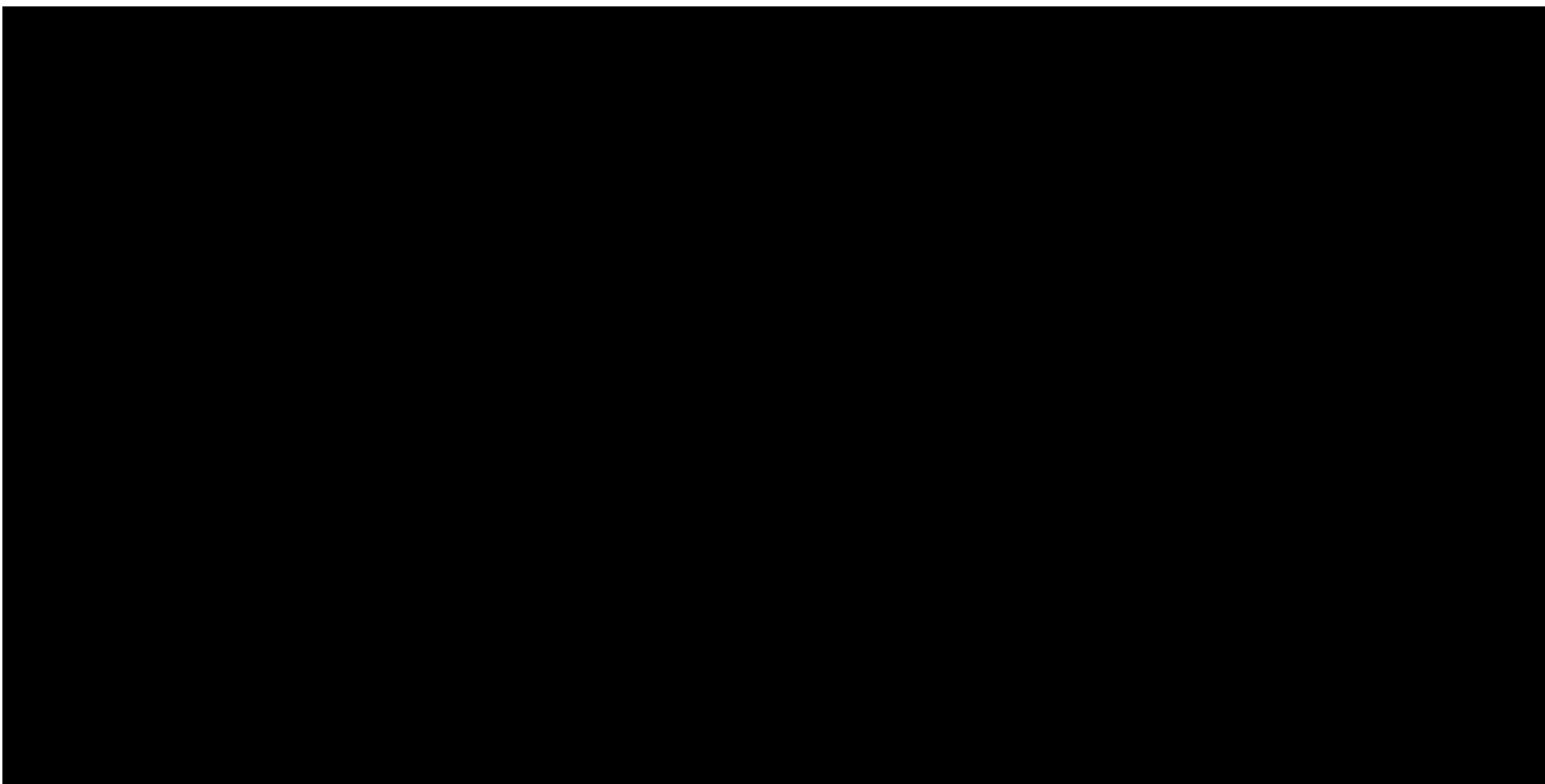




Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w ramach programu lekowego.

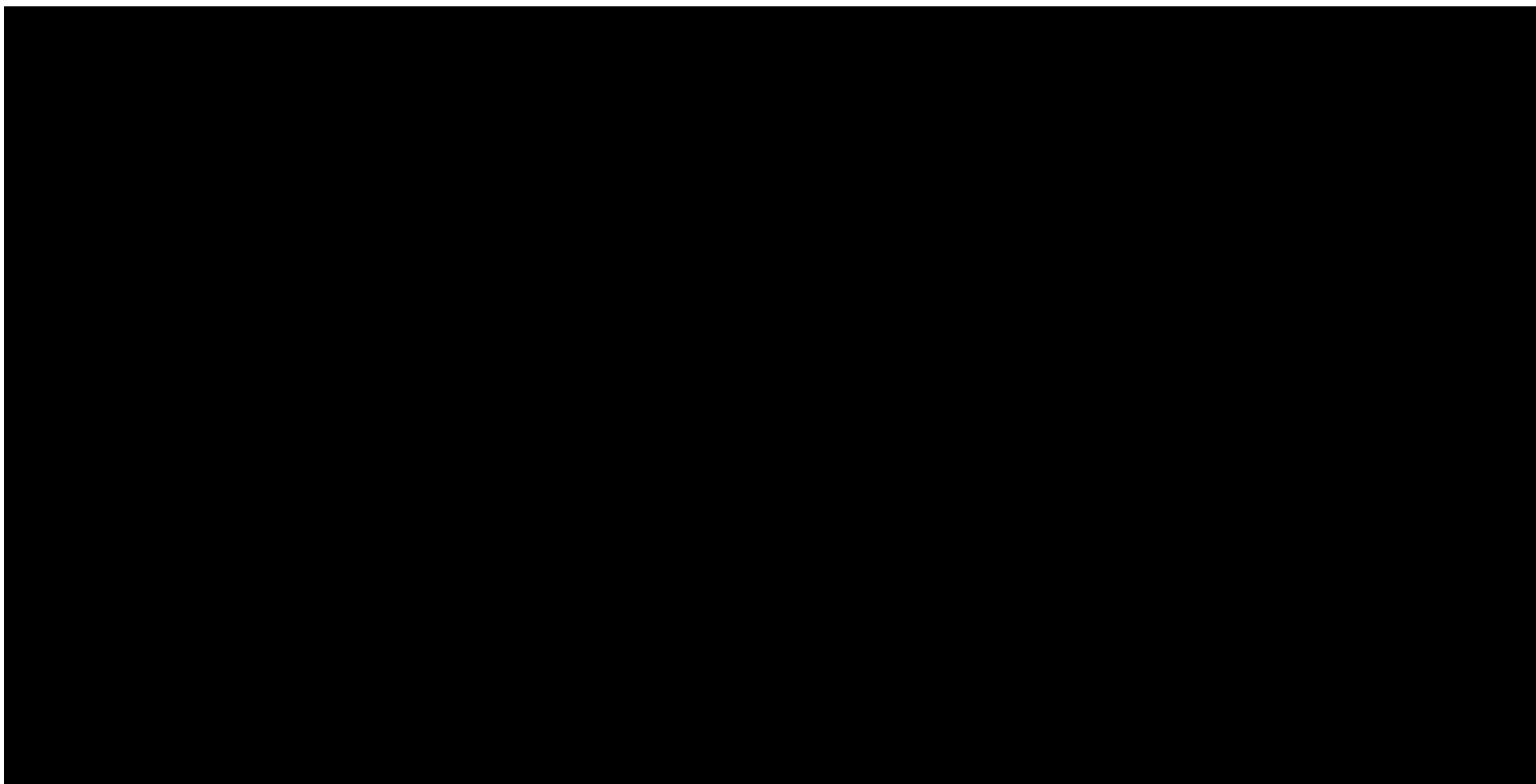
---

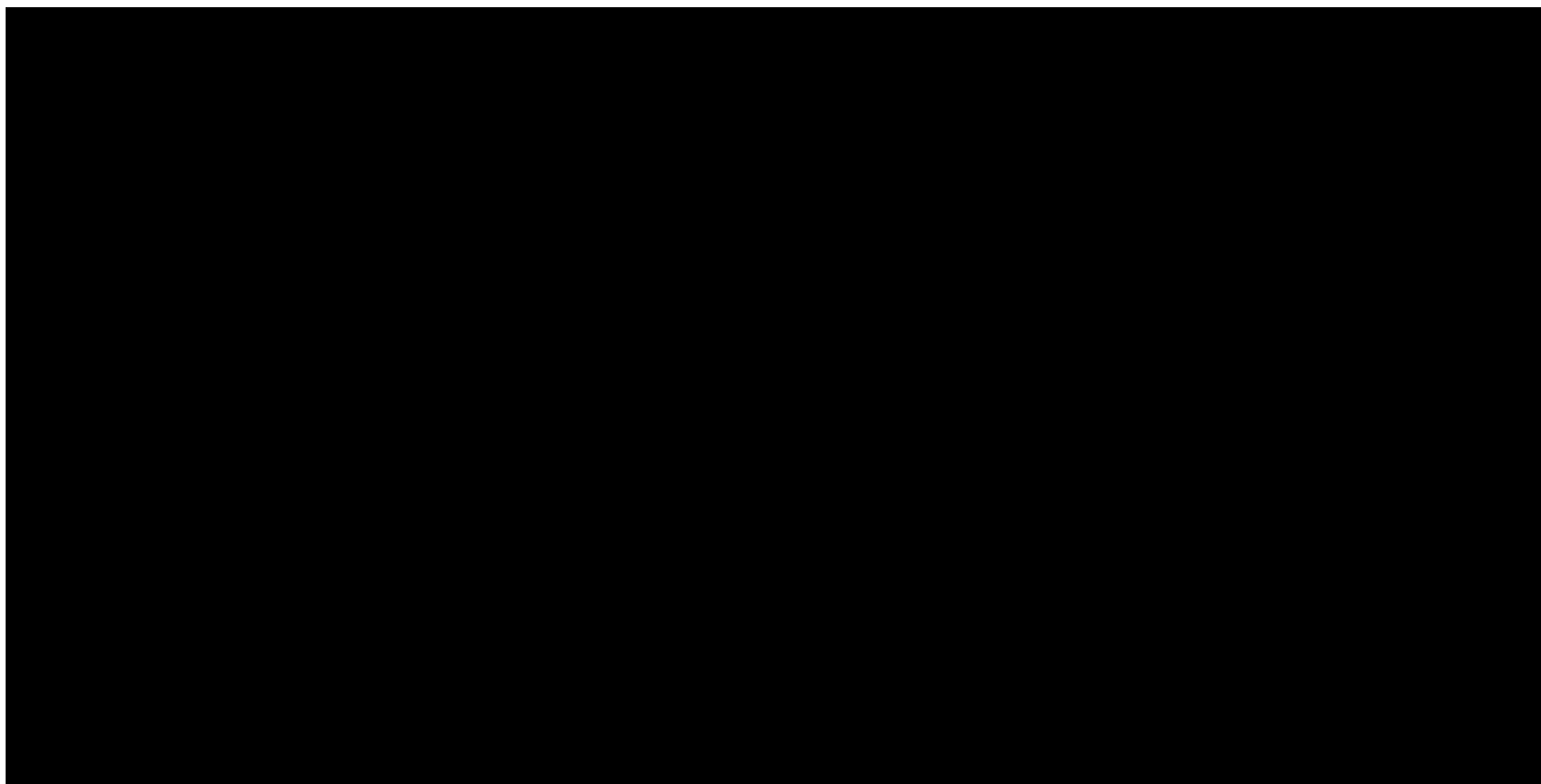




Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w ramach programu lekowego.

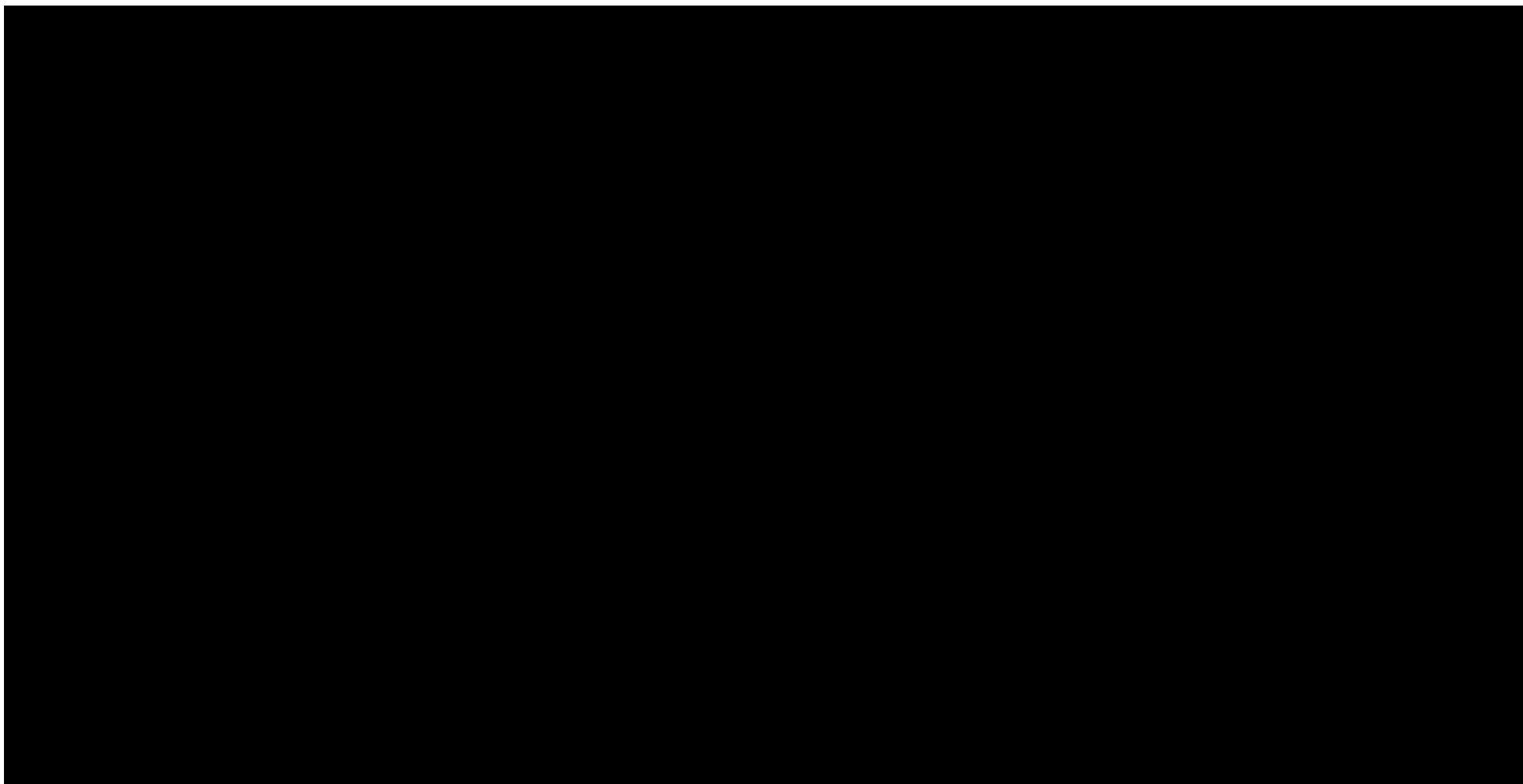
---

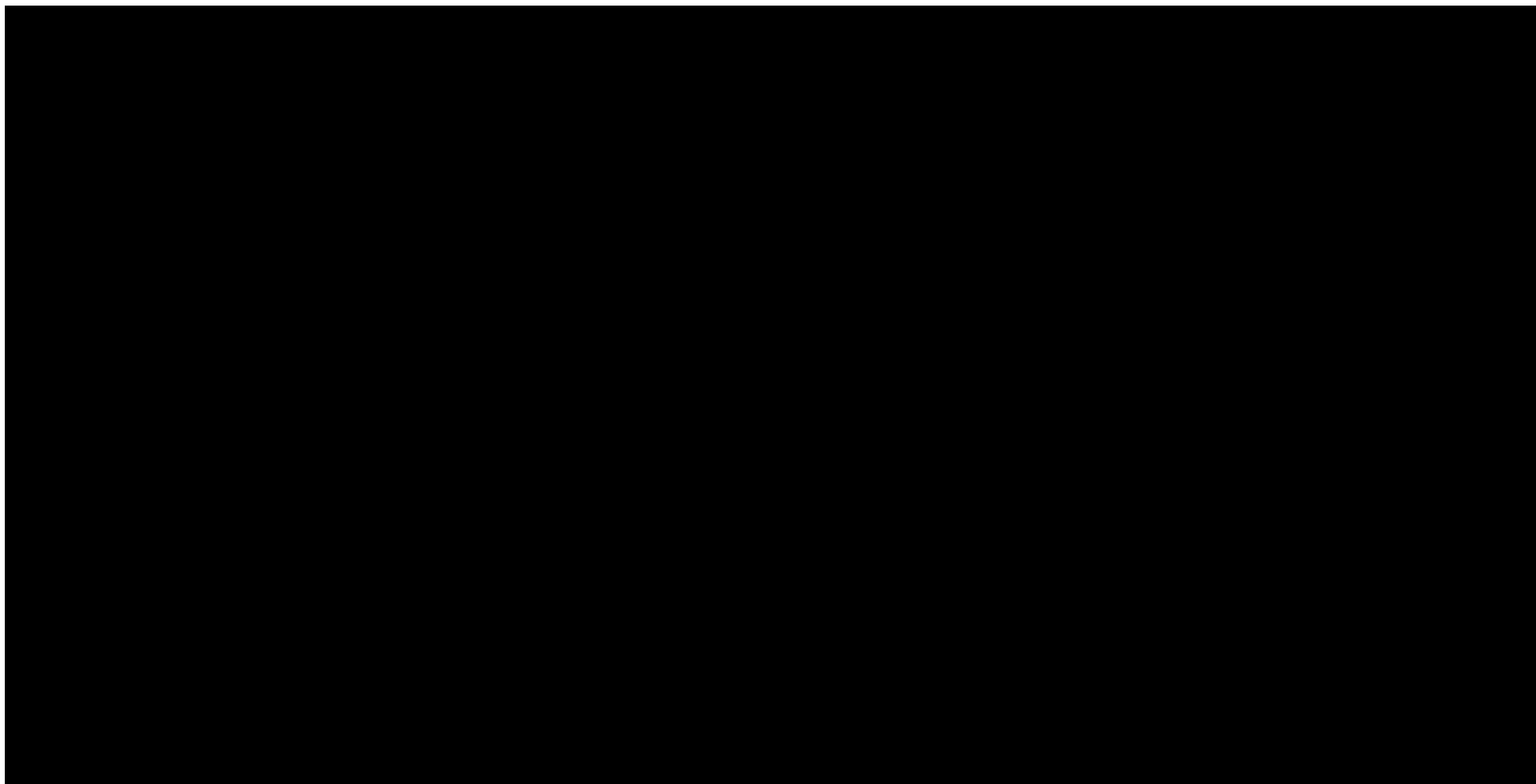




Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w ramach programu lekowego.

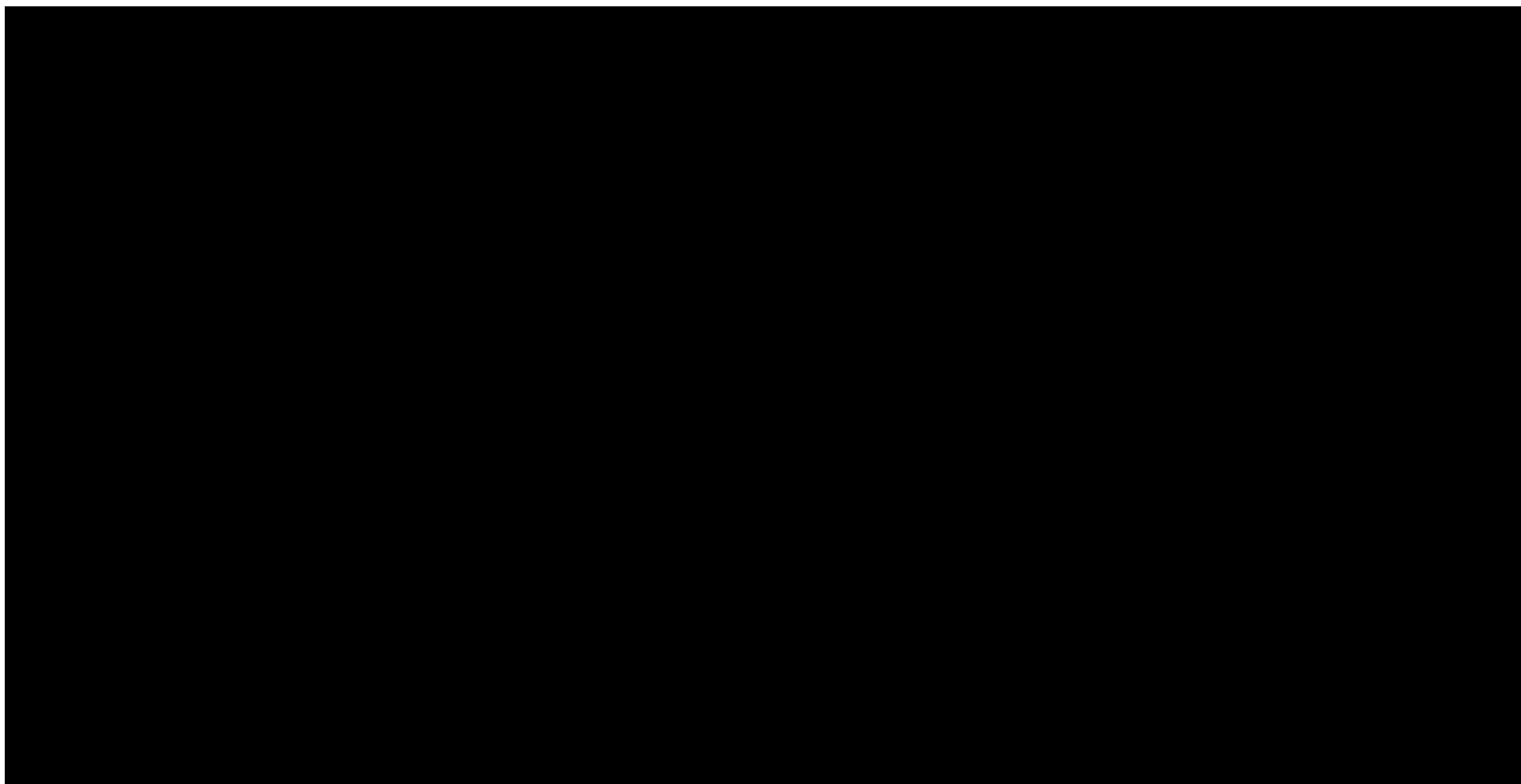
---





Jyseleca® (filgotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w ramach programu lekowego.

---





---

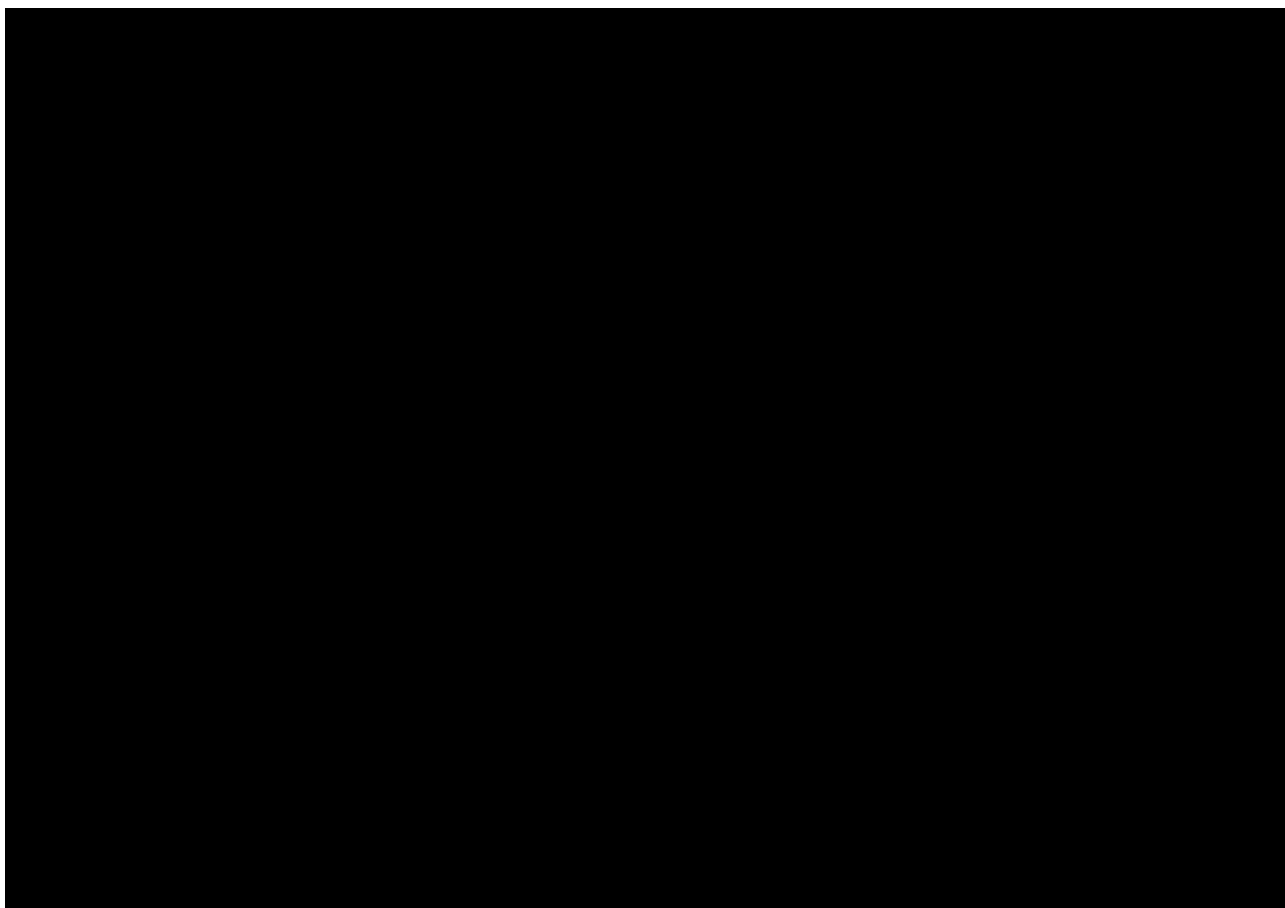
Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała zadowalającą stabilność wniosków z analizy podstawowej.

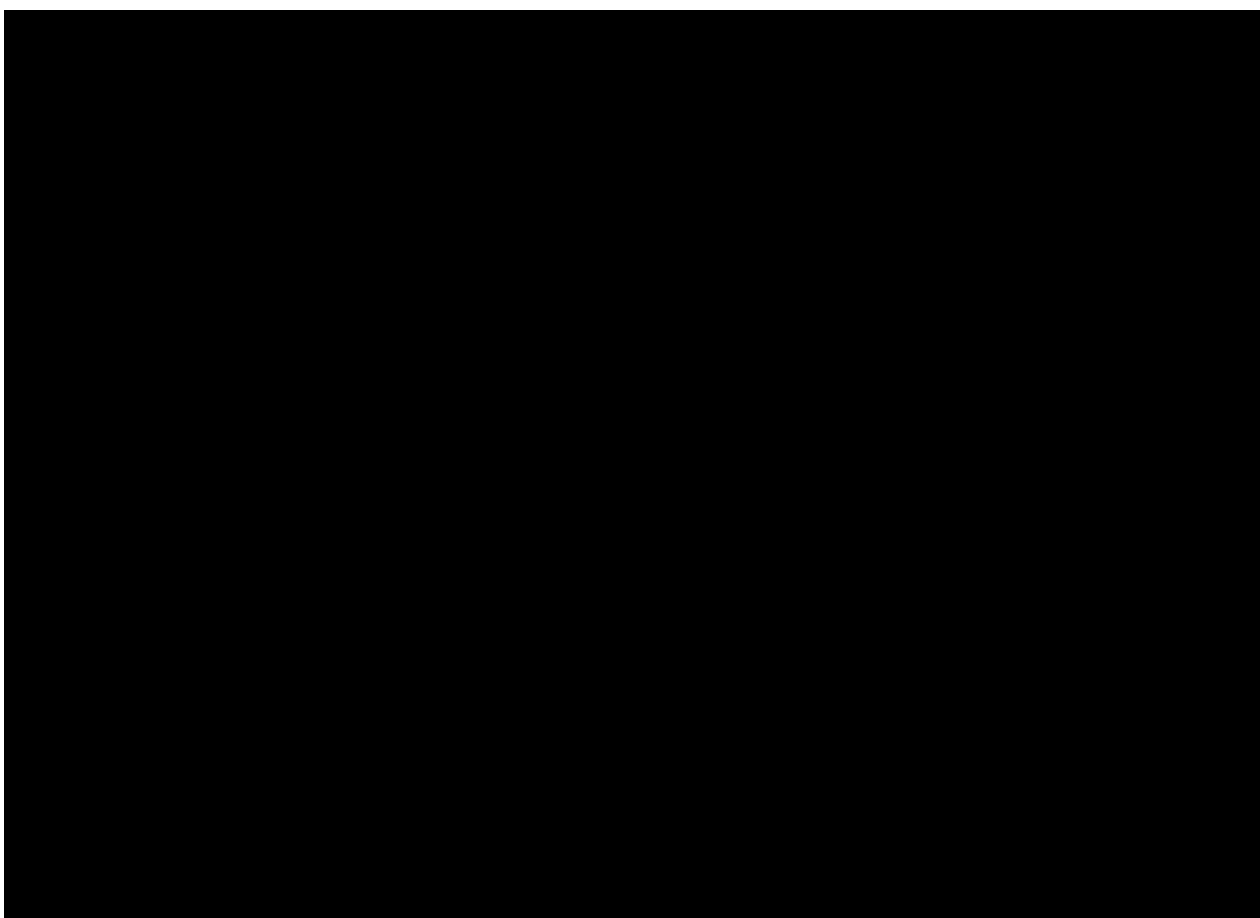
Ustalono, że największy wpływ na wysokość INMB mają założenia dotyczące: obecności kolejnych linii leczenia, danych klinicznych uwzględnionych w analizie, kosztu podawania analizowanych leków i wysokości stóp dyskontowych.

#### **4.2.2. WYNIKI PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

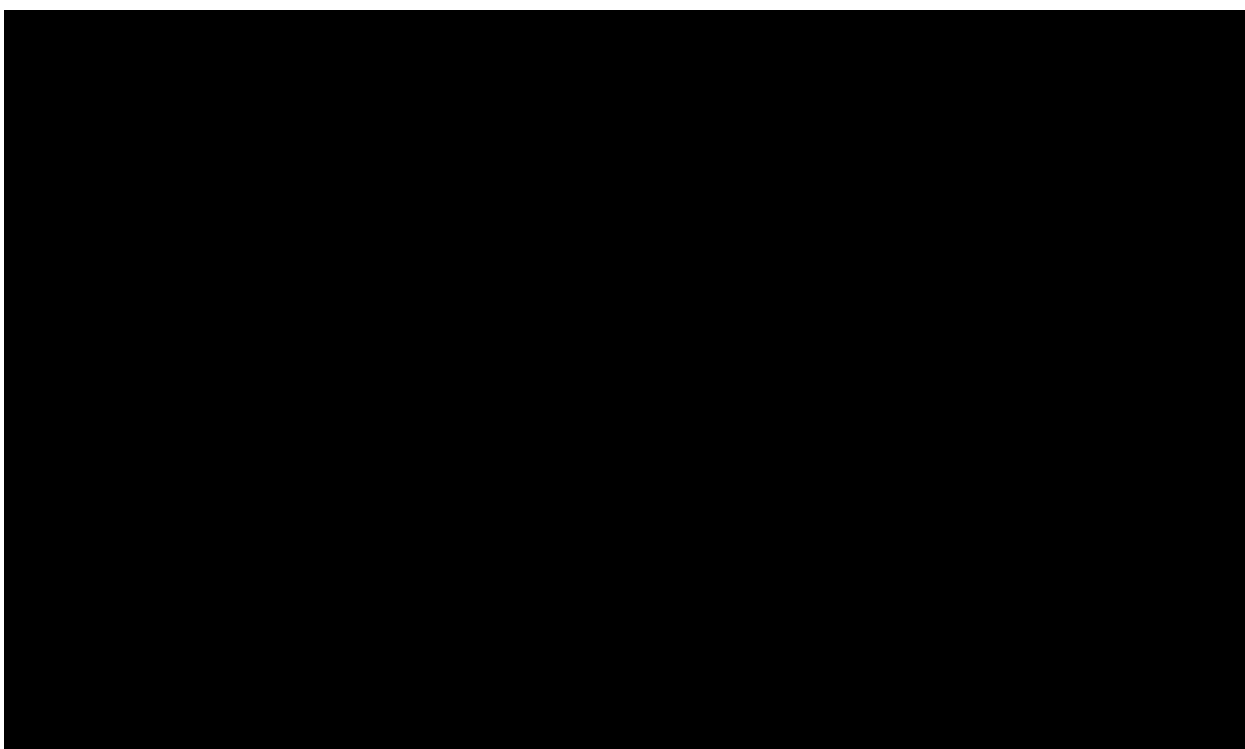
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w arkuszu „PSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz poniżej.

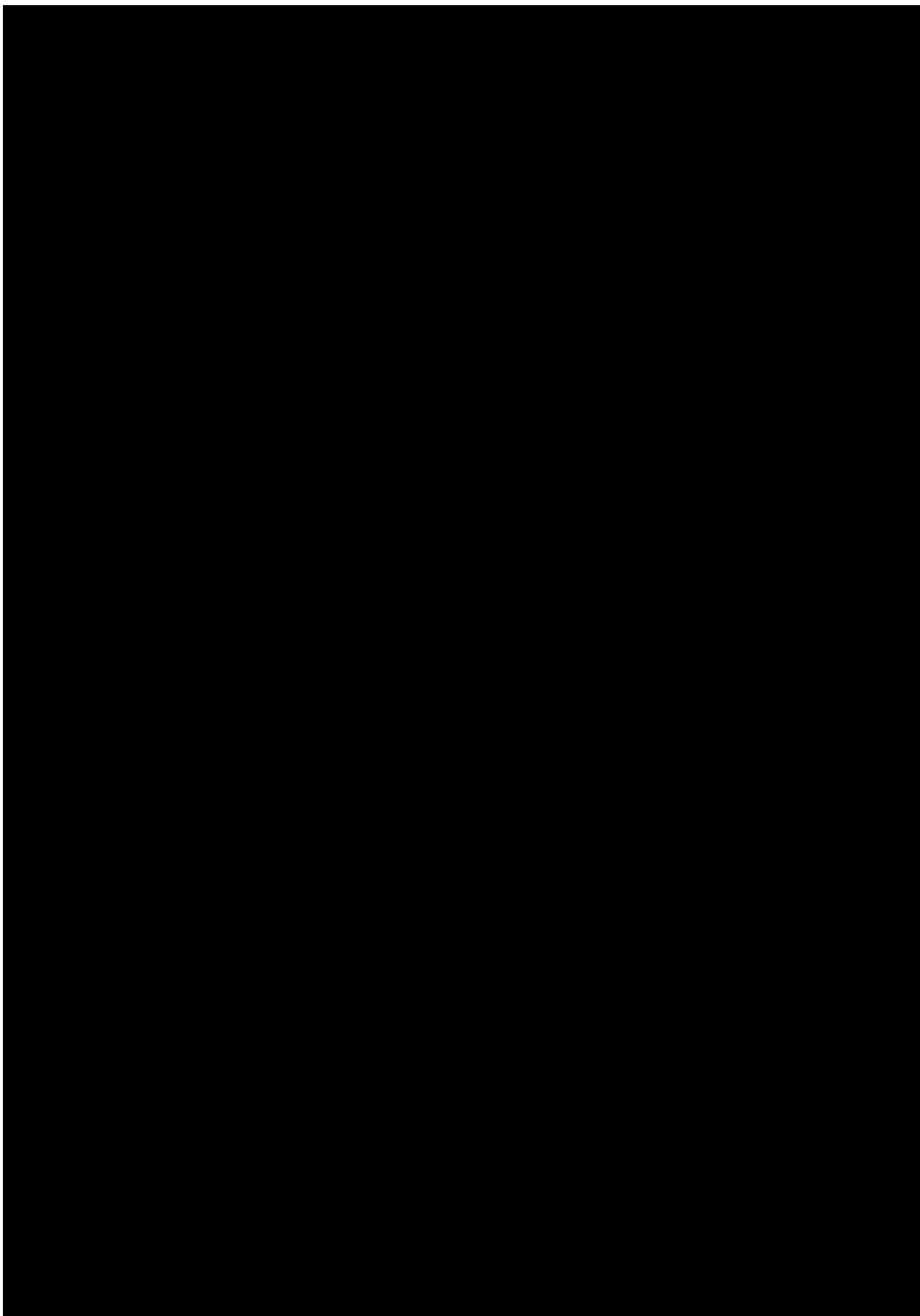
Ze względu na podobne wyniki z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej zaprezentowano tylko wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

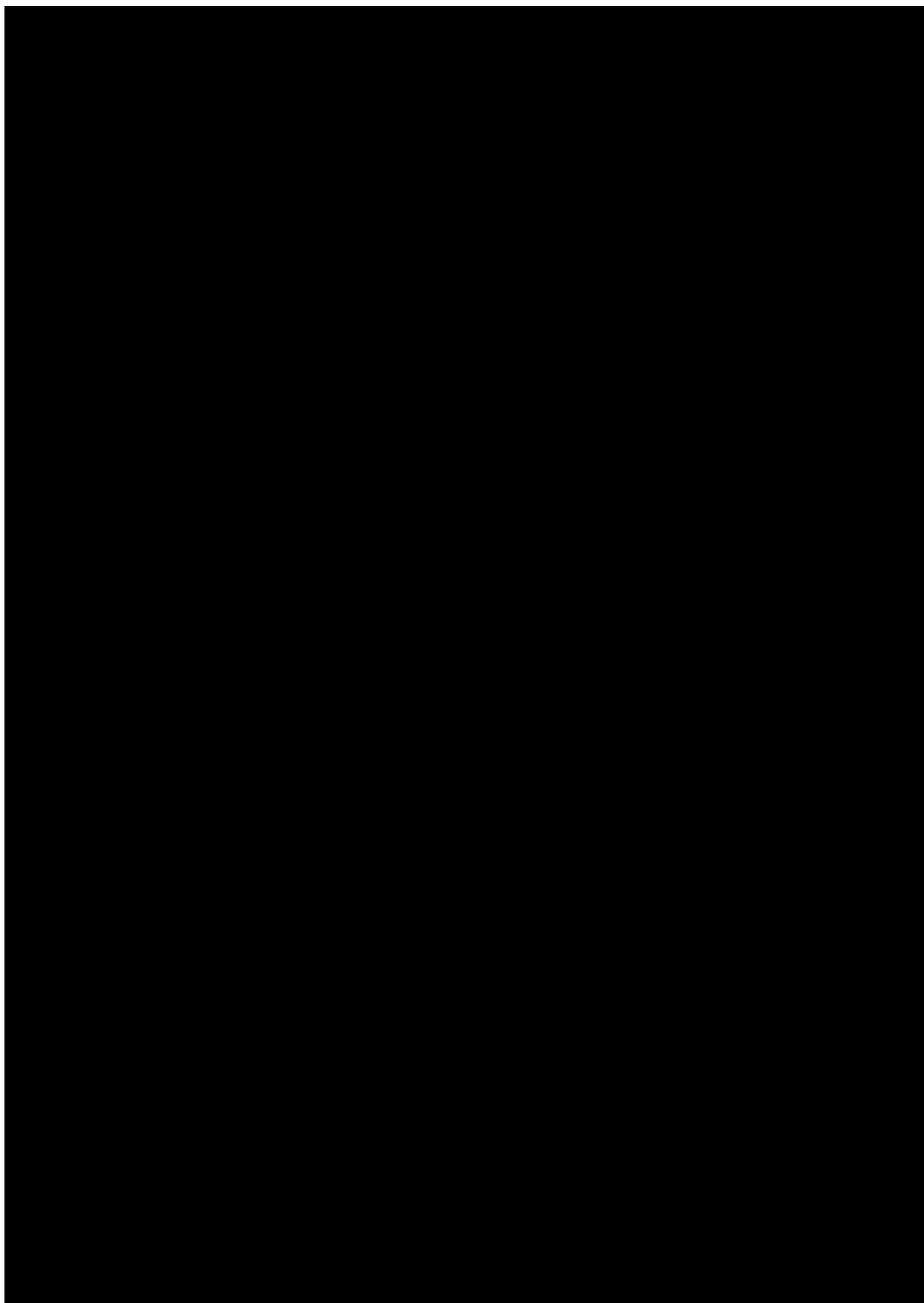


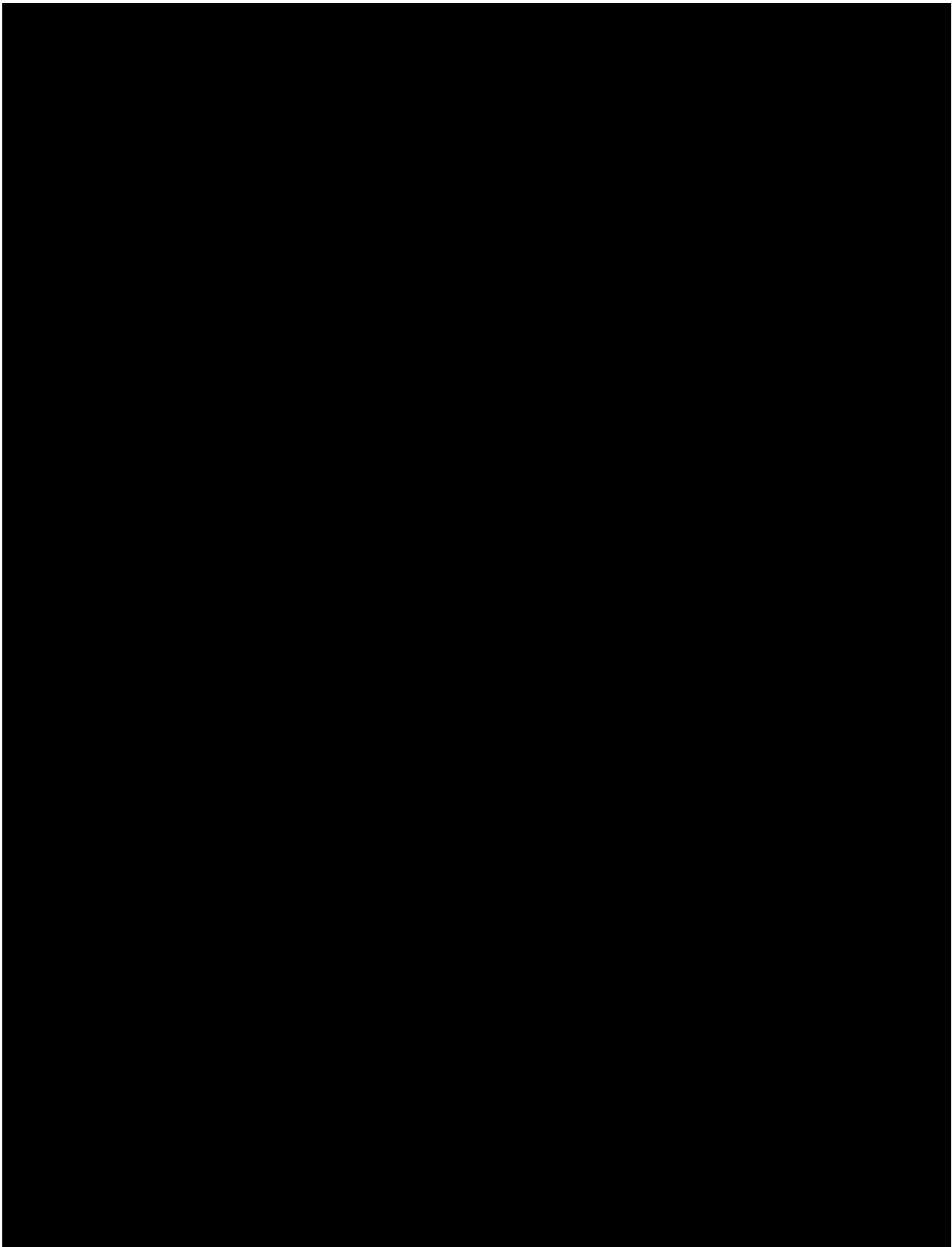


Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej przedstawiono poniżej.









W ramach analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej.

## **5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY**

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano dostępność danych klinicznych dla porównania wnioskowanej technologii z innymi interwencjami dostępnymi w programie B.33. w Polsce [41]. Modelowanie 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.33. Brak tych danych jednoznacznie świadczy, że refundacja niektórych technologii lekowych w obrębie programu B.33. odbywał się bez dowodów naukowych dotyczących wszystkich chorych, u których możliwe jest stosowanie tych leków w programie B.33. 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 wag użyteczności dotyczących takich pacjentów z Polski. 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 12.2.) zidentyfikowano 3 badania ekonomiczne dotyczące filgotynibu w leczeniu RZS opisane w 4 pozycjach referencyjnych [88]-[91].

W abstrakcie konferencyjnym [88] opisano wyniki analizy ekonomicznej w której leki biopodobne adalimumabu były tańsze, ale również mniej skuteczne od inhibitorów JAK. Brakuje jednak informacji odnośnie struktury i założeń modelu. Dostępne informacje były sprzeczne: nazwa modelu odnosiła się do sekwencji leczenia, a metody zakładały stosowanie opieki standardowej w sytuacji niepowodzenia leczenia. Co więcej we wnioskach opisano, że adalimumab dominuje nad inhibitorami JAK podczas gdy we wszystkich badaniach wykorzystanych w modelowaniu prawdopodobieństwo odpowiedzi było wyższe (przynajmniej liczbowo) po stronie inhibitorów JAK.

W referencjach [89], [90] opisano model ekonomiczny dla filgotynibu przygotowany na potrzeby ubiegania się producenta tego leku o refundację w warunkach brytyjskich. W tej analizie poza filgotynibem uwzględniono najlepszą opieką wspomagającą, abatacept podskórny, adalimumab, tocilizumab, etanercept, baricytinib, tofacytinib, sarilumab, rytuksymab.

W ramach tego modelowania uwzględniającego kilka subpopulacji chorych m.in. z różnicami w zakresie stopnia aktywności choroby ustalono, że filgotynib jest:

- bardziej skuteczny, droższy, ale opłacalny względem najlepszej opieki wspomagającej,
- najtańszy względem wszystkich innych leków, ale nieznacznie mniej skuteczny względem etanerceptu i baricytinibu, ale trochę bardziej skuteczny względem adalimumabu i tocilizumabu podskórnego.

Wyniki niniejszej analizy zgodne są z przedstawionymi powyżej wnioskami klinicznymi. Wyjątkiem jest porównanie z tocilizumabem – w ramach niniejszej analizy uwzględniającej zarówno postać podskórną jak i dożylną tocilizumabu, filgotynib okazał się nieznacznie mniej skuteczny od tocilizumabu.

W referencji [91] przedstawiono streszczenie modelu analizy ekonomicznej dla filgotynibu przygotowanego na potrzeby ubiegania się producenta tego leku o refundację w warunkach szkockich. W badaniu tym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów filgotynibu, baricytinibu, tocilizumabu podskórnego, adalimumabu i etanerceptu. Wykazano, że filgotynib jest tak samo kosztowny jak baricytinib, tańszy od tocilizumabu podskórnego oraz droższy od adalimumabu i etanerceptu.

Na uwagę zasługują fakt, iż nie przedstawiono informacji na temat kosztu komparatorów – nie jest pewne czy uwzględniono ceny oficjalne czy efektywne w warunkach szkockich.

Mając na uwadze odrębne warunki i koszty jednostkowe w ww. analizach, należy stwierdzić, że wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych [88]-[91] potwierdzają wyniki niniejszej analizy ekonomicznej.

### 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 reumatoidalnym zapaleniem stawów w obrębie programu wielolekowego B.33.

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu propozycji RSS Wnioskodawcy wiąże się z ujemną inkrementalną korzyścią monetarną netto względem wszystkich analizowanych interwencji. Oznacza to, że w przypadku wyższych efektów klinicznych wnioskowanej technologii, cechuje się ona inkrementalnym współczynnikiem kosztów-żyteczności powyżej przyjętego progu opłacalności, a w przypadku niższych efektów klinicznych wnioskowanej technologii – oszczędnościami niższymi niż wskazuje na to próg opłacalności.

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

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni możliwość indywidualnego dostosowania skutecznej terapii RZS poprzez umożliwienie stosowania, obok dostępnych leków w programie B.33., 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 RZS [40], [41].

Co więcej, stosowanie inhibitorów JAK może stanowić bardziej skuteczną klinicznie opcję terapeutyczną niż stosowanie inhibitorów czynnika martwicy nowotworu alfa ( $TNF\alpha$ ). Wprawdzie dostępne dowody naukowe zostały zaprojektowane tylko do potwierdzenia, że inhibitory JAK są co najmniej tak samo skuteczne jak inhibitory  $TNF\alpha$ , ale te dane jednocześnie sugerują przewagę kliniczną tej grupy leków nad inhibitorami  $TNF\alpha$  [41], [58], [64], [67].

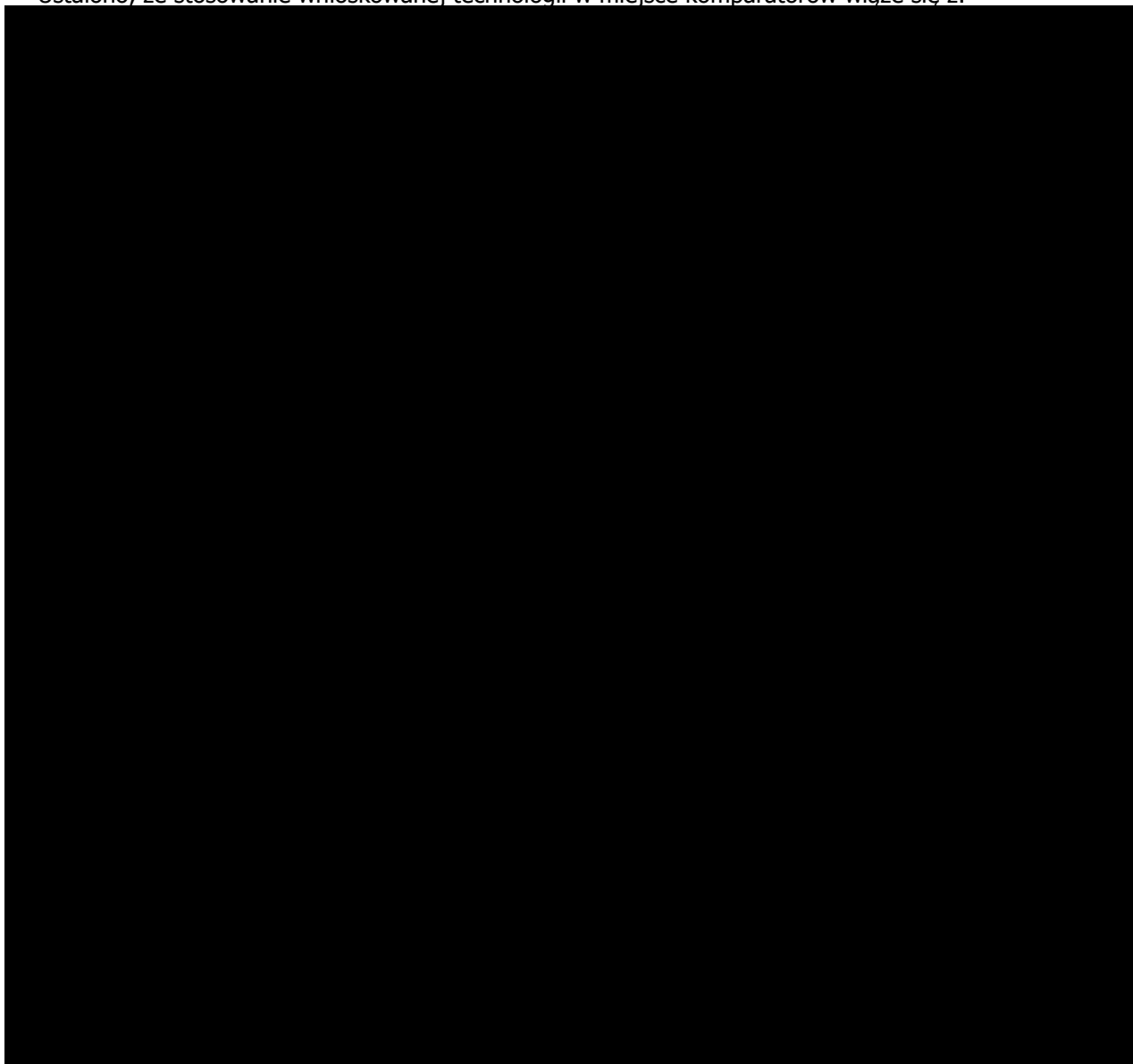


---

## 8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

Wynik przeprowadzonego modelowania sugerują, że pomiędzy analizowanymi interwencjami mogą występować różnice w skuteczności klinicznej wyrażonej w jednostkach użyteczności.

Ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów wiąże się z:



Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej.

## 9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl) (dostęp: marzec 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 z późn. zm.
- [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/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2021).
- [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](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020.
- [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 listopada 2022 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, [www.mp.pl](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: marzec 2022).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: marzec 2022).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, marzec 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, marzec 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](http://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](http://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](http://www.cearegistry.org) (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2021).
- [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](http://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: marzec 2022).
- [55] Grimm SE, Wijnen B, Riemsma R, et al. Filgotinib for Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2021;39(12):1397-1410. doi:10.1007/s40273-021-01080-z
- [56] Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg JE, et al. Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy: The FINCH 2 Randomized Clinical Trial [published correction appears in JAMA. 2020 Feb 4;323(5):480]. *JAMA*. 2019;322(4):315-325. doi:10.1001/jama.2019.9055
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Jyseleca. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_pl.pdf)
- [58] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 102/2020 (upadacytynib). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6730-102-2020-zlc>
- [59] Kowalik K, Węgierska M, Barczyńska T, Jeka S. Pharmacoeconomic evaluation of costs of rheumatoid arthritis therapy with selected biological treatment. *Reumatologia*. 2018;56(6):340-345. doi:10.5114/reum.2018.80710
- [60] Charakterystyki produktów leczniczych z programu B.33. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
- [61] Křístková Z. (2017) Léčba revmatoidní artritidy preparáty biologické léčby v České republice. Dostup: <https://attra.registry.cz/res/file/attra/analzy/attra-ra-20170101.pdf>.
- [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] Molina E., del Rincon I., Restrepo J.F., Mortality in Rheumatoid Arthritis (RA): factors associated with recording RA on death certificates. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015; 16:277.
- [64] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 52/2018 (baricytynib). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5451-52-2018-zlc>
- [65] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (5a). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [66] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 119/2022/DGL Prezesa NFZ. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [67] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 59/2018 (tofacytynib). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5466-59-2018-zlc>
- [68] Tłustołowicz M, Śliwczyński AM, Brzozowska M, Teter Z, Marczak M. Sequentiality of treatment in the rheumatoid arthritis drug programme in the years 2009-2014. *Arch Med Sci*. 2018;14(3):569-571. doi:10.5114/aoms.2016.58924
- [69] Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, et al. A phase IIB dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):970-81.
- [70] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 119/2022/DGL Prezesa NFZ. [www.nfz.gov.pl](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://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](https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf).
- [84] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, marzec 2022 roku.
- [85] 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](http://www.nfz.gov.pl).
- [86] 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>
- [87] Batko B, stajszczyk M, Świerkot J i wsp. Prevalence and clinical characteristics of rheumatoid arthritis in Poland: a nationwide study. *Arch Med Sci* 2019; 15, 1: 134–140.
- [88] Rickard I, Carmona E, Lessing T, Furrer M, Keady S. Economic Evaluation of Adalimumab Biosimilars and JAK Inhibitors for the Treatment of Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. *Value in Health*, Volume 25, Issue 6, S1 (June 2022). <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/intl2022-3459/116806>
- [89] Grimm SE, Wijnen B, Riemsma R, Fayter D, Armstrong N, Ahmadu C, Brandts L, Misso K, Kirwan JR, Kleijnen J, Joore MA. Filgotinib for Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis: An Evidence Review Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2021 Dec;39(12):1397-1410. doi: 10.1007/s40273-021-01080-z. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34448148; PMCID: PMC8599377.
- [90] Riemsma R, Grimm S, Wijnen B, Fayter D, O'Meara S, Armstrong N, Ahmadu C, Brandts L, Worthy G, Misso K, Kirwan J, Joore MA, Kleijnen J. Filgotinib for moderate to severe rheumatoid arthritis: a Single Technology Assessment. York: Kleijnen Systematic Reviews Ltd, 2020. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/NIHR131425/#/>
- [91] <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6244/filgotinib-jyseleca-final-august-2021-for-website.pdf>
- [92] 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/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-192022iv,6608.html>
- [93] Raport refundacyjny z dnia 02-09-2022. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8256.html>
- [94] Prezes AOTMiT. Opinia nr AOTM-BP-073-1(7)/GOS/2014. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/118/OPR/Opinia\\_Prezesa\\_118\\_2014\\_imatynib.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/118/OPR/Opinia_Prezesa_118_2014_imatynib.pdf)
- [95] Kuwana M, Tamura N, Yasuda S, Fujio K, Shoji A, Yamaguchi H, et al. Cost-effectiveness analyses of biologic and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic diseases in patients with rheumatoid arthritis: Three approaches with a cohort simulation and real-world data. *Modern Rheumatology*. 2022; <https://doi.org/10.1093/mr/roac038>

## 10. SPIS TABEL

Tabela 1. Dawkowanie porównywanych technologii.....	14
Tabela 2. Kalkulacja wskaźników konsumpcji metotreksatu i glikokortykosteroidów.....	15
Tabela 3. Wejściowe charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji.....	17
Tabela 4. Założenia dotychczasowych analiz ekonomicznych dla inhibitorów JAK w RZS.....	23
Tabela 5. Udział poszczególnych interwencji w programie B.33. w I połowie 2022 roku [92].....	28
Tabela 6. Wskaźniki odpowiedzi na leczenie uwzględnione w analizie.....	29
Tabela 7. Struktura odpowiedzi po 12 tygodniach.....	31
Tabela 8. Roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej Polski [62].....	32
Tabela 9. Ocena ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych.....	35
Tabela 10. Uwzględnione w opracowaniu wagi użyteczności.....	36
Tabela 11. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.....	41
Tabela 12. Uwzględnione koszty jednostkowe pozostałych leków.....	41
Tabela 13. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Jyseleca® 30 tabletek.....	42
Tabela 14. Koszt jednostkowy komparatorów i innych leków stosowanych w programie B.33.....	42
Tabela 15. Scenariusze analizy wrażliwości.....	44
Tabela 16. Parametry i założenia analizy podstawowej.....	47
Tabela 17. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: zestawienie kosztów i konsekwencji i analiza inkrementalna.....	55
Tabela 18. Obliczenia zgodne z art. 13 ust 3 ustawy [30].....	58
Tabela 19. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.....	82
Tabela 20. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 30.03.2022).....	97
Tabela 21. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed.....	102
Tabela 22. 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 30.03.2022).....	103
Tabela 23. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.....	106

## 11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat modelu. ....	25
Rysunek 2. Diagram tornado. Perspektywa NFZ, z RSS. vs. Adalimumab. ....	61
Rysunek 3. Diagram tornado. Perspektywa NFZ, bez RSS. vs. Adalimumab. ....	62
Rysunek 4. Diagram tornado. Perspektywa NFZ, z RSS. vs. Baricytinib. ....	63
Rysunek 5. Diagram tornado. Perspektywa NFZ, bez RSS. vs. Baricytinib. ....	64
Rysunek 6. Diagram tornado. Perspektywa NFZ, z RSS. vs. Certolizumab. ....	65
Rysunek 7. Diagram tornado. Perspektywa NFZ, bez RSS. vs. Certolizumab. ....	66
Rysunek 8. Diagram tornado. Perspektywa NFZ, z RSS. vs. Etanercept. ....	67
Rysunek 9. Diagram tornado. Perspektywa NFZ, bez RSS. vs. Etanercept. ....	68
Rysunek 10. Diagram tornado. Perspektywa NFZ, z RSS. vs. Golimumab. ....	69
Rysunek 11. Diagram tornado. Perspektywa NFZ, bez RSS. vs. Golimumab. ....	70
Rysunek 12. Diagram tornado. Perspektywa NFZ, z RSS. vs. Infliksymab. ....	71
Rysunek 13. Diagram tornado. Perspektywa NFZ, bez RSS. vs. Infliksymab. ....	72
Rysunek 14. Diagram tornado. Perspektywa NFZ, z RSS. vs. Rytuksymab. ....	73
Rysunek 15. Diagram tornado. Perspektywa NFZ, bez RSS. vs. Rytuksymab. ....	74
Rysunek 16. Diagram tornado. Perspektywa NFZ, z RSS. vs. Tocilizumab. ....	75
Rysunek 17. Diagram tornado. Perspektywa NFZ, bez RSS. vs. Tocilizumab. ....	76
Rysunek 18. Diagram tornado. Perspektywa NFZ, z RSS. vs. Tofacytynib. ....	77
Rysunek 19. Diagram tornado. Perspektywa NFZ, bez RSS. vs. Tofacytynib. ....	78
Rysunek 20. Diagram tornado. Perspektywa NFZ, z RSS. vs. Upadacytynib. ....	79
Rysunek 21. Diagram tornado. Perspektywa NFZ, bez RSS. vs. Upadacytynib. ....	80
Rysunek 22. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Perspektywa NFZ, z RSS. ....	81
Rysunek 23. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Perspektywa NFZ, bez RSS. ....	82
Rysunek 24. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA). ....	99
Rysunek 25. 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. ....	105

---

## **12. ANEKS**

### **12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI**

Wyniki aktualizacji przeglądu [58] przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

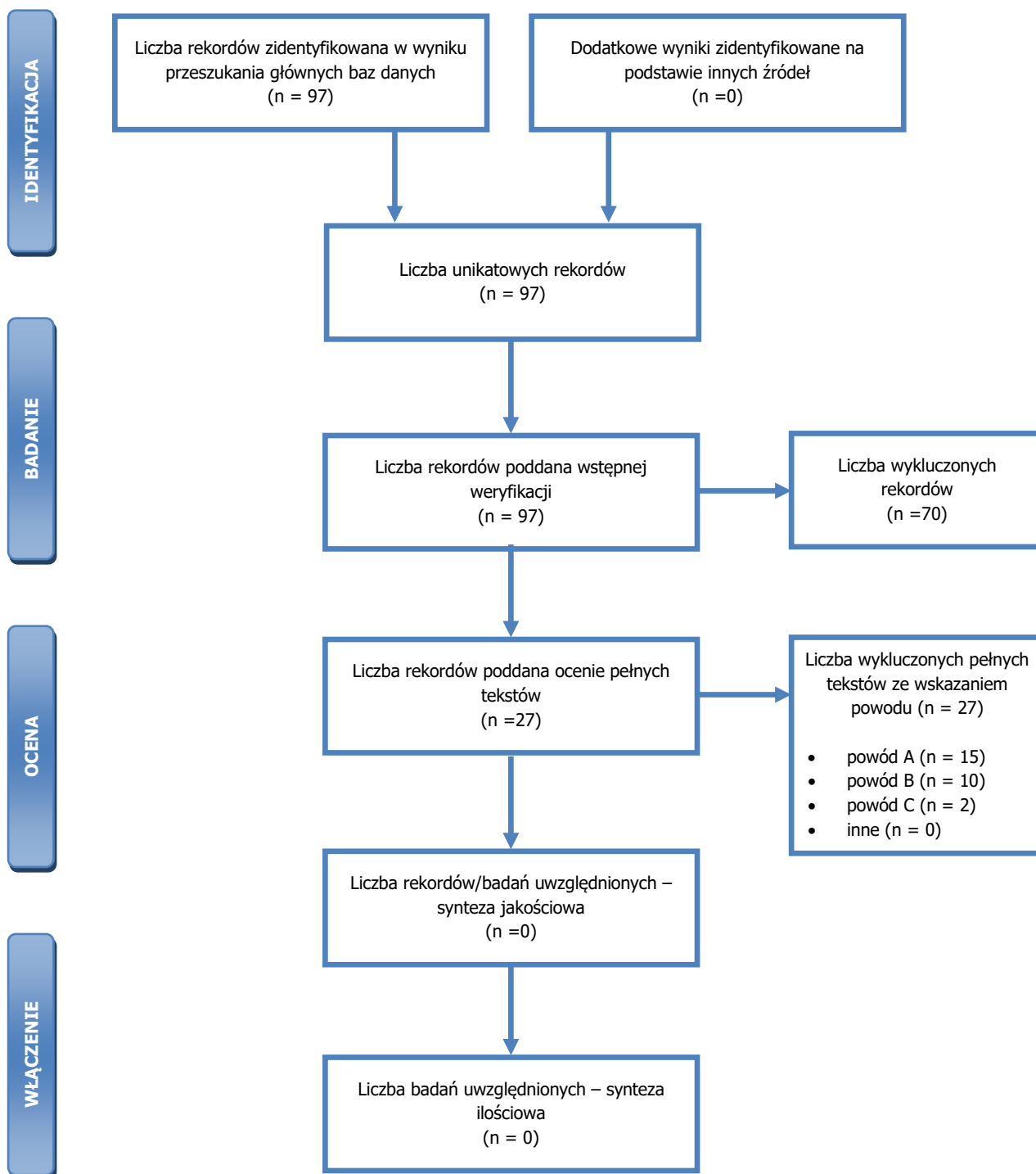


Tabela 20. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 30.03.2022).

	Kwerendy	Wynik
		MEDLINE (PubMed)
#1	(HAQ OR "Health assessment questionnaire")	8651
#2	(DAS28 OR "DAS 28" OR DAS-28 OR "Disease Activity Score 28")	5437
#3	#1 OR #2	12 741
#4	(QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D)	88 788
#5	#3 AND #4	447
#6	#5 AND 2020:2023[dp]	97
<p><b>Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie:</b></p> <p>a) przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> [44], NIHR Health Technology Assessment programme (<a href="https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/">https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/</a>), ISPOR Scientific Presentation Database (<a href="https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search">https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search</a>) oraz Cochrane Library;</p> <p>b) w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*;</p> <p>c) przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2021, 1979 – 1990 i prePBL)</p>		0
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		97
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		97
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		27
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:	27
	wtórne opracowanie (np. analizy ekonomiczne) nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):	15 <b>DOI:</b> 10.1016/j.vhri.2021.06.012, 10.1155/2021/4450162, 10.21037/atm-21-3132, 10.1136/rmdopen-2021-001707, 10.1007/s40744-021-00308-w, 10.1007/s12325-021-01733-7, 10.1007/s40744-021-00300-4, 10.1007/s40744-021-00278-z, 10.1111/1756-185X, 10.18553/jmcp.2021.27.1.073, 10.1080/03007995.2020, 10.1080/14737167.2021.1834384, 10.1007/s10067-020-05087-3, 10.1097/MD.0000000000016635, 10.1007/s40258-019-00523-1

Kwerendy		Wynik
		MEDLINE (PubMed)
	<b>z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):</b>	10 <b>DOI:</b> 10.1007/s00296-021-05073-1, 10.1016/j.reumae.2020.07.010, 10.1093/mr/roab090, 10.1136/rmdopen-2021-001766, 10.1007/s40744-021-00379-9, 10.1016/j.vhri.2021.06.003, 10.1186/s12891-021-04110-1, 10.1007/s10067-021-05674-y, 10.1186/s41927-020-00161-4 <b>PMID:</b>
	<b>z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):</b>	2 <b>DOI:</b> 10.1136/bmjopen-2019-032552 <b>PMID:</b> 34936548
	<b>inne:</b>	0
<b>Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:</b>		<u>0</u>

\* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; \*\* tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów (podano najważniejszy).



**Rysunek 24. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).**

W ramach przeprowadzonej aktualizacji przeglądu systematycznego [58] nie zidentyfikowano nowych zestawów wag użyteczności istotnie wpływających na wyniki analizy ekonomicznej. Odnalezione

zestawy wag użyteczności dotyczyły uprzednio zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/lub uprzednio zidentyfikowanych algorytmów konwersji skal oceny jakości życia i aktywności choroby.

## 12.2. 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](http://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](http://link.springer.com/journal/41669)), *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* ([www.pharmacoeconomics.ru](http://www.pharmacoeconomics.ru)), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* ([www.jhpor.com](http://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. wrzodzące 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](http://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 21. 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 pharmacoeconomic*[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.

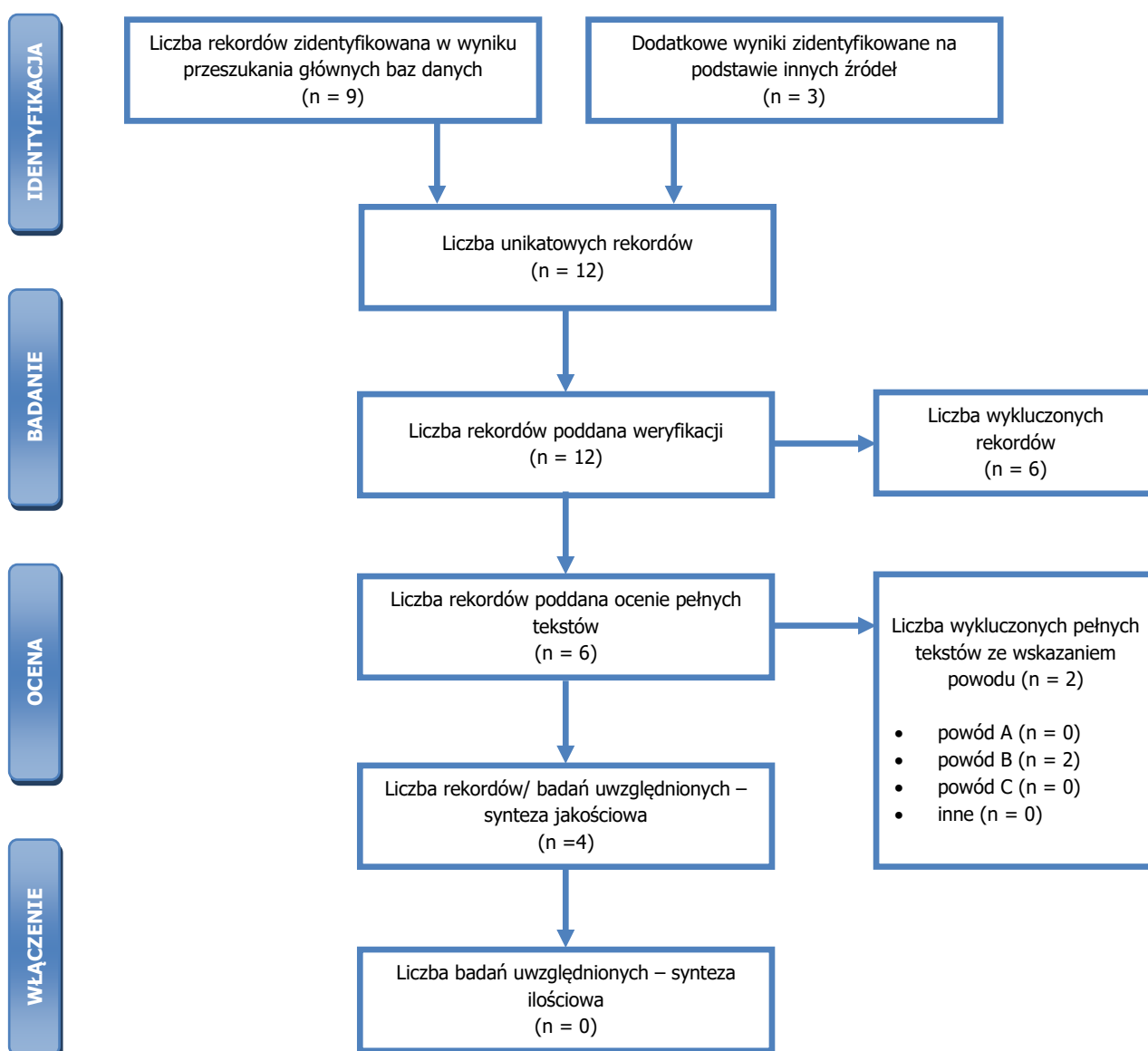
**Tabela 22. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 30.03.2022).**

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów	
		CRD	MEDLINE (PubMed)
#1	<b>Interwencja</b> <i>filgotinib OR Jyseleca OR glpg0634</i>	0	203
#2	<b>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</b> 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 pharmacoeconomic*[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	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	984 779

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*:		3 [88], [90], [91]	
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		12	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		12	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		6	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:	2	
	• 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):	2 DOI: 10.1007/s40744-021-00322-y, 10.1111/apt.14669	
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):	0 DOI:	
	• inne:	0	
Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		4 [88], [89], [90], [91]	

\* 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 25.** 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 zidentyfikowano 4 badania ekonomiczne dotyczące filgotynibu w leczeniu RZS [88]-[91].

### 12.3. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

**Tabela 23. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.**

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań</b>				
<b>§ 2.</b>	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	Listopad 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 listopada 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 marzec 2022
<b>§ 5. ust 1.</b>	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
<b>pkt 1</b>	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>pkt 2</b>	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>pkt 3</b>	• 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.	-
<b>§ 5. ust 2.</b>	<b>Czy analiza podstawowa zawiera:</b>			
<b>pkt 1 lit a</b>	• 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 17.- Tabela 18.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 1 lit b</b>	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania	TAK	tabela 17.- Tabela 18.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	wyników zdrowotnych każdej z technologii?			
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią?</li> </ul>	TAK	tabela 17.- Tabela 18.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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?</li> </ul>	TAK	tabela 17.- Tabela 18. Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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?</li> </ul>	TAK	tabela 17.- Tabela 18. Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>pkt 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 16.	-
<b>pkt 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 16.	-
<b>pkt 7</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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?</li> </ul>	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
<b>§ 5. ust 3.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>	TAK	tabela 17.- Tabela 18. Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
<b>§ 5. ust 4.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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?</li> </ul>	TAK	tabela 17.- Tabela 18. Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	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:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 6.</b>	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.	-
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2?			
<b>§ 5. ust 7.</b>	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.	-
<b>§ 5. ust 8.</b>	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.	-
<b>§ 5. ust 9.</b>	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.9.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.9.	-
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>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?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>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?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	<ul style="list-style-type: none"> <li>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?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	<b>Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:</b>			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	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.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	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:			
<b>§ 4 ust. 3 pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?</li> </ul>	TAK	Tabela 21., Tabela 22	-
<b>§ 4 ust. 3 pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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)?</li> </ul>	TAK	Tabela 20.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>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)??</li> </ul>	TAK	Rysunek 25.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>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)?</li> </ul>	TAK	Rysunek 24.	-
§ 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 <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?			
<b>§ 8.</b>	Czy analiza zawiera:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</li> </ul>	TAK	Rozdział 9.	
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.3.	-
<b>Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
<b>AWA</b>	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
<b>AWA</b>	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentek?	TAK	Rozdział 2.3.	-
<b>AWA</b>	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
<b>AWA</b>	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>AWA</b>	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>AWA</b>	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>AWA</b>	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>AWA</b>	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
<b>AWA</b>	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 12.1.	-



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>AWA</b>	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
<b>AWA</b>	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>AWA</b>	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono
<b>Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
<b>4. W.AOTM</b>	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.	-
<b>4. W.AOTM</b>	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
<b>4.1. W.AOTM</b>	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.	-
<b>4.1. W.AOTM</b>	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.	-
<b>4.1. W.AOTM</b>	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
<b>4.2. W.AOTM</b>	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.	-
<b>4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM</b>	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.	-
<b>4.4. W.AOTM</b>	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.	-
<b>4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM</b>	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 <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>4.4. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
<b>4.4.1. W.AOTM</b>	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
<b>4.4.4. W.AOTM</b>	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.	-
<b>4.4.4. W.AOTM</b>	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	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.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	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	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	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.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	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.	-
<b>4.6. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności	TAK	Rozdział 2.4.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?			
<b>4.6. W.AOTM</b>	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.	-
<b>4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM</b>	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.	-
<b>4.12. W.AOTM</b>	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.	-
<b>4.7. W.AOTM</b>	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.	-
<b>4.7.2. W.AOTM</b>	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
<b>4.7.2. W.AOTM</b>	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.	-
<b>4.8. W.AOTM</b>	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia	TAK	Rozdział 12.3.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	danych dołączono do raportu jako załączniki?			
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
<b>4.11. W.AOTM</b>	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	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.	-
<b>4.11.2. W.AOTM</b>	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.	-
<b>4.11.2. W.AOTM</b>	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	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.	-
<b>4.12. W.AOTM</b>	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
<b>4.12.1. W.AOTM</b>	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.	-
<b>4.13. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

<sup>a</sup> 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 Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku;

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