



IGNORANTIA NOCET

Omvoh[®] (mirikizumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.2

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

Przygotowano dla:
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 04.07.2024 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

Analiza została zaktualizowana 4 lipca 2024 roku w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.19.2023.8.KO. Pierwotnie analiza została zakończona 31 października 2023 roku.

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

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Eli Lilly Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

| | |
|---------------------------------------------------------------|-----------|
| Indeks skrótów | 6 |
| Streszczenie | 9 |
| 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej..... | 16 |
| 2. Strategia analityczna..... | 18 |
| 3. Perspektywa | 19 |
| 4. Technika analityczna..... | 20 |
| 5. Modelowanie..... | 22 |
| 5.1. Struktura modelu..... | 22 |
| 5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu | 27 |
| 5.3. Oszacowania wskaźników śmiertelności | 33 |
| 5.4. Jakość życia w modelu..... | 33 |
| 5.5. Horyzont czasowy w modelu | 36 |
| 5.6. Dyskontowanie..... | 37 |
| 6. Analiza kosztów..... | 38 |
| 6.1. Koszty leków | 39 |
| 6.1.1. Mirikizumab..... | 39 |
| 6.1.2. Komparatory | 40 |
| 6.1.3. Leczenie konwencjonalne | 45 |
| 6.1.4. Zestawienie kosztów leków | 47 |
| 6.2. Koszty podania leków..... | 48 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 6.3. Koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego | 50 |
| 6.4. Koszty stanów zdrowia oraz operacji..... | 51 |
| 6.5. Koszt leczenia działań niepożądanych | 52 |
| 6.6. Całkowity koszt różniący | 53 |
| 7. Założenia i dane wejściowe | 55 |
| 8. Wyniki analizy | 72 |
| 8.1. Analiza kosztów-użyteczności | 72 |
| 8.2. Analiza CUR | 81 |
| 9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy | 84 |
| 10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości | 85 |
| 10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej..... | 90 |
| 10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej) | 99 |
| 11. Walidacja modelu | 100 |
| 11.1. Walidacja wewnętrzna..... | 100 |
| 11.2. Walidacja konwergencji..... | 103 |
| 11.3. Walidacja zewnętrzna | 104 |
| 12. Ograniczenia i założenia | 106 |
| 13. Podsumowanie i wnioski końcowe | 108 |
| 14. Dyskusja | 110 |
| 15. Załączniki | 111 |
| 15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych | 111 |
| 15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych | 111 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 15.1.2. Strategia wyszukiwania | 111 |
| 15.1.3. Selekcja badań..... | 112 |
| 15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy | 114 |
| 15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych | 114 |
| 15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą | 124 |
| 15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych..... | 124 |
| 15.2.2. Strategia wyszukiwania | 124 |
| 15.2.3. Selekcja badań..... | 126 |
| 15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy | 128 |
| 15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych..... | 128 |
| 15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> | 129 |
| 15.4. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy | 132 |
| 15.5. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie graficznej | 195 |
| 16. Spis tabel | 211 |
| 17. Spis rysunków | 218 |
| 18. Bibliografia..... | 222 |

Indeks skrótów

| Skrót | Rozwinięcie |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| anty-TNF | ang. <i>tumor necrosis factor inhibitor</i> – inhibitor czynnika martwicy nowotworów |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce |
| AW | jednokierunkowa analiza wrażliwości |
| AWW | analiza wrażliwości wielokierunkowa |
| AZA | azatiopryna |
| BSC | ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające |
| CADTH | ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> - Kanadyjska Agencja Oceny Leków i Technologii w Ochronie Zdrowia |
| CCA | ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji |
| CEA | ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CUA | ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności |
| CUR | ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności |
| DCE | ang. <i>discrete choice experiment</i> - eksperyment wyboru dyskretnego |
| DGL | Departament Gospodarki Lekami |
| EMA | ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA |
| EQ-5D | ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach |
| EQ-VAS | ang. <i>Euro-QoL-5D – Visual Analogue Scale</i> – część kwestionariusza EQ-5D, służąca do oceny ogólnej jakości życia przez samego chorego, wykorzystująca wizualną skalę analogową |
| FIL | filgotynib |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HYD | hydrokortyzon |
| i.v. | ang. <i>intravenous</i> – dożylnie |
| ICUR | ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> - inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności |
| INF | infliksymab |
| JGP | Jednorodne Grupy Pacjentów |
| LYG | ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia |
| MACE | ang. <i>major adverse cardiovascular events</i> – ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe |
| m.c. | masa ciała |
| MER | merkaptopuryna |
| MES | mesalazyna |
| MET | metryloprednizolon |
| MIRI | mirikizumab |

| Skrót | Rozwinięcie |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MZ | Minister Zdrowia |
| n/d | nie dotyczy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii |
| | |
| OZA | ozanimod |
| PDL | prednizolon |
| PICOS | ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka |
| PKB | produkt krajowy brutto |
| PL | program lekowy |
| PLC | placebo |
| PLN | polski złoty |
| | |
| PRE | prednizon |
| PRISMA | ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz |
| QALY | ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość |
| QoL | ang. <i>quality of life</i> – jakość życia |
| RBS | ang. <i>rectal bleeding score</i> – podskala oceny krwawienia z odbytnicy skali Mayo |
| | |
| RSS | ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka |
| s.c. | ang. <i>subcutaneous</i> – podskónie |
| SIBDQ | ang. <i>Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i> – kwestionariusz dotyczący choroby zapalnej jelit |
| SUL | sulfasalazyna |
| TNF-alfa | ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa |
| TOF | tofacytynib |
| TRI | triamcynolon |
| UPA | upadacytynib |
| UST | ustekinumab |
| VTE | ang. <i>venous thromboembolism</i> – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa |
| WED | wedolizumab |
| WHO | ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia |

| Skrót | Rozwinięcie |
|--------------|---------------------------------------|
| WZJG | wrzodziejące zapalenie jelita grubego |

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku OmvoH[®] (mirikizumab, MIRI) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego w ramach programu lekowego.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub terapię biologiczną, utrata odpowiedzi na takie leczenie lub jego nietolerancja. Rozpatrywana populacja docelowa dla leku OmvoH[®] jest ograniczona względem wskazania z Charakterystyki Produktu Leczniczego zawężającymi zapisami wnioskowanego programu lekowego. Mając na uwadze różny status chorych względem wcześniej stosowanych terapii, w analizie uwzględniono następujące podgrupy chorych:

- ⊗ bez uprzedniego leczenia biologicznego/TOF;
- ⊗ po leczeniu biologicznym/TOF.

METODYKA

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

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie mirikizumab porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj.

- ⊗ **wedolizumabem** (wyniki przedstawiono w podziale na dożylną (i.v.) i podskórną (s.c.) postać wedolizumabu stosowaną w fazie leczenia podtrzymującego);
- ⊗ **ustekinumabem**;
- ⊗ tofacytynibem;
- ⊗ filgotynibem;
- ⊗ ozanimodem;
- ⊗ upadacytynibem;

- ⊗ infliksymabem.

Podsumowując aktualną praktykę kliniczną oraz obecnie finansowane leki we wnioskowanym wskazaniu uznano, iż głównymi komparatorami dla mirikizumabu (stosowanego zgodnie z zapisami *ChPL OmvoH*® dożylnie w ramach indukcji remisji oraz podskórnie w ramach leczenia podtrzymującego) są wedolizumab i ustekinumab. Jedynie wedolizumab i ustekinumab występują bowiem w postaci podania dożylnego i podskórnego. Warto przy tym zaznaczyć, że dostępność leków o różnych drogach podania pozwala na optymalizację terapii zgodnie z preferencjami chorego, a ze względu na przewlekły i złożony charakter choroby konieczność indywidualizacji leczenia jest coraz częściej wymieniana w wytycznych klinicznych leczenia WZJG. W związku z powyższym analizowana interwencja w pierwszej kolejności powinna być porównywana z komparatorami charakteryzującymi się tą samą drogą podania.

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

W modelu uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących):

- ⊗ koszty leków;
- ⊗ koszty podania leków;
- ⊗ koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego;
- ⊗ koszty zależne od stanu zdrowia;
- ⊗ koszty operacji;
- ⊗ koszty leczenia działań niepożądanych.

Ponadto w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariacie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

█ w podziale na pacjentów bez uprzedniego leczenia biologicznego/TOF oraz po leczeniu biologicznym/TOF, wyniki przedstawiono oddzielnie dla tych dwóch grup chorych. █

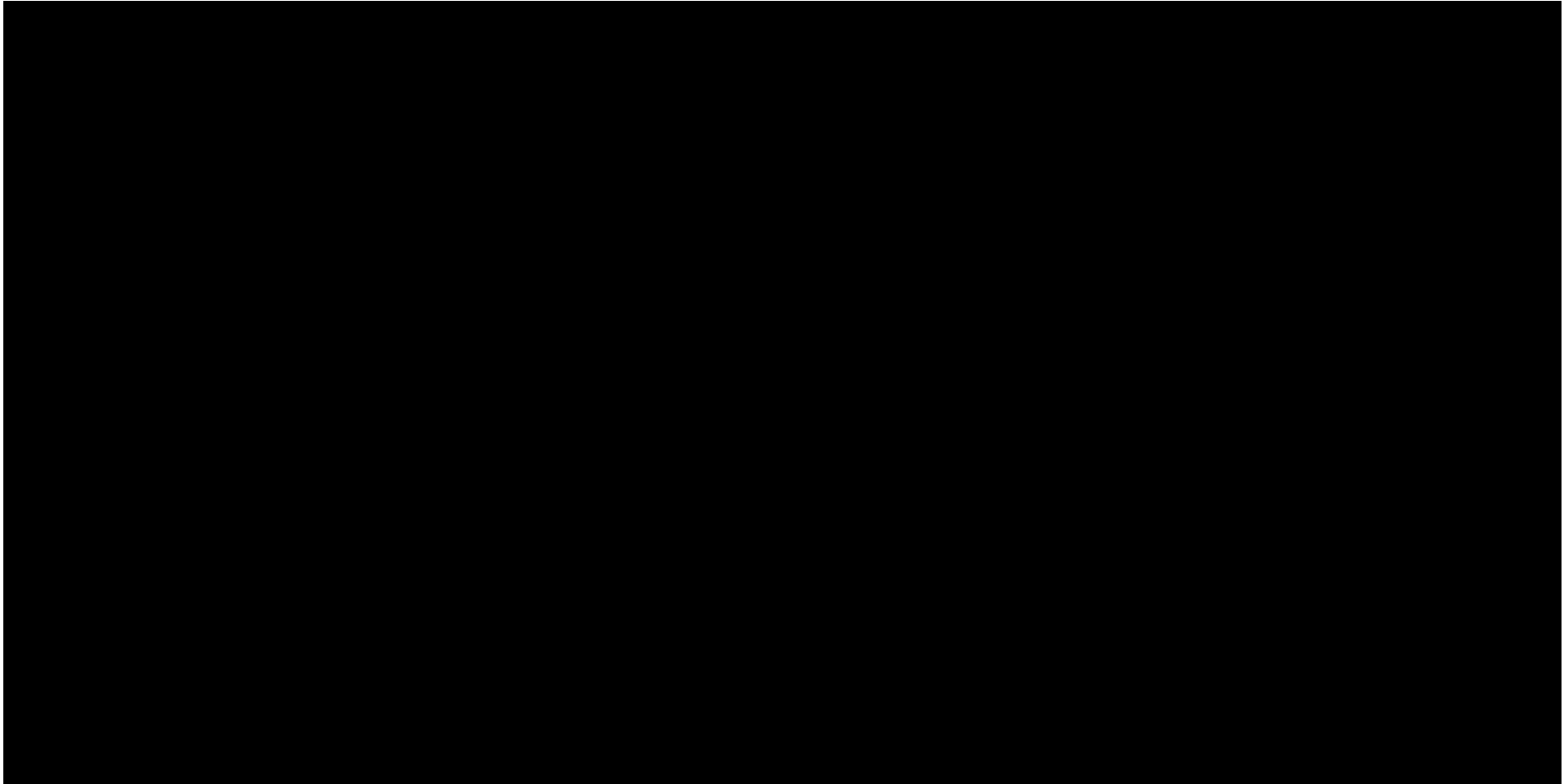
█, w przypadku porównania z infliksymabem wykonano oszacowania jedynie w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego/TOF.

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

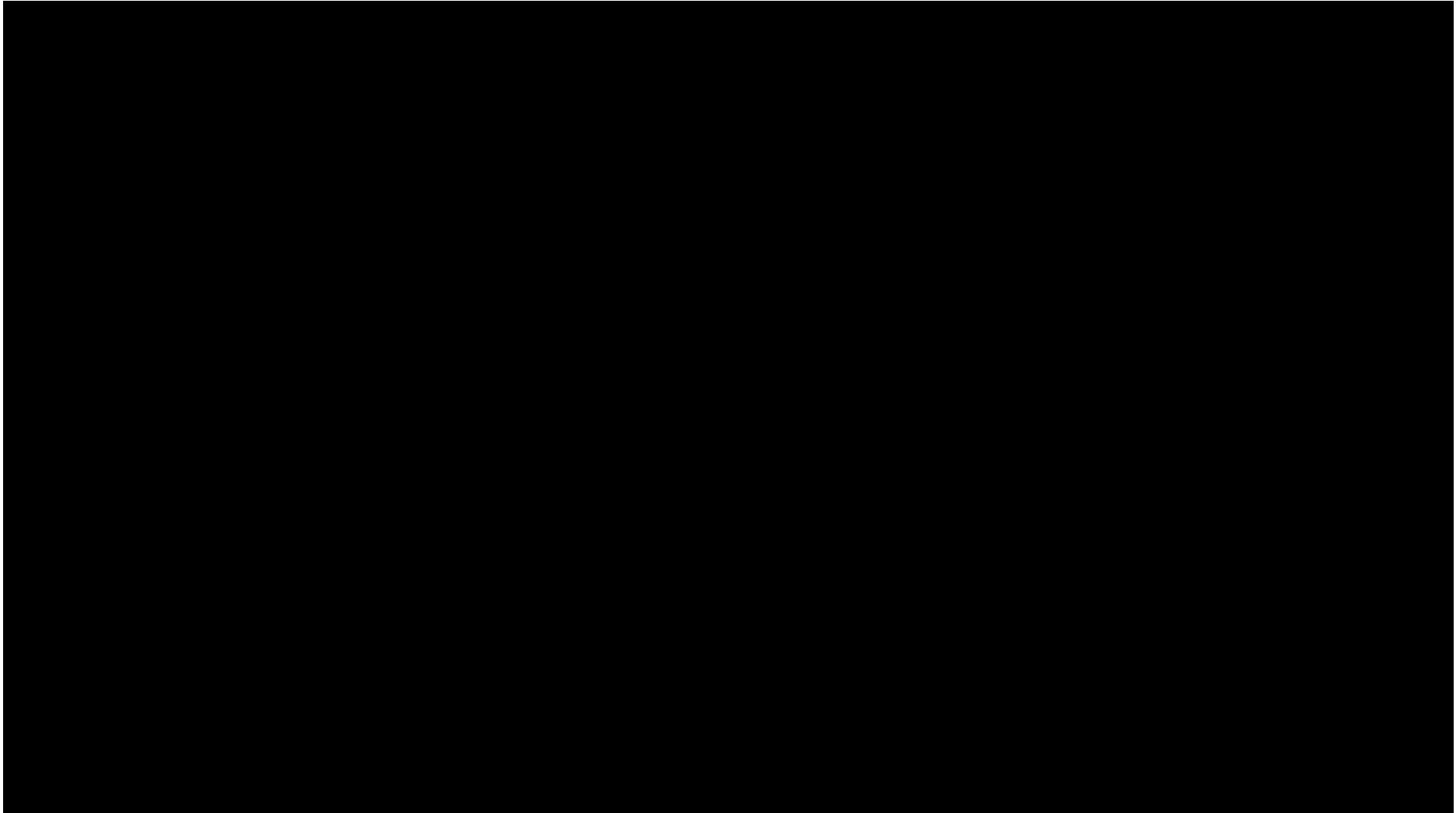
W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Wyniki w populacji chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego/TOF



Wyniki w populacji po leczeniu biologicznym/TOF



PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W analizie wykazano, że przy uwzględnieniu proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka wnioskowana technologia jest [REDAKTOWANE]

Zastosowanie mirikizumabu we wnioskowanej populacji związane jest z istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują [REDAKTOWANE]. Należy przy tym zwrócić uwagę na fakt, że w obecnej sytuacji chorzy, którzy doświadczyli niepowodzenia leczenia w obecnie obowiązującym *Programie lekowym B.55* z wykorzystaniem dostępnych technologii, pozbawieni są możliwości kontynuowania skutecznej terapii. Mirikizumab jako nowa opcja terapeutyczna w leczeniu WZJG o korzystnych wynikach skuteczności i odznaczająca się dobrym profilem bezpieczeństwa może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą dla tych chorych.

Należy podkreślić, że opisane w *Analizie klinicznej* badania przeprowadzone we wnioskowanej populacji wskazują jednoznacznie na skuteczność MIRI w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. W przypadku części porównań [REDAKTOWANE]. Skuteczność MIRI została także potwierdzona w ramach badań randomizowanych, w których wykazano istotną statystycznie przewagę mirikizumabu względem ramienia placebo w zakresie wszystkich analizowanych parametrów skuteczności leczenia, a także utrzymania skuteczności terapii. Uzyskane wyniki wskazują, że stosowanie mirikizumabu może przyczynić się do poprawy obecnych strategii leczenia WZJG.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia oraz istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej finansowanie mirikizumabu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

Finansowanie mirikizumabu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych na WZJG oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce mirikizumabu (OmvoH®, MIRI) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ICD-10 K51) w ramach programu lekowego.

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

| | |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| POPULACJA | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dorośli chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub terapię biologiczną, utrata odpowiedzi na takie leczenie lub jego nietolerancja; rozpatrywana populacja docelowa dla leku OmvoH® jest ograniczona względem wskazania z Charakterystyki Produktu Leczniczego zawężającymi zapisami wnioskowanego programu lekowego. |
| INTERWENCJA | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ mirikizumab (MIRI). |
| KOMPARATORY | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wedolizumab (WED); ⊗ ustekinumab (UST); ⊗ tofacytynib (TOF); ⊗ filgotynib (FIL); ⊗ ozanimod (OZA); ⊗ upadacytynib (UPA); ⊗ infliksymab (INF). |
| WYNIKI | <ul style="list-style-type: none"> ⊗ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN); ⊗ efekty zdrowotne mierzone za pomocą: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ lata życia skorygowane o jakość. |



Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wyniki skuteczności MIRI oraz komparatorów stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

[redacted] danych z literatury oraz badaniach odnalezionych w wyniku przeglądu do jakości życia.

[redacted] w podziale na pacjentów bez uprzedniego leczenia biologicznego/TOF (zwanym dalej w formie skróconego zapisu: „bez uprzedniego leczenia biologicznego”) oraz po leczeniu biologicznym/TOF (zwanym dalej w formie skróconego zapisu: „po leczeniu biologicznym”), wyniki modelowano i przedstawiono w podziale na te dwie podgrupy chorych.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Wyniki zostały zaprezentowane zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej.

4. Technika analityczna

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* analiza ekonomiczna powinna standardowo składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Biorąc pod uwagę fakt, że przeżycie chorych (stosujących wnioskowaną interwencję oraz leczenie z wykorzystaniem komparatorów) nie było punktem końcowym analizowanym w ramach badań uwzględnionych w *Analizie klinicznej*, w niniejszym raporcie odstąpiono od wykonania analizy kosztów-efektywności (CEA) z uwzględnieniem lat życia (LYG) jako wyniku zdrowotnego. Biorąc pod uwagę powyższe, [REDACTED]

[REDACTED] oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

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

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

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem / komparatorami refundowanymi w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz komparatorów, a także skalkulowano urzędową cenę zbytu technologii wnioskowanej w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 63 460 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **190 380 PLN**.

5. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania mirikizumabu względem komparatorów uwzględnionych w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostarczony przez Wnioskodawcę [REDAKTOWANE]

5.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. W związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii wynikający ze zróżnicowanych prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] –
rozdział 5.5.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

W modelu uwzględniono szereg założeń porządkujących, które wymieniono poniżej:

- 1) W ramach analizy wykonano osobne modelowanie dla następujących populacji chorych:
 - ⊗ bez uprzedniego leczenia biologicznego;
 - ⊗ po leczeniu biologicznym.
- 2) W przypadku populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego porównano MIRI z następującymi komparatorami:

- ⊗ WED (w podziale na dożylną (i.v.) i podskórną (s.c.) postać wedolizumabu stosowaną w fazie leczenia podtrzymującego);
- ⊗ UST;
- ⊗ TOF;
- ⊗ FIL;
- ⊗ OZA;
- ⊗ UPA;
- ⊗ INF.

3) W przypadku populacji po leczeniu biologicznym porównano MIRI z następującymi komparatorami:

- ⊗ WED (w podziale na dożylną (i.v.) i podskórną (s.c.) postać wedolizumabu stosowaną w fazie leczenia podtrzymującego);
- ⊗ UST;
- ⊗ TOF;
- ⊗ FIL;
- ⊗ OZA;
- ⊗ UPA.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

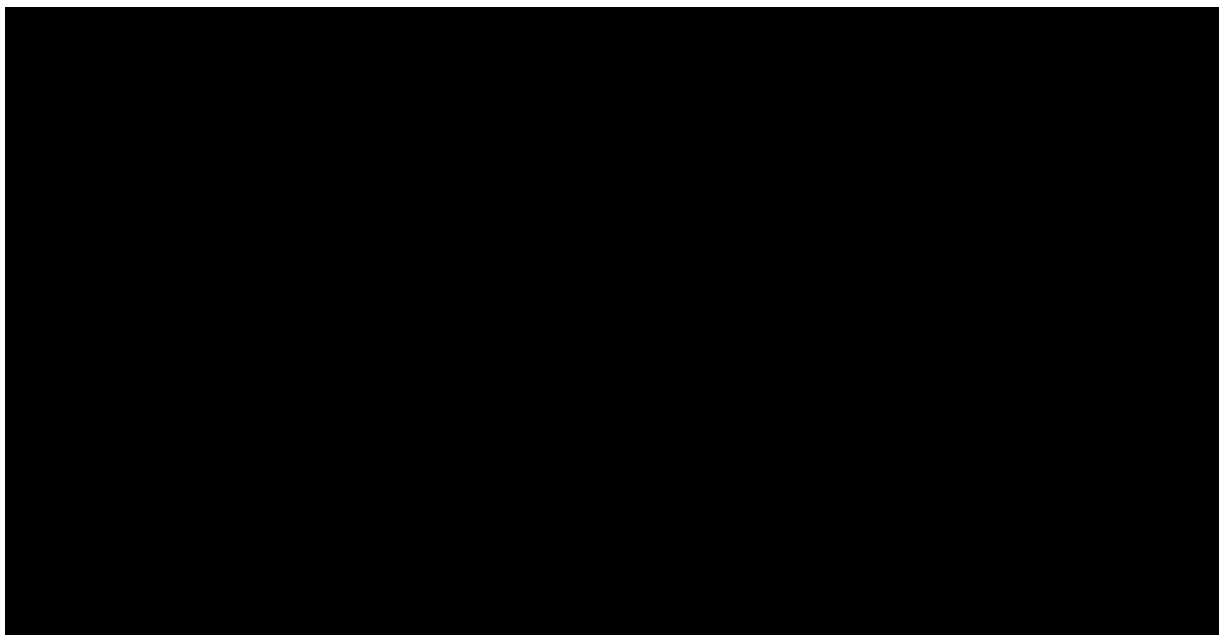
[Redacted text block]

[Redacted text block]

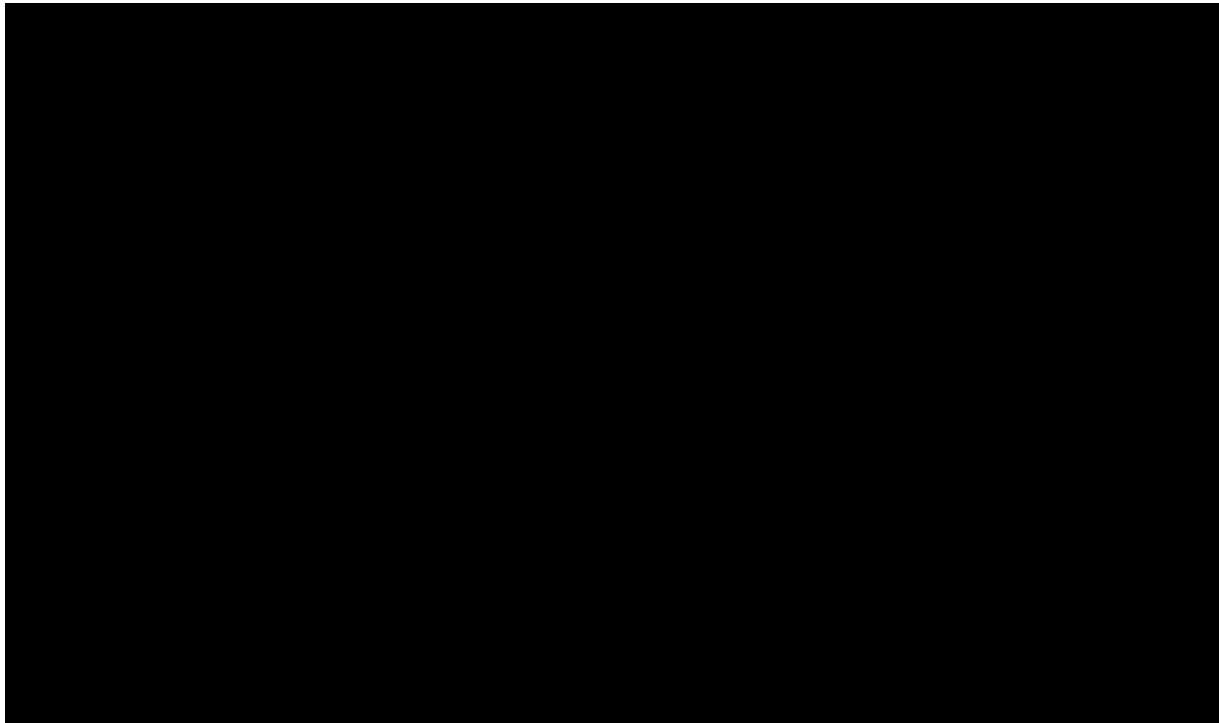
[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rysunek 1.



Rysunek 2.



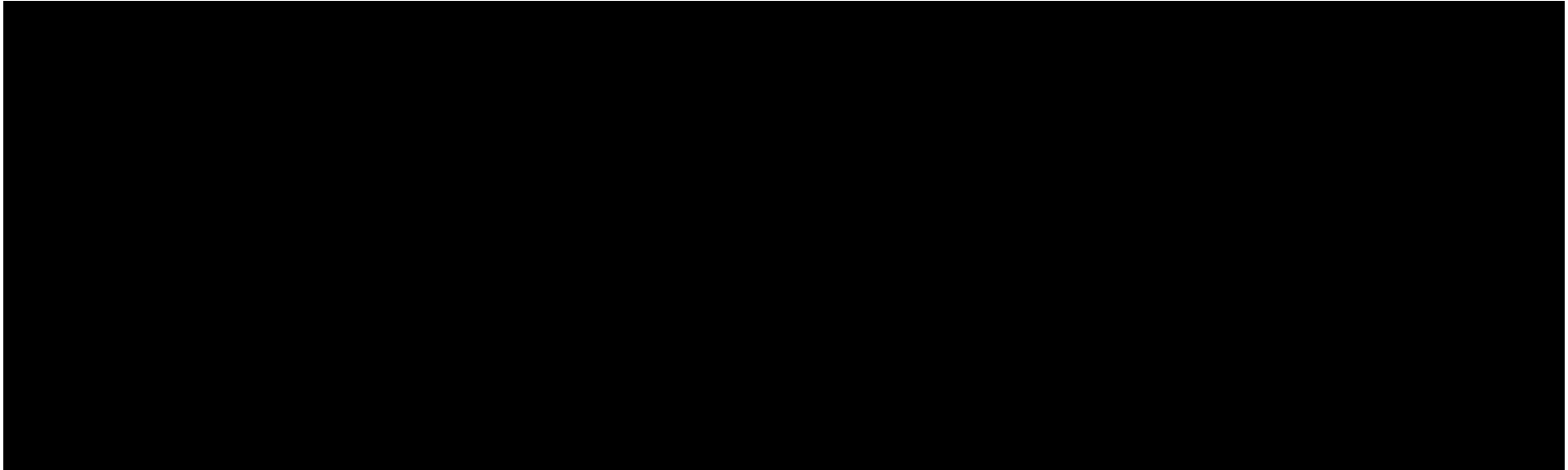
W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 5.4.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

[Redacted content]

Tabela 1.
Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie oraz remisji w fazie leczenia indukcyjnego uwzględnione w modelu



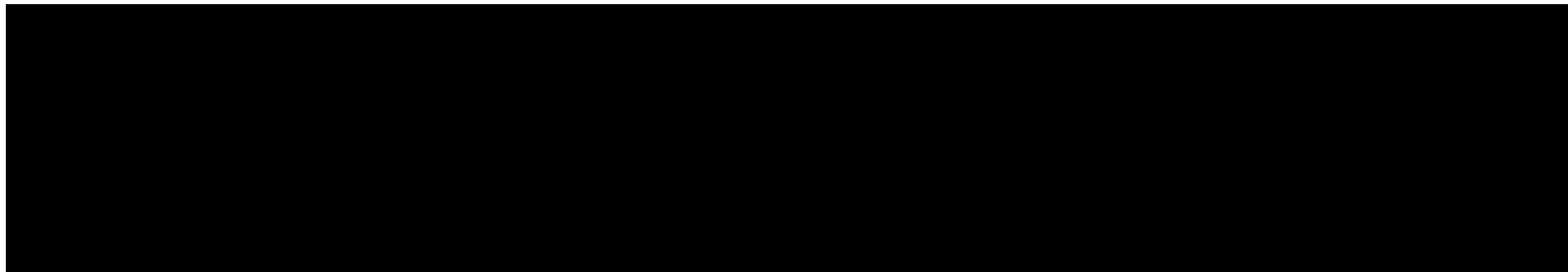
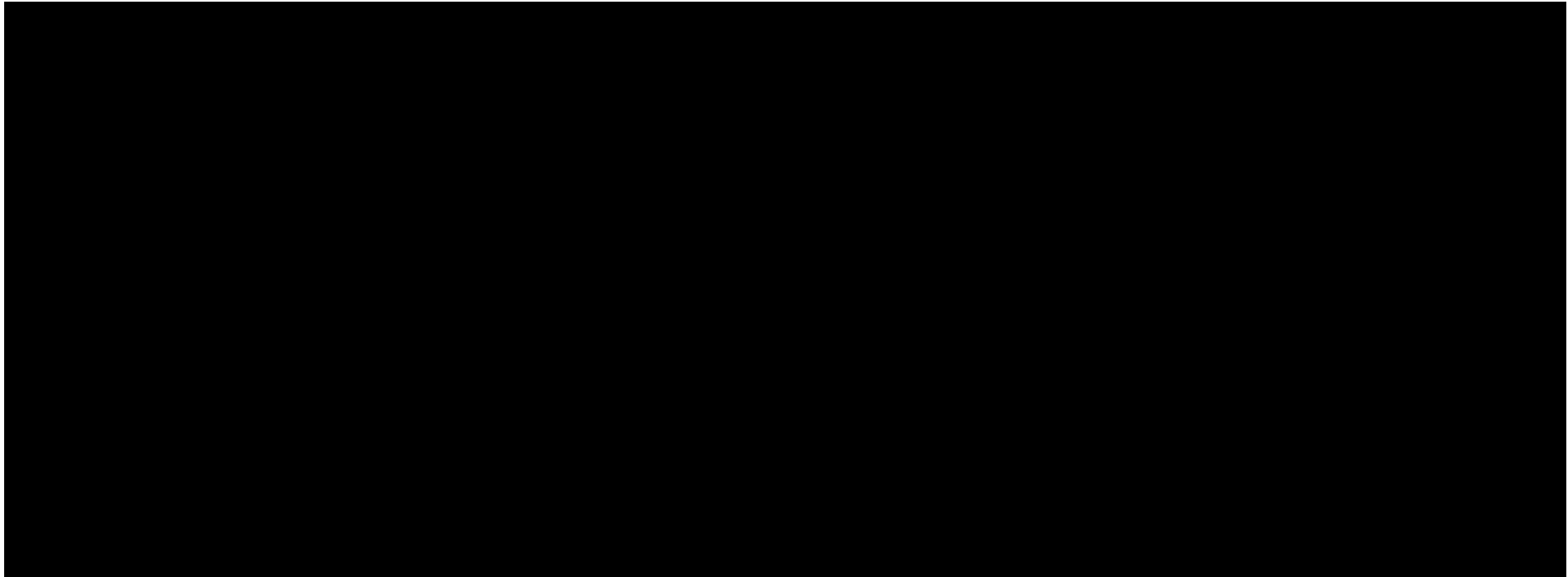
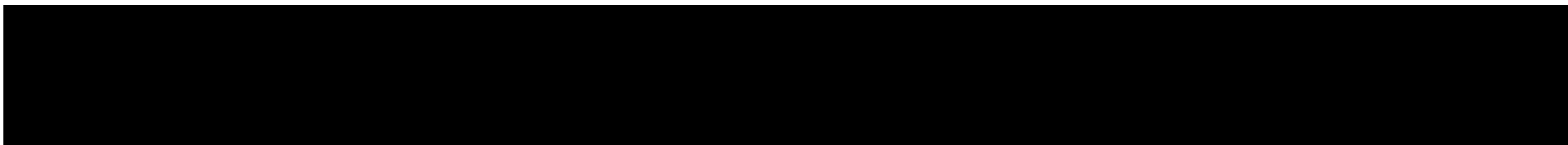


Tabela 2.
Prawdopodobieństwa utraty odpowiedzi na leczenie w fazie leczenia podtrzymującego uwzględnione w modelu⁷





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 3.
Prawdopodobieństwa działań niepożądanych [Redacted]

[Redacted table content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 4.

[Redacted table content]

[Redacted text block]

Tabela 5.

5.3. Oszacowania wskaźników śmiertelności

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

5.4. Jakość życia w modelu

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu wskazano w rozdziale 5.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisals*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym w analizie w pierwszej kolejności brano pod uwagę badania, w których jakość życia chorych mierzono z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D lub innego kwestionariusza, którego wyniki można stosunkowo łatwo i wiarygodnie zmapować na skalę EQ-5D.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych zidentyfikowano 28 publikacji raportujących dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym. Publikacje te opisano w rozdziale 15.1.5. Struktura modelu wymagała przypisania użyteczności poszczególnym stanom wymienionym w rozdziale 5.1.

W wariancie podstawowym analizy przyjęto zestaw użyteczności dla poszczególnych stanów modelu oszacowanych na podstawie wyników z publikacji *Woehl 2008* i *Arseneau 2006*, do których odwoływał się NICE w swojej ocenie modelu farmakoekonomicznego [*NICE Ustekinumab*].

Na podstawie danych z publikacji *Woehl 2008* przyjęto użyteczności dla stanów

[REDACTED]

Na podstawie danych z publikacji *Arseneau 2006* przyjęto użyteczności dla

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie publikacji *Stevenson 2016* przyjęto obniżkę użyteczności chorych z ciężkim zakażeniem, której wartość w analizie podstawowej wynosi -0,156. Jako wartości alternatywne testowane w analizie wrażliwości przyjęto wartości odpowiednio o 20% niższe oraz wyższe niż w analizie podstawowej.

W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową wartość użyteczności.

Należy podkreślić, że w analizie scenariuszy testowano alternatywne zestawy użyteczności we wszystkich stanach modelu. Przeprowadzono selekcję badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (rozdział 15.1.5.) i z uwagi na brak danych dla wszystkich stanów z pojedynczego źródła, wybrano te zestawy użyteczności, które zostały wykorzystane jako alternatywne warianty w opracowaniu *NICE Filgotynib*. Na tej podstawie w testowaniu uwzględniono dane oparte na wynikach z publikacji *Swinburn 2012* oraz *Vaizey 2014*. W wymienionych wariantach alternatywnych założono zasadę, że [REDACTED] wartości użyteczności przyjmowano bezpośrednio z publikacji *Swinburn 2012* lub *Vaizey 2014*. [REDACTED] uwzględniano użyteczności z opracowania *NICE Filgotynib*, w ramach którego zastosowano korektę użyteczności z publikacji *Arseneau 2006* względem danych z publikacji *Swinburn 2012* lub *Vaizey 2014* celem niedopuszczenia do sytuacji, w której np. [REDACTED] Zestawy użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej i testowane w analizie scenariuszy w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów w modelu

| Stan modelu | Analiza podstawowa: Woehl 2008 i Arseneau 2006 | Analiza scenariuszy: Swinburn 2012 | Analiza scenariuszy: Vaizey 2014 |
|-------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| [REDACTED] | | | |

| Stan modelu | Analiza podstawowa: Woehl 2008 i Arseneau 2006 | Analiza scenariuszy: Swinburn 2012 | Analiza scenariuszy: Vaizey 2014 |
|-------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| | | | |

5.5. Horyzont czasowy w modelu

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

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni. Biorąc pod uwagę strukturę modelu dostarczonego przez Wnioskodawcę, w analizie podstawowej przyjęto, że [REDACTED]

[REDACTED]

odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych. W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do

czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [Orlewska 1999].

Konkludując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywoćnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywoćnim, aby należycie uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należycie interpretowane.

5.6. Dyskontowanie

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

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

6. Analiza kosztów

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

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

W analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszty leków;
- ⊗ koszty podania leków;
- ⊗ koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego;
- ⊗ koszty zależne od stanu zdrowia;
- ⊗ koszty operacji;
- ⊗ koszty leczenia działań niepożądanych.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

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

Tabela 7.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

| Kategoria kosztowa | Uzasadnienie kwalifikacji |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Koszt kwalifikacji do programu lekowego | Chorzy będą kwalifikowani do programu lekowego w takim samym stopniu zarówno w scenariuszu istniejącym i nowym (założono przy tym, że koszty kwalifikacji do obecnego <i>Programu lekowego B.55</i> jak i wnioskowanego programu lekowego są takie same) |

6.1. Koszty leków

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

6.1.1. Mirikizumab

Zgodnie z dawkowaniem określonym w *ChPL OmvoH®* dawka indukcyjna mirikizumabu wynosi 300 mg w infuzji dożylniej trwającej co najmniej 30 minut w tygodniach 0., 4. i 8. Dawka podtrzymująca wynosi 200 mg (tj. dwie ampułko-strzykawki lub dwa wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione) we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie po zakończeniu dawkowania indukcyjnego. U pacjentów, którzy nie osiągną dostatecznej korzyści terapeutycznej do 12. tygodnia leczenia indukcyjnego, można kontynuować podawanie mirikizumabu w dawce 300 mg w infuzji dożylniej w tygodniach 12., 16. i 20. (przedłużone leczenie indukcyjne). Jeśli dodatkowe leczenie dożylnie przyniesie korzyści terapeutyczne, pacjenci mogą rozpocząć podskórne leczenie podtrzymujące mirikizumabem (200 mg) co 4 tygodnie, od tygodnia 24. Mirikizumab należy odstawić u pacjentów, u których nie odnotowano korzyści terapeutycznych z przedłużonego leczenia indukcyjnego do tygodnia 24.

Obecnie mirikizumab nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek OmvoH® po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w ramach programu lekowego i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*. Przyjęto, że opakowanie leku *OmvoH® 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji* (opakowanie zawierające 1 fiolkę) będzie wyznaczało podstawę limitu w grupie (z uwagi na brak opublikowanej wartości DDD dla MIRI wybór opakowania będącego podstawą limitu oparto na dobowym koszcie terapii, a stosowne obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu).

Cenę zbytu netto leku OmvoH® otrzymano od Wnioskodawcy, wynosi ona [REDAKTOWANE] za opakowanie zawierające dwa wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione po 100 mg MIRI w postaci roztworu do wstrzykiwań (podanie podskórne) oraz [REDAKTOWANE] za opakowanie z jedną fiolką o zawartości 300 mg MIRI w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (podanie dożylnie) [dane dostarczone przez Wnioskodawcę]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz wysokość

limitu finansowania. W obliczeniach analizy uwzględniono ponadto założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS),

[redacted]

[redacted] [dane dostarczone przez Wnioskodawcę]. Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

Tabela 8.
Koszt za opakowanie leku Omvo[®] przyjęty w analizie (PLN)

[redacted table content]

Zgodnie z *ChPL Omvo[®]* pacjenci, u których stwierdzono utratę odpowiedzi terapeutycznej w fazie leczenia podtrzymującego mogą otrzymywać mirikizumab 300 mg w infuzji dożylniej co 4 tygodnie, co daje łącznie 3 dawki (ponowna indukcja). Jeśli ta dodatkowa terapia dożylna przyniesie korzyści kliniczne, pacjenci mogą wznowić podskórne podawanie mirikizumabu co 4 tygodnie. Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa wielokrotnego stosowania ponownej indukcji. W analizie podstawowej przyjęto odsetek chorych wymagających przejścia do fazy ponownej indukcji na poziomie 5% (odsetek oszacowany na podstawie wyników badania AMAN [EMA 2023]).

6.1.2. Komparatory

Zgodnie z zapisami *Programu lekowego B.55* WED, UST, TOF, FIL, OZA, UPA i INF należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dawkowanie leków refundowanych aktualnie w *Programie lekowym B.55* podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Dawkowanie komparatorów uwzględnionych w analizie

| Substancja | Źródło danych | Dawkowanie | Droga podania | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------|---------|--------|---|--------------------|--------|---|---------|--------|---|-----------------------|
| WED | ChPL Entyvio | <p>Zalecany schemat dawkowania wedolizumabu podawanego dożylnie obejmuje dawkę 300 mg podawaną w infuzji dożylniej w tygodniu 0, tygodniu 2 i tygodniu 6, a następnie co 8 tygodni. W razie braku widocznej korzyści terapeutycznej u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w ciągu 10 tygodni należy przerwać leczenie. U pacjentów, u których doszło do zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, korzystne może być zwiększenie częstości dawkowania do 300 mg wedolizumabu podawanego dożylnie co 4 tygodnie.</p> <p>Zalecany schemat dawkowania wedolizumabu podawanego podskórnym jako leczenia podtrzymującego, po co najmniej 2 infuzjach dożylnych, to 108 mg podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie. Pierwszą dawkę podskórną należy podać zamiast następnej zaplanowanej dawki dożylniej, a następnie podawać co 2 tygodnie.</p> | dożylna/ podskórna | | | | | | | | | | | | |
| UST | ChPL Stelara | <p>Leczenie produktem leczniczym STELARA rozpoczyna się podaniem pojedynczej dożylniej dawki wyliczonej na podstawie masy ciała. Roztwór do infuzji należy przygotować wykorzystując odpowiednią liczbę fiolek produktu leczniczego STELARA 130 mg zgodnie z poniższą tabelą:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Masa ciała pacjenta w czasie podania</th> <th>Zalecana dawka^a</th> <th>Liczba fiolek produktu leczniczego STELARA 130 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 55 kg</td> <td>260 mg</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>> 55 kg do ≤ 85 kg</td> <td>390 mg</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>> 85 kg</td> <td>520 mg</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <p>Pierwszą dawkę podskórną produktu leczniczego STELARA 90 mg należy podać w ósmym tygodniu po dawce dożylniej. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tygodni.</p> <p>Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią po 8 tygodniach od pierwszej dawki podskórnej mogą otrzymać wtedy drugą dawkę podskórną. Pacjenci, którzy utracili odpowiedź przy dawkowaniu co 12 tygodni, mogą osiągnąć lepsze wyniki po zwiększeniu częstości dawkowania na dawkowanie co 8 tygodni.</p> <p>Na podstawie oceny klinicznej pacjenci mogą dalej otrzymywać dawki co 8 tygodni lub co 12 tygodni. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów niewykazujących korzyści terapeutycznych po 16 tygodniach od dożylniej dawki indukującej lub po 16 tygodniach od zmiany na dawkowanie podtrzymujące co 8 tygodni.</p> | Masa ciała pacjenta w czasie podania | Zalecana dawka ^a | Liczba fiolek produktu leczniczego STELARA 130 mg | ≤ 55 kg | 260 mg | 2 | > 55 kg do ≤ 85 kg | 390 mg | 3 | > 85 kg | 520 mg | 4 | dożylna/ podskórna |
| Masa ciała pacjenta w czasie podania | Zalecana dawka ^a | Liczba fiolek produktu leczniczego STELARA 130 mg | | | | | | | | | | | | | |
| ≤ 55 kg | 260 mg | 2 | | | | | | | | | | | | | |
| > 55 kg do ≤ 85 kg | 390 mg | 3 | | | | | | | | | | | | | |
| > 85 kg | 520 mg | 4 | | | | | | | | | | | | | |

| Substancja | Źródło danych | Dawkowanie | Droga podania |
|------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| TOF | ChPL Xeljanz | <p>Zalecana dawka to 10 mg podawane doustnie dwa razy na dobę przez 8 tygodni w leczeniu indukującym.</p> <p>U pacjentów, u których do 8. tygodnia nie uzyska się wystarczających korzyści terapeutycznych, leczenie indukujące dawką 10 mg dwa razy na dobę można przedłużyć o dodatkowe 8 tygodni (co daje łącznie 16 tygodni), a następnie dawkę należy zmniejszyć do 5 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym. Leczenie indukujące tofacytynibem należy przerwać u każdego pacjenta, u którego do 16. tygodnia nie uzyska się żadnych korzyści terapeutycznych.</p> <p>Zalecana dawka w leczeniu podtrzymującym to 5 mg tofacytynibu podawane doustnie dwa razy na dobę.</p> <p>U pacjentów z WZJG, którzy nie są narażeni na zwiększone ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), można rozważyć stosowanie tofacytynibu w dawce 10 mg doustnie dwa razy na dobę, jeżeli wystąpi u nich zmniejszenie odpowiedzi na leczenie tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę i nie zareagują na alternatywne opcje leczenia WZJG, na przykład na leczenie inhibitorami czynnika martwicy nowotworów (inhibitorami TNF). Tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym należy stosować przez możliwie najkrótszy okres.</p> | doustna |
| FIL | ChPL Jyseleca | <p>Zalecana dawka filgotynibu w ramach leczenia indukującego oraz leczenia podtrzymującego to 200 mg raz na dobę.</p> <p>W przypadku pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy nie wykazują odpowiedniej korzyści terapeutycznej w trakcie pierwszych 10 tygodni leczenia, w ramach dodatkowego łagodzenia objawów filgotynib można podawać w dawce 200 mg raz na dobę przez dodatkowe 12 tygodni leczenia indukującego. Leczenie filgotynibem należy przerwać u pacjentów, którzy nie wykazują żadnej korzyści terapeutycznej po 22 tygodniach leczenia.</p> | doustna |
| UPA | ChPL Rinvoq | <p>Zalecana dawka indukcyjna upadacytynibu wynosi 45 mg raz na dobę przez 8 tygodni. U pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedniej korzyści terapeutycznej do tygodnia 8, upadacytynib w dawce 45 mg raz na dobę można kontynuować przez dodatkowe 8 tygodni. Upadacytynib należy odstawić u każdego pacjenta, który nie wykazuje dowodów korzyści terapeutycznej do tygodnia 16.</p> <p>Zalecana dawka podtrzymująca upadacytynibu wynosi 15 mg lub 30 mg raz na dobę, w zależności od stopnia zaawansowania choroby u danego pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dawka 15 mg jest zalecana u pacjentów z wyższym ryzykiem VTE, MACE i nowotworu złośliwego. • Dawka 30 mg raz na dobę może być odpowiednia u niektórych pacjentów, u których występuje duże obciążenie chorobami lub którzy wymagają 16-tygodniowego leczenia indukcyjnego, którzy nie są narażeni na wyższe ryzyko VTE, MACE i nowotworu złośliwego lub którzy nie wykazują wystarczającej korzyści terapeutycznej z dawki 15 mg raz na dobę. • Należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę podtrzymującą odpowiedź. | doustna |

| Substancja | Źródło danych | Dawkowanie | Droga podania | | | | | | |
|--------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------|-------------|---------------------|--------------------|---------------------|---------|
| OZA | ChPL Zeposia | Zalecana dawka to 0,92 mg ozanimodu raz na dobę. Konieczne jest zastosowanie schematu wstępnego zwiększania dawki ozanimodu od dnia 1. do dnia 7., który zaprezentowano poniżej w tabeli. Po 7-dniowym zwiększaniu dawki, jednorazowa dawka dobową to 0,92 mg, począwszy od dnia 8. <table border="1"> <tr> <td>Dni 1. – 4.</td> <td>0,23 mg raz na dobę</td> </tr> <tr> <td>Dni 5. – 7.</td> <td>0,46 mg raz na dobę</td> </tr> <tr> <td>Dzień 8. i później</td> <td>0,92 mg raz na dobę</td> </tr> </table> | Dni 1. – 4. | 0,23 mg raz na dobę | Dni 5. – 7. | 0,46 mg raz na dobę | Dzień 8. i później | 0,92 mg raz na dobę | doustna |
| Dni 1. – 4. | 0,23 mg raz na dobę | | | | | | | | |
| Dni 5. – 7. | 0,46 mg raz na dobę | | | | | | | | |
| Dzień 8. i później | 0,92 mg raz na dobę | | | | | | | | |
| INF | ChPL Flixabi | 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni. Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 14 tygodni leczenia, tj. po podaniu trzech dawek. Należy dokładnie rozważyć kontynuację leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w czasie tego okresu. | dożylna | | | | | | |

W analizie podstawowej zgodnie z opisem przedstawionym w rozdziale 5.1. w przypadku braku odpowiedzi na terapię indukcyjną chory przechodzi do fazy przedłużonej indukcji (z wyjątkiem ramienia WED i.v., OZA oraz INF), w ramach której może ostatecznie uzyskać odpowiedź na leczenie i przejść do terapii podtrzymującej. Wiąże się z tym konieczność przyjęcia dodatkowych dawek poszczególnych leków, które zostały określone w charakterystykach produktów leczniczych (Tabela 9.) i podsumowane w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Schematy przedłużonej indukcji uwzględnione w analizie

| Terapia | Dawka w przedłużonej indukcji |
|----------|--------------------------------------------------------|
| MIRI | 300 mg i.v. w tygodniach 12., 16. i 20. |
| WED i.v. | brak dodatkowej dawki |
| WED s.c. | 300 mg (1 dawka i.v.) |
| UST | 90 mg (1 dawka s.c.) |
| TOF | 10 mg doustnie dwa razy na dobę przez 8 tygodni |
| FIL | 200 mg doustnie raz na dobę przez dodatkowe 12 tygodni |
| UPA | 45 mg doustnie raz na dobę przez 8 tygodni |
| OZA | brak dodatkowej dawki |
| INF | brak dodatkowej dawki |

Należy podkreślić, że w przypadku części chorych, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie indukcyjne i przyjmowali standardową dawkę w fazie leczenia podtrzymującego, dochodzi do utraty lub zmniejszenia odpowiedzi na leczenie, która może zostać przywrócona poprzez intensyfikację leczenia. Odsetek pacjentów, którzy wymagają dostosowania dawki w fazie leczenia podtrzymującego przyjęto na podstawie danych z praktyki klinicznej z [REDACTED]

[redacted] i podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Odsetki chorych wymagających eskalacji dawki w fazie leczenia podtrzymującego

[redacted table content]

Leczenie można zintensyfikować poprzez zwiększenie dawki albo skrócenie odstępów pomiędzy dawkami. Strategie intensyfikacji dostępne dla poszczególnych terapii określono na podstawie zapisów ChPL (Tabela 9.) i podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Strategie eskalacji dawki w fazie leczenia podtrzymującego uwzględnione w analizie

| Substancja | Dawka standardowa | Dawka eskalująca |
|------------|--------------------------------|---------------------------------|
| MIRI | 200 mg s.c. co 4 tygodnie | n/d |
| WED i.v. | 300 mg i.v. co 8 tygodni | 300 mg i.v. co 4 tygodnie |
| WED s.c. | 108 mg s.c. co 2 tygodnie | 300 mg i.v. co 4 tygodnie |
| UST | 90 mg s.c. co 12 tygodni | 90 mg s.c. co 8 tygodni |
| TOF | 5 mg doustnie dwa razy na dobę | 10 mg doustnie dwa razy na dobę |
| FIL | 200 mg doustnie raz na dobę | n/d |
| UPA | 15 mg doustnie raz na dobę | 30 mg doustnie raz na dobę |

| Substancja | Dawka standardowa | Dawka eskalująca |
|------------|----------------------------------|------------------|
| OZA | 0,92 mg doustnie raz na dobę | n/d |
| INF | 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni (i.v.) | n/d |

Uwzględnione w analizie komparatory są obecnie finansowane w *Programie lekowym B.55* i wydawane świadczeniobiorcy bezpłatnie. W rozdziale 7. (Tabela 21.) przedstawiono źródła danych dla oszacowania kosztu za 1 mg poszczególnych substancji czynnych refundowanych w ramach programu lekowego. Na podstawie cen leków i przyjętego dawkowania (Tabela 9.) oszacowano koszty leczenia komparatorami oraz wnioskowaną technologią. Szczegółowe obliczenia oraz dane dotyczące cen leków zestawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, zaś w rozdziale 6.1.4. przedstawiono podsumowanie kosztów leków w całej fazie indukcji oraz roczny koszt leczenia podtrzymującego.

6.1.3. Leczenie konwencjonalne

Koszt leczenia konwencjonalnego odpowiada kosztowi stosowanych leków. Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji *Sands 2019* w badaniu *UNIFI* (źródło to zostało wykorzystane także w opracowaniu *Rydzewska 2021*) w ramach leczenia konwencjonalnego stosowano następujące grupy leków:

- ⊗ aminosalicylany,
- ⊗ kortykosteroidy,
- ⊗ immunosupresanty.

Aminosalicylany

W badaniu *UNIFI* w fazie leczenia podtrzymującego ok. 69% chorych (średni ważony odsetek chorych) przyjmowało stałe dawki aminosalicylanów. Odsetek stosujących mesalazynę lub sulfasalazynę w ramach aminosalicylanów wyznaczono na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ*. Przyjęto, że aminosalicylany będą stosowane w takim samym stopniu niezależnie od badanego ramienia (interwencji lub komparatora). Ceny preparatów wyznaczono na podstawie aktualnego *Wykazu leków refundowanych*, zaś dawkowanie na podstawie *ChPL Pentasa* oraz *ChPL Sulfasalazin Krka*. Oszacowanie kosztu stosowania aminosalicylanów zestawiono w tabeli w dalszej części rozdziału.

Kortykosteroidy

W badaniu *UNIFI* w fazie leczenia podtrzymującego ok. 52% chorych (średni ważony odsetek chorych) przyjmowało kortykosteroidy. Mediana dawki kortykosteroidów z badania, którego wyniki uwzględniono w modelowaniu skuteczności, wynosiła 20 mg (w ekwiwalencie prednizonu) [Sands 2019]. Przyjęto stałe dawkowanie steroidów w całym horyzoncie analizy. W obliczeniach przyjęto dawki steroidów (hydrokortyzonu, metyloprednizolonu, prednizonu, prednizonu oraz triamcynolonu) stanowiące ekwiwalent 20 mg prednizonu [Corticosteroid converter]. Odsetek stosujących hydrokortyzon, metyloprednizolon, prednizolon, prednizon oraz triamcynolon w ramach kortykosteroidów wyznaczono na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ*. Przyjęto, że wymienione substancje będą stosowane w takim samym stopniu niezależnie od badanego ramienia (interwencji lub komparatora). Ceny kortykosteroidów wyznaczono na podstawie aktualnego *Wykazu leków refundowanych*, a oszacowanie kosztu ich stosowania zestawiono w tabeli w dalszej części rozdziału.

Immunosupresanty

W badaniu *UNIFI* w fazie leczenia podtrzymującego ok. 28% chorych (odsetek z populacji włączonej do badania) przyjmowało stałe dawki leków immunosupresyjnych, tj. azatioprynę lub merkaptopurynę. Odsetek stosujących azatioprynę lub merkaptopurynę w ramach preparatów immunosupresyjnych wyznaczono na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ*. Przyjęto, że immunosupresanty będą stosowane w takim samym stopniu niezależnie od badanego ramienia (interwencji lub komparatora). Ceny leków wyznaczono na podstawie aktualnego *Wykazu leków refundowanych*. Wielkość dobowych dawek dla merkaptopuryny określono na podstawie *ChPL Mercaptopurinum VIS*, zaś azatiopryny na podstawie wytycznych *Eder 2013* (w związku z tym, że *ChPL Azathioprine VIS* nie precyzuje dawkowania w leczeniu WZJG). Oszacowanie kosztu stosowania leków immunosupresyjnych oraz innych grup leków składających się na leczenie konwencjonalne zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Koszt leczenia konwencjonalnego przyjęty w modelu

| Substancja | Dawka dobową (mg) | Odsetek chorych stosujących w ramach leczenia konwencjonalnego | Koszt roczny z perspektywy płatnika publicznego uwzględniający udziały substancji (PLN) | Koszt roczny z perspektywy wspólnej uwzględniający udziały substancji (PLN) |
|------------|-------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| MES | 2 000,00 | 50,3% | 522,94 | 682,97 |
| SUL | 2 000,00 | 18,4% | 141,63 | 162,05 |

| Substancja | Dawka dobową (mg) | Odsetek chorych stosujących w ramach leczenia konwencjonalnego | Koszt roczny z perspektywy płatnika publicznego uwzględniający udział substancji (PLN) | Koszt roczny z perspektywy wspólnej uwzględniający udział substancji (PLN) |
|-----------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| PDL | 20,00 | 0,3% | 1,66 | 2,97 |
| AZA | 175,43 | 25,5% | 165,07 | 188,91 |
| MER | 97,46 | 2,7% | 32,44 | 34,51 |
| HYD | 80,00 | 1,8% | 11,81 | 16,88 |
| MET | 16,00 | 25,2% | 68,64 | 112,42 |
| PRE | 20,00 | 24,3% | 115,73 | 182,38 |
| TRI | 16,00 | 0,2% | 1,82 | 2,60 |
| Łączny koszt roczny leczenia konwencjonalnego (PLN) | | | 1 061,74 | 1 385,69 |

6.1.4. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie oraz ceny leków wyznaczono koszty leków w całej fazie indukcji oraz roczny koszt leczenia podtrzymującego. W przypadku technologii wnioskowanej oraz komparatorów przedstawione w poniższych tabelach koszty dotyczą zarówno perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej, natomiast w przypadku leczenia konwencjonalnego koszty przedstawiono w podziale na 2 perspektywy.

Tabela 14.

Koszty technologii wnioskowanej, komparatorów oraz leczenia konwencjonalnego w fazie indukcji oraz leczenia podtrzymującego

| Terapia | Koszt leku w fazie indukcji (PLN) | Koszt leku w fazie przedłużonej indukcji (PLN) | Koszt roczny leku w fazie leczenia podtrzymującego ¹¹ (PLN) |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| MIRI bez RSS | | | |
| MIRI z RSS | | | |
| WED i.v. | 15 034,93 | n/d | |
| WED s.c. | 10 023,29 | 5 011,64 | |
| UST | 35 406,60 | 7 467,60 | |
| TOF | 12 247,20 | 12 247,20 | |
| FIL | 3 966,20 | 4 759,44 | 20 695,07 |
| UPA | 11 549,98 | 11 549,98 | |
| OZA | 4 183,88 | n/d | 24 244,40 |
| INF | 3 204,36 | n/d | 6 966,62 |
| Leczenie konwencjonalne (perspektywa płatnika publicznego) | n/d | n/d | 1 061,74 |
| Leczenie konwencjonalne (perspektywa wspólna) | n/d | n/d | 1 385,69 |

6.2. Koszty podania leków

Zgodnie z *ChPL Omvo[®]* MIRI 300 mg podaje się w infuzji dożylniej trwającej co najmniej 30 minut, natomiast MIRI 200 mg (tj. dwie ampułko-strzykawki lub dwa wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione) podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Zgodnie z *ChPL Entyvio[®]* WED i.v. podaje się we wlewie dożylnym, który trwa około 30 min. Przy podaniu pierwszych dwóch wlewów lekarz lub pielęgniarka powinni obserwować pacjenta przy wlewie oraz przez kolejne 2 godziny, natomiast przy podawaniu kolejnych wlewów obserwację powinno się przeprowadzać przy podaniu oraz przez godzinę po podaniu wedolizumabu. W przypadku WED s.c. podanie podskórne wedolizumabu można wykonywać samodzielnie lub może je wykonywać opiekun po uzyskaniu przeszkolenia.

¹¹ Koszt uwzględniający odsetki chorych wymagających eskalacji dawki w fazie leczenia podtrzymującego.

¹²

Zgodnie z *ChPL Stelara*® UST podawany w fazie leczenia indukcyjnego jest przeznaczony wyłącznie do stosowania dożylnego. Należy go podawać przez co najmniej godzinę. W przypadku UST stosowanego w fazie leczenia podtrzymującego pacjenci lub ich opiekunowie mogą podawać produkt leczniczy Stelara za zgodą lekarza oraz po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki podskórnego wstrzykiwania leku.

Zgodnie z *ChPL Xeljanz*® TOF występuje w postaci doustnych tabletek powlekanych, dlatego też w modelu założono zerowy koszt podania TOF.

Zgodnie z *ChPL Jyseleca*® FIL podaje się w postaci tabletek powlekanych, dlatego też w modelu założono zerowy koszt podania leku.

Zgodnie z *ChPL Rinvoq*® UPA podaje się w postaci tabletek, dlatego też w modelu założono zerowy koszt podania leku.

Zgodnie z *ChPL Zeposia*® OZA występuje w postaci kapsułek twardych, zatem w modelu założono zerowy koszt podania leku.

Zgodnie z *ChPL Flixabi*® INF powinien być podawany w infuzji dożylniej trwającej 2 godziny. Wszystkich pacjentów, którym podano infliksymab, należy obserwować przez co najmniej 1-2 godzin po infuzji, aby zauważyć ostre reakcje związane z infuzją leku.

Koszt podania MIRI, WED, UST oraz INF wyznaczono na podstawie *Zarządzenia programy lekowej*. Przyjęto, że podanie WED i.v., INF, UST w indukcji oraz MIRI w indukcji odbywać się będzie w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” lub „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”, których koszt jest taki sam i wynosi 486,72 PLN. Z uwagi na podskórne podanie WED s.c., podtrzymujących dawek UST oraz podtrzymujących dawek MIRI, przyjęto założenie, że leki podawane podskórnie są przyjmowane samodzielnie przez chorego lub ich opiekunów (co dopuszczają ChPL dla wskazanych leków), w związku z czym nie jest generowany koszt związany z ich podaniem. Uwzględnienie hospitalizacji na potrzeby rozliczenia kosztu podania WED i.v., INF, UST w indukcji oraz MIRI w indukcji należy uznać za zasadne w świetle danych przedstawionych w *Sprawozdaniach NFZ*, gdzie wskazano, że wśród świadczeń wykonywanych u chorych leczonych w ramach *Programu lekowego B.55* zdecydowanie dominują hospitalizacje¹³.

¹³ W I połowie 2023 r. rozliczono łącznie 4 467 świadczeń „hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu” oraz „hospitalizacji związanej z wykonaniem programu” przy 1 029

W przypadku leczenia konwencjonalnego przyjęto zerowy koszt podania doustnych leków, które przyjmowane są przez chorego samodzielnie (przepisanie leków uwzględnionych w analizie odbywa się w ramach wizyt/konsultacji u specjalisty – rozdział 6.4.).

W oparciu o dawkowanie oraz opisane wyżej założenia wyznaczono koszty podania leków w całej fazie indukcji oraz w ciągu roku leczenia podtrzymującego. Przedstawione w poniższej tabeli koszty dotyczą zarówno perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej.

Tabela 15.

Koszty podania technologii wnioskowanej, komparatorów oraz leczenia konwencjonalnego w fazie indukcji oraz leczenia podtrzymującego

| Terapia | Koszt podania leku w fazie indukcji (PLN) | Koszt podania leku w fazie przedłużonej indukcji (PLN) | Koszt roczny podania leku w fazie leczenia podtrzymującego ¹⁴ (PLN) |
|-------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| MIRI | 1 460,16 ¹⁵ | 1 460,16 | 0,00 |
| WED i.v. | 1 460,16 | n/d | ■ |
| WED s.c. | 973,44 | 486,72 | ■ |
| UST | 486,72 | 0,00 | 0,00 |
| TOF | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| FIL | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| UPA | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| OZA | 0,00 | n/d | 0,00 |
| INF | 1 460,16 | n/d | 3 174,54 |
| Leczenie konwencjonalne | n/d | n/d | 0,00 |

6.3. Koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego

Koszt monitorowania leczenia w programie lekowym został wyceniony na podstawie ryczałtu za diagnostykę w *Programie lekowym B.55*, który w 1. roku terapii wynosi 1 882,26 PLN natomiast w 2. i kolejnym roku terapii wynosi 1 095,26 PLN [*Zarządzenie programy lekowe*].

świadczeniach „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” [*Sprawozdania NFZ*]

¹⁴ Koszt uwzględniający odsetki chorych wymagających eskalacji dawki w fazie leczenia podtrzymującego.

¹⁵ Taki sam koszt ponoszony w przypadku ponownej indukcji stosowanej w przypadku stwierdzenia utraty odpowiedzi terapeutycznej w fazie leczenia podtrzymującego

Koszt naliczany jest w populacji chorych leczonych MIRI, WED, UST, TOF, FIL, OZA i INF w okresie aktywnej terapii.

6.4. Koszty stanów zdrowia oraz operacji

Częstość badań, hospitalizacji oraz świadczeń wykonywanych u chorych na WZJG w poszczególnych stanach zdrowia przyjęto na podstawie danych z publikacji *Tsai 2008*. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę świadczeń na rok przypisaną poszczególnym stanom zdrowia w modelu w analizie podstawowej.

Tabela 16.
Liczba świadczeń na rok w poszczególnych stanach zdrowia z publikacji *Tsai 2008*

| Świadczenie | Liczba świadczeń na rok | | | | |
|------------------------------------|-------------------------|-----------------|------|------|-------|
| | | | | | |
| Wizyta konsultacyjna u specjalisty | 2 | 4,5 | 6,5 | 1,5 | 1,75 |
| Hospitalizacja | 0 ¹⁶ | 0 ¹⁶ | 0,25 | 0 | 3,25 |
| Badanie krwi | 3,25 | 3,9 | 6,5 | 1,5 | 3,25 |
| Endoskopia planowa | 0,2 | 0,5 | 2 | 1,25 | 0,65 |
| Endoskopia ratunkowa | 0 | 0,25 | 0,75 | 0,5 | 0,125 |

Koszt wizyty konsultacyjnej oraz badania krwi przyjęto zgodnie z wyceną świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11) na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. Koszt pojedynczej hospitalizacji przyjęto zgodnie z wyceną grupy *JGP F58F: choroby zapalne jelit < 66 r.ż. [Zarządzenie leczenie szpitalne]*. Koszt endoskopii planowej oraz ratunkowej wyznaczono w oparciu o średni koszt dwóch świadczeń: 5.53.01.0001642 *Badanie endoskopowe przewodu pokarmowego: kolonoskopia diagnostyczna* oraz 5.53.01.0001643 *Badanie endoskopowe przewodu pokarmowego: kolonoskopia diagnostyczna (z badaniem histopatologicznym)* zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne*.

¹⁶ W związku z tym, że w badaniu, na podstawie którego obliczano częstotliwość hospitalizacji, nie różnicowano stanów zdrowia chorych, w publikacji *Tsai 2008*

Tabela 17.
Oszacowanie kosztów świadczeń

| Rodzaj świadczenia | Nazwa grupy JGP/ produktu rozliczeniowego | Wycena grupy (PLN) |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Wizyta konsultacyjna u specjalisty | W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | 44,00 |
| Hospitalizacja | F58F Choroby zapalne jelit < 66 r.ż. | 4 724,00 |
| Badanie krwi | W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | 44,00 |
| Endoskopia | Badanie endoskopowe przewodu pokarmowego: kolonoskopia diagnostyczna | 325,00 |
| | Badanie endoskopowe przewodu pokarmowego: kolonoskopia diagnostyczna (z badaniem histopatologicznym) | 468,00 |
| | Średnia | 396,50 |

Koszt świadczeń w poszczególnych stanach zdrowia w przeliczeniu na rok przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Koszt świadczeń w poszczególnych stanach zdrowia w przeliczeniu na rok (PLN)

| Koszt | | | | | |
|--------|--------|--------|----------|--------|-----------|
| roczny | 310,30 | 666,98 | 2 843,38 | 825,88 | 15 880,29 |

U części chorych na WZJG pojawia się konieczność przeprowadzenia operacji (np. kolektomii). Przyjęto, że chorzy wymagający operacji ratunkowej (nieplanowej) lub planowej są rozliczani zgodnie z wyceną grupy *F52 Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit* odpowiednio w ramach hospitalizacji (koszt 7 085,00 PLN) lub hospitalizacji planowej (koszt 6 519,00 PLN). Koszt dodatkowej operacji oszacowano jako średni koszt hospitalizacji i hospitalizacji planowej.

6.5. Koszt leczenia działań niepożądanych

W opracowaniu *NICE Ustekinumab* w ramach kosztu leczenia działań niepożądanych uwzględniono koszty leczenia: posocznicy, zapalenia płuc, zakażenia dróg moczowych oraz zapalenia dróg oddechowych/oskrzeli. W niniejszym opracowaniu przyjęto wycenę kosztów leczenia tych samych infekcji i każdej z nich przypisano koszt najbardziej odpowiedniej grupy JGP. W analizie podstawowej przyjęto średnią z wycen kosztów leczenia wymienionych wyżej infekcji, natomiast wartości alternatywne testowane w ramach analizy wrażliwości przyjęto jako minimalną i maksymalną wycenę kosztów leczenia uwzględnionych działań niepożądanych.

W poniższej tabeli zestawiono wszystkie koszty leczenia działań niepożądanych uwzględnione w oszacowaniach, natomiast uśrednione wartości przyjęte w analizie podstawowej oraz wartości skrajne testowane w analizie wrażliwości w rozdziale 7. (Tabela 21.).

Tabela 19.
Koszty leczenia działań niepożądanych

| Nazwa grupy JGP | Wycena grupy (PLN) |
|---------------------------------------------------------|--------------------|
| D48 Zapalenie płuc | 1 602,00 |
| S56 Posocznica o ciężkim przebiegu | 8 266,00 |
| L07 Zakażenia nerek lub dróg moczowych | 1 417,00 |
| D46 POChP i inne obturacyjne choroby układu oddechowego | 2 306,00 |
| D37F Inne choroby układu oddechowego < 66 r.ż. | 2 126,00 |
| Wartość przyjęta w analizie podstawowej | 3 143,40 |

6.6. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały podsumowane w poniższej tabeli (o ile nie wskazano inaczej, są to koszty obowiązujące zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i perspektywie wspólnej).

Tabela 20.
Koszty różniące – podsumowanie

| Kategoria kosztowa | Faza leczenia indukcyjnego (PLN) | Faza przedłużonej indukcji (PLN) | Rok leczenia podtrzymującego (PLN) | |
|--------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|-----------|
| Koszt leku | MIRI bez RSS | | | |
| | MIRI z RSS | | | |
| | WED i.v. | 15 034,93 | n/d | |
| | WED s.c. | 10 023,29 | 5 011,64 | |
| | UST | 35 406,60 | 7 467,60 | |
| | TOF | 12 247,20 | 12 247,20 | |
| | FIL | 3 966,20 | 4 759,44 | 20 695,07 |
| | UPA | 11 549,98 | 11 549,98 | |
| | OZA | 4 183,88 | n/d | 24 244,40 |
| | INF | 3 204,36 | n/d | 6 966,62 |
| | Leczenie konwencjonalne (perspektywa płatnika publicznego) | n/d | n/d | 1 061,74 |
| | Leczenie konwencjonalne | n/d | n/d | 1 385,69 |

| Kategoria kosztowa | | Faza leczenia indukcyjnego (PLN) | Faza przedłużonej indukcji (PLN) | Rok leczenia podtrzymującego (PLN) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| | (perspektywa wspólna) | | | |
| Koszt podania leku | MIRI | 1 460,16 | 1 460,16 | 0,00 |
| | WED i.v. | 1 460,16 | n/d | ■ |
| | WED s.c. | 973,44 | 486,72 | ■ |
| | UST | 486,72 | 0,00 | 0,00 |
| | TOF | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| | FIL | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| | UPA | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| | OZA | 0,00 | n/d | 0,00 |
| | INF | 1 460,16 | n/d | 3 174,54 |
| | Leczenie konwencjonalne (perspektywa płatnika publicznego) | n/d | n/d | 0,00 |
| | Leczenie konwencjonalne (perspektywa wspólna) | | | |
| Pozostałe koszty | | | | |
| Roczny koszt świadczeń w danym stanie zdrowia | ■ | 310,30 | | |
| | | 666,98 | | |
| | | 2 843,38 | | |
| | | 825,88 | | |
| | | 15 880,29 | | |
| Koszt operacji ratunkowej (PLN) | | 7 085,00 | | |
| Koszt operacji planowej (PLN) | | 6 519,00 | | |
| Koszt leczenia działań niepożądanych | | 3 143,40 | | |
| Koszt monitorowania w programie lekowym - ryczałt roczny w 1. roku terapii (PLN) | | 1 882,26 | | |
| Koszt monitorowania w programie lekowym - ryczałt roczny w 2. roku i kolejnych latach terapii (PLN) | | 1 095,26 | | |

7. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dane wejściowe do modelu, przyjęte założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych, a także scenariusze analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 21.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max) | | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródła danych dla wartości parametru |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Parametry modelu | | | | | |
| Stopa dyskonta kosztów | 5% | alter | 0% | <i>Wytyczne AOTMiT</i> | <i>Wytyczne AOTMiT</i> |
| Stopa dyskonta wyników zdrowotnych | 3,5% | alter | 0% | | |
| Próg opłacalności (PLN/QALY) | 190 380 | n/d | n/d | n/d | <i>Obwieszczenie Prezesa GUS</i> |
| | | | | | |
| Odsetek mężczyzn - populacja bez uprzedniego leczenia biologicznego | 60% | min | 56,1% | Analiza podstawowa: wartość średnia z całego badania Wartość min: minimalna średnia wartość z poszczególnych ramion badania Wartość min: maksymalna średnia wartość z poszczególnych ramion badania | <i>D'Haens 2023</i> |
| | | max | 61,1% | | |
| Odsetek mężczyzn - populacja po leczeniu biologicznym | 60% | min | 56,1% | Analiza podstawowa: wartość średnia z całego badania Wartość min: minimalna średnia wartość z poszczególnych ramion badania Wartość min: maksymalna średnia wartość z poszczególnych ramion badania | <i>D'Haens 2023</i> |
| | | max | 61,1% | | |

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max) | | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródła danych dla wartości parametru |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Masa ciała chorych - populacja bez uprzedniego leczenia biologicznego (kg) | 78,0 | min | 76,1 | Analiza podstawowa: wartość średnia z całego badania Wartość min: minimalna średnia wartość z poszczególnych ramion badania Wartość min: maksymalna średnia wartość z poszczególnych ramion badania | Rutgeerts 2005 |
| | | max | 80,0 | | |
| Masa ciała chorych - populacja po leczeniu biologicznym (kg) | 78,0 | min | 76,1 | Analiza podstawowa: wartość średnia z całego badania Wartość min: minimalna średnia wartość z poszczególnych ramion badania Wartość min: maksymalna średnia wartość z poszczególnych ramion badania | Rutgeerts 2005 |
| | | max | 80,0 | | |
| Dawka dobową MER (mg) | 97,46 | n/d | n/d | Zalecana dawka dla leczenia podtrzymującego w WZJG | ChPL Mercaptopurinum VIS |
| Dawka dobową AZA (mg) | 175,43 | alter | 150,00 | Analiza podstawowa: - w związku z tym, że ChPL Azathioprine VIS nie precyzuje dawkowania w leczeniu WZJG, wielkość dawki dla AZA określono na podstawie wytycznych Eder 2013 - dawki MES oraz SUL przyjęto na poziomie zalecanej dawki dla leczenia podtrzymującego w WZJG na podstawie ChPL Pentasa oraz ChPL Sulfasalazin Krka - dawki kortykosteroidów przyjęto na poziomie mediany dawki kortykosteroidów z badania Sands 2019 (w ekwiwalencji prednizonu; konwersję na dawki odpowiadające pozostałym substancjom wykonano zgodnie z danymi przedstawionymi w Corticosteroid converter) Wartości alter: wariant, w którym jako dawki dobowe przyjęto wartości DDD publikowane przez WHO Przyjęcie wartości alternatywnych testowano łącznie w ramach obszaru modelowanego jako "Źródło danych dla oszacowania dawek leków wchodzących w skład leczenia konwencjonalnego" | Eder 2013, ChPL Pentasa, ChPL Sulfasalazin Krka, Sands 2019; Corticosteroid converter, WHO |
| Dawka dobową MES (mg) | 2000,00 | alter | 1 500,00 | | |
| Dawka dobową SUL (mg) | 2000,00 | alter | 2 000,00 | | |
| Dawka dobową HYD (mg) | 80,00 | alter | 30,00 | | |
| Dawka dobową MET (mg) | 16,00 | alter | 7,50 | | |
| Dawka dobową PDL (mg) | 20,00 | alter | 10,00 | | |
| Dawka dobową PRE (mg) | 20,00 | alter | 10,00 | | |
| Dawka dobową TRI (mg) | 16,00 | alter | 7,50 | | |
| | 68,7% | min | 64,9% | | Sands 2019 |

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max) | | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródła danych dla wartości parametru |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Odsetek chorych stosujących aminosalicylany | | max | 73,9% | <p>Analiza podstawowa: średnie odsetki notowane w całej populacji badania <i>Sands 2019</i> (to samo źródło danych uwzględnione w opracowaniu <i>Rydzewska 2021</i>)</p> <p>Wartości min: minimalne odsetki notowane w poszczególnych podgrupach badania</p> <p>Wartości max: maksymalne odsetki notowane w poszczególnych podgrupach badania</p> <p>Przyjęcie wartości alternatywnych testowano łącznie w ramach obszaru modelowanego jako "Odsetki chorych stosujących poszczególne grupy leków w ramach leczenia konwencjonalnego"</p> | |
| Odsetek chorych stosujących kortykosteroidy | 51,8% | min | 49,2% | | |
| | | max | 54,1% | | |
| Odsetek chorych stosujących leki immunosupresyjne | 28,2% | min | 27,6% | | |
| | | max | 29,1% | | |
| | | | | | |

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max) | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródła danych dla wartości parametru |
|--------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|
| [Redacted content] | | | | |

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max) | | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródła danych dla wartości parametru |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| | | | | | |
| Obniżka użyteczności chorych z ciężkim zakażeniem (EQ-5D) | -0,156 | min | -0,1872 | Analiza podstawowa: wartość z opracowania <i>Stevenson 2016</i> Wartość min: wartość o 20% niższa niż w analizie podstawowej Wartość max: wartość o 20% większa niż w analizie podstawowej | <i>Stevenson 2016</i> |
| | | max | -0,1248 | | |
| Parametry kliniczne | | | | | |

*Woehl 2008,
 Arseneau 2006,
 NICE Filgotynib,
 NICE
 Ustekinumab*

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max) | | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródła danych dla wartości parametru |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Odsetek chorych z powikłaniami po operacji ratunkowej | 35,0% | min | 28,0% | Analiza podstawowa: wartość oszacowana poprzez odjęcie od jedności odsetka chorych bez powikłań Wartość min: wartość o 20% niższa niż w analizie podstawowej Wartość max: wartość o 20% większa niż w analizie podstawowej | UK IBD Audit 2014 |
| | | max | 42,0% | | |
| Odsetek chorych z powikłaniami po operacji planowej | 32,0% | min | 25,6% | Analiza podstawowa: wartość oszacowana poprzez odjęcie od jedności odsetka chorych bez powikłań Wartość min: wartość o 20% niższa niż w analizie podstawowej Wartość max: wartość o 20% większa niż w analizie podstawowej | UK IBD Audit 2014 |
| | | max | 38,4% | | |
| | | | | Analiza podstawowa: wartość uwzględniona w analizie podstawowej w ramach opracowania NICE Ustekinumab oszacowana na podstawie danych z publikacji Segal 2018 (oszacowania własne dają inną wartość, która jest testowana w analizie wrażliwości) Wartość alter 1: wartość oszacowana na podstawie danych z publikacji Segal 2018 (oszacowania własne) Wartość alter 2: wartość oszacowana na podstawie danych z publikacji Gonzalez 2014 Wartość alter 3: wartość oszacowana na podstawie danych z publikacji Ferrante 2008 Wartość alter 4: wartość oszacowana na podstawie danych z publikacji Suzuki 2012 | NICE Ustekinumab, Segal 2018, Gonzalez 2014, Ferrante 2008, Suzuki 2012 |
| | | | | Analiza podstawowa: wartość oszacowana na podstawie danych z badania Misra 2016 (źródło danych uwzględnione w analizie podstawowej w ramach opracowania NICE Ustekinumab) Wartość alter 1: wartość oszacowana na podstawie danych z badania Solberg 2009 Wartość alter 2: wartość oszacowana na podstawie danych z badania Chhaya 2015 | Misra 2016, Solberg 2009, Chhaya 2015 |
| | | | | Analiza podstawowa: wartość oszacowana na podstawie danych z lat 2012-2014 badania UK IBD Audit 2014 (oszacowania przedstawione w opracowaniu NICE Tofacytynib) | NICE Tofacytynib |

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max) | | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródła danych dla wartości parametru |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| | | | | Wartość min: hipotetyczny wariant, w którym nie następuje zgon w wyniku operacji Wartość max: wartość oszacowana na podstawie danych z lat 2010-2012 badania <i>UK IBD Audit 2014</i> (oszacowania przedstawione w opracowaniu <i>NICE Tofacytynib</i>) | |
| | | | | Analiza podstawowa: wartość oszacowana na podstawie pełnych danych z badania [redacted] Wartość min: wartość o 20% niższa niż w analizie podstawowej Wartość max: wartość o 20% większa niż w analizie podstawowej | <i>Misra 2016</i> |
| | | | | Analiza podstawowa: wartość oszacowana na podstawie pełnych danych z badania [redacted] Wartość min: wartość o 20% niższa niż w analizie podstawowej Wartość max: wartość o 20% większa niż w analizie podstawowej | <i>Misra 2016</i> |
| | | | | Analiza podstawowa: Odsetek przyjęto na podstawie założeń przyjętych przez zespół oceniający raport <i>NICE Ustekinumab</i> [redacted] | <i>NICE Ustekinumab</i> |
| Prawdopodobieństwo uzyskania remisji w przypadku ponownej indukcji związanej z leczeniem MIRI | 36,8% | min | 29,5% | Analiza podstawowa: Na podstawie wyników badania <i>AMAN</i> zawartych w raporcie <i>EMA 2023</i> wśród 19 chorych, którzy utracili odpowiedź na leczenie w leczeniu podtrzymującym i przyjmujących zwiększoną dawkę MIRI odpowiadającą dawce indukcyjnej, 7 chorych osiągnęło remisję. Wartość min: wartość o 20% niższa niż w analizie podstawowej Wartość max: wartość o 20% większa niż w analizie podstawowej | <i>EMA 2023</i> |
| | | max | 44,2% | | |

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max) | | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródła danych dla wartości parametru |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w przypadku ponownej indukcji związanej z leczeniem MIRI | 26,3% | min | 21,1% | <p>Analiza podstawowa: Na podstawie wyników badania AMAN zawartych w raporcie EMA 2023 wśród 19 chorych, którzy utracili odpowiedź na leczenie w leczeniu podtrzymującym i przyjmujących zwiększoną dawkę MIRI odpowiadającą dawce indukcyjnej, 12 chorych osiągnęło odpowiedź na leczenie przy jednoczesnym osiągnięciu remisji przez 7 chorych. Zatem pięciu (12-7=5) chorych osiągnęło odpowiedź na leczenie bez remisji.</p> <p>Wartość min: wartość o 20% niższa niż w analizie podstawowej Wartość max: wartość o 20% większa niż w analizie podstawowej</p> | EMA 2023 |
| | | max | 31,6% | | |
| Parametry kosztowe | | | | | |
| VAT | 8% | n/d | n/d | Ustawa o refundacji | Ustawa o refundacji |
| Marża hurtowa | 5% | n/d | n/d | Ustawa o refundacji | Ustawa o refundacji |
| | | | | | |
| Koszt za 1 mg WED s.c. (PLN) | 11,64 | n/d | n/d | | |

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max) | | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródła danych dla wartości parametru |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Koszt za 1 mg WED i.v. (PLN) | 16,71 | n/d | n/d | Koszt oszacowano na podstawie kwoty refundacji wedolizumabu w programach lekowych B.32 i B.55 z okresu styczeń-czerwiec 2023 r. (Dane refundacyjne NFZ) podzielonej przez liczbę zrefundowanych mg z I połowy 2023 r. (Sprawozdania NFZ) | Dane refundacyjne NFZ, Sprawozdania NFZ |
| Koszt za 1 mg UST s.c. (PLN) | 82,97 | n/d | n/d | n/d | Dane przetargowe |
| Koszt za 1 mg UST i.v. (PLN) | 71,64 | n/d | n/d | n/d | Dane przetargowe |
| Koszt za 1 mg FIL (PLN) | 0,28 | n/d | n/d | Koszt oszacowano na podstawie kwoty refundacji filgotynibu w PL B.55 z okresu styczeń-czerwiec 2023 r. (Dane refundacyjne NFZ) podzielonej przez liczbę zrefundowanych mg z I połowy 2023 r. (Sprawozdania NFZ) | Dane refundacyjne NFZ, Sprawozdania NFZ |
| Koszt za 1 mg INF (PLN) | 2,74 | n/d | n/d | dane wg stanu na kwiecień 2024 r. | Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych) |
| Koszt za 1 mg UPA (PLN) | 4,58 | n/d | n/d | Koszt za 1 mg liniowy za poszczególne prezentacje UPA | Dane przetargowe |
| Koszt za 1 mg OZA 0,92 mg (PLN) | 72,15 | n/d | n/d | Koszty wyznaczone na podstawie liczby chorych rozpoczynających leczenie w PL B.29 (Sprawozdania NFZ), zużycia refundowanej substancji wśród chorych rozpoczynających leczenie w I połowie 2023 r. (Sprawozdania NFZ) oraz kwoty refundacji OZA 0,92 mg oraz OZA 0,23 mg + 0,46 mg w okresie styczeń-czerwiec 2023 r. (Dane refundacyjne NFZ) | Dane refundacyjne NFZ, Sprawozdania NFZ |
| Koszt za 1 mg OZA 0,23 mg + 0,46 mg (PLN) | 0,91 | n/d | n/d | | |
| Koszt za 1 mg TOF 5 mg (PLN) | 6,79 | n/d | n/d | n/d | Dane przetargowe |
| Koszt za 1 mg TOF 10 mg (PLN) | 10,94 | n/d | n/d | n/d | Dane przetargowe |
| Koszt monitorowania w programie lekowym - ryczałt roczny w 1. roku terapii (PLN) | 1 882,26 | n/d | n/d | Zgodnie z wyceną świadczenia Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) – 1 rok terapii | Zarządzenie programy lekowe |

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max) | | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródła danych dla wartości parametru |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Koszt monitorowania w programie lekowym - ryczałt roczny w 2. roku i kolejnych latach terapii (PLN) | 1 095,26 | n/d | n/d | Zgodnie z wyceną świadczenia <i>Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) – 2 i kolejny rok terapii</i> | Zarządzenie programy lekowe |
| Koszt dożylnego podania leku w ramach PL (PLN) | 486,72 | alter | 108,16 | Analiza podstawowa: zgodnie z wyceną świadczenia <i>hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu</i> Wartość alter: zgodnie z wyceną świadczenia <i>przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu</i> | Zarządzenie programy lekowe |
| Koszt podskórnego podania leku w ramach PL (PLN) | 0,00 | alter | 108,16 | Analiza podstawowa: brak kosztu podania Wartość alter: zgodnie z wyceną świadczenia <i>przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu</i> | Zarządzenie programy lekowe |
| Koszt wizyty konsultacyjnej (PLN) | 44,00 | n/d | n/d | Zgodnie z wyceną świadczenia <i>W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu</i> | Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna |
| Koszt badania krwi (PLN) | 44,00 | n/d | n/d | Zgodnie z wyceną świadczenia <i>W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu</i> | Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna |
| Koszt endoskopii ratunkowej (PLN) | 396,50 | min | 325,00 | Analiza podstawowa: średnia wycena produktów 5.53.01.0001642 Badanie endoskopowe przewodu pokarmowego: kolonoskopia diagnostyczna oraz 5.53.01.0001643 Badanie endoskopowe przewodu pokarmowego: kolonoskopia diagnostyczna (z badaniem histopatologicznym) Wariant min: wycena produktu 5.53.01.0001642 Badanie endoskopowe przewodu pokarmowego: kolonoskopia diagnostyczna Wariant max: 5.53.01.0001643 Badanie endoskopowe przewodu pokarmowego: kolonoskopia diagnostyczna (z badaniem histopatologicznym) | Zarządzenie leczenie szpitalne |
| | | max | 468,00 | | |

| Parametr | Wartość parametru z analizy podstawowej | Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max) | | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródła danych dla wartości parametru |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Koszt endoskopii planowej (PLN) | 396,50 | min | 325,00 | <p>Analiza podstawowa: średnia wycena produktów 5.53.01.0001642 Badanie endoskopowe przewodu pokarmowego: kolonoskopia diagnostyczna oraz 5.53.01.0001643 Badanie endoskopowe przewodu pokarmowego: kolonoskopia diagnostyczna (z badaniem histopatologicznym)</p> <p>Wariant min: wycena produktu 5.53.01.0001642 Badanie endoskopowe przewodu pokarmowego: kolonoskopia diagnostyczna</p> <p>Wariant max: 5.53.01.0001643 Badanie endoskopowe przewodu pokarmowego: kolonoskopia diagnostyczna (z badaniem histopatologicznym)</p> | Zarządzenie leczenie szpitalne |
| | | max | 468,00 | | |
| Koszt hospitalizacji (PLN) | 4 724,00 | n/d | n/d | Zgodnie z wyceną grupy JGP F58F Choroby zapalne jelit < 66 r.ż. | Zarządzenie leczenie szpitalne |
| Koszt operacji ratunkowej (PLN) | 7 085,00 | n/d | n/d | Zgodnie z wyceną grupy JGP F52 Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit (hospitalizacja zwykła) | Zarządzenie leczenie szpitalne |
| Koszt operacji planowej (PLN) | 6 519,00 | n/d | n/d | Zgodnie z wyceną grupy JGP F52 Duże i endoskopowe zabiegi w chorobach zapalnych jelit (hospitalizacja planowa) | Zarządzenie leczenie szpitalne |
| Koszt leczenia działań niepożądanych (PLN) | 3 143,40 | min | 1 417,00 | <p>W opracowaniu NICE Ustekinumab w ramach kosztu działań niepożądanych uwzględniono koszty leczenia: posocznicy, zapalenia płuc, zakażenia dróg moczowych oraz zapalenia dróg oddechowych/oskrzeli. W niniejszym opracowaniu przyjęto wycenę kosztów leczenia tych samych infekcji i każdej z nich przypisano koszt najbardziej odpowiedniej grupy JGP.</p> <p>Analiza podstawowa: średnia z wycen kosztów leczenia uwzględnionych działań niepożądanych</p> <p>Wartość min: minimalna wycena kosztów leczenia uwzględnionych działań niepożądanych</p> <p>Wartość max: maksymalna wycena kosztów leczenia uwzględnionych działań niepożądanych</p> | Zarządzenie leczenie szpitalne |
| | | max | 8 266,00 | | |

Tabela 22.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości

| Obszar modelowania | Scenariusz analizy podstawowej | Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości | | Uzasadnienie scenariuszy | Źródła danych dla modelowania scenariuszy |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | alter | 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych | | |
| Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych | 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych | alter | 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych | Wartości rozpatrywane w analizie podstawowej oraz analizie scenariuszy są regulowane przez <i>Wytoczne AOTMiT</i> | <i>Wytoczne AOTMiT</i> |
| Odsetki chorych stosujących poszczególne grupy leków w ramach leczenia konwencjonalnego | analiza podstawowa | min | wariant minimalny | <p>Analiza podstawowa: średnie ważone odsetki chorych stosujących poszczególne składowe leczenie konwencjonalnego (aminosalicylany, kortykosteroidy, leki immunosupresyjne) w fazie leczenia podtrzymującego w badaniu <i>Sands 2019</i></p> <p>Wariant minimalny: minimalne odsetki notowane w poszczególnych podgrupach badania</p> <p>Wariant maksymalny: maksymalne odsetki notowane w poszczególnych podgrupach badania</p> | <i>Sands 2019</i> |
| | | max | wariant maksymalny | | |
| Źródło danych dla oszacowania dawek leków wchodzących w skład leczenia konwencjonalnego | ChPL, badania, wytyczne | alter | WHO | <p>Analiza podstawowa: dobowe dawki leków składających się na leczenie konwencjonalne przyjęto na podstawie danych z charakterystyk produktów leczniczych, a w przypadku braku odpowiednich danych na podstawie wytycznych (azatiopryna) lub badania klinicznego (kortykosteroidy)</p> <p>Wariant alternatywny: wariant, w którym jako dawki dobowe przyjęto wartości DDD publikowane przez WHO</p> | <i>Eder 2013, ChPL Pentasa, ChPL Sulfasalazin Krka, Sands 2019; Corticosteroid converter, WHO</i> |

| Obszar modelowania | Scenariusz analizy podstawowej | Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości | Uzasadnienie scenariuszy | Źródła danych dla modelowania scenariuszy |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| | | | | |
| Uwzględnienie modelowania użyteczności w zależności od wieku | Tak | alter | <p>Nie</p> <p>Analiza podstawowa: poza użytecznościami przypisanymi poszczególnym stanom modelu uwzględniono również formułę z publikacji <i>Ara 2017</i>, zgodnie z którą jakość życia maleje wraz z wiekiem chorych</p> <p>Wariant alternatywny: brak uwzględnienia formuły z publikacji <i>Ara 2017</i></p> | <i>Ara 2017</i> |
| Modelowanie przedłużonej indukcji | Tak | alter | <p>Nie</p> <p>Analiza podstawowa: wariant, w którym modelowano skuteczność terapii w ramach przedłużonej fazy leczenia indukcyjnego (dopuszczonej przez charakterystyki produktów leczniczych) u chorych z niezadowolającą odpowiedzią na standardowe leczenie indukcyjne (z wyłączeniem ozanimodu, w przypadku którego przedłużona faza indukcji nie jest przewidziana zapisami ChPL)</p> <p>Wariant alternatywny: wariant, w którym nie modelowano skuteczności terapii w ramach przedłużonej fazy leczenia indukcyjnego</p> | Założenie |

| Obszar modelowania | Scenariusz analizy podstawowej | Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości | | Uzasadnienie scenariuszy | Źródła danych dla modelowania scenariuszy |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Źródło danych dla użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia uwzględnionych w analizie | Woehl 2008 | alter 1 | Swinburn 2012 | | <i>Woehl 2008, Arseneau 2006, Swinburn 2012, Vaizey 2014, NICE Filgotynib</i> |
| | | alter 2 | Vaizey 2014 | | |

| Obszar modelowania | Scenariusz analizy podstawowej | Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości | | Uzasadnienie scenariuszy | Źródła danych dla modelowania scenariuszy |
|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| | | | | | |
| Koszt leczenia konwencjonalnego | analiza podstawowa | min | wariant minimalny | <p>Analiza podstawowa: na podstawie <i>Danych refundacyjnych NFZ</i> wyznaczono średni ważony koszt za 1 mg poszczególnych substancji wchodzących w skład leczenia konwencjonalnego finansowanych w ramach <i>Wykazu leków refundowanych</i></p> <p>Wariant min: wariant uwzględniający minimalny koszt za 1 mg poszczególnych substancji z <i>Wykazu leków refundowanych</i></p> <p>Wariant max: wariant uwzględniający maksymalny koszt za 1 mg poszczególnych substancji z <i>Wykazu leków refundowanych</i></p> | <p><i>Wykaz leków refundowanych, Dane refundacyjne NFZ</i></p> |
| | | max | wariant maksymalny | | |
| Horyzont czasowy | dożywotni | alter 1 | 5-letni | <p>Analiza podstawowa: horyzont czasowy równy różnicy 100 lat (maksymalny wiek notowany w tablicach trwania życia) oraz wiekowi włączenia do modelu</p> <p>Wariant alter 1: 5-letni horyzont czasowy</p> <p>Wariant alter 2: 10-letni horyzont czasowy</p> | Założenie |
| | | alter 2 | 10-letni | | |

8. Wyniki analizy

8.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne przedstawiono w poniższych tabelach.

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej, w wariacie z RSS i bez RSS. Wyniki zaprezentowano również z podziałem na populację chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego oraz po leczeniu biologicznym.

Tabela 23.

Wyniki analizy CUA w populacji chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z RSS

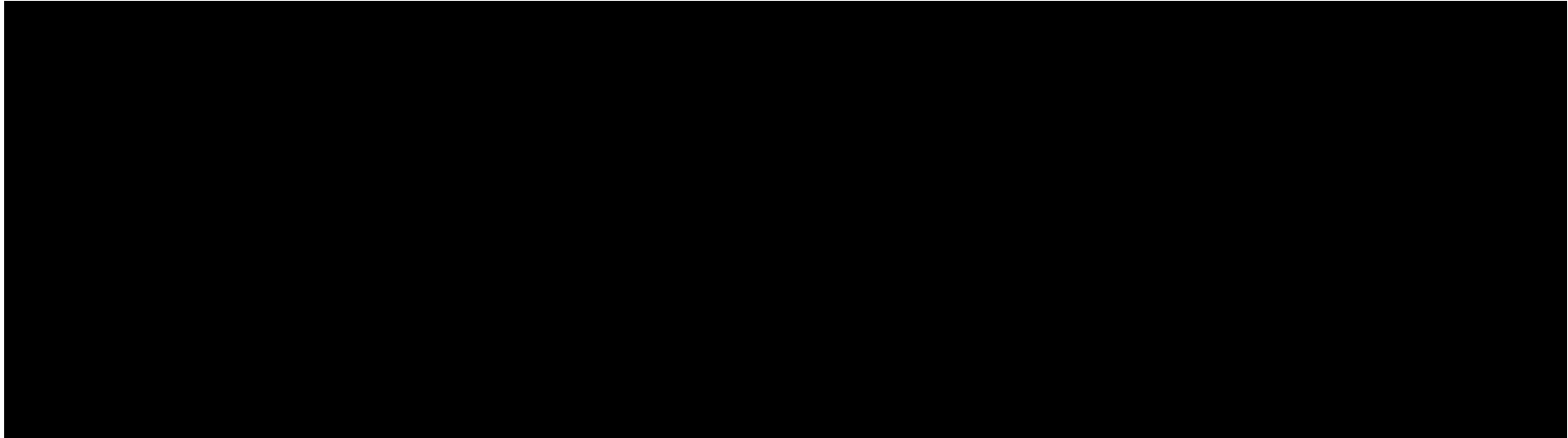


Tabela 24.
Wyniki analizy CUA w populacji chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie wspólnej z RSS

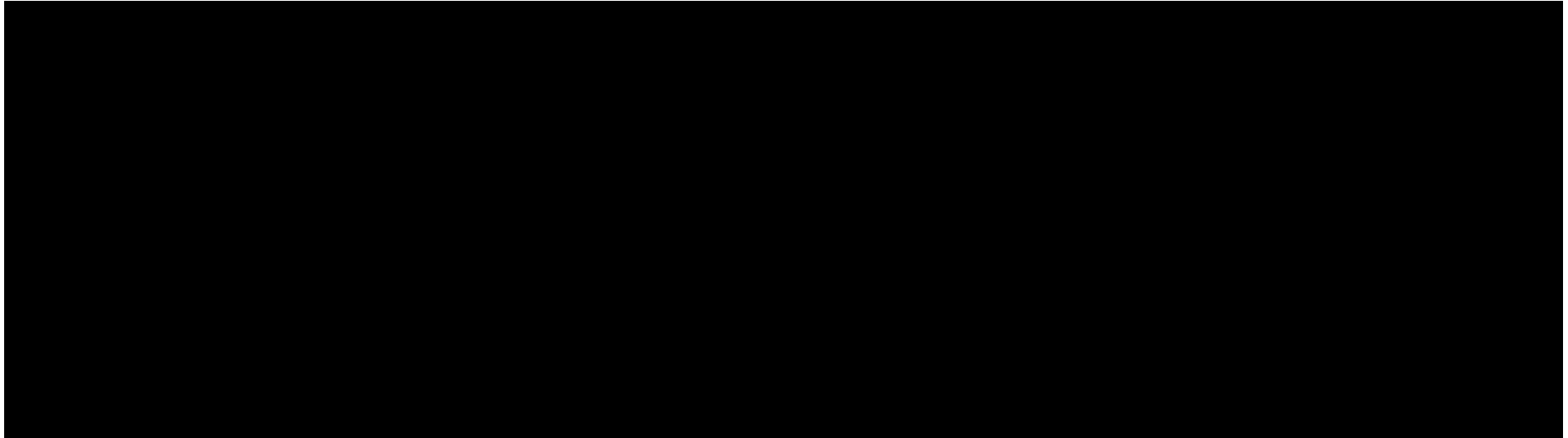


Tabela 25.
Wyniki analizy CUA w populacji chorych po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z RSS

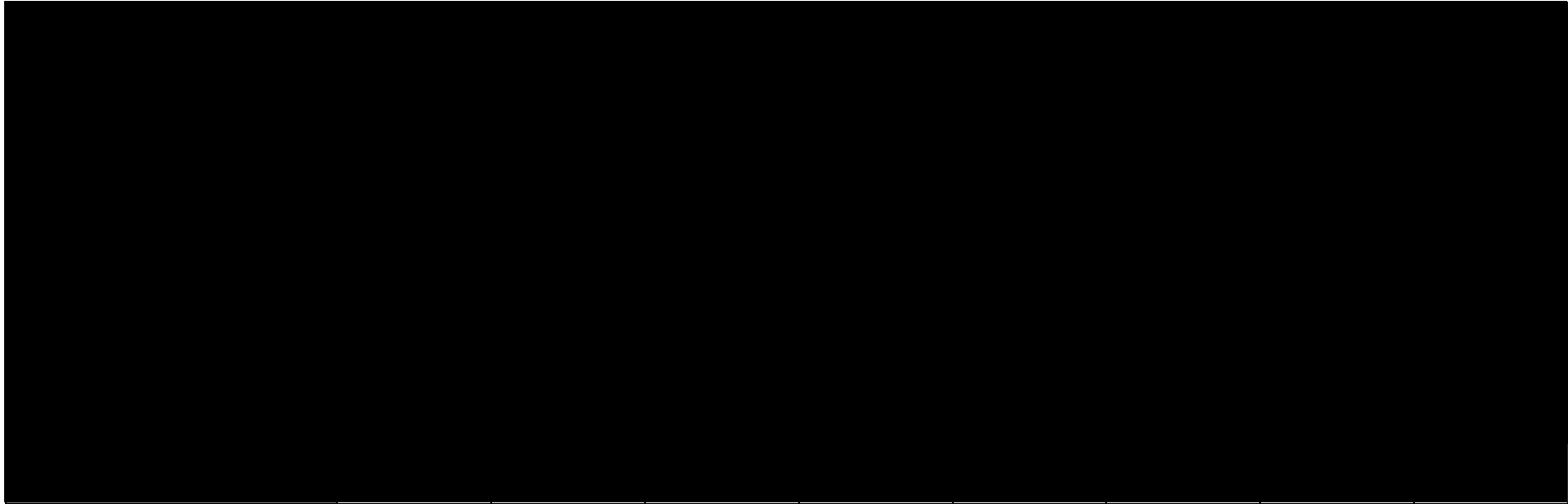


Tabela 26.
Wyniki analizy CUA w populacji chorych po leczeniu biologicznym w perspektywie wspólnej z RSS

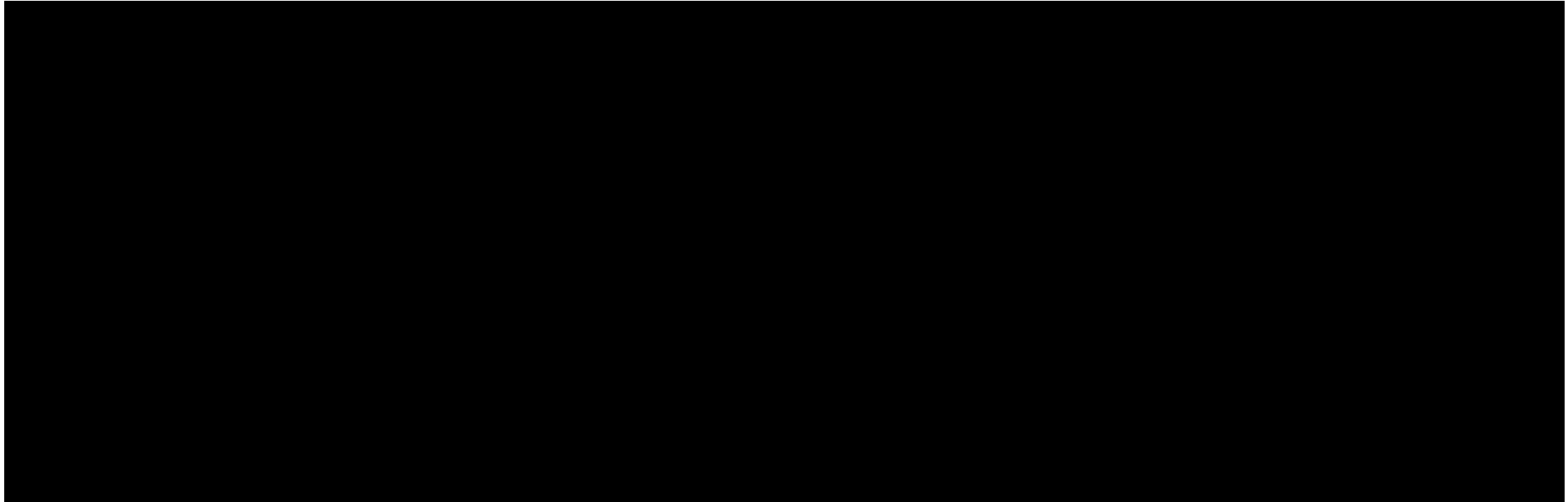


Tabela 27.

Wyniki analizy CUA w populacji chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego bez RSS

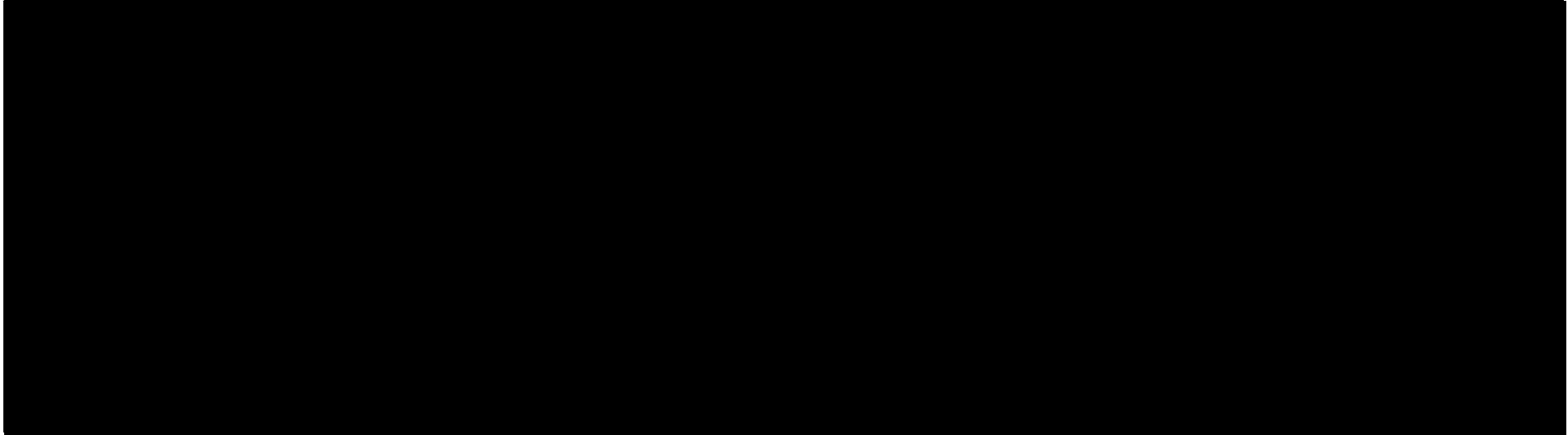


Tabela 28.

Wyniki analizy CUA w populacji chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie wspólnej bez RSS

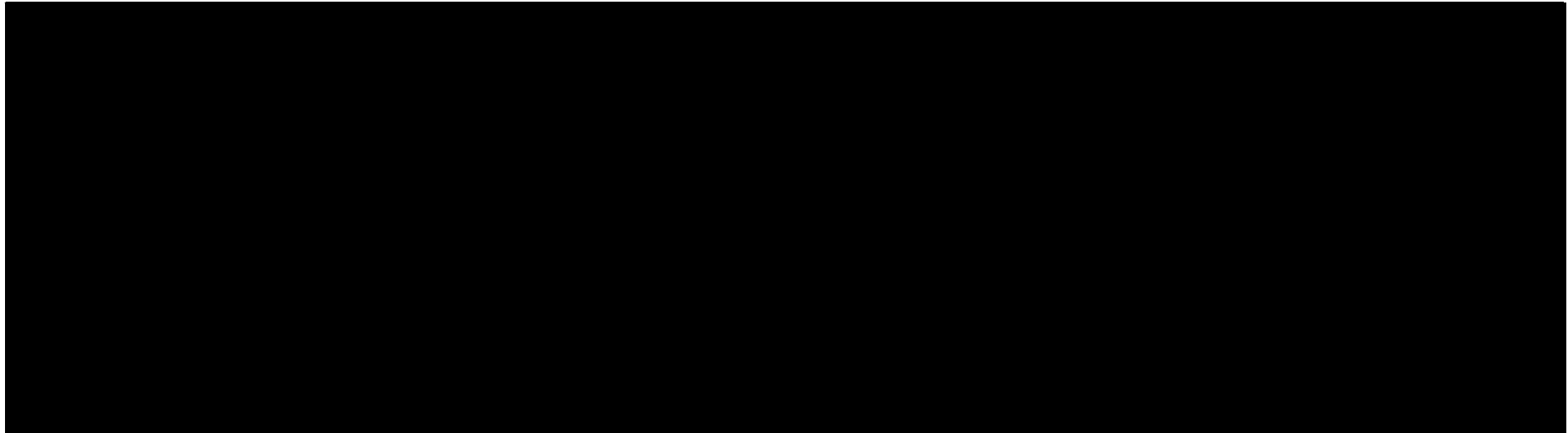


Tabela 29.

Wyniki analizy CUA w populacji chorych po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego bez RSS

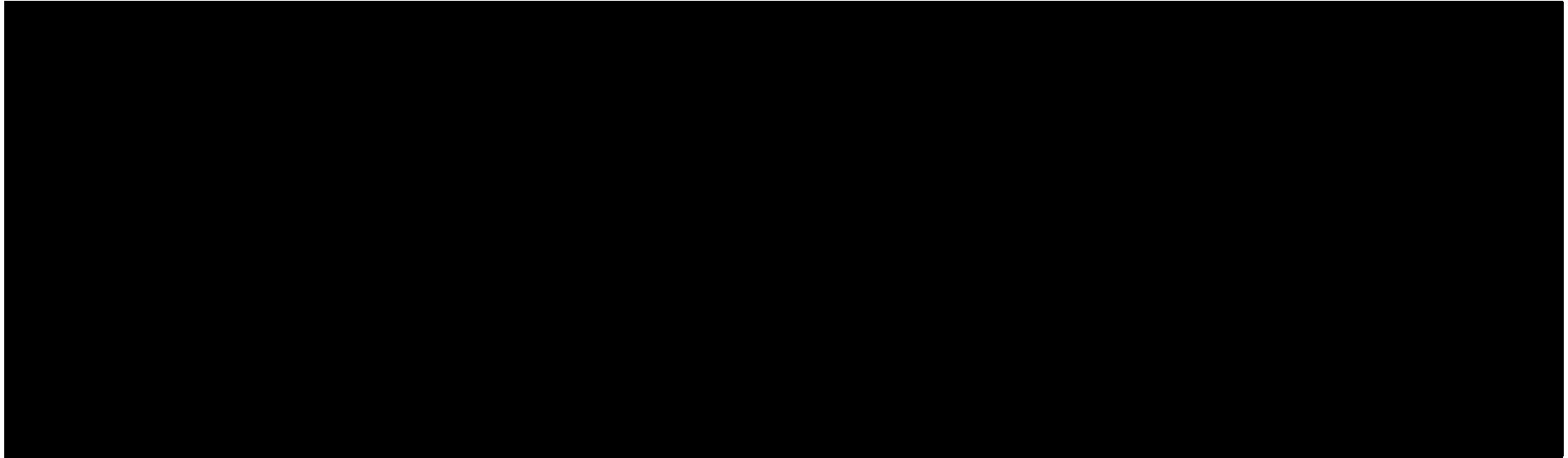
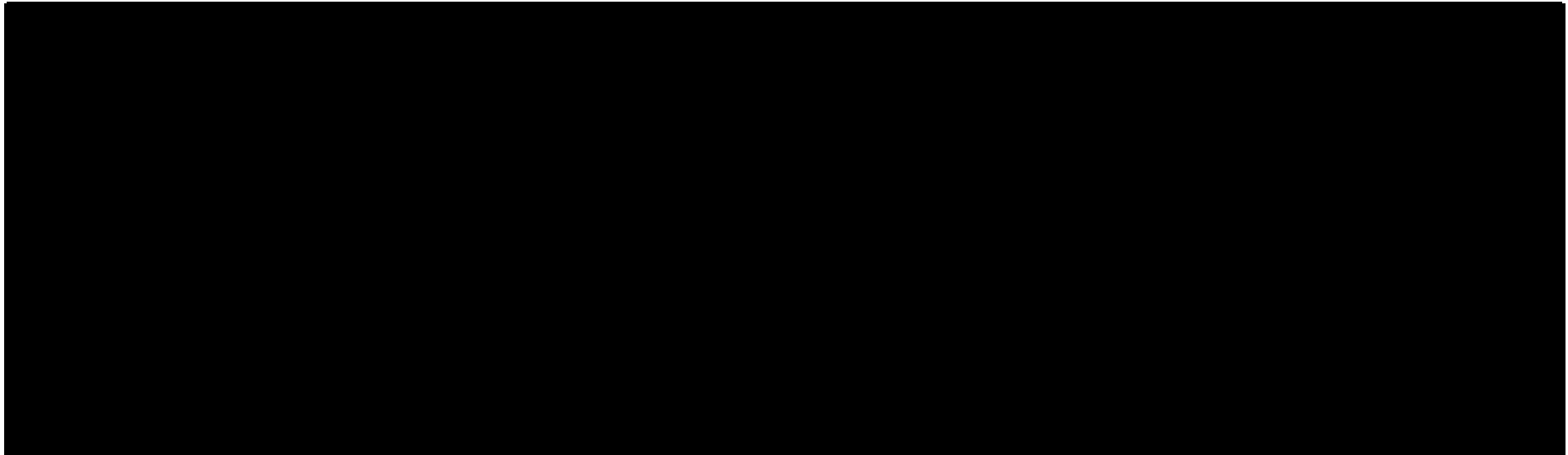


Tabela 30.
Wyniki analizy CUA w populacji chorych po leczeniu biologicznym w perspektywie wspólnej bez RSS



8.2. Analiza CUR

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

Tabela 31.

Współczynniki kosztów użyteczności uzyskane dla technologii dotychczas refundowanych – populacja bez poprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego

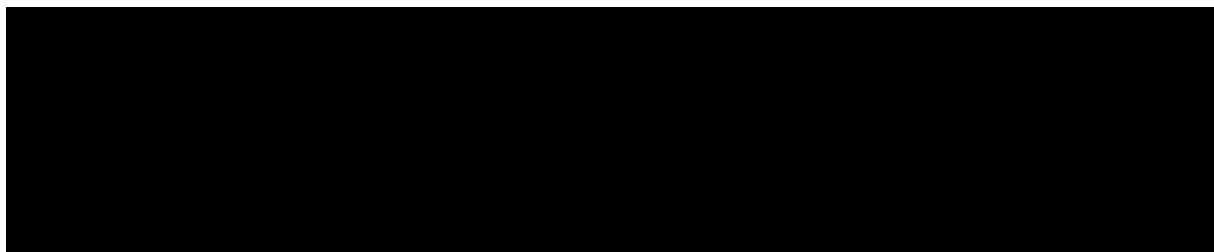


Tabela 32.

Współczynniki kosztów użyteczności uzyskane dla technologii dotychczas refundowanych – populacja bez poprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie wspólnej

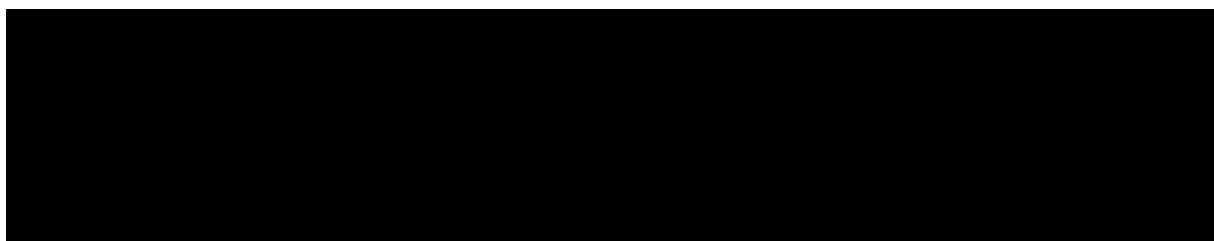


Tabela 33.

Współczynniki kosztów użyteczności uzyskane dla technologii dotychczas refundowanych – populacja po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego



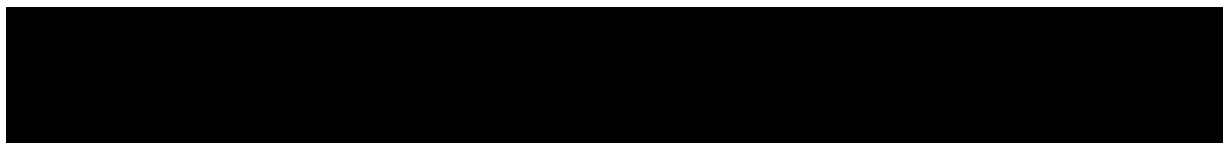


Tabela 34.
Współczynniki kosztów użyteczności uzyskane dla technologii dotyczących refundowanych – populacja po leczeniu biologicznym w perspektywie wspólnej

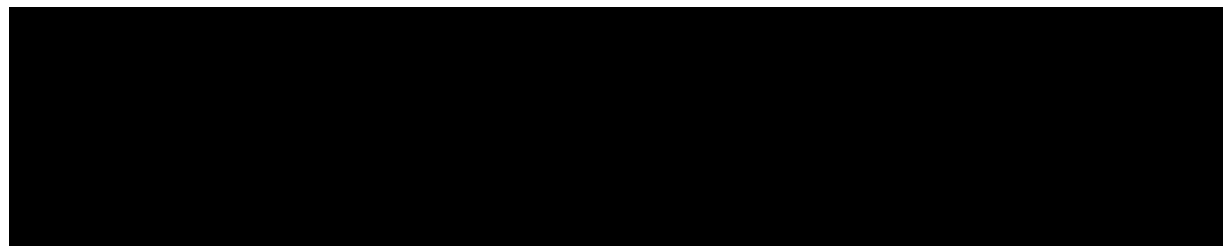


Tabela 35.
Wyniki analizy CUR – dla populacji bez poprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego

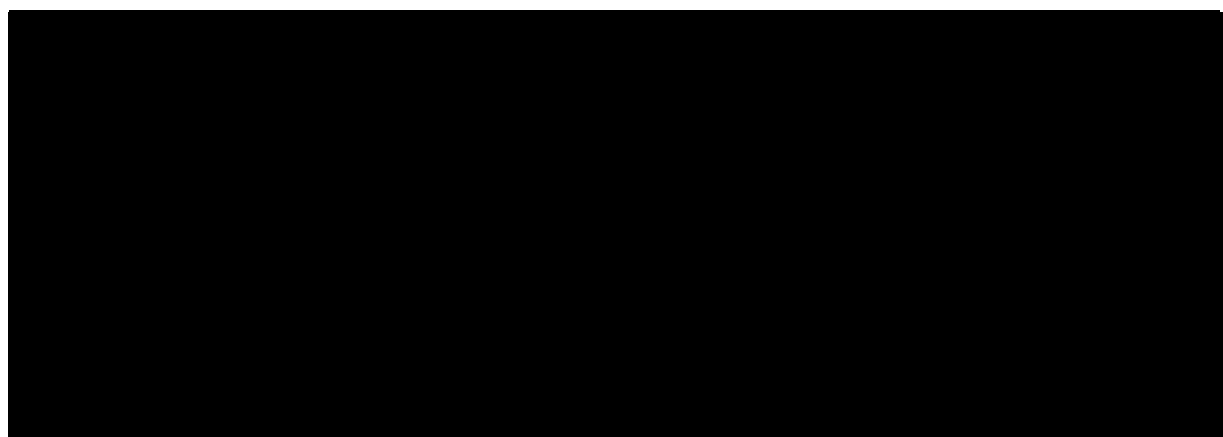


Tabela 36.
Wyniki analizy CUR – dla populacji bez poprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie wspólnej

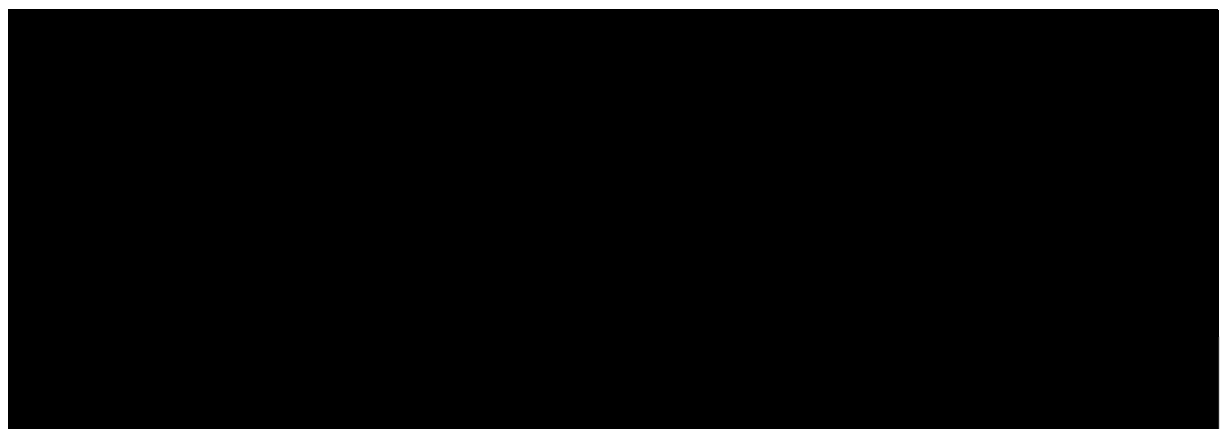


Tabela 37.

Wyniki analizy CUR – dla populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego

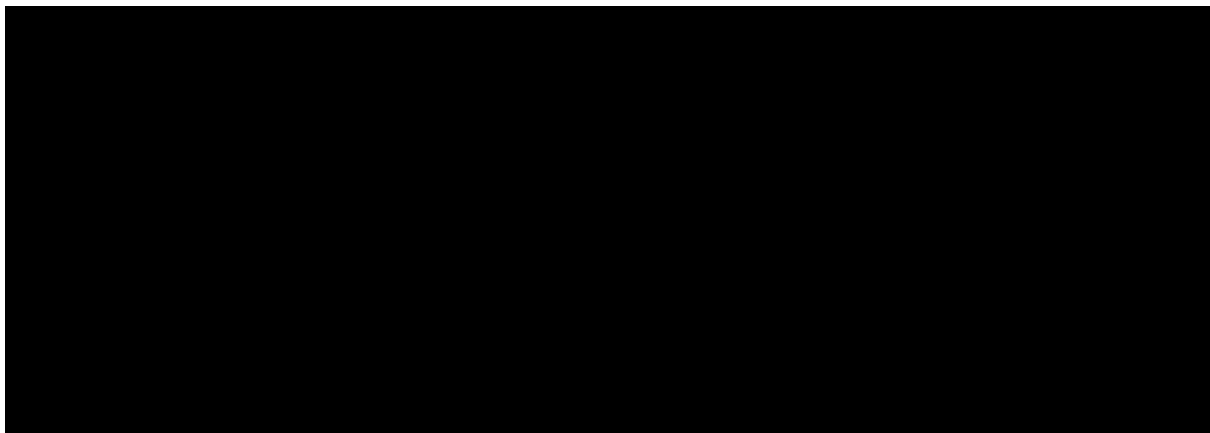
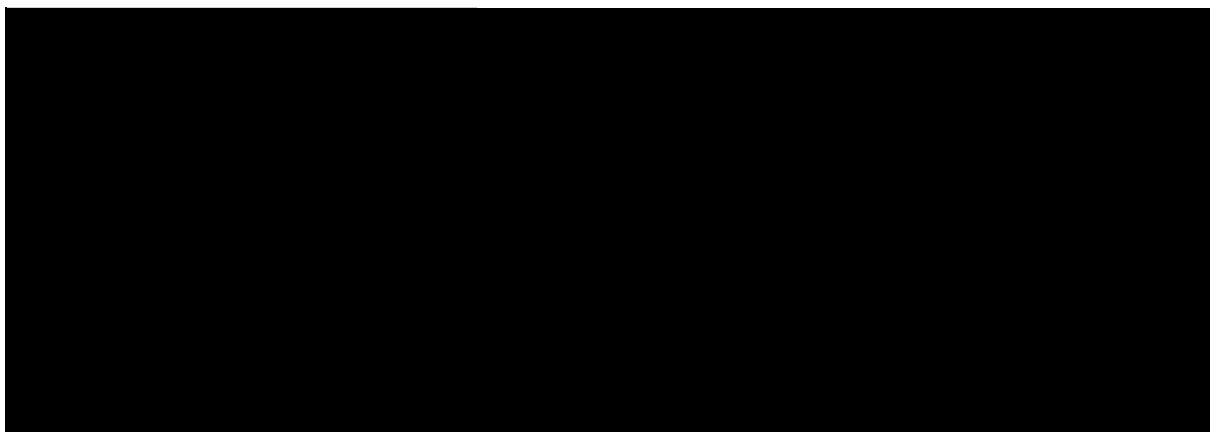


Tabela 38.

Wyniki analizy CUR – dla populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie wspólnej



9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

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

W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Na podstawie wyników analizy wrażliwości oraz scenariuszy przedstawiono także zestawienie kosztów i konsekwencji, w ramach którego nie uwzględniono jedynie zmiany stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych oraz zmiany długości horyzontu czasowego analizy¹⁷. W przypadku uzyskania różnych typów wyników w ramach testowanych wariantów (tj. np. klasycznego wyniku ICUR z wyższym kosztem i QALY względem komparatora w analizie podstawowej oraz dominacji nad komparatorem w testowanym wariacie) odstępowano od przedstawiania minimalnych i maksymalnych wartości współczynnika ICUR.

Parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności, wskazano w rozdziale 7.

Ze względu na znaczne rozmiary tabel wynikowych szczegółowe rezultaty jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy przedstawiono w załączniku (rozdział 15.4.). Ze względu na znaczną liczbę komparatorów i scenariuszy wynikowych (podział na perspektywy, populacje, warianty z RSS i bez RSS) w dokumencie przedstawiono jedynie poglądowo tabele z wynikami dla perspektywy płatnika publicznego w wariacie z RSS. W przypadku pozostałych kombinacji perspektyw i wariantów wyniki można wygenerować w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu.

¹⁷ przyjęto, że parametry te mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów, wskazano w poniższej tabeli. W przypadku większości zmiennych (poza wiekiem wejścia do modelu, masą ciała oraz użytecznościami oszacowanymi na podstawie publikacji *Woehl 2008*) wartość błędu standardowego przyjęto na poziomie 10% wartości średniej przyjętej w analizie podstawowej.

Tabela 39.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

| Zmienna | Rozkład | Parametry rozkładu | | | | Źródło danych |
|--------------------------------------------------------------|----------|--------------------|-------|----------|----------|--------------------------|
| | | Średnia | SE | α | β | |
| Wiek wejścia do modelu (lata) ¹⁸ | Normalny | | | | | |
| Masa ciała chorych (kg) | Normalny | 78,0 | 0,054 | n/d | n/d | <i>Rutgeerts 2005</i> |
| Odsetek mężczyzn | Beta | 60,0% | 0,060 | 39,40 | 26,27 | <i>D'Haens 2023</i> |
| Odsetek chorych z ponowną indukcją związaną z leczeniem MIRI | Beta | 5,0% | 0,005 | 94,95 | 1 804,05 | <i>EMA 2023</i> |
| Odsetek chorych z powikłaniami po operacji ratunkowej | Beta | 35,0% | 0,035 | 64,65 | 120,06 | <i>UK IBD Audit 2014</i> |
| Odsetek chorych z powikłaniami po operacji planowej | Beta | 32,0% | 0,032 | 67,68 | 143,82 | <i>UK IBD Audit 2014</i> |
| | Beta | | | | | <i>NICE Ustekinumab</i> |
| | Beta | | | | | <i>Misra 2016</i> |
| | Beta | | | | | <i>NICE Tofacytynib</i> |
| | Beta | | | | | <i>Woehl 2008</i> |

¹⁸ Wartości odpowiednio dla populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego i po leczeniu biologicznym.

| Zmienna | Rozkład | Parametry rozkładu | | | | Źródło danych |
|----------------------------------------------------------------------|----------|--------------------|-------|----------|---------|---------------|
| | | Średnia | SE | α | β | |
| | Beta | | | | | Woehl 2008 |
| | Beta | | | | | Woehl 2008 |
| | Beta | | | | | Arseneau 2006 |
| | Beta | | | | | Arseneau 2006 |
| | Beta | | | | | Woehl 2008 |
| | Beta | | | | | Arseneau 2006 |
| | Beta | | | | | Arseneau 2006 |
| | Beta | | | | | Woehl 2008 |
| Liczba wizyt konsultacyjnych - indukcja (miesięcznie) ¹⁹ | Normalny | 0,54 | 0,054 | n/d | n/d | Tsai 2008 |
| Liczba badań krwi - indukcja (miesięcznie) ¹⁹ | Normalny | 0,54 | 0,054 | n/d | n/d | Tsai 2008 |
| Liczba endoskopii ratunkowych - indukcja (miesięcznie) ¹⁹ | Normalny | 0,06 | 0,006 | n/d | n/d | Tsai 2008 |
| Liczba endoskopii planowych - indukcja (miesięcznie) ¹⁹ | Normalny | 0,17 | 0,017 | n/d | n/d | Tsai 2008 |
| Liczba hospitalizacji - indukcja (miesięcznie) ¹⁹ | Normalny | 0,02 | 0,002 | n/d | n/d | Tsai 2008 |
| | Normalny | 0,17 | 0,017 | n/d | n/d | Tsai 2008 |
| | Normalny | 0,27 | 0,027 | n/d | n/d | Tsai 2008 |
| | Normalny | 0,02 | 0,002 | n/d | n/d | Tsai 2008 |
| | Normalny | 2,00 | 0,200 | n/d | n/d | Tsai 2008 |
| | Normalny | 3,25 | 0,325 | n/d | n/d | Tsai 2008 |
| | Normalny | 0,20 | 0,020 | n/d | n/d | Tsai 2008 |
| | Normalny | 0,38 | 0,038 | n/d | n/d | Tsai 2008 |

| Zmienna | Rozkład | Parametry rozkładu | | | | Źródło danych |
|---------|----------|--------------------|-------|----------|---------|------------------|
| | | Średnia | SE | α | β | |
| | Normalny | 0,33 | 0,033 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> |
| | Normalny | 0,02 | 0,002 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> |
| | Normalny | 0,04 | 0,004 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> |
| | Normalny | 4,50 | 0,450 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> |
| | Normalny | 3,90 | 0,390 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> |
| | Normalny | 0,25 | 0,025 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> |
| | Normalny | 0,50 | 0,050 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> |
| | Normalny | 0,54 | 0,054 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> |
| | Normalny | 0,54 | 0,054 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> |
| | Normalny | 0,06 | 0,006 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> |
| | Normalny | 0,17 | 0,017 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> |
| | Normalny | 0,02 | 0,002 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> |
| | Normalny | 6,50 | 0,650 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> |
| | Normalny | 6,50 | 0,650 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> |
| | Normalny | 0,75 | 0,075 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> |
| | Normalny | 2,00 | 0,200 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> |
| | Normalny | 0,25 | 0,025 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> |
| | Normalny | 1,50 | 0,150 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> |

| Zmienna | Rozkład | Parametry rozkładu | | | | Źródło danych |
|---------------------------------------------------------------------|----------|--------------------|--------|----------|------------------|-----------------------|
| | | Średnia | SE | α | β | |
| | Normalny | 1,50 | 0,150 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> |
| | Normalny | 0,50 | 0,050 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> |
| | Normalny | 1,25 | 0,125 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> |
| | Normalny | 1,75 | 0,175 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> |
| | Normalny | 3,25 | 0,325 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> |
| | Normalny | 0,13 | 0,013 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> |
| | Normalny | 0,65 | 0,065 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> |
| | Normalny | 3,25 | 0,325 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> |
| | Normalny | 1,50 | 0,150 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> |
| | Normalny | 1,50 | 0,150 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> |
| | Normalny | 0,50 | 0,050 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> |
| Normalny | 1,25 | 0,125 | n/d | n/d | <i>Tsai 2008</i> | |
| Obniżka użyteczności chorych z ciężkim zakażeniem (na cykl) (EQ-5D) | Beta | 0,036 | 0,0036 | 96,38 | 2 589,94 | <i>Stevenson 2016</i> |
| | Beta | | | | | <i>D'Haens 2023</i> |
| | Beta | | | | | <i>Rutgeerts 2005</i> |
| | Beta | | | | | <i>ChPL Entyvio</i> |
| | Beta | | | | | <i>ChPL Entyvio</i> |
| | Beta | | | | | <i>ChPL Xeljanz</i> |
| | Beta | | | | | <i>ChPL Stelara</i> |

| Zmienna | Rozkład | Parametry rozkładu | | | | Źródło danych |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------|--------|----------|---------|-------------------------|
| | | Średnia | SE | α | β | |
| | Beta | | | | | <i>ChPL Jyseleca</i> |
| | Beta | | | | | <i>ChPL Zeposia</i> |
| | Beta | | | | | <i>D'Haens 2023</i> |
| Prawdopodobieństwo uzyskania remisji w przypadku ponownej indukcji związanej z leczeniem MIRI | Beta | 36,8% | 0,0368 | 62,79 | 107,64 | <i>EMA 2023</i> |
| Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w przypadku ponownej indukcji związanej z leczeniem MIRI | Beta | 26,3% | 0,0263 | 73,42 | 205,58 | <i>EMA 2023</i> |
| | Beta | | | | | <i>Misra 2016</i> |
| | Beta | | | | | <i>NICE Ustekinumab</i> |
| | Beta | | | | | <i>NICE Ustekinumab</i> |
| | Beta | | | | | <i>Misra 2016</i> |

W AWW nie uwzględniono parametrów kosztowych, które ze względu na swoją specyfikę nie mogą przyjmować losowej wartości z danego rozkładu. Parametry kosztowe są wartościami jednoznacznie ustalonymi (np. koszty leków lub świadczeń NFZ) lub mogą przyjąć jedną z np. 2 wartości (min, max).

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono 1 000 symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatorów oraz prawdopodobieństwa efektywności kosztowej mirikizumabu (przy założeniach progu opłacalności 190 380 PLN/QALY) przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 40.

**Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w populacji chorych bez
uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z RSS**

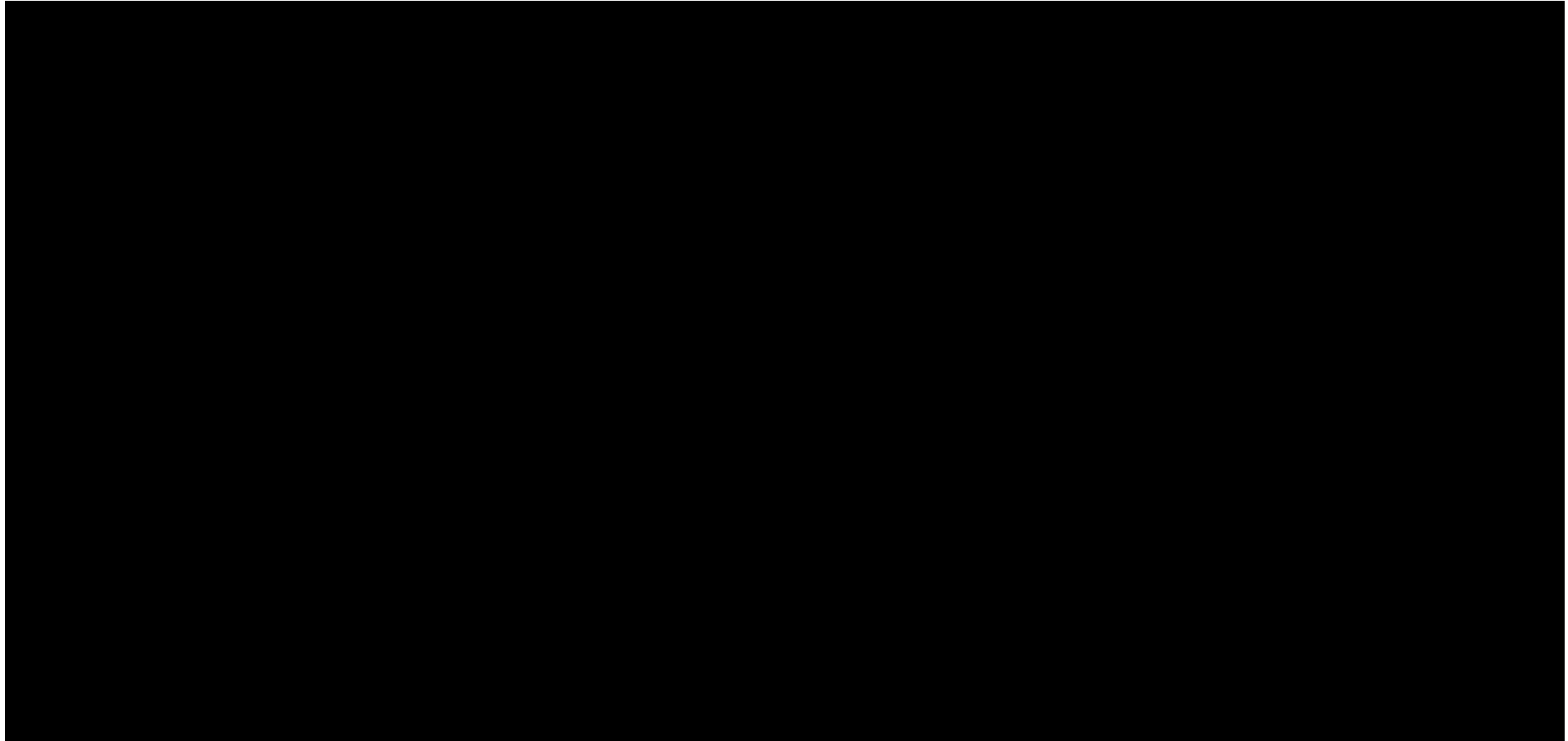


Tabela 41.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w populacji chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie wspólnej z RSS

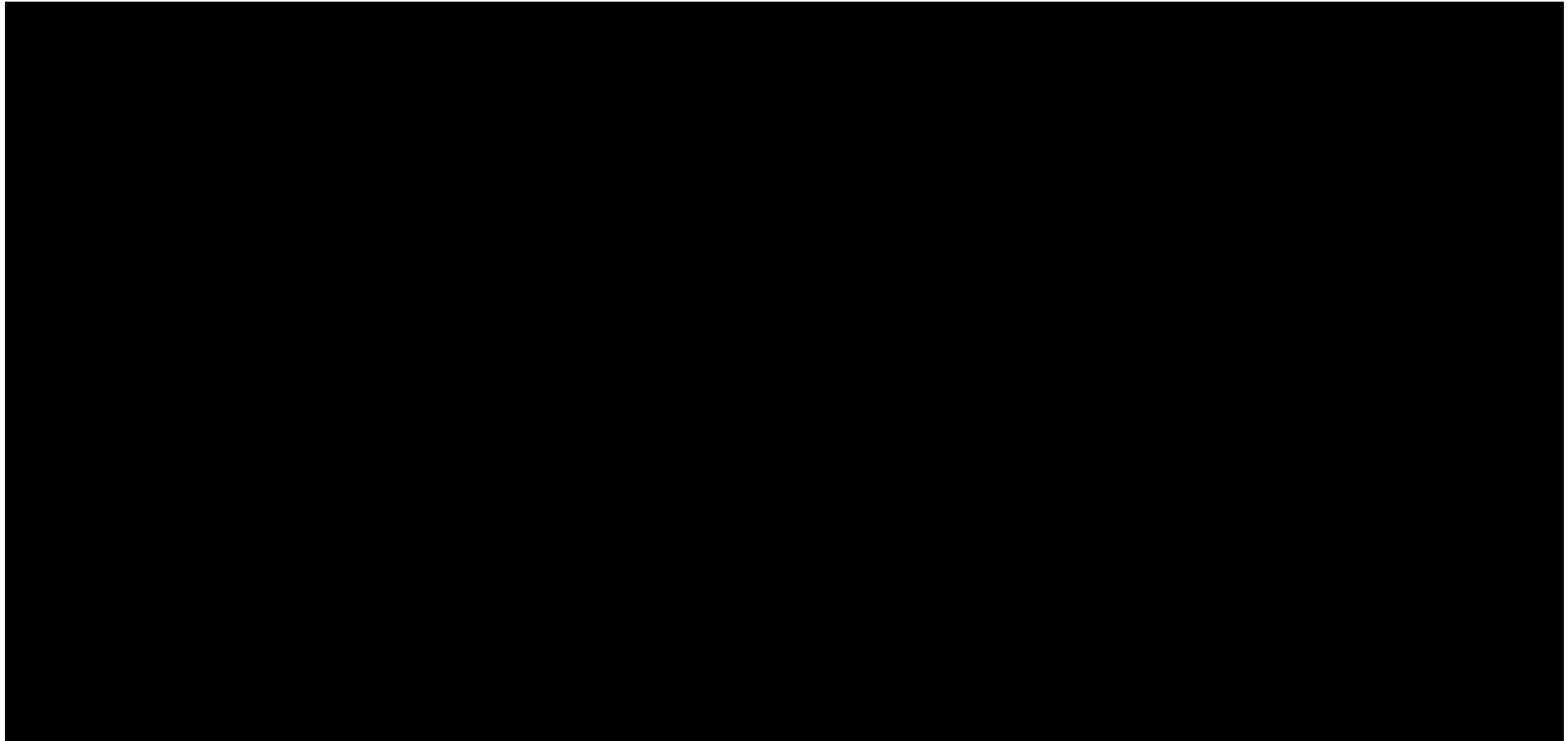


Tabela 42.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w populacji chorych po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z RSS

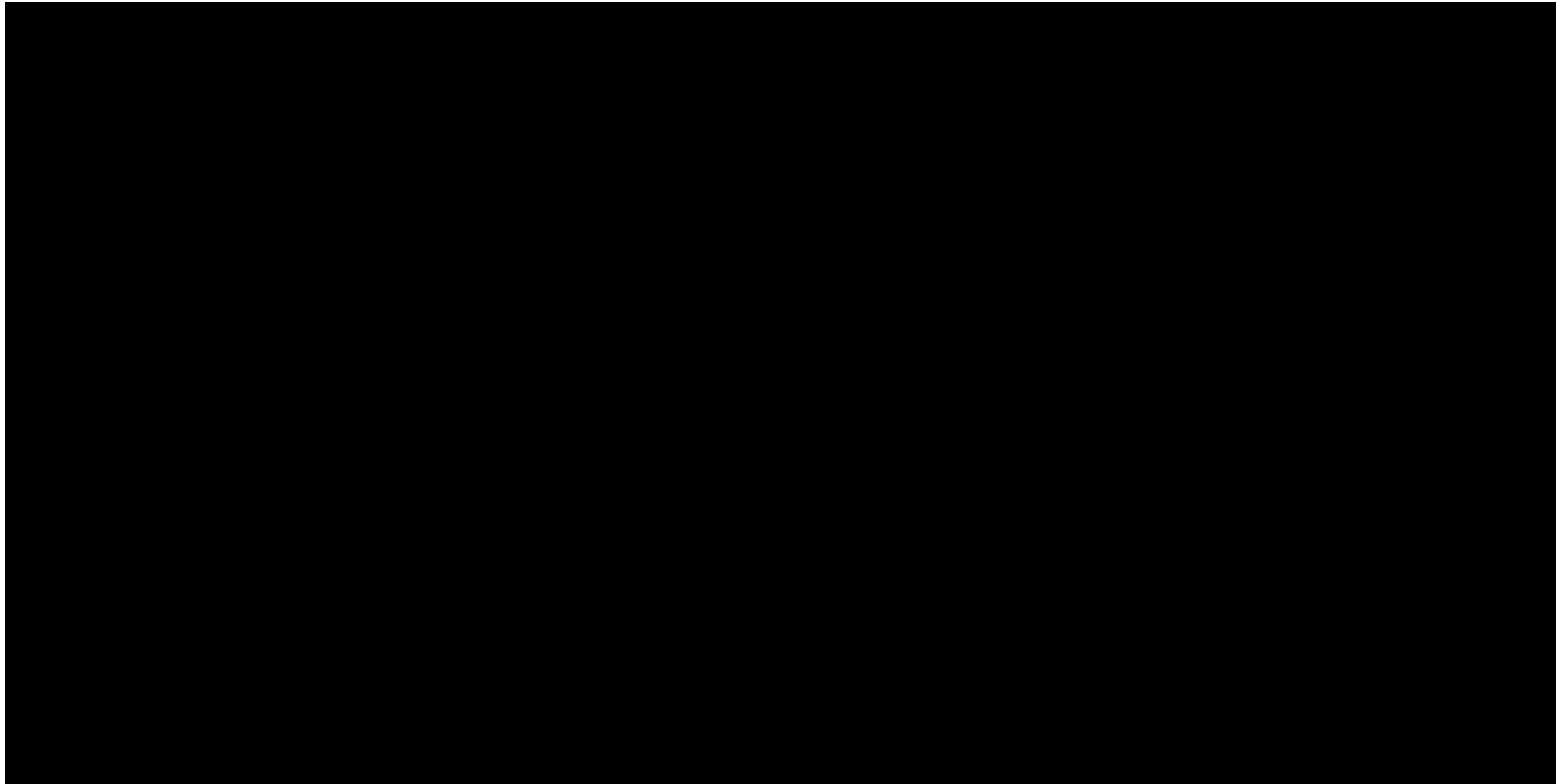


Tabela 43.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w populacji chorych po leczeniu biologicznym w perspektywie wspólnej z RSS

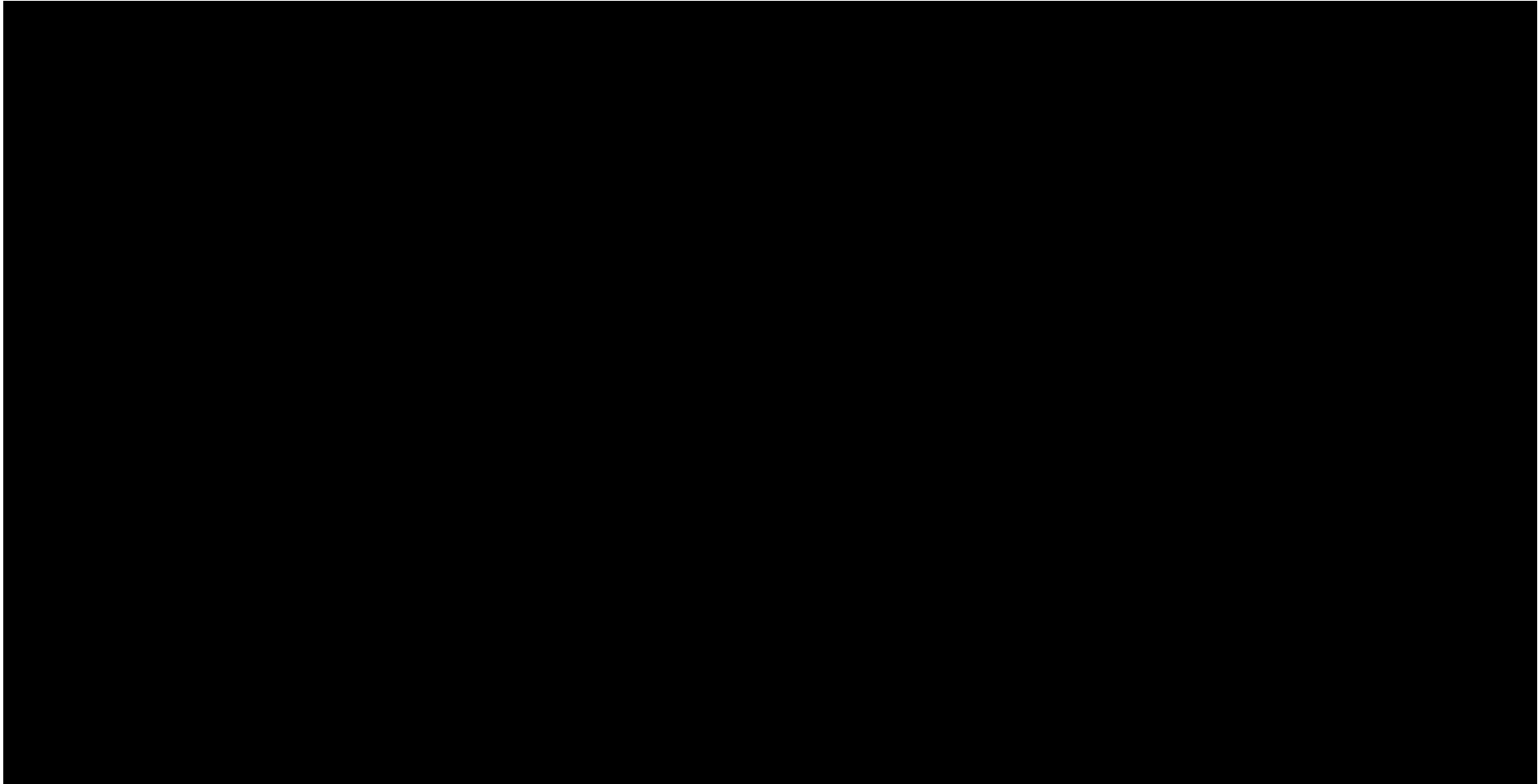


Tabela 44.

**Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w populacji chorych bez
uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego bez RSS**

Tabela 45.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w populacji chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie wspólnej bez RSS

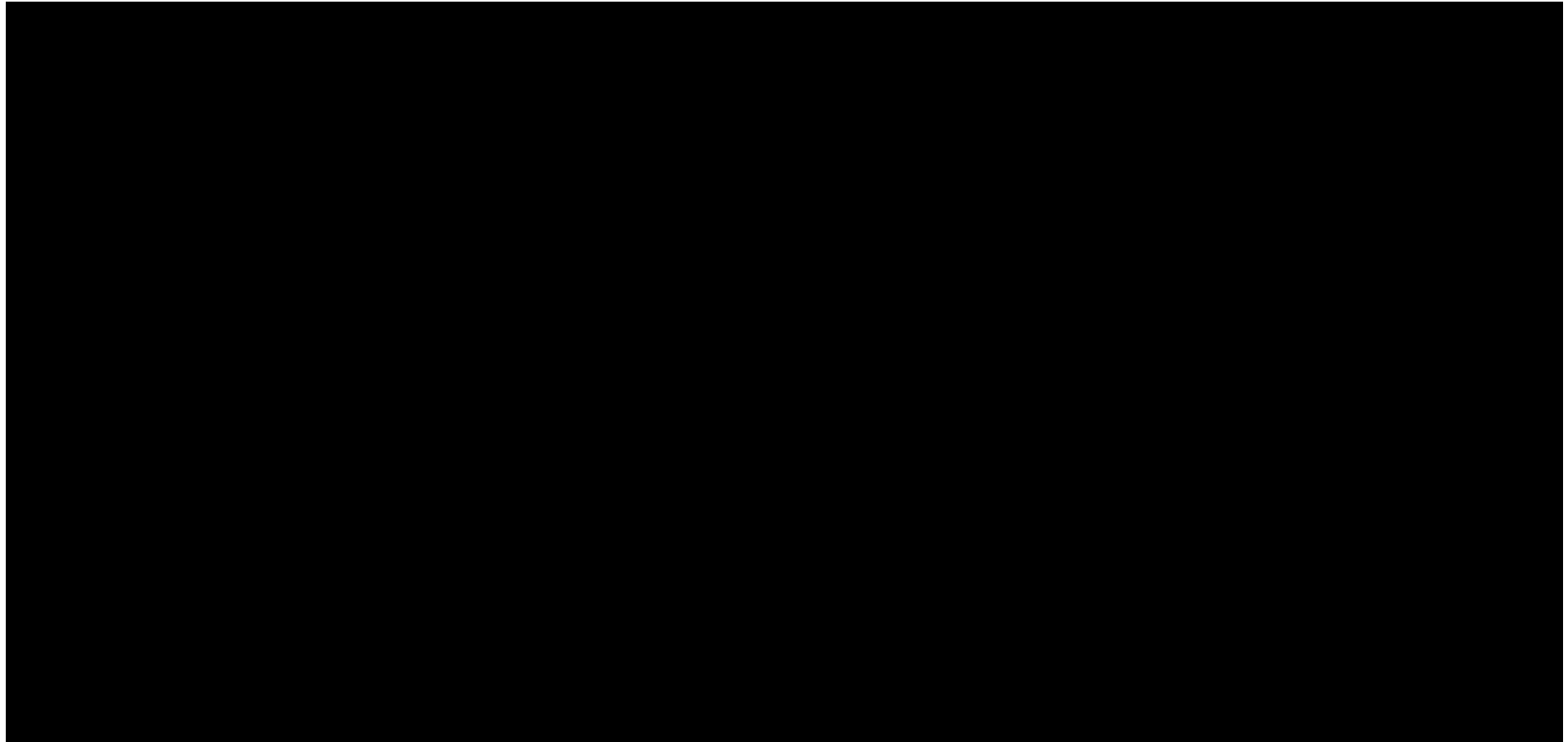


Tabela 46.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w populacji chorych po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego bez RSS

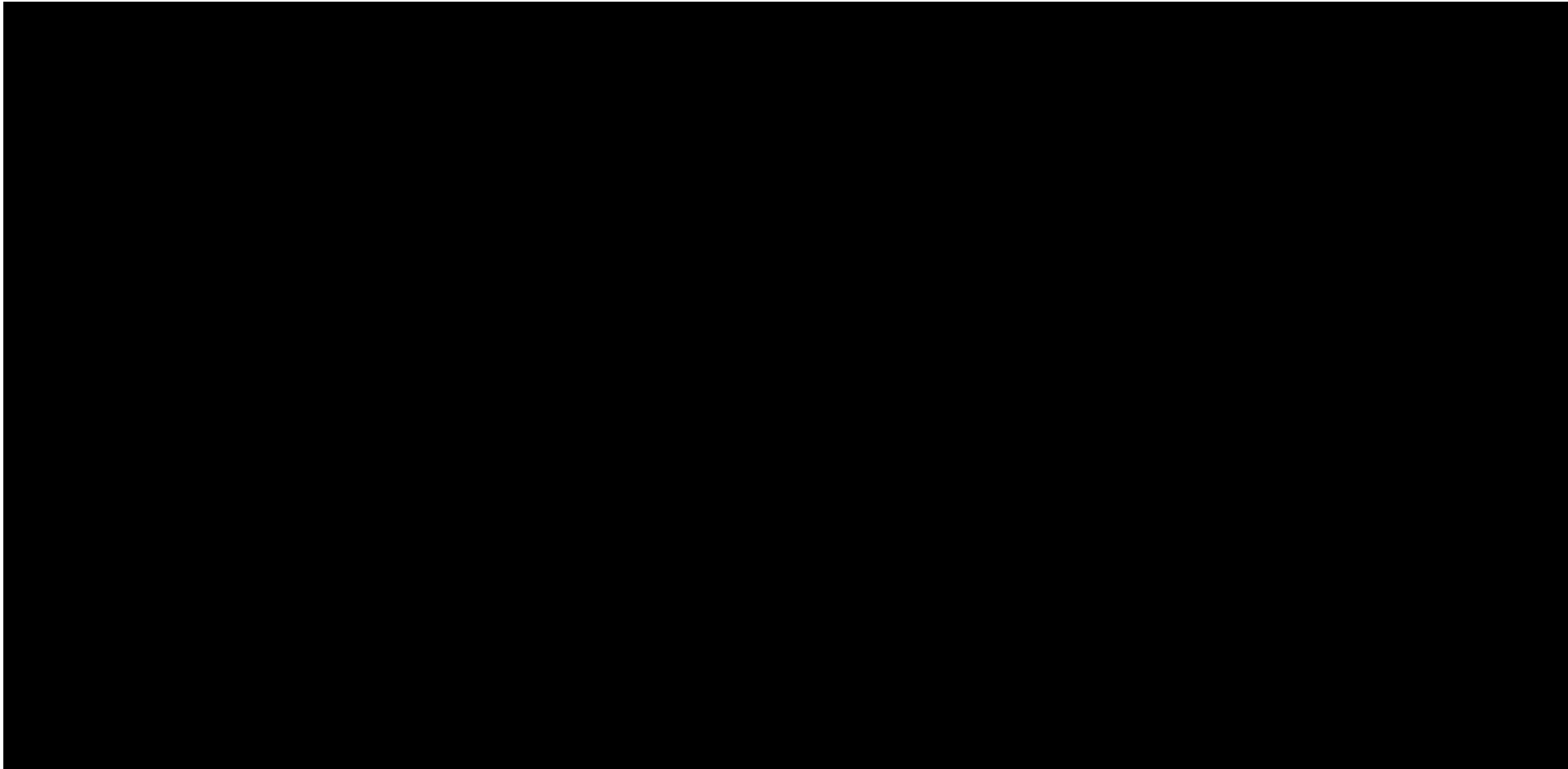


Tabela 47.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w populacji chorych po leczeniu biologicznym w perspektywie wspólnej bez RSS

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

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w postaci graficznej – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatorów oraz krzywe prawdopodobieństwa efektywności kosztowej przedstawiono w załączniku (rozdział 15.5.). Ze względu na znaczną liczbę komparatorów i scenariuszy wynikowych (podział na perspektywy, populacje, warianty z RSS i bez RSS) przedstawiono jedynie poglądowo wykresy z wynikami dla perspektywy płatnika publicznego w wariancie z RSS. W przypadku pozostałych kombinacji perspektyw i wariantów wykresy można wygenerować w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu.

11. Walidacja modelu

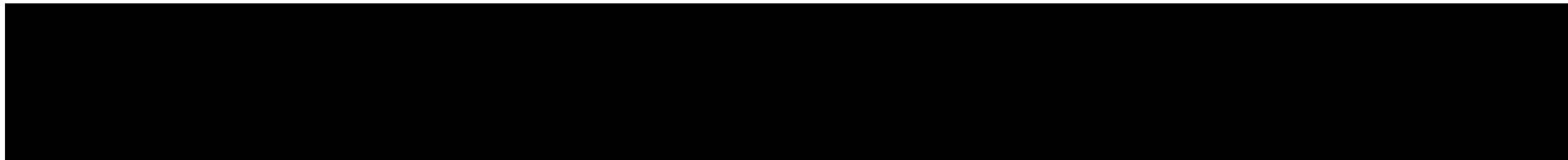
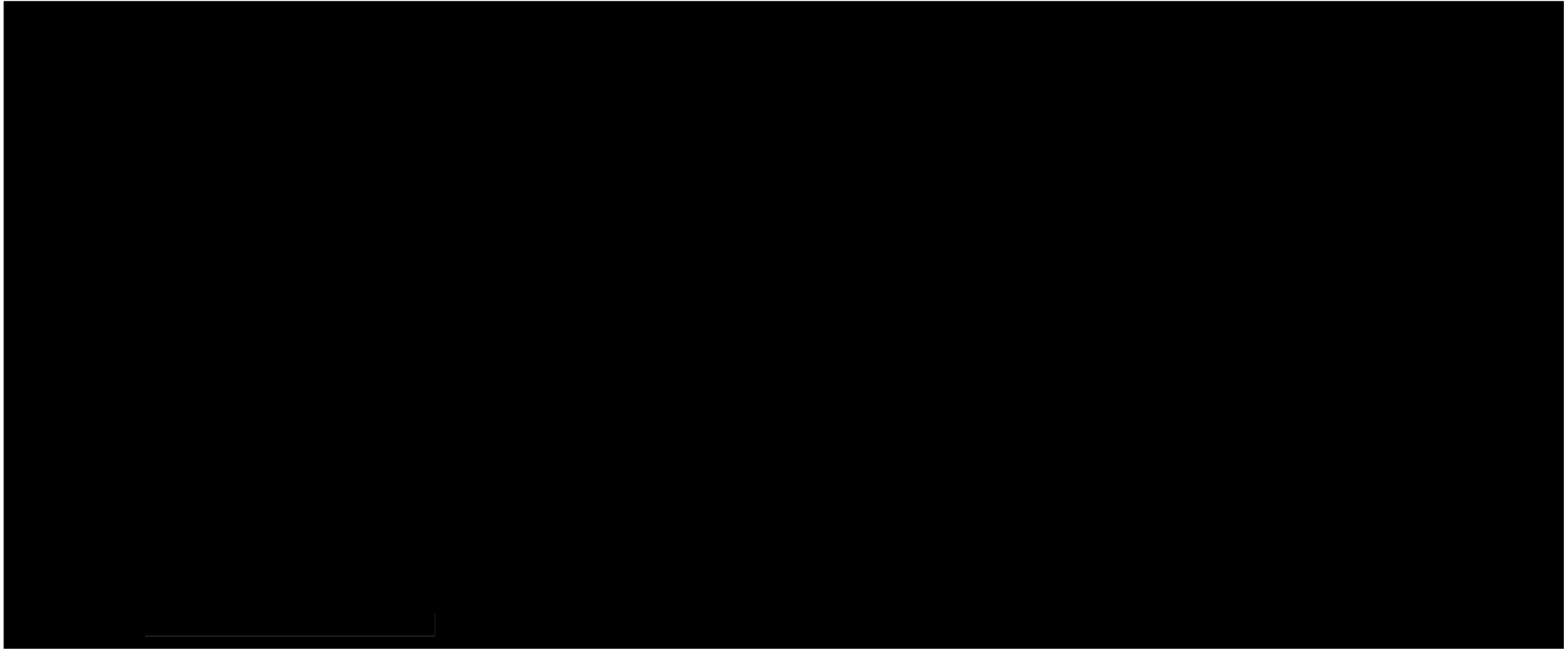
W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 15.4.

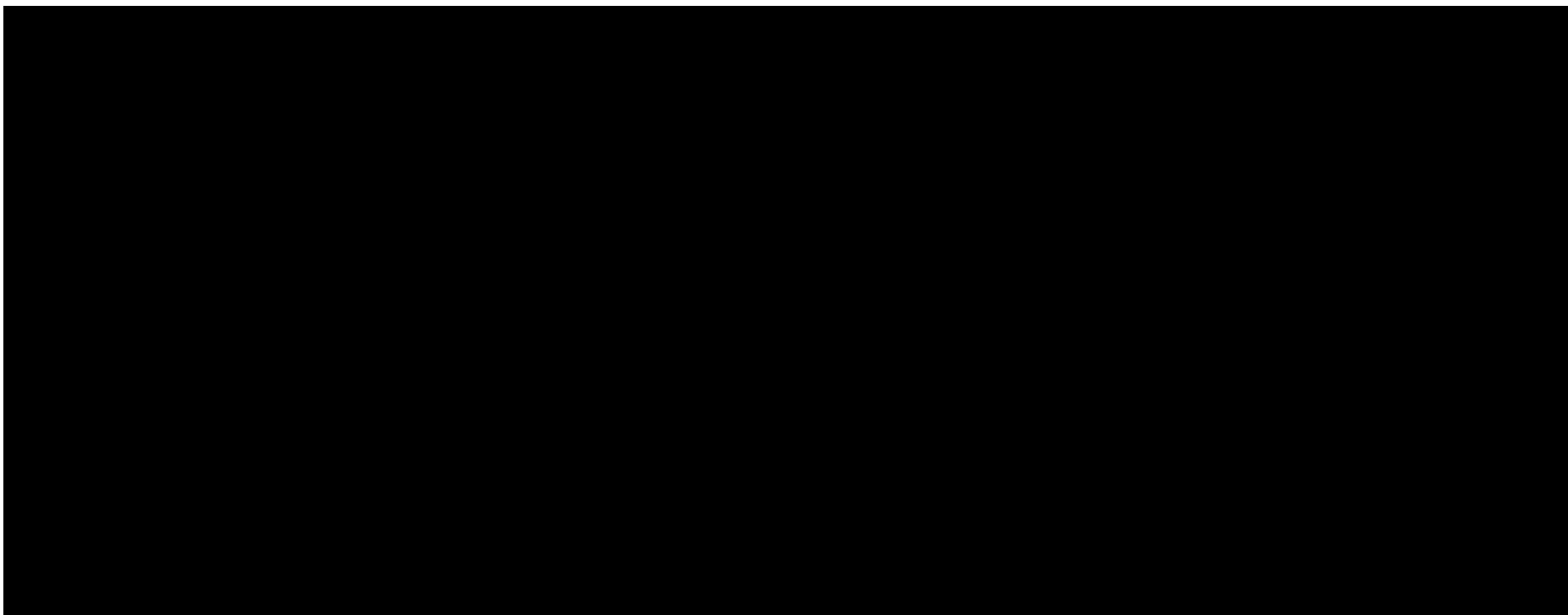
Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

11.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48.
Wyniki walidacji wewnętrznej²⁰





11.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonuje się porównania modelu opisywanego w analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W ramach przeglądu systematycznego wykonanego na potrzeby niniejszego raportu (rozdział 15.2.) odnaleziono 1 analizę ekonomiczną [*NICE Omvoh 2023*] w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji – leku Omvoh®. Poza analizą odnalezioną w ramach przeglądu systematycznego odniesiono się także do 2 innych raportów: z Australii²² oraz Kanady²³.

Model ekonomiczny przedstawiony w opracowaniu *NICE Omvoh 2023* wykorzystuje drzewo decyzyjne oraz model Markowa składający się z czterech stanów: stanu indukcji trwającego do 26 tygodni, stanu leczenia podtrzymującego, stanu poza leczeniem oraz śmierci. Przejście z fazy indukcji do fazy leczenia podtrzymującego następuje w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie (0-2 lub 3 pkt w skali Mayo, bądź spadek wskaźnika Mayo powyżej 30%). W fazie leczenia podtrzymującego chorzy mogą zastosować eskalację dawki w przypadku leczenia ustekinumabem lub wedolizumabem, lub przejść do fazy ponownej indukcji w przypadku leczenia mirikizumabem. Uwzględniono dwie subpopulacje, po niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia konwencjonalnego oraz po niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia biologicznego. **Ostatecznie MIRI porównano z ustekinumabem, wedolizumabem i.v. oraz wedolizumabem s.c.** Wyniki zdrowotne i koszty związane z technologią wnioskowaną zostały utajnione, zatem niemożliwe jest porównanie wyników odnalezionej analizy ekonomicznej z niniejszą analizą.

Analiza opisana w australijskim raporcie uwzględnia technikę minimalizacji kosztów. Analiza opiera się na porównaniu mirikizumabu z **wedolizumabem i.v.** (główny komparator), a także adalimumabem oraz ustekinumabem (dodatkowe komparatory). W raporcie założono równoważne koszty całkowite w ciągu pierwszych dwóch lat leczenia między MIRI a WED i.v. oraz przyjęto stałą cenę dla mirikizumabu niezależnie od dawki (300 mg i.v. lub 200 mg s.c.). W wyniku oszacowano złożoną cenę mirikizumabu (uwzględniającą standardową oraz

²² <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-07/files/mirikizumab-psd-july-2023.pdf> (data dostępu: 02.07.2024)

²³ <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0773REC-Omvoh.pdf> (data dostępu: 02.07.2024)

przedłużoną indukcję) na poziomie ok. 4 655,37 PLN²⁴ za opakowanie (*ex-manufacturer price*, a zatem cena analogiczna do ceny zbytu netto w Polsce).

W kanadyjskim opracowaniu uwzględniono modelowanie metodą kosztów-użyteczności. Mirikizumab porównano z: wedolizumabem i.v., wedolizumabem s.c., adalimumabem, infliksymabem, golimumabem, tofacytynibem, upadacytynibem, ozanimodem, terapią skojarzoną aminosalicylanów z kortykosteroidami i immunomodulatorami (odrzucono upadacytynib jako komparator). W analizie przyjęto cenę za opakowanie mirikizumabu na poziomie ok. 6 981,50 PLN²⁵ dla obu prezentacji leku. W raporcie opisano wyniki analizy przeprowadzonej z przyjęciem następujących założeń: dożywni horyzont czasowy, równe prawdopodobieństwo odpowiedzi klinicznej, remisji, utraty odpowiedzi i poważnych zakażeń dla mirikizumabu i wszystkich zaawansowanych terapii; wyłączenie efektu wydłużonej indukcji w przypadku mirikizumabu. Wynik przedstawiono w porównaniu z najtańszą zaawansowaną technologią (tofacytynibem): w populacji nieleczonej wcześniej biologicznie ICUR ok. 11 049 540,18 PLN²⁵ (koszty inkrementalne = 469 826,70 PLN²⁵; inkrementalne QALY = 0,043) oraz w populacji po niepowodzeniu leczenia biologicznego ICUR ok. 7 669 898,46 PLN²⁵ na QALY (koszty inkrementalne = 263 920,86 PLN²⁵; inkrementalne QALY = 0,034). W ramach raportu oszacowano, że obniżenie ceny o około 65% byłoby konieczne, aby mirikizumab był efektywny kosztowo przy progu opłacalności wynoszącym ok. 147 000 PLN/QALY²⁵.

11.3. Walidacja zewnętrzna

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

Walidacja zewnętrzna w postaci zalecanej przez AOTMiT nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań (o wieloletnim horyzoncie czasowym, tj. kilkunasto- lub kilkudziesięcioletnim) oceniających skuteczność

²⁴ Przyjęto kurs: 1 dolar australijski = 2,68 PLN

²⁵ Przyjęto kurs: 1 dolar kanadyjski = 2,94 PLN

analizowanej interwencji. Należy jednak podkreślić, że w analizie uwzględniono najlepsze dostępne dane, a ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy dowodzących stabilności uzyskanych wyników.

12. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (dożywni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy.

W ramach modelu uwzględniono szereg założeń porządkujących, które wymieniono w rozdziale 5.1. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



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

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

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

Należy przy tym zwrócić uwagę na fakt, że w obecnej sytuacji chorzy, którzy doświadczyli niepowodzenia leczenia w obecnie obowiązującym *Programie lekowym B.55* z wykorzystaniem dostępnych technologii, pozbawieni są możliwości kontynuowania skutecznej terapii. Mirikizumab jako nowa opcja terapeutyczna w leczeniu WZJG o korzystnych wynikach skuteczności i odznaczająca się dobrym profilem bezpieczeństwa może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą dla tych chorych.

Podsumowując, finansowanie mirikizumabu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych na WZJG oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej oraz komparatorów w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.2. W przeglądzie odnaleziono 1 publikację: *NICE Omvoh 2023*. Poza analizą odnalezioną w ramach przeglądu systematycznego odniesiono się także do 2 innych analiz z: Australii²⁶ i Kanady²⁷. Wyniki i metodykę analiz opisano w rozdziale 11.2.

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

²⁶ <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-07/files/mirikizumab-psd-july-2023.pdf> (data dostępu: 02.07.2024)

²⁷ <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0773REC-Omvoh.pdf> (data dostępu: 02.07.2024)

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na WZJG;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 49.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

| Nr | Zapytanie | Liczba trafień |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| #1 | (ulcerative OR ulcerativa OR ulcerosa OR ulceration OR ulcerous) | 291 170 |
| #2 | (colitis OR colon OR proctocolitis OR coloproctitis OR "procto colitis") | 381 993 |
| #3 | #1 AND #2 | 66 768 |
| #4 | ("idiopathic Proctocolitis" OR "Colitis Gravis" OR "mucosal colitis" OR UC OR "inflammatory Bowel Disease" OR IBD) | 118 893 |
| #5 | #3 OR #4 | 151 417 |
| #6 | (QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index") | 69 936 |
| #7 | #5 AND #6 | 651 |

Data ostatniego wyszukiwania: 24.10.2023

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

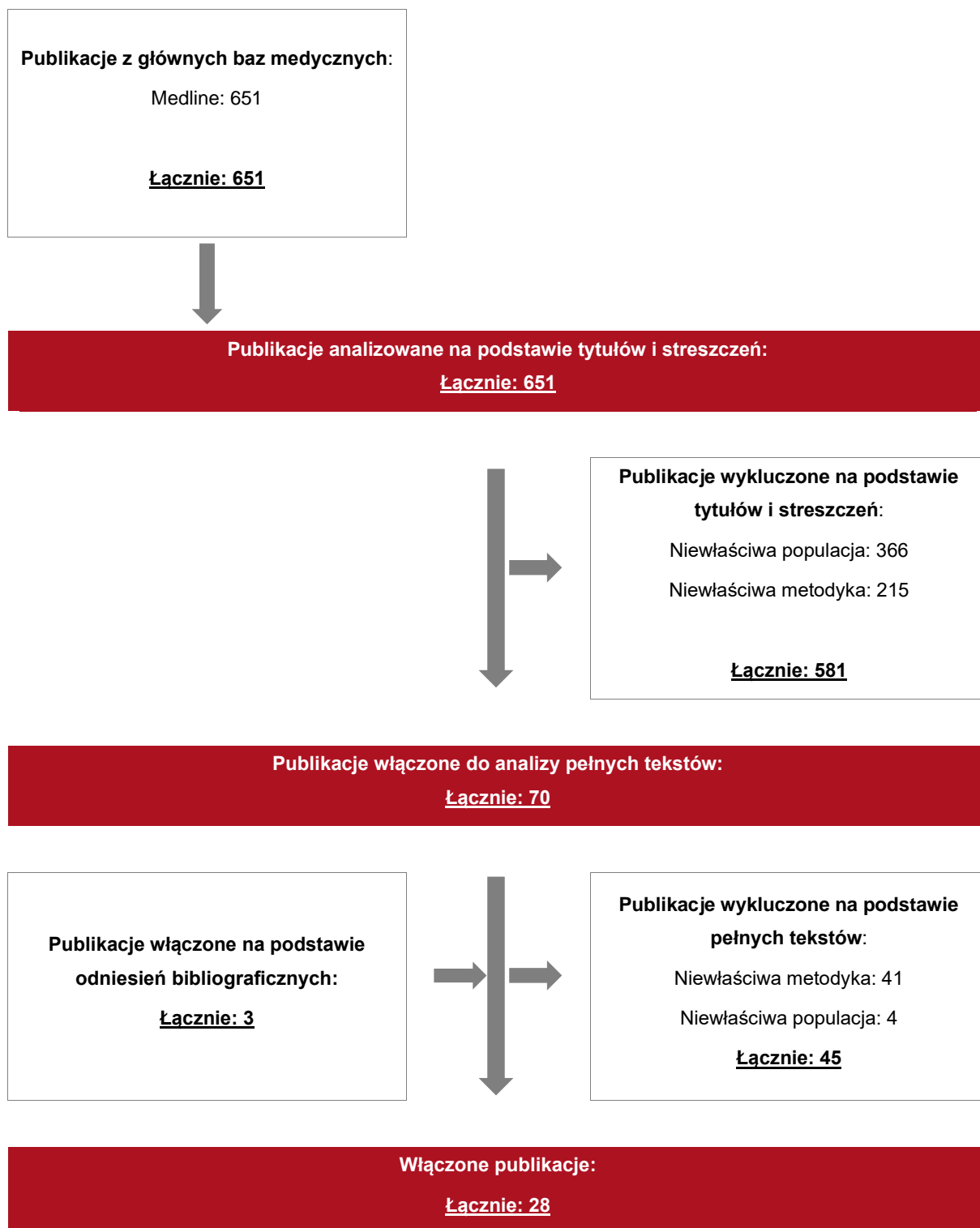
15.1.3. Selekcja badań

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

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie przedstawionym poniżej.

Rysunek 3.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 651 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 28 publikacji do oceny jakości życia chorych.

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie w przeglądzie systematycznym odnaleziono 28 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Brown 2015*, *Gibson 2014*, *Kawalec 2018*, *Vaizey 2014*, *Van der Valk 2015*, *Van Assche 2016*, *Swinburn 2012*, *Woehl 2008*, *Punekar 2010*, *Tsai 2008*, *Lohan 2019*, *Hernandez 2019*, *Archer 2016*, *Park 2012*, *Petryszyn 2020*, *Hagelund 2020*, *Sardesai 2021*, *Zhou 2021*, *Trigo-Vicente 2020*, *Dulai 2020*, *Scott 2020*, *Taxonera 2022*, *Fenu 2022*, *Wang 2022*, *Biedermann 2022*, *Afzali 2023*, *Alam 2023* oraz *Kobayashi 2023*. Pozostałe publikacje nie zostały uwzględnione ze względu na niewłaściwą metodykę lub populację.

Publikacja *Kawalec 2018* opisuje wyniki jakości życia w populacji 147 dorosłych chorych na WZJG w sposób losowy wybranych z placówek medycznych w Polsce. W publikacji tej prezentowane były wartości jakości życia dla wszystkich chorych łącznie oraz z podziałem na chorych z aktywną postacią choroby oraz pozostających w remisji.

Publikacja *Vaizey 2014* raportuje wartości EQ-5D dla 173 dorosłych chorych z populacji Wielkiej Brytanii, dla których mediana od diagnozy wyniosła 5 lat. W publikacji raportowano wartości użyteczności dla stanów remisja oraz aktywna postać choroby. Stan aktywnej postaci choroby został również podzielony na dwa podstany: łagodna postać choroby oraz umiarkowana do ciężkiej postać choroby.

W publikacji *Brown 2015* przedstawiono wyniki dla populacji chorych poddanych leczeniu chirurgicznemu w przeciągu ostatnich 10 lat. W publikacji przedstawiono wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D dla chorych po zabiegu

chirurgicznym. Wartości EQ-5D dla chorych niepoddanych kolektami zaczerpnięto z publikacji *Gibson 2014*.

W publikacji *Gibson 2014* raportowano wartości EQ-5D dla 175 chorych z populacji australijskiej. Do klasyfikacji aktywności choroby wykorzystano częściową skalę Mayo.

W publikacji *Van der Valk 2015* porównywano jakość życia chorych, którzy uzyskali remisję w wyniku leczenia operacyjnego oraz terapii anty-TNF. Badanie obejmowało próbę 915 chorych.

W publikacji *Van Assche 2016* badano próbę 253 chorych z czego 44,3% chorych miało punktację w skali Mayo ≥ 6 w chwili rekrutacji do badania (pozostali wykazywali taką wartość w przeciągu 12 miesięcy przed rekrutacją). Chorzy nie otrzymywali leczenia biologicznego oraz nie mieli wykonywanych operacji.

Podstawowym celem publikacji *Swinburn 2012* była ocena wpływu zabiegu chirurgicznego na jakość życia chorych. Została ona więc pośrednio odnaleziona w ramach przeglądu analiz ekonomicznych. Publikacja zawiera wartości EQ-5D dla stanów przedoperacyjnych oraz stanu remisji pooperacyjnej. Jakość życia dla komplikacji pooperacyjnych stanowiła wartość przyjęta dla remisji pooperacyjnej skorygowana o spadek jakości życia związany z komplikacjami pooperacyjnymi raportowany w publikacji *Arseneau 2006*.

W publikacji *Woehl 2008* analizowano 180 pacjentów z WZJG, zaś jakość życia była oceniana przy użyciu kwestionariusza EQ-5D. Publikacja prezentowała wartości użyteczności dla stanów przedoperacyjnych oraz dla stanu remisji pooperacyjnej.

W publikacji *Punekar 2010* zaprezentowano analizę kosztów-użyteczności dla infliksymabu, cyklosporyny oraz leczenia konwencjonalnego (obejmującego leczenie przy pomocy kortykosteroidów oraz leczenia immunosupresyjnego) u pacjentów hospitalizowanych z zaostrzeniami WZJG. W tym celu stworzony został model decyzyjny, który miał za zadanie symulować progresję choroby wśród pacjentów leczonych infliksymabem przez okres jednego roku. Publikacja prezentuje wartości użyteczności dla stanów: remisja, choroba aktywna, remisja pooperacyjna oraz powikłania pooperacyjne.

W publikacji *Tsai 2008* opisana została analiza kosztów-użyteczności dla infliksymabu w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym (nieobejmującym leczenia biologicznego) wśród

pacjentów z postacią umiarkowaną do ciężkiej WZJG. Analiza została przeprowadzona w 10-letnim horyzoncie czasowym i z perspektywy płatnika publicznego.

Publikacja *Archer 2016* zawiera przegląd systematyczny na podstawie którego stworzono nowy model ekonomiczny uwzględniający leczenie infliksymabem, adalimumabem i golimumabem chorych na WZJG w postaci umiarkowanej do ciężkiej po niepowodzeniu leczenia terapią konwencjonalną. W modelu Markowa uwzględniono fazę indukcji i podtrzymującą oraz przypisano im odpowiednie wartości użyteczności. Użyteczności dla stanów przedoperacyjnych oszacowano w oparciu o publikację *Woehl 2008*. Użyteczności dla stanów pooperacyjnych opierają się na publikacji *Arseneau 2006*.

W publikacji *Park 2012* stworzono analizę kosztów-efektywności porównującą stosowanie konwencjonalnej terapii ze strategią zastosowania wczesnego zabiegu zespolenia jelitowego u chorych z ciężką postacią WZJG. Stworzono globalny model Markowa, którego symulacja dotyczyła chorych zdiagnozowanych w wieku 21 lat.

Publikacja *Petryszyn 2020* zawiera analizę kosztów-efektywności dla infliksymabu, adalimumabu, golimumabu, wedolizumabu i tofacytynibu w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym u chorych na WZJG. Faza indukcji w modelu została przedstawiona w postaci drzewa decyzyjnego, natomiast do scharakteryzowania fazy podtrzymującej wykorzystano strukturę Markowa. Model zawiera następujące stany chorobowe: dla leczenia biologicznego – aktywna postać choroby, odpowiedź na leczenie i remisja; dla leczenia konwencjonalnego – aktywna postać choroby, odpowiedź na leczenie, remisja, stan operacyjny, remisja pooperacyjna, powikłania pooperacyjne i przewlekłe zapalenie błony śluzowej zbiornika jelitowego.

Publikacja *Hagelund 2020* porusza problem badania jakości życia i oceny preferencji podczas leczenia chorych na WZJG w Danii. W tym celu wykorzystano dane zebrane online w marcu 2018 roku, kiedy to łącznie uzyskano 302 kwestionariusze HRQoL (EQ-5D i SiBDQ) oraz 212 wyników eksperymentów DCE. Na podstawie kwestionariuszy EQ-5D i SiBDQ wyznaczono wartości średnie odpowiednio 0,77 oraz 4,5.

Badanie *Lohan 2019* miało na celu porównanie dostępnych terapii w Wielkiej Brytanii dla chorych na WZJG w postaci umiarkowanej do ciężkiej. W porównaniu brano pod uwagę adalimumab, golimumab, infliksymab, wedolizumab oraz tofacytynib. W modelu Markowa, który porównuje koszty oraz wyniki zdrowotne terapii w dożywotnym horyzoncie czasowym, wykorzystano użyteczności z publikacji *Woehl 2008*, *Archer 2016* oraz *Tsai 2008*.

Analiza kosztów efektywności *Hernandez 2019* porównuje wedolizumab z innymi lekami biologicznymi w terapii chorych na umiarkowaną do ciężkiej postaci WZJG z perspektywy japońskiego płatnika publicznego. W modelu Markowa, który porównuje wedolizumab z infliksymabem, adalimumabem oraz golimumabem, z uwagi na brak danych dla japońskiej populacji, wykorzystano użyteczności dla populacji Wielkiej Brytanii zawarte w publikacji *Woehl 2008* oraz *Archer 2016*.

Publikacja *Sardesai 2021* zawiera analizę kosztów-efektywności tofacytynibu w porównaniu z infliksymabem, adalimumabem, golimumabem, wedolizumabem i ustekinumabem u chorych na WZJG w postaci umiarkowanej do ciężkiej w populacji niemieckiej. Stany chorobowe zawarte w modelu to: remisja, odpowiedź na leczenie, aktywna postać choroby i stan remisji pooperacyjnej. W modelu uwzględniono oddzielne wartości użyteczności dla fazy indukcji i podtrzymującej leczenie. Użyteczności w stanach przedoperacyjnych zostały oszacowane na podstawie danych niepublikowanych firmy Pfizer, natomiast dla stanu remisji pooperacyjnej na podstawie raportu CADTH.

W publikacji *Zhou 2021* opisano analizę kosztów-efektywności, w ramach której porównano wedolizumab z infliksymabem w chińskiej populacji chorych na WZJG z postacią umiarkowaną do ciężkiej, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami TNF-alfa. Model składał się z dwóch komponentów: pierwsza część to drzewo decyzyjne uwzględniające chorych w fazie indukcji, drugą część tworzy model Markowa charakteryzujący chorych w fazie leczenia podtrzymującego. Określone wartości użyteczności przyjęto na podstawie publikacji *Woehl 2008* oraz *Tsai 2008*.

W publikacji *Trigo-Vicente 2020* przeprowadzono analizę kosztów-efektywności leczenia biologicznego infliksymabem, adalimumabem, golimumabem, wedolizumabem i tofacytynibem u chorych na WZJG z postacią umiarkowaną do ciężkiej w Hiszpanii. W modelu Markowa uwzględniono 10-letni horyzont czasowy oraz 7 stanów chorobowych.

Publikacja *Dulai 2020* skupia się na problemie stosowania hiperbarycznej terapii tlenowej u hospitalizowanych chorych na WZJG z ostrym nawrotem choroby. Sprawdzone wpływ i opłacalność terapii, tworząc model mikrosymulacyjny.

W publikacji *Scott 2020* szukano najbardziej opłacalnej terapii wedolizumabem w porównaniu do innych terapii biologicznych stosowanych u chorych na WZJG. W tym celu badano trzy algorytmy: 1) zastosowanie wedolizumabu przed I linią leczenia inhibitorami TNF-alfa i

azatiopryną, 2) zastosowanie wedolizumabu przed II linią leczenia inhibitorami TNF-alfa i azatiopryną, 3) zastosowanie wedolizumabu przed kolektomią.

Publikacja *Taxonera 2022* zawiera analizę kosztów-efektywności dla tofacytynibu w porównaniu z wedolizumabem u chorych na WZJG z postacią umiarkowaną do ciężkiej w Hiszpanii. Badana populacja dotyczyła chorych po niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia konwencjonalnego albo leczenia biologicznego. Model Markowa uwzględniał pięć stanów: remisja, odpowiedź na leczenie, aktywna postać choroby, remisja pooperacyjna i powikłania pooperacyjne.

Analiza kosztów-efektywności w publikacji *Fenu 2022* dotyczy wedolizumabu podawanego podskórnice podczas leczenia chorych na WZJG w Kanadzie. Model hybrydowy składający się z drzewa decyzyjnego i modelu Markowa został stworzony w celu porównania wedolizumabu podawanego podskórnice z następującymi komparatorami: adalimumabem, golimumabem, ustekinumabem (podawanymi podskórnice), infliksymabem i wedolizumabem (podawanymi dożylnie), tofacytynibem i leczeniem konwencjonalnym.

W publikacji *Wang 2022* opisano metaanalizę sieciową oraz analizę kosztów-użyteczności między infliksymabem, cyklosporyną, takrolimusem i placebo w leczeniu chorych na WZJG. W wyniku uzyskano najlepszą skuteczność stosowania substancji takrolimus, natomiast najlepszą efektywność kosztową uzyskano w przypadku stosowania cyklosporyny.

Publikacja *Biedermann 2022* zawiera wyniki obserwacji dotyczące zmian w wartości użyteczności u chorych na WZJG podczas 72 miesięcznej terapii tofacytynibem. Na początku badania chorych podzielono na 4 grupy: odpowiadających na leczenie, nieodpowiadających na leczenie w fazie indukcji, nieodpowiadających na leczenie w fazie leczenia podtrzymującego, po niepowodzeniu leczenia w fazie leczenia podtrzymującego. W wyniku wykazano korzystny wpływ tofacytynibu na jakość życia chorych z WZJG niezależnie od stanu w jakim chorzy rozpoczęli terapię.

W publikacji *Afzali 2023* opisano badanie przeprowadzone na podstawie danych amerykańskich zebranych sprzed (2017-2018 r.) oraz podczas pandemii COVID-19 (2020-2021 r.). Chorych powyżej 18. r.ż. z umiarkowaną do ciężkiej postacią WZJG podzielono na dwie subpopulacje: bez uprzedniego leczenia biologicznego oraz po leczeniu biologicznym. Chorych poddano leczeniu jedną z substancji: INF, ADA, GOL, WED, UST bądź TOF. Następnie oceniano skuteczność terapii po 8 tygodniach leczenia oraz klasyfikowano ich do grupy odpowiadających bądź nieodpowiadających na leczenie.

Analiza kosztów-użyteczności przedstawiona w publikacji *Alam 2023* zawiera porównanie skuteczności leczenia infliksymabu z cyklosporyną wśród chorych z ciężką postacią WZJG którzy nie odpowiedzieli na leczenie hydrokortyzonem w postaci dożylniej. Wartości użyteczności zebrano na podstawie randomizowanego badania klinicznego CONSTRUCT zawierającego dane 270 dorosłych chorych.

Analiza minimalizacji kosztów zaprezentowana w publikacji *Kobayashi 2023* zawiera porównanie między tofacytynibem a innymi lekami biologicznymi wśród chorych nieleczonych biologicznie na postać umiarkowaną do ciężkiej WZJG w Japonii. Wartości użyteczności przyjęto na podstawie danych z badania OCTAVE w podziale na fazę indukcji i leczenia podtrzymującego.

Wartości użyteczności zebrane z omówionych powyżej publikacji zestawia poniższa tabela.

Tabela 50.

Zastawienie wartości użyteczności uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D z odnalezionych publikacji z podziałem na stany

| Publikacja | Remisja | Odpowiedź na leczenie | Aktywna postać choroby | Operacja | Remisja pooperacyjna | Powikłania pooperacyjne | Komentarz |
|--------------------------|---------|-----------------------|------------------------------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Swinburn 2012</i> | 0,91 | 0,80 | Nasilenie umiarkowane: 0,68; nasilenie ciężkie: 0,45 | b/d | 0,59 | b/d | brak |
| <i>Woehl 2008</i> | 0,87 | 0,76 | 0,41 | b/d | 0,71 / 0,72 | b/d | brak |
| <i>Kawalec 2018</i> | 0,90 | b/d | 0,65 | b/d | b/d | b/d | Populacja polska |
| <i>Vaizey 2014</i> | 0,86 | 0,77 | 0,66 | b/d | b/d | b/d | brak |
| <i>Brown 2015</i> | 0,81 | 0,78 | 0,68 | b/d | 0,79 | b/d | Dla stanów przedoperacyjnych przyjęto dane z publikacji <i>Gibson 2014</i> |
| <i>Gibson 2014</i> | 0,81 | 0,78 | 0,68 | b/d | b/d | b/d | Do oceny stanu zdrowia chorego wykorzystano częściową skalę Mayo. |
| <i>Van der Valk 2015</i> | 0,84 | b/d | b/d | b/d | 0,9 dla operacji oszczędzającej, 0,84 dla wytworzenia ileostomii | b/d | Duża próba chorych. Nie wykazano różnicy w jakości życia chorych z ileostomią a leczonymi farmakologicznie |
| <i>Van Assche 2016</i> | 0,86 | 0,80 | Nasilenie umiarkowane: 0,7; nasilenie ciężkie: 0,61 | b/d | b/d | b/d | Badanie dotyczyło populacji z punktacją w skali Mayo ≥ 6 |
| <i>Punekar 2010</i> | 0,88 | b/d | 0,42 | b/d | 0,6 | 0,42 | chorzy z zaostrzeniem WZJG |

| Publikacja | Remisja | Odpowiedź na leczenie | Aktywna postać choroby | Operacja | Remisja pooperacyjna | Powikłania pooperacyjne | Komentarz |
|-----------------------|-----------------|-----------------------|------------------------|----------|----------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Tsai 2008</i> | 0,88 | 0,76 | 0,42 | 0,61 | 0,61 | 0,55 | Opracowanie wtórne |
| <i>Archer 2016</i> | 0,87 | 0,76 | 0,41 | b/d | 0,7 | | Opracowanie wtórne na podstawie <i>Woehl 2008</i> i <i>Arseneau 2006</i> . Stan remisji pooperacyjnej i komplikacji pooperacyjnych został uśredniony. |
| <i>Park 2012</i> | 0,91 | b/d | 0,48 | b/d | 0,87 / 0,74 | 0,57 | Opracowanie wtórne |
| <i>Lohan 2019</i> | 0,87 | 0,76 | 0,41 | b/d | 0,71 | 0,56 | Opracowanie wtórne na podstawie <i>Woehl 2008</i> |
| <i>Hernandez 2019</i> | 0,87 | 0,76 | 0,41 | 0,66 | 0,71 | 0,56 | Opracowanie wtórne na podstawie <i>Woehl 2008</i> |
| <i>Petryszyn 2020</i> | 0,87 | 0,76 | 0,41 | b/d | 0,71 | 0,4 | Opracowanie wtórne na podstawie <i>Woehl 2008</i> i <i>Arseneau 2006</i> |
| <i>Hagelund 2020</i> | 0,83 | b/d | 0,56 | b/d | b/d | b/d | brak |
| <i>Sardesai 2021</i> | 0,888/ 0,926 | 0,841/ 0,872 | 0,687/ 0,783 | b/d | 0,671 | b/d | Opracowanie wtórne; użyteczności dla stanów przedoperacyjnych oszacowano na podstawie danych niepublikowanych firmy Pfizer, a dla stanu remisji pooperacyjnej na podstawie przeglądu farmakoekonomicznego CADTH. Wartości użyteczności chorych w fazie indukcji/podtrzymującej leczenie |
| <i>Zhou 2021</i> | 0,88 | 0,76 | 0,42 | 0,42 | 0,60 | 0,42 | Badanie dotyczyło populacji z punktacją w skali Mayo ≥ 6 , u których stwierdzono brak odpowiedzi na leczenie konwencjonalne lub nie byli leczeni inhibitorami TNF-alfa. Opracowanie wtórne na podstawie <i>Woehl 2008</i> i <i>Tsai 2008</i> |

| Publikacja | Remisja | Odpowiedź na leczenie | Aktywna postać choroby | Operacja | Remisja pooperacyjna | Powikłania pooperacyjne | Komentarz |
|---------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|----------|----------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Trigo-Vicente 2020</i> | 0,87 | 0,76 | 0,41 | 0,68 | 0,68 | 0,49 | Opracowanie wtórne dla stanów przedoperacyjnych na podstawie <i>Woehl 2008</i> , a dla pozostałych stanów oszacowania w oparciu o <i>Xie 2009</i> i hiszpański raport kosztowy |
| <i>Dulai 2020</i> | 0,88 | b/d | 0,42 | b/d | 0,61 | 0,42 | Opracowanie wtórne na podstawie <i>Archer 2016</i> i <i>Kawalec 2018</i> . Chorzy w stanie remisji z punktacją 0 lub 1 w skali Mayo, chorzy z aktywną postacią z punktacją 2 lub 3 w skali Mayo |
| <i>Scott 2020</i> | 0,79 | 0,68 | 0,32 | b/d | 0,68 | 0,25 | Opracowanie wtórne z wykorzystaniem danych z <i>Arseneau 2006</i> |
| <i>Taxonera 2022</i> | 0,87 | 0,76 | 0,41 | b/d | 0,68 | b/d | Opracowanie wtórne na podstawie <i>Woehl 2008</i> i <i>Arseneau 2006</i> |
| <i>Fenu 2022</i> | 0,87 | 0,76 | 0,41 | 0,66 | 0,71 | 0,66 | Dla stanów przedoperacyjnych i remisji pooperacyjnej wykorzystano dane z publikacji <i>Woehl 2008</i> |
| | 0,86 | 0,80 | 0,67 | 0,67 | 0,68 | 0,49 | Stworzono scenariusz testowy oparty na publikacji <i>Feagan 2013</i> |
| <i>Wang 2022</i> | b/d | 0,79 | 0,32 | b/d | 0,68 | 0,49 | Opracowanie wtórne z wykorzystaniem danych z <i>Xie 2009</i> oraz <i>Arseneau 2006</i> |
| <i>Biedermann 2022</i> | 0,92/ 0,85 | b/d | 0,61/ 0,71 | b/d | b/d | b/d | Badano 4 subpopulacje: chorych w stanie remisji oraz chorych nieodpowiadających na leczenie w fazie indukcji/w fazie leczenia podtrzymującego/po niepowodzeniu leczenia w fazie leczenia podtrzymującego |
| <i>Afzali 2023</i> | 0,91/0,91/ 0,90/0,94 | b/d | 0,83/0,86/ 0,86/0,83 | b/d | b/d | b/d | Badano chorych w podziale na subpopulację: bez uprzedniego |

| Publikacja | Remisja | Odpowiedź na leczenie | Aktywna postać choroby | Operacja | Remisja pooperacyjna | Powikłania pooperacyjne | Komentarz |
|-----------------------|-------------|-----------------------|------------------------|-------------|----------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | | | leczenia biologicznego/po leczeniu biologicznym, odpowiadających/nieodpowiadających na leczenie, danych sprzed/podczas pandemii Covid-19 |
| <i>Alam 2023</i> | 0,852/0,923 | b/d | b/d | 0,761/0,821 | 0,692 | b/d | Dane wejściowe w populacji leczonej infliksymabem/cyklosporyną |
| <i>Kobayashi 2023</i> | 0,888/0,926 | 0,841/0,872 | 0,687/0,783 | b/d | 0,671 | b/d | Opracowanie wtórne; użyteczności dla stanów przedoperacyjnych oszacowano na podstawie danych niepublikowanych firmy Pfizer, a dla stanu remisji pooperacyjnej na podstawie przeglądu farmakoekonomicznego CADTH. Wartości użyteczności chorych w fazie indukcji/podtrzymującej leczenie |

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

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

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

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

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 51.

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

| Nr | Zapytanie | Liczba trafień w bazie Medline | Liczba trafień w bazie Cochrane |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| #1 | (ulcerative OR ulcerativa OR ulcerosa OR ulceration OR ulcerous) | 291 170 | 9 960 |
| #2 | (colitis OR colon OR proctocolitis OR colorectitis OR "procto colitis") | 381 993 | 24 466 |
| #3 | #1 AND #2 | 66 768 | 6 482 |
| #4 | ("idiopathic Proctocolitis" OR "Colitis Gravis" OR "mucosal colitis" OR UC OR "inflammatory Bowel Disease" OR IBD) | 118 893 | 12 570 |
| #5 | #3 OR #4 | 151 417 | 14 981 |
| #6 | (mirikizumab OR "Omvoh" OR " LY-3074828" OR " LY 3074828" OR " LY 3074828") | 53 | 179 |
| #7 | #5 AND #6 | 32 | 133 |
| #8 | "cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost* | 1 751 784 | 120164 |
| #9 | #7 AND #8 | 0 | 0 |

Data ostatniego wyszukiwania: 24.10.2023

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

Tabela 52.

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

| Nr | Zapytanie | Liczba trafień w bazie NICE |
|----|-------------|-----------------------------|
| 1 | mirikizumab | 3 |
| 2 | Omvoh | 0 |

Data ostatniego wyszukiwania: 23.10.2023

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanych komparatorów.

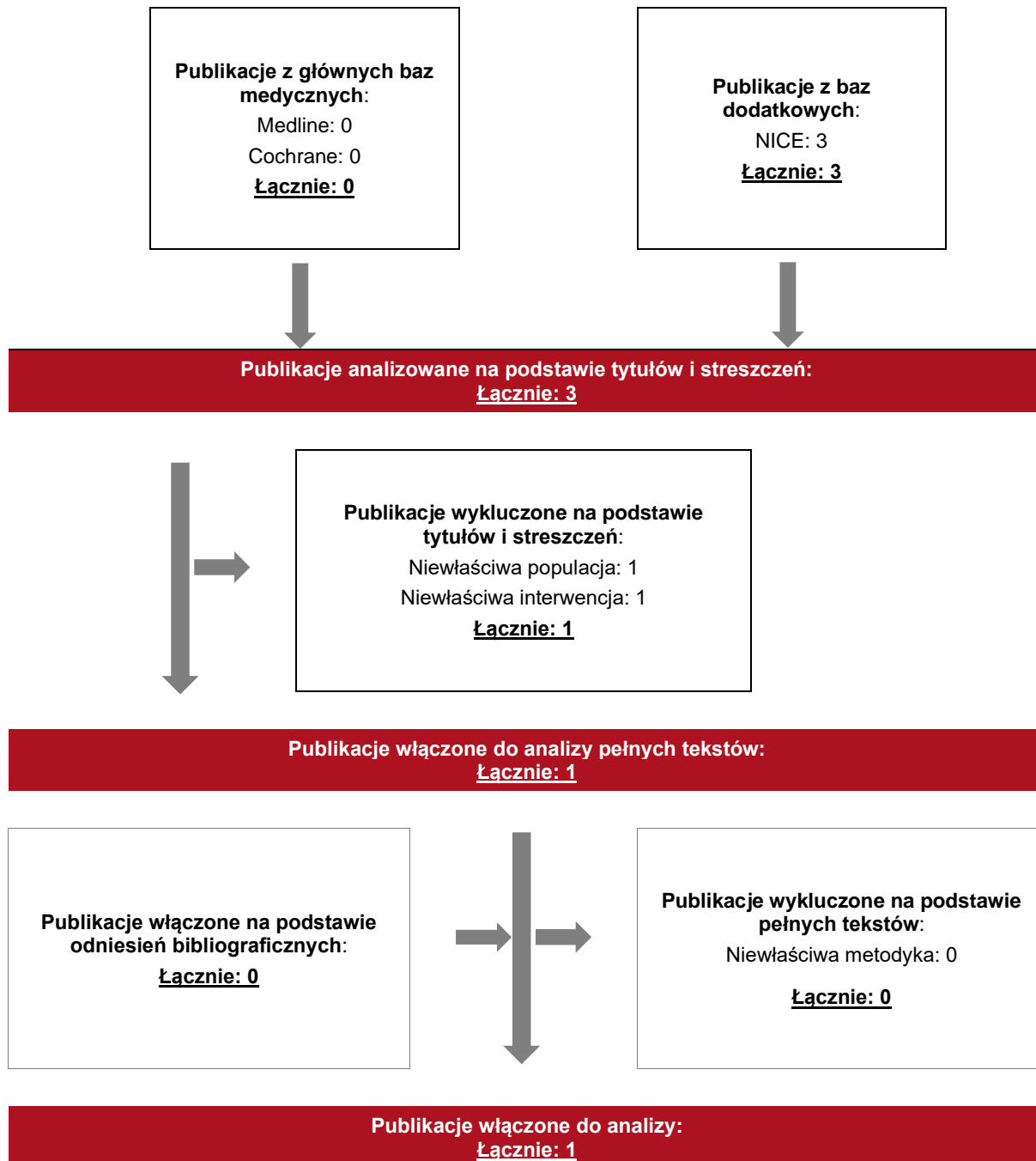
15.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.2.1.

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

Rysunek 4.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 3 publikacje w formie tytułów i abstraktów w bazie NICE.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy 1 publikację: *NICE Omvoh 2023*, prezentującą wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie odnaleziono 1 analizę ekonomiczną, której wyniki i metodykę opisano w rozdziale 11.2.

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

Tabela 53.
Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

| Nr | Zadanie | Tak/Nie/nie dotyczy |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 1. | Analiza podstawowa analizy ekonomicznej | TAK, rozdział 1. – rozdział 8. |
| 2. | Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej | TAK, rozdział 9. |
| 3. | Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej: | n/d |
| 3.1. | w populacji wskazanej we wniosku | TAK, rozdział 15.2. |
| 3.2. | w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane) | TAK, rozdział 15.2. |
| 4. | Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: * oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii * oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii | TAK, rozdział 8.1. |
| 5. | Oszacowanie kosztu uzyskania | n/d |
| 5.1. | dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią | TAK, rozdział 8.1. |
| 5.2. | dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) | n/d |
| 6. | Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności | TAK, rozdział 8.1. |
| 7. | Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną) | n/d |

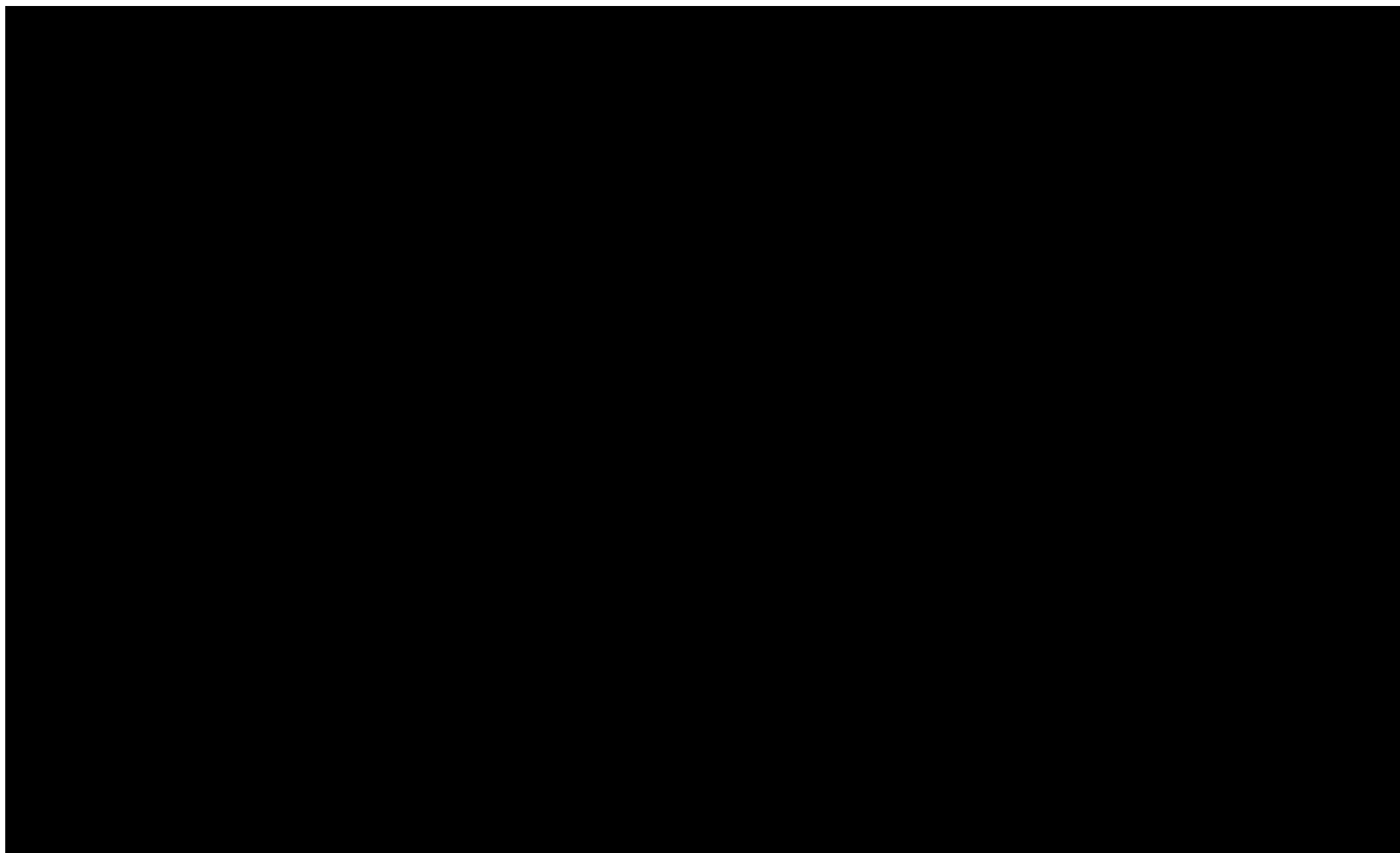
| Nr | Zadanie | Tak/Nie/nie dotyczy |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 7.1. | Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero | n/d |
| 8. | Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera: | n/d |
| 8.1. | oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia | TAK, rozdział 8.2. |
| 8.2. | oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych; | TAK, rozdział 8.2. |
| 8.3. | kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. | TAK, rozdział 8.2. |
| 9. | Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Oraz przeprowadzonych kalkulacji | TAK, rozdział 7. |
| 10. | Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji | TAK, rozdział 7. |
| 11. | Dokument elektroniczny umożliwiający: | n/d |
| 11.1. | powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8. | TAK |
| 11.2. | przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii | TAK |
| 12. | Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby | TAK, rozdział 15.1. |
| 13. | Analiza wrażliwości zawiera: | n/d |
| 13.1. | określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8. | TAK, rozdział 7. |
| 13.2. | uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności | TAK, rozdział 7. |
| 13.3. | oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej | TAK, rozdział 15.4. |

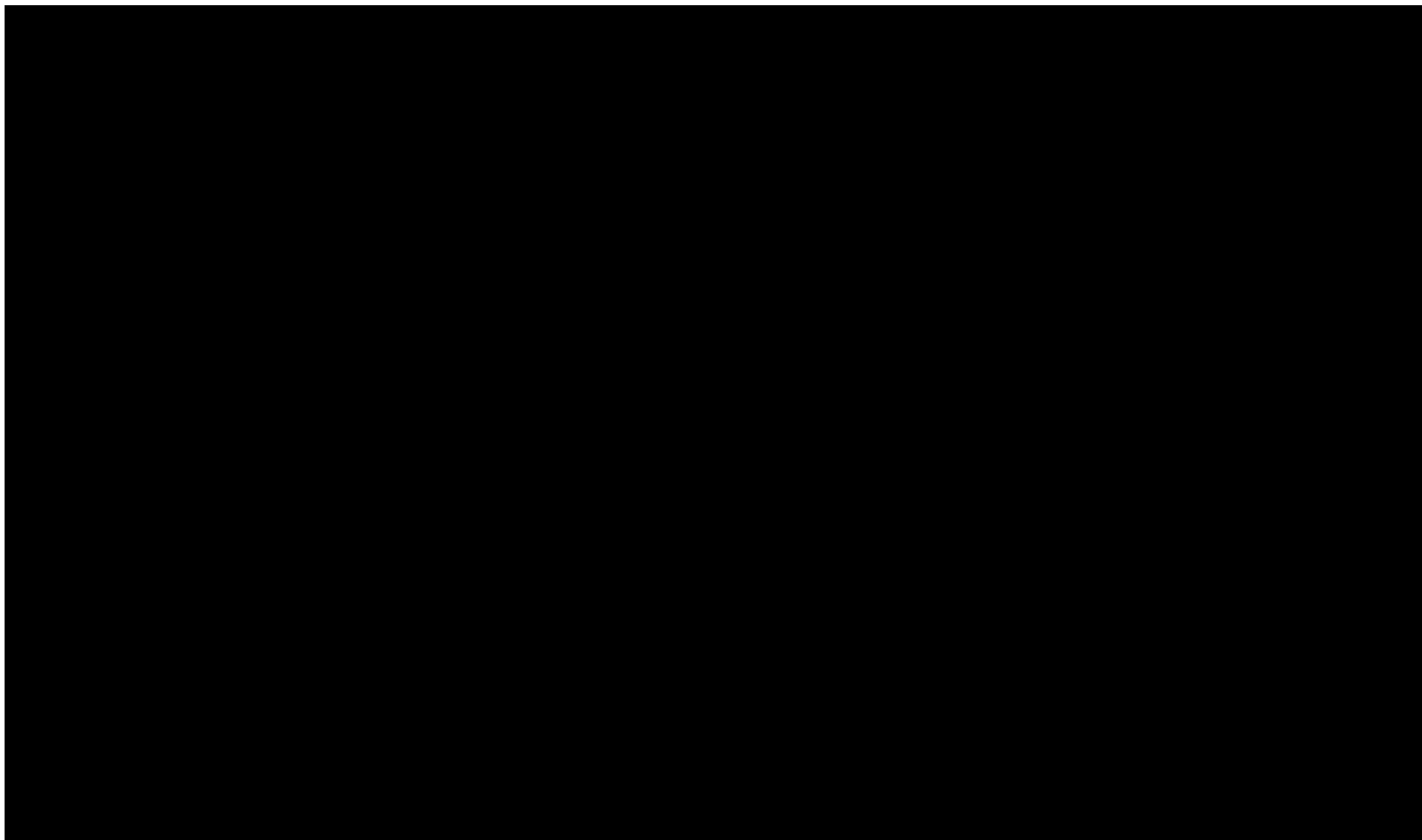
| Nr | Zadanie | Tak/Nie/nie dotyczy |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 14. | Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach: | n/d |
| 14.1. | z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | TAK |
| 14.2. | z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | TAK |
| 15. | <p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), ⊗ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka | TAK |
| 16. | Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy | TAK |
| 17. | Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok) | TAK |
| 18. | Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> | TAK |

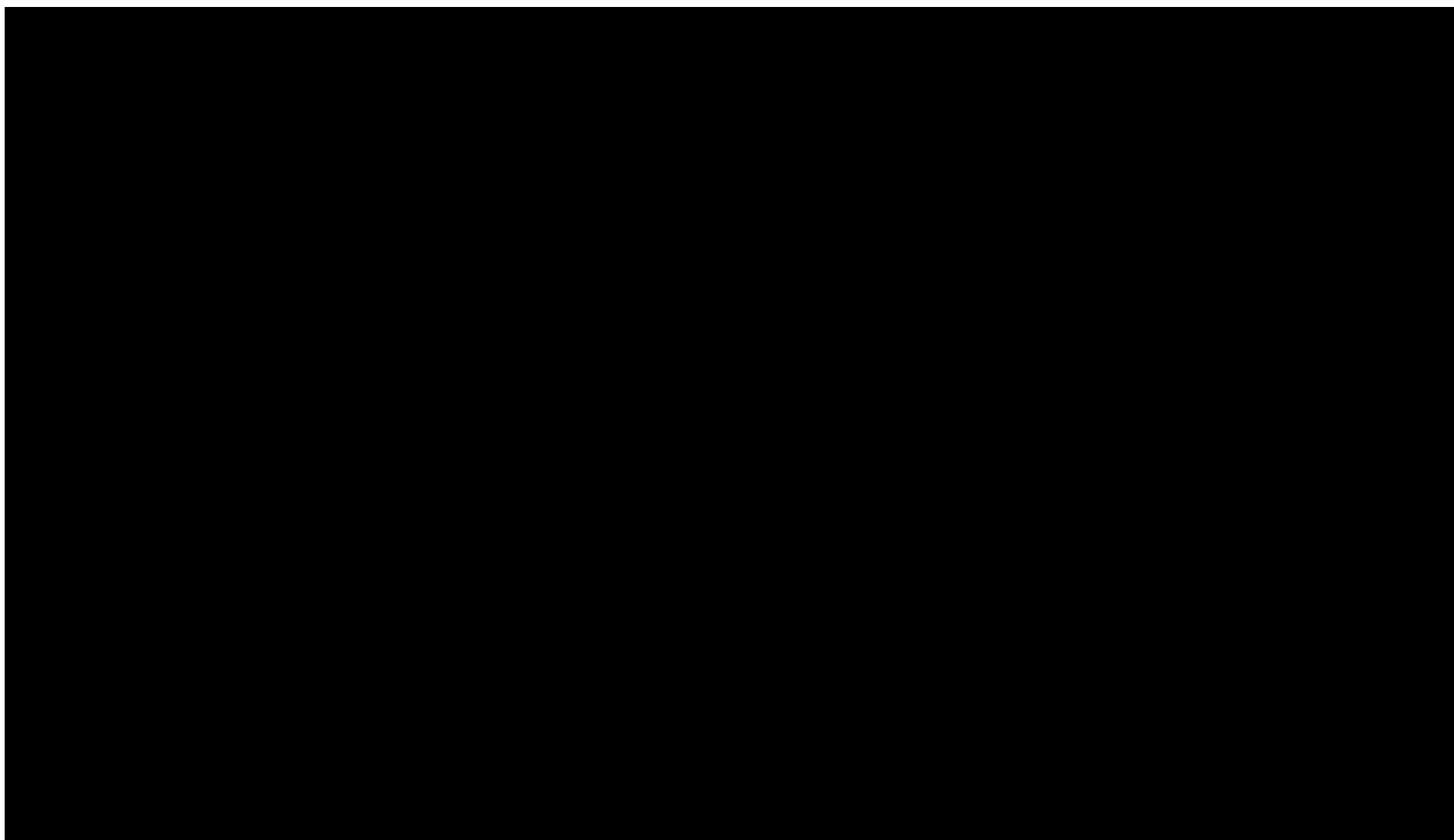
15.4. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy

Tabela 54.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs WED i.v. w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS







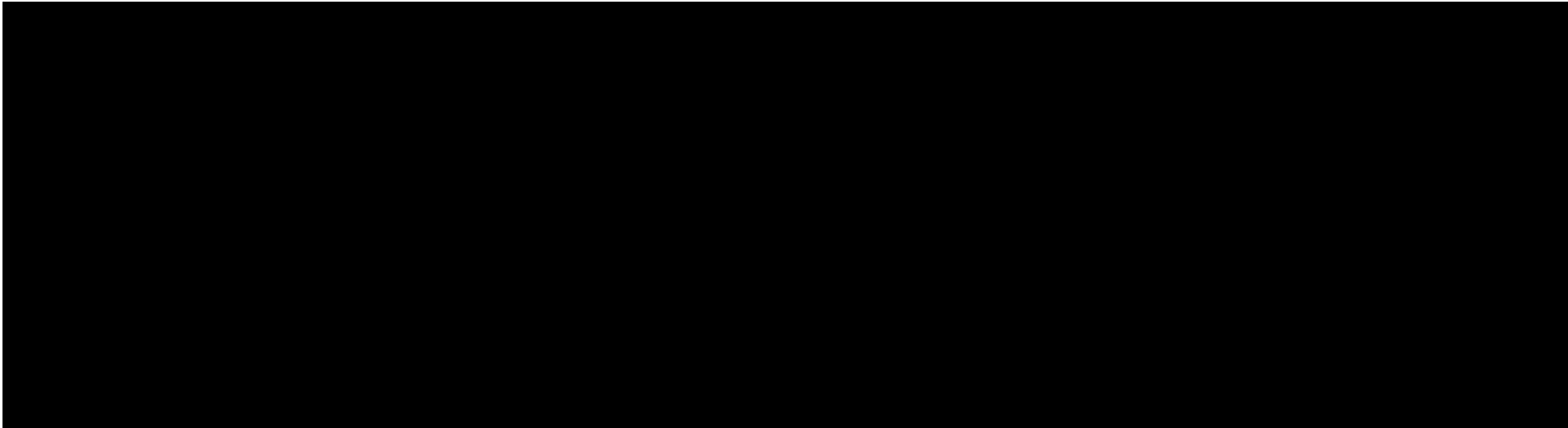
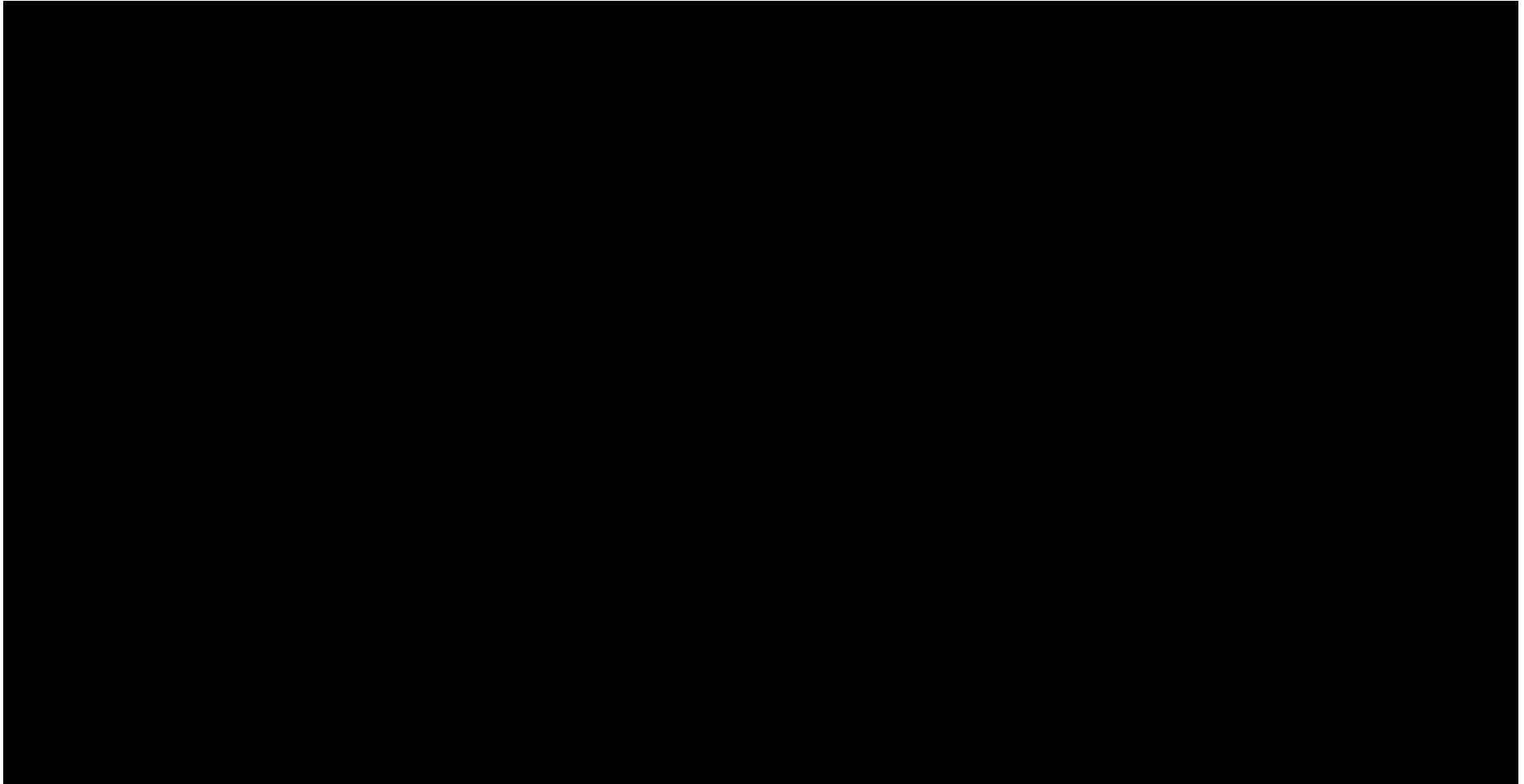
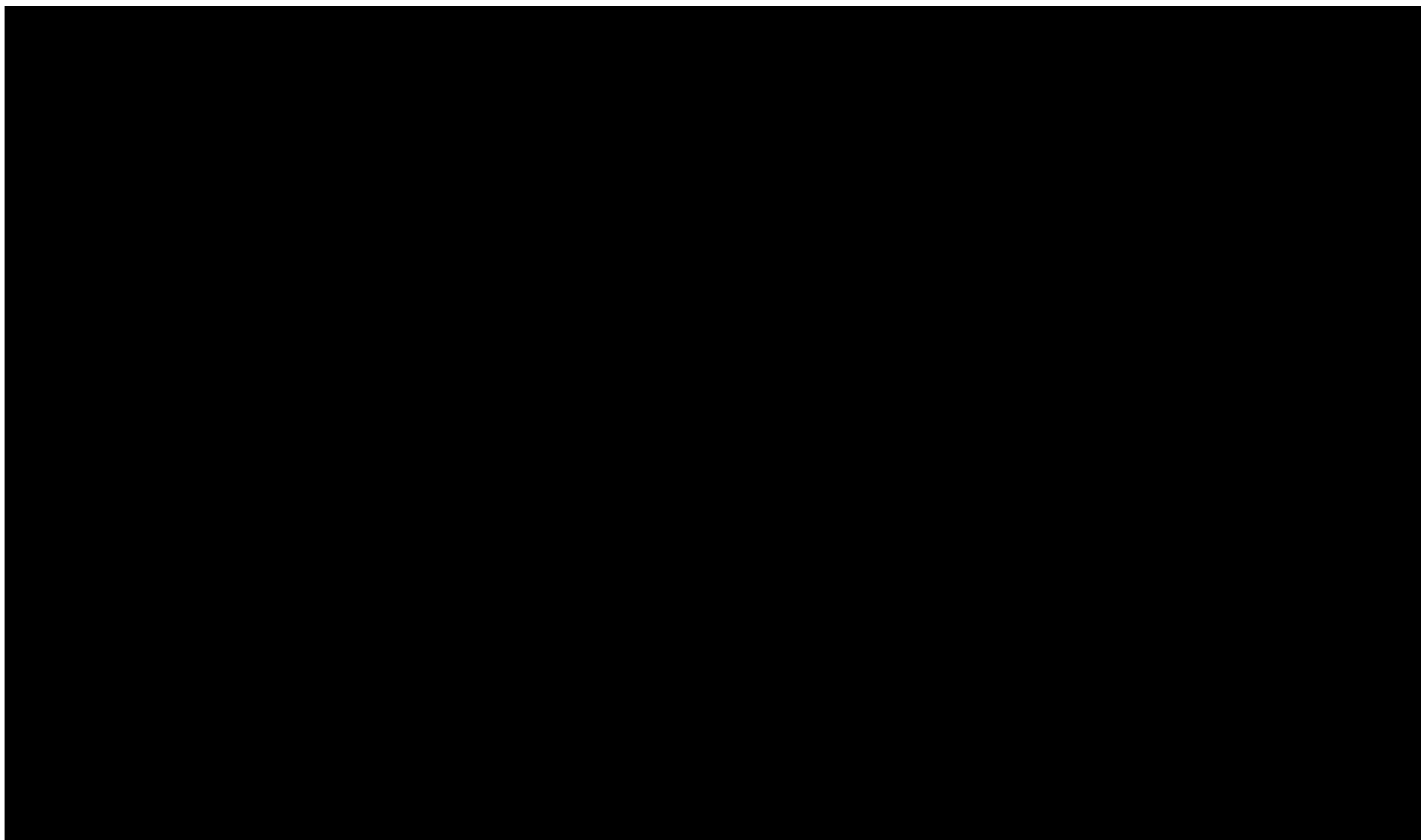
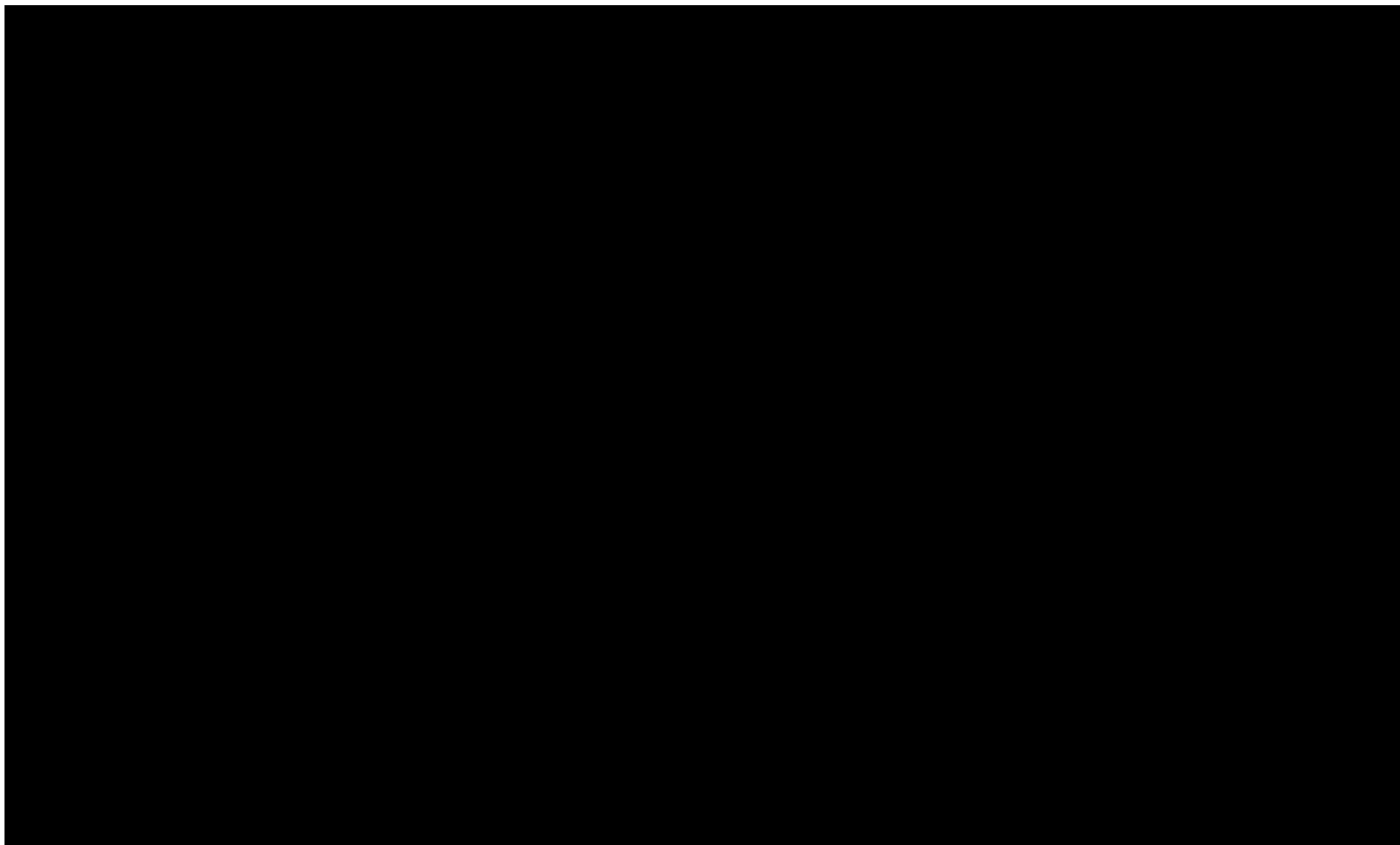


Tabela 55.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs WED s.c. w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS







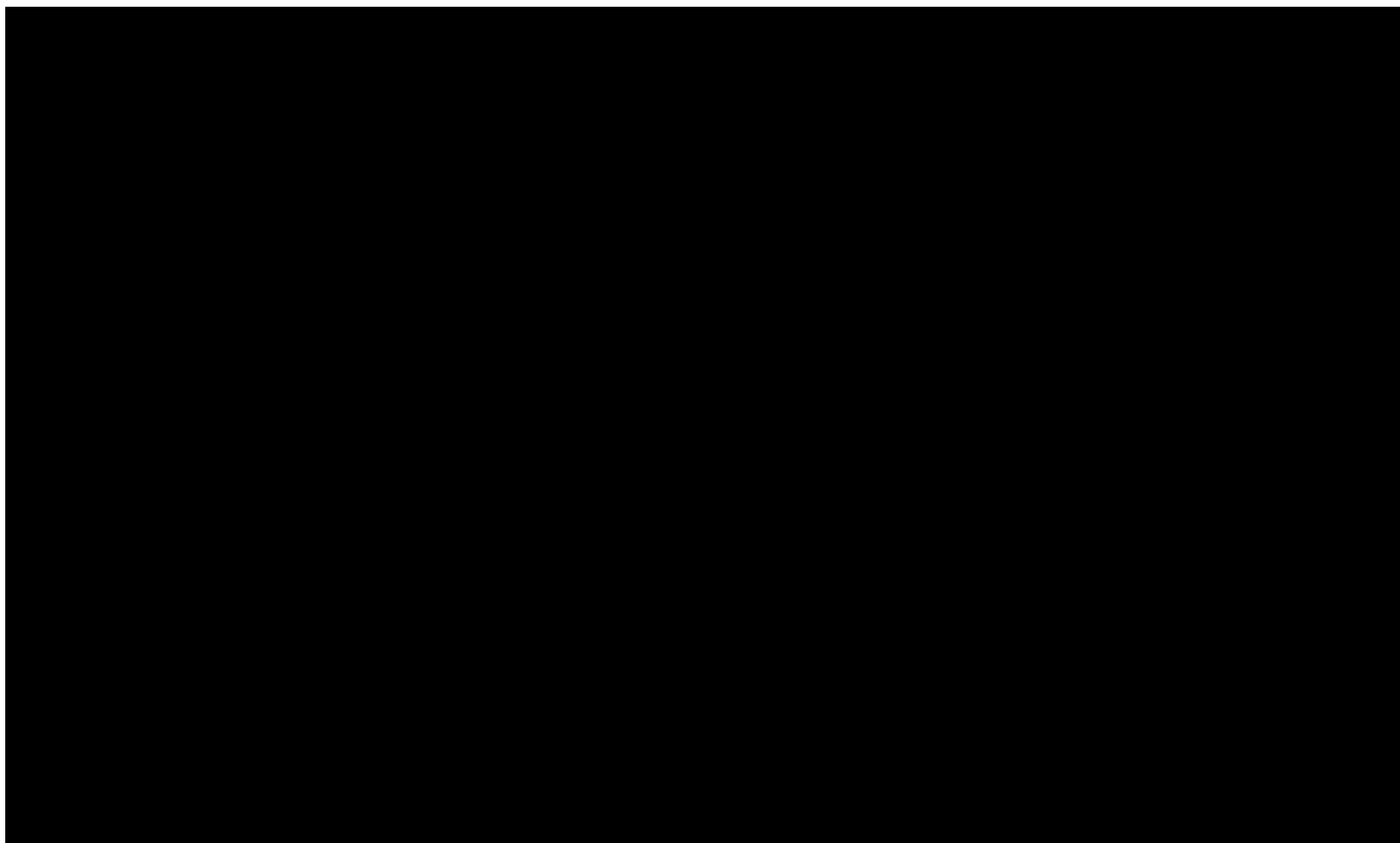
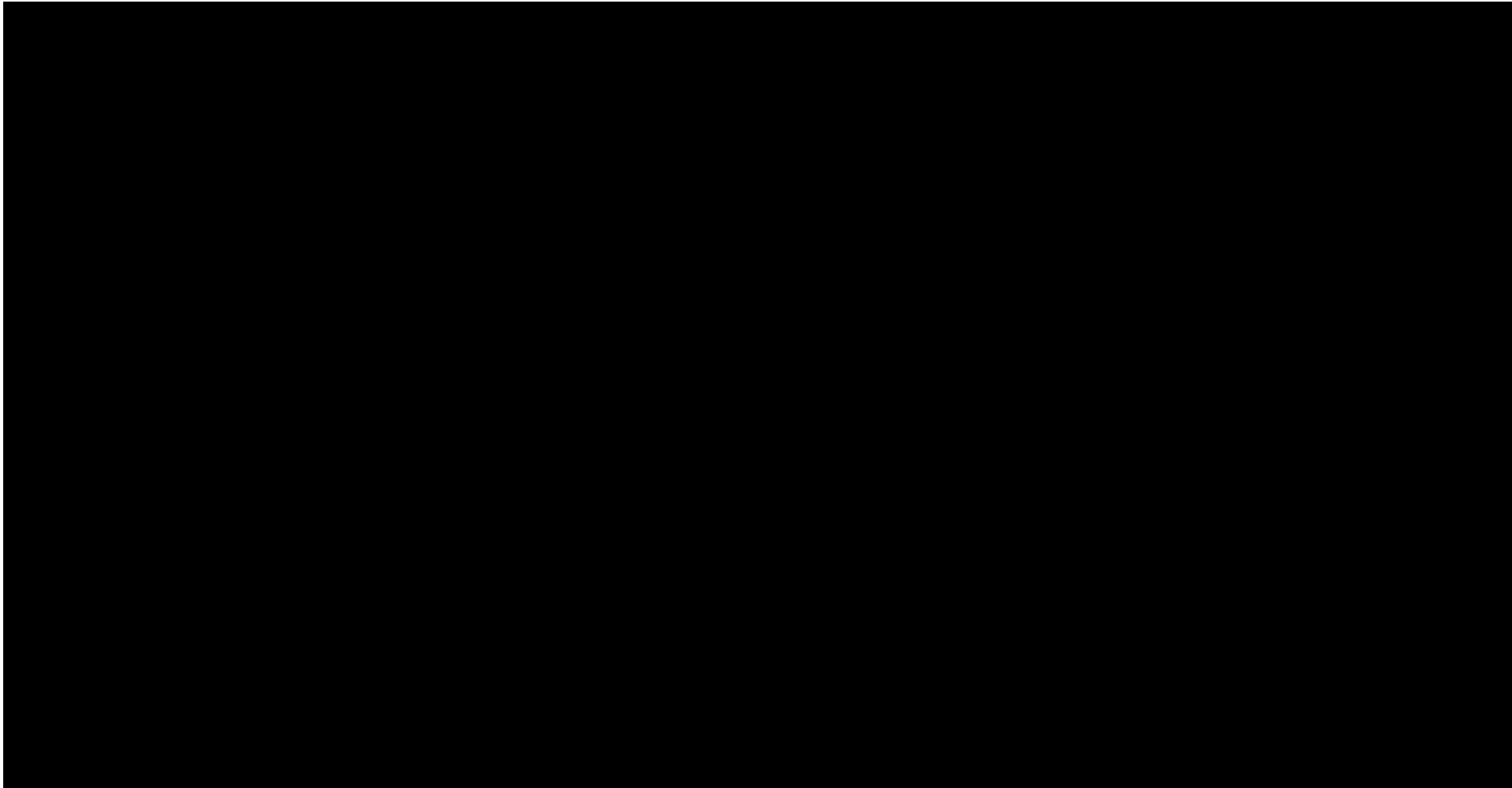
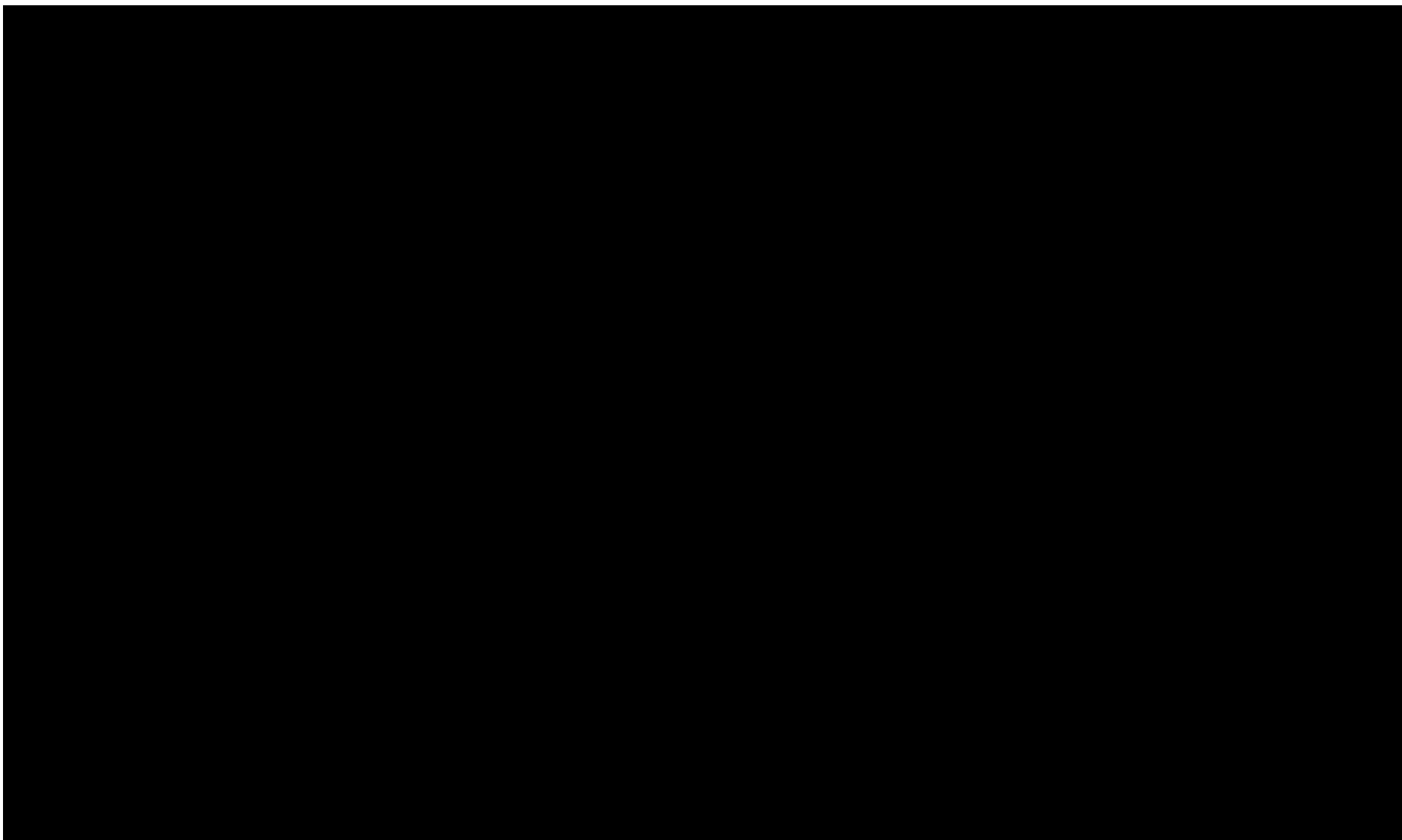
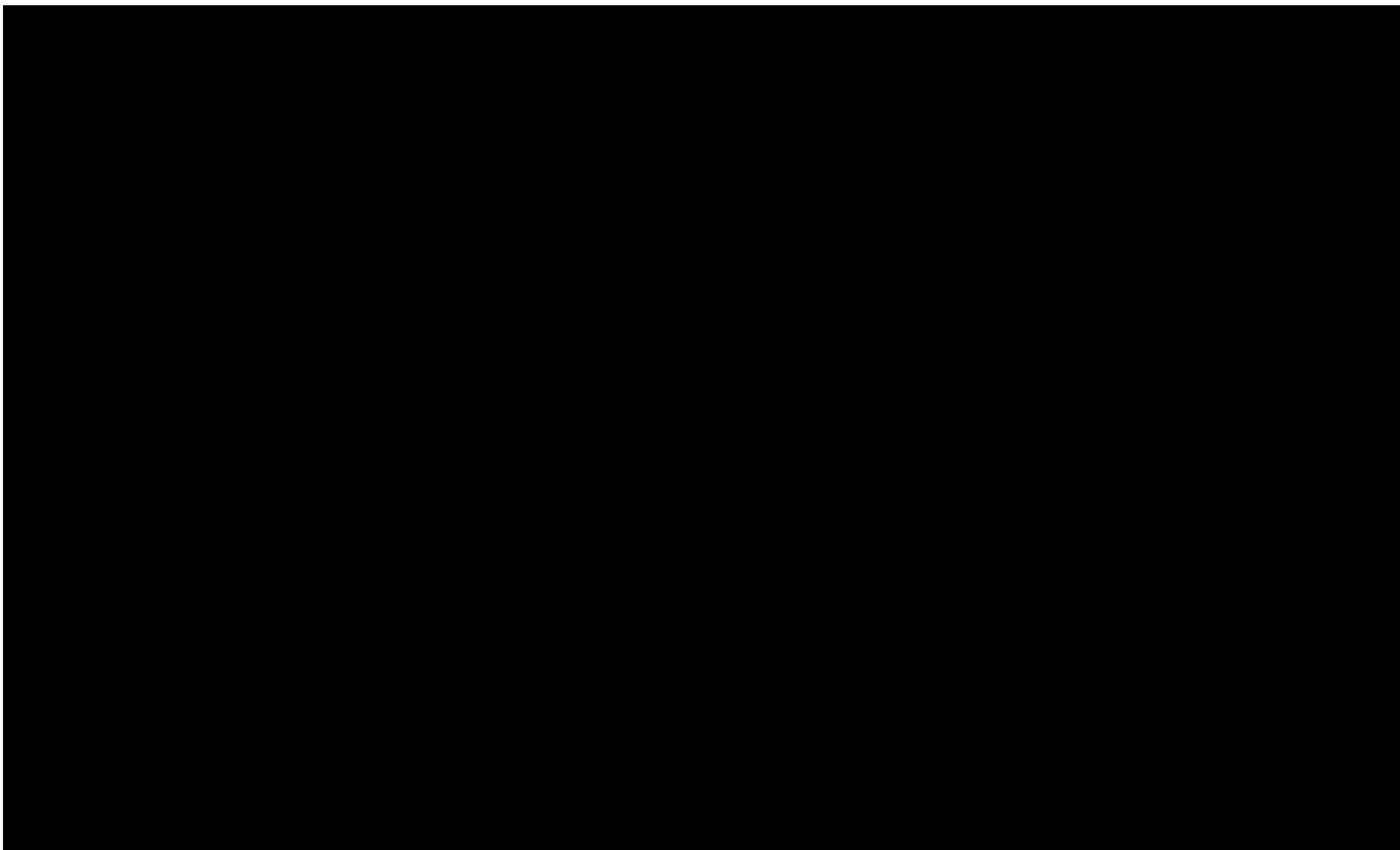


Tabela 56.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs UST w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS







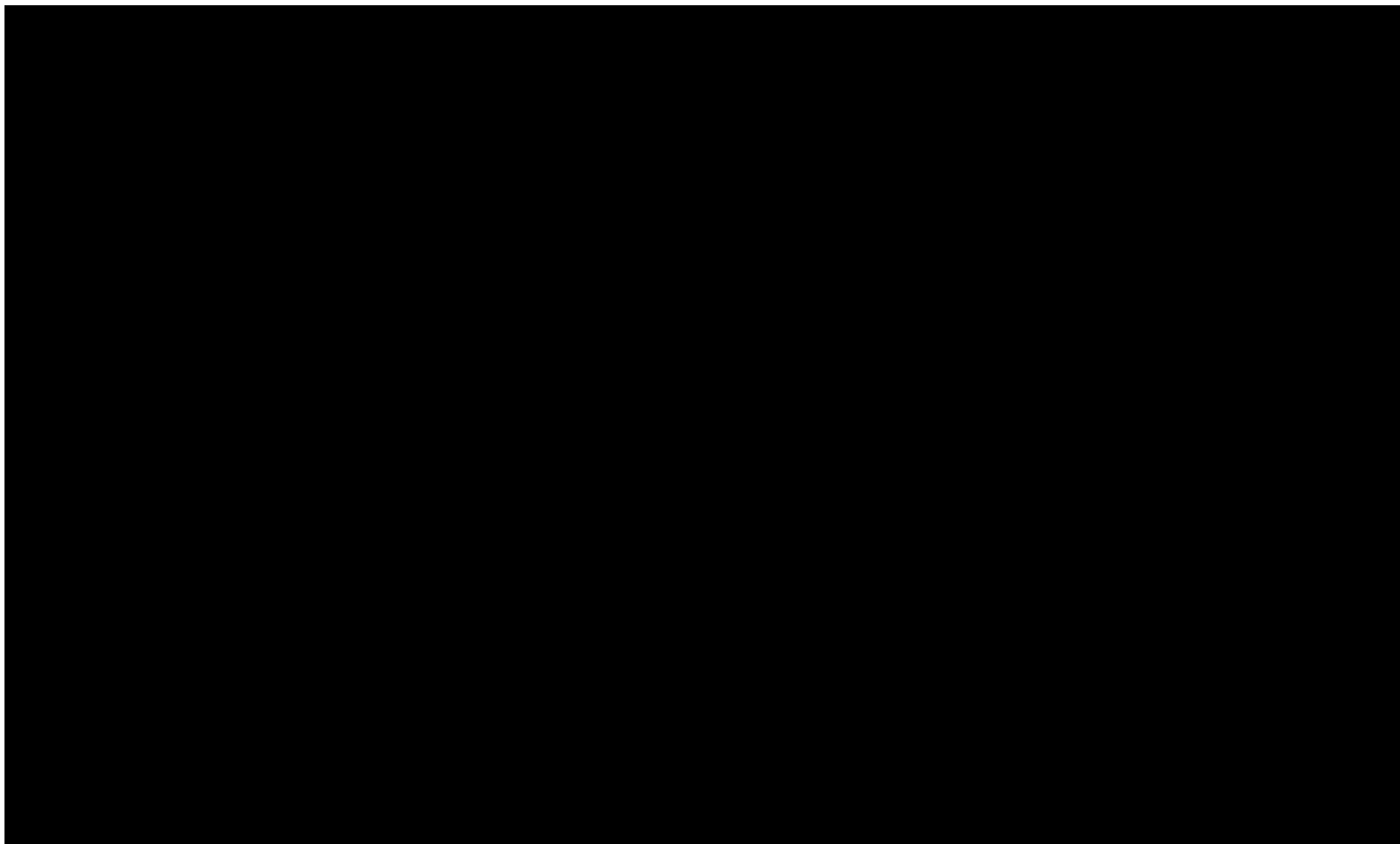
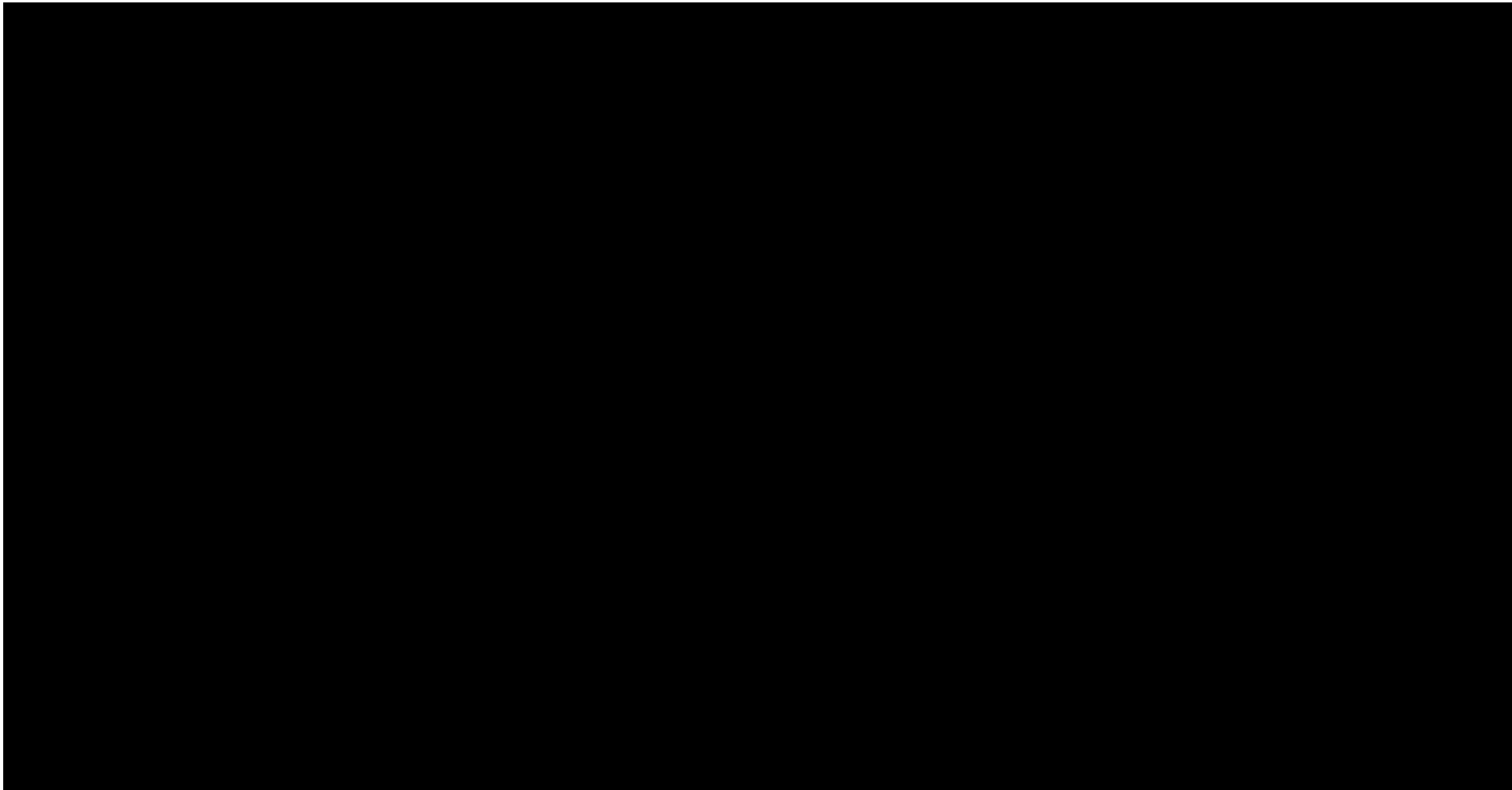
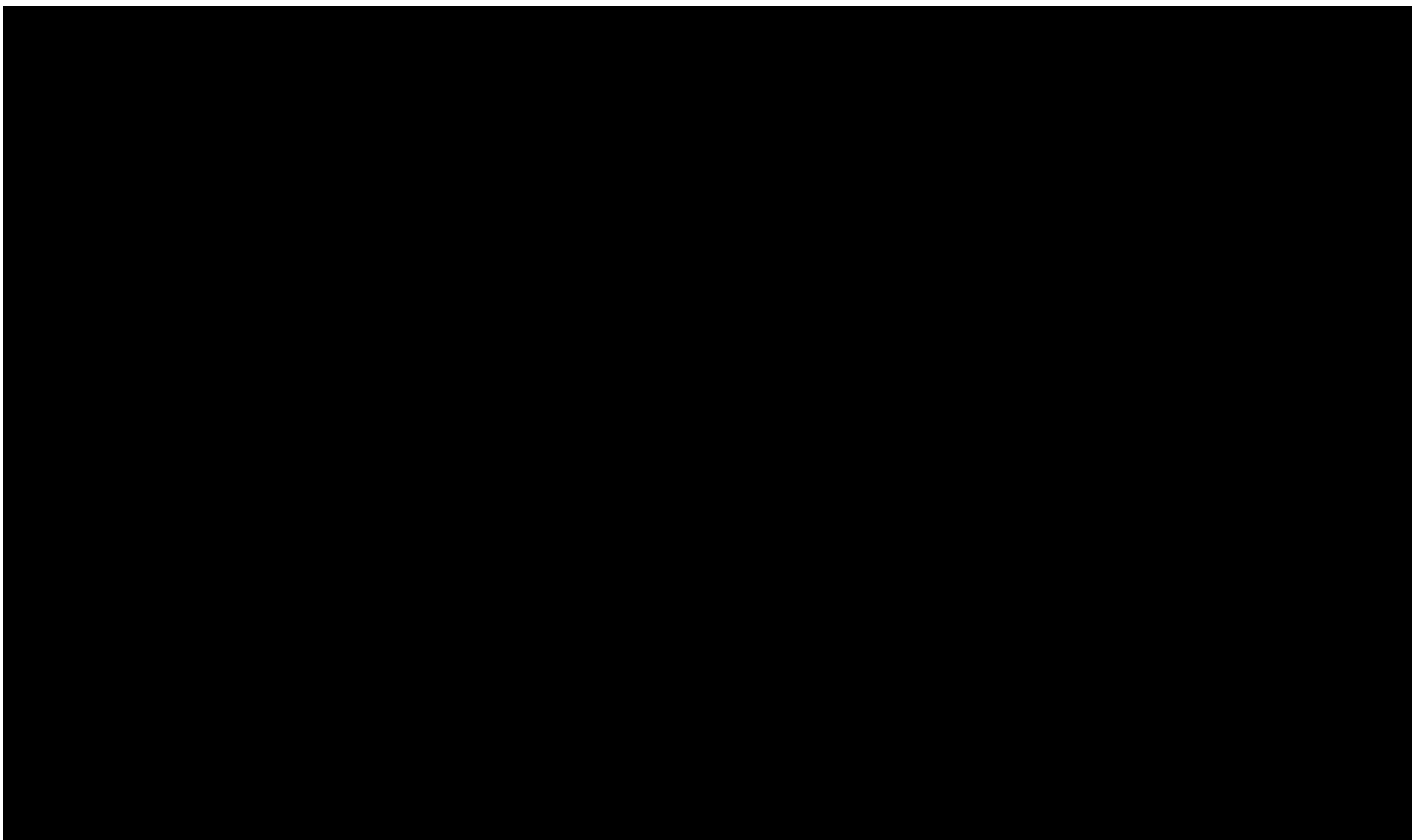
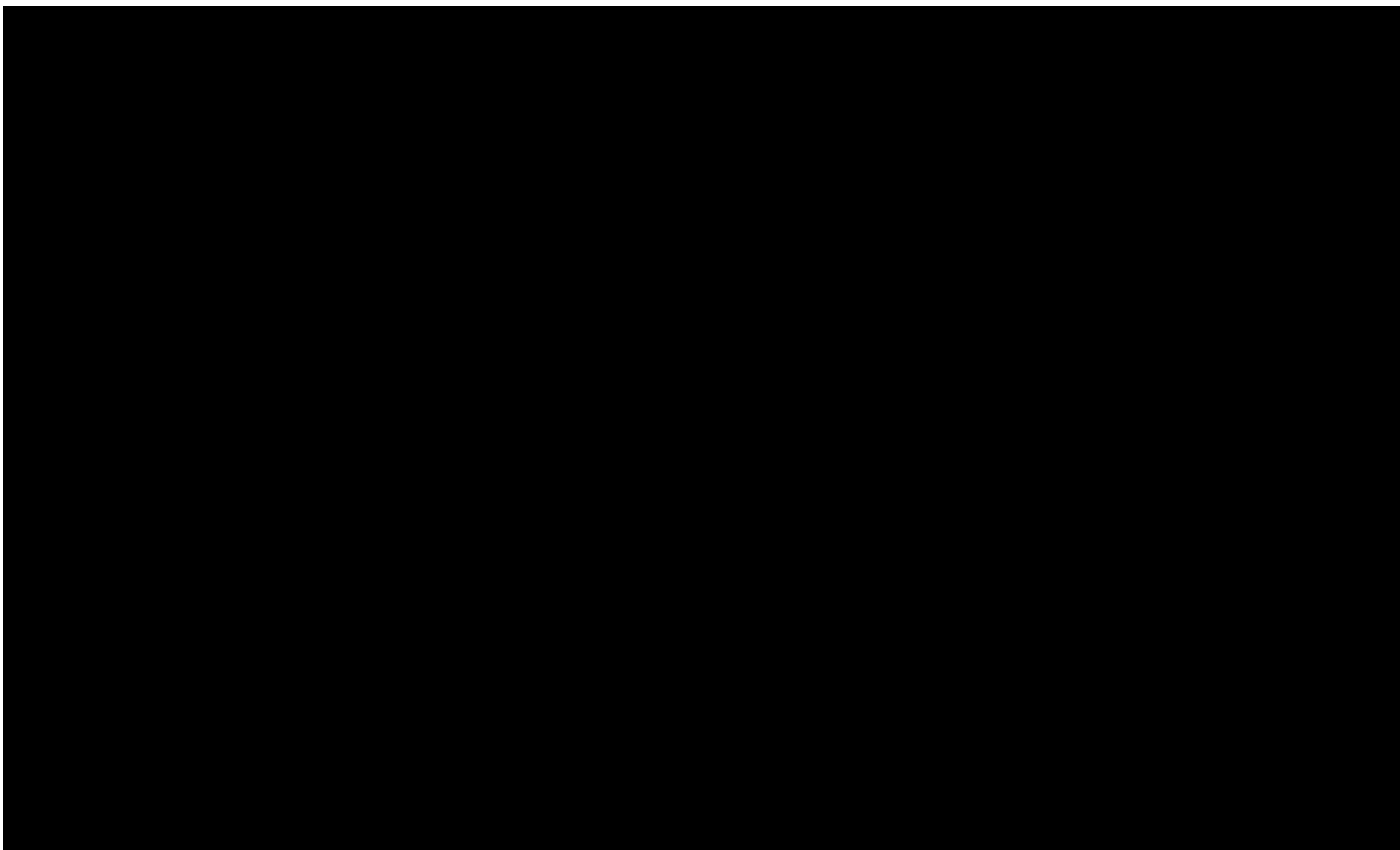


Tabela 57.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs TOF w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS







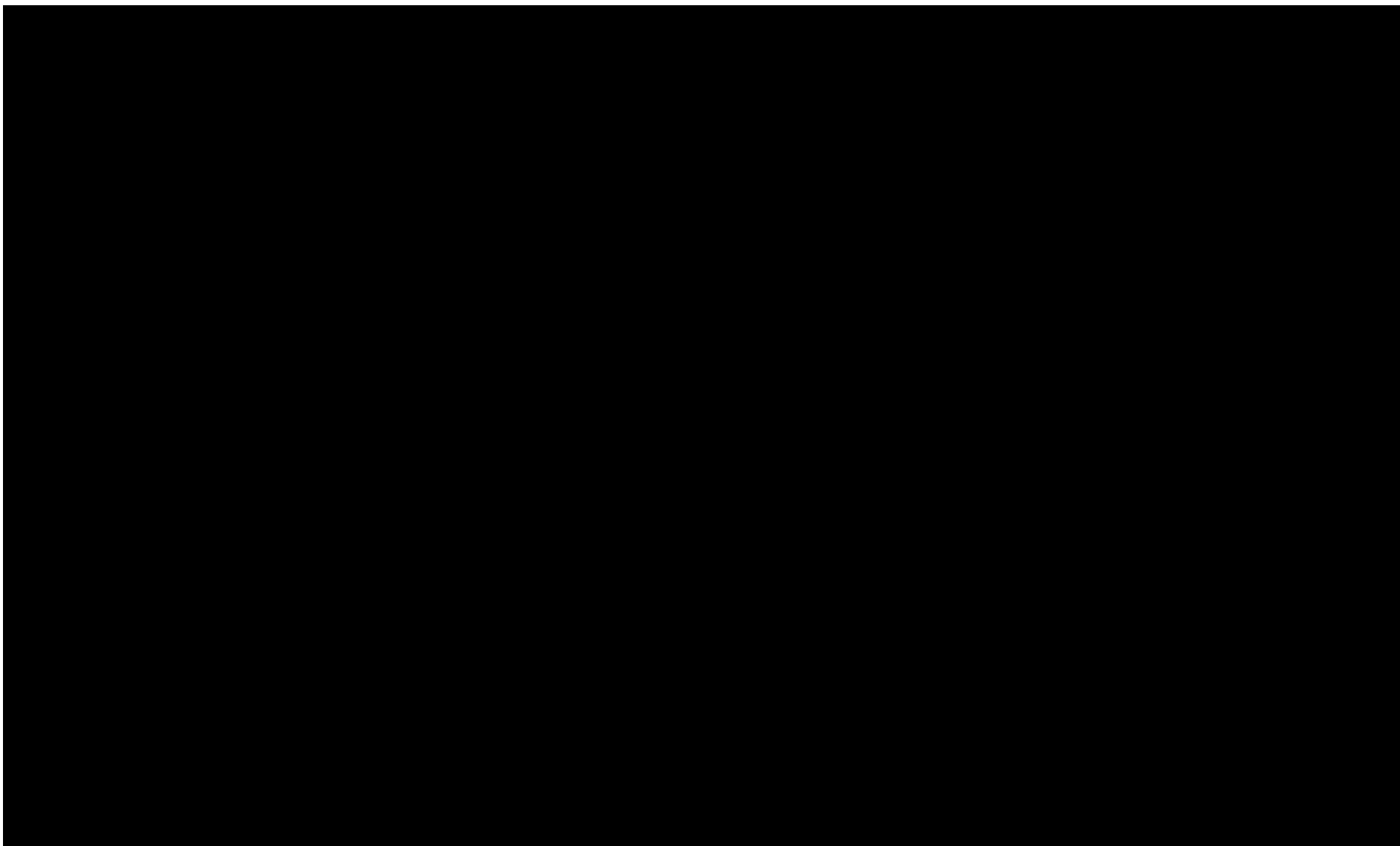
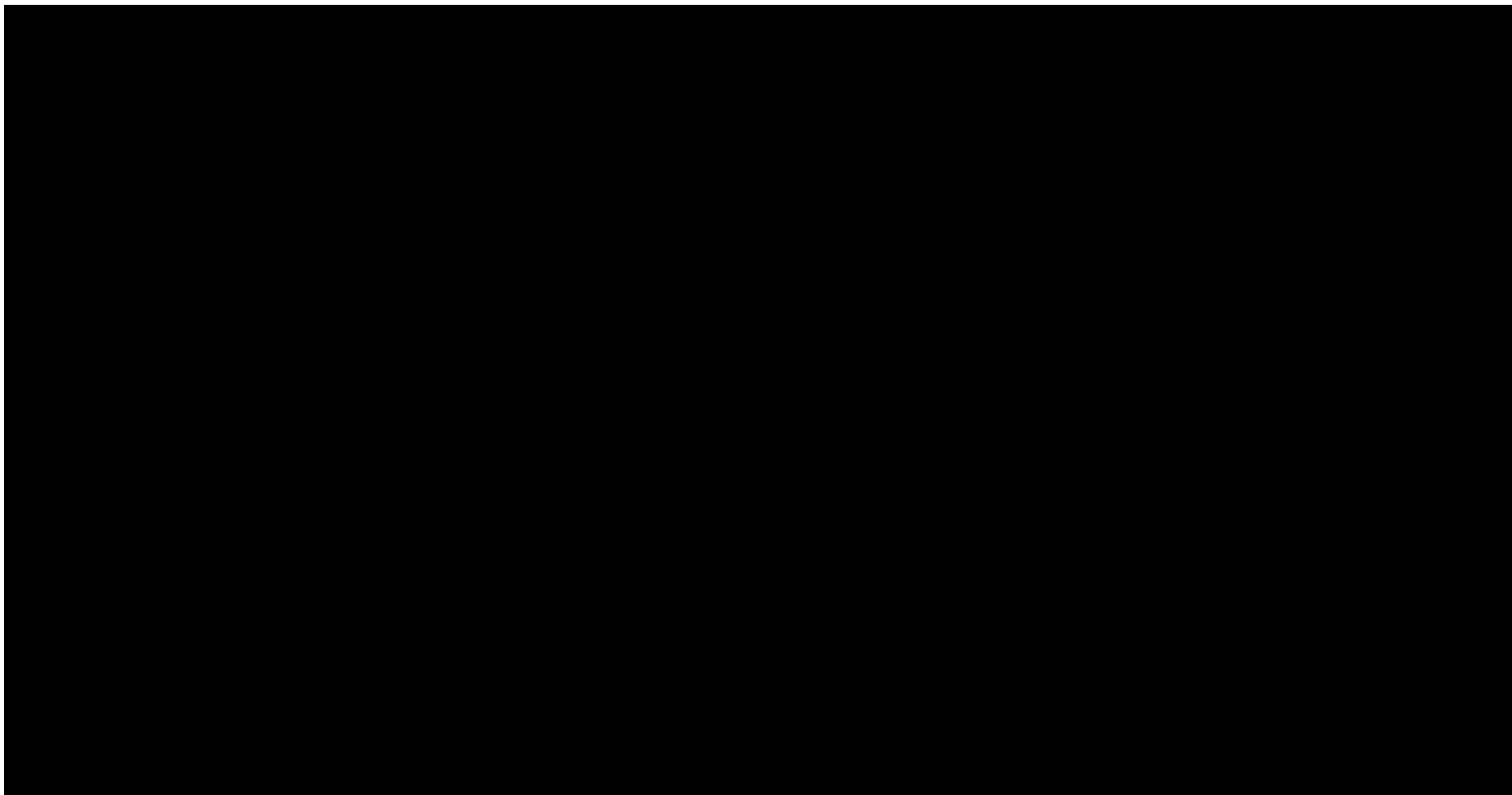
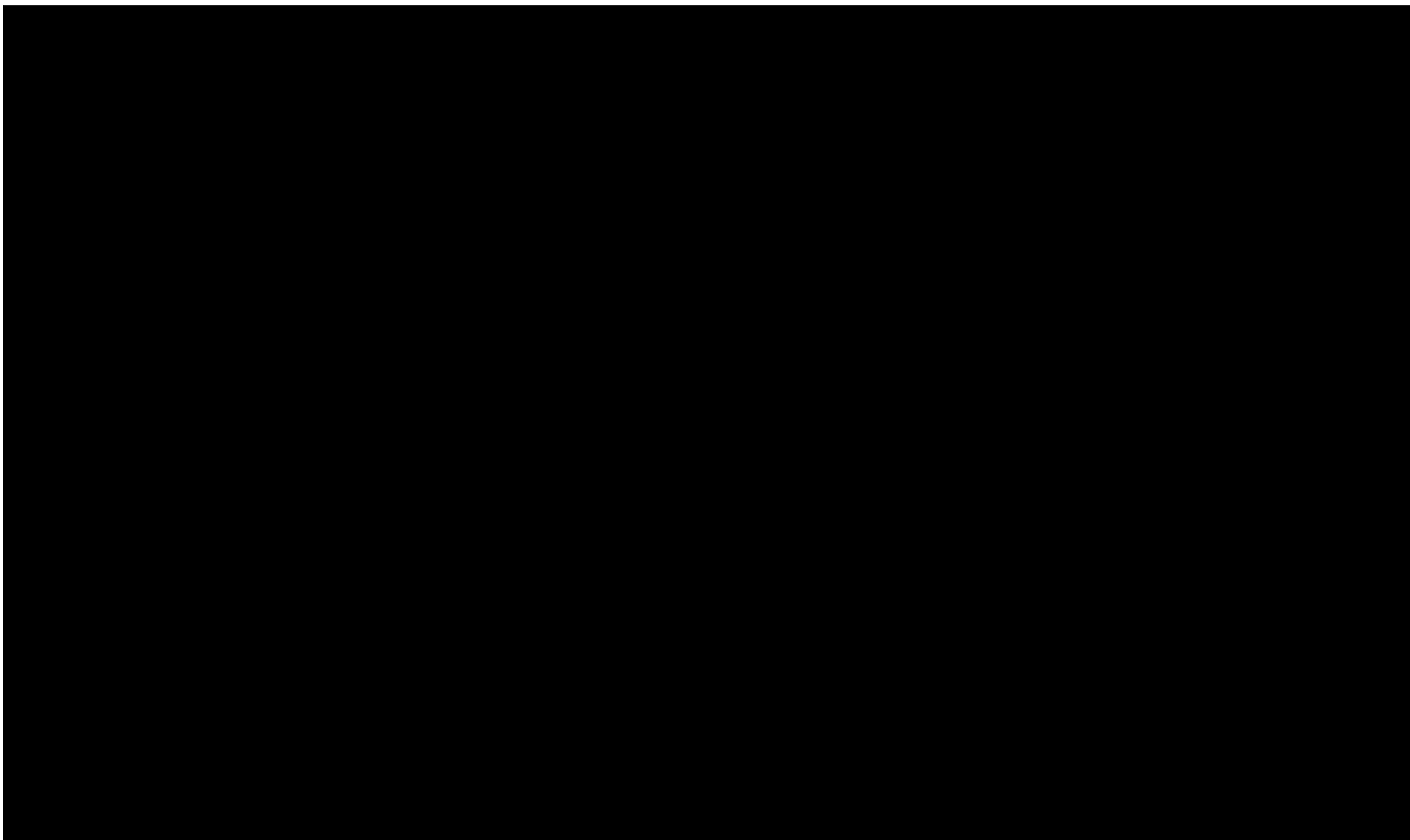
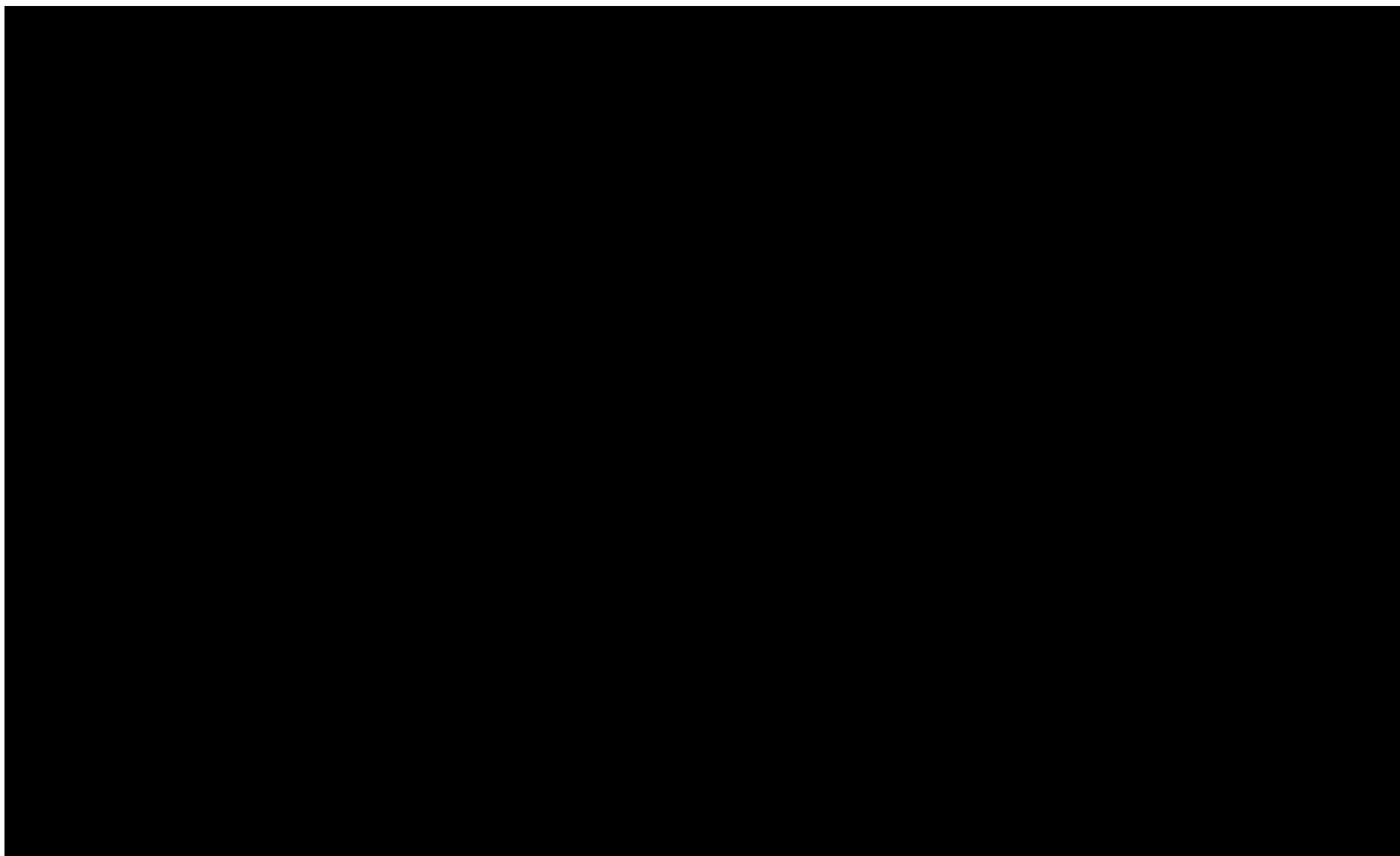


Tabela 58.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs FIL w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS







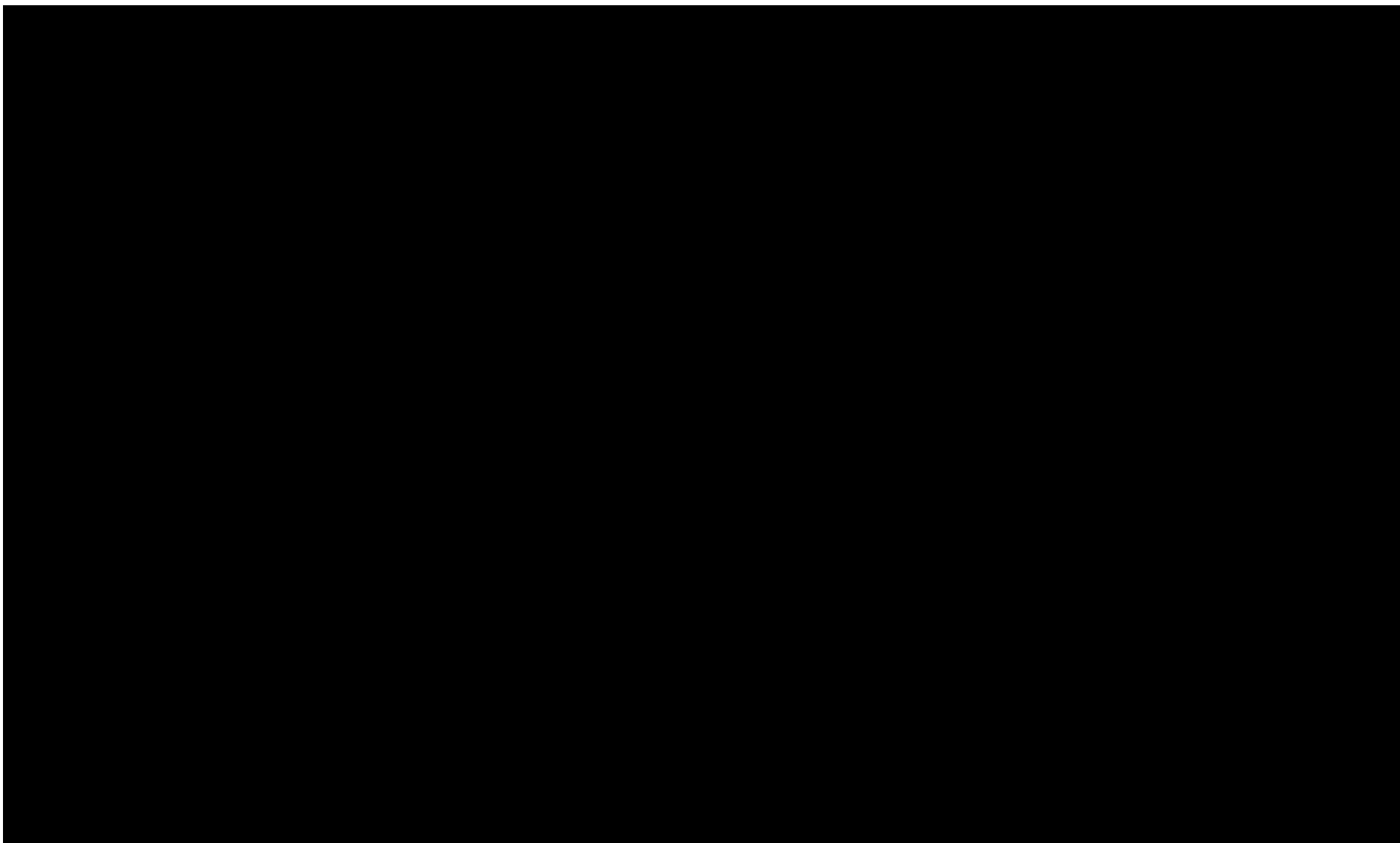
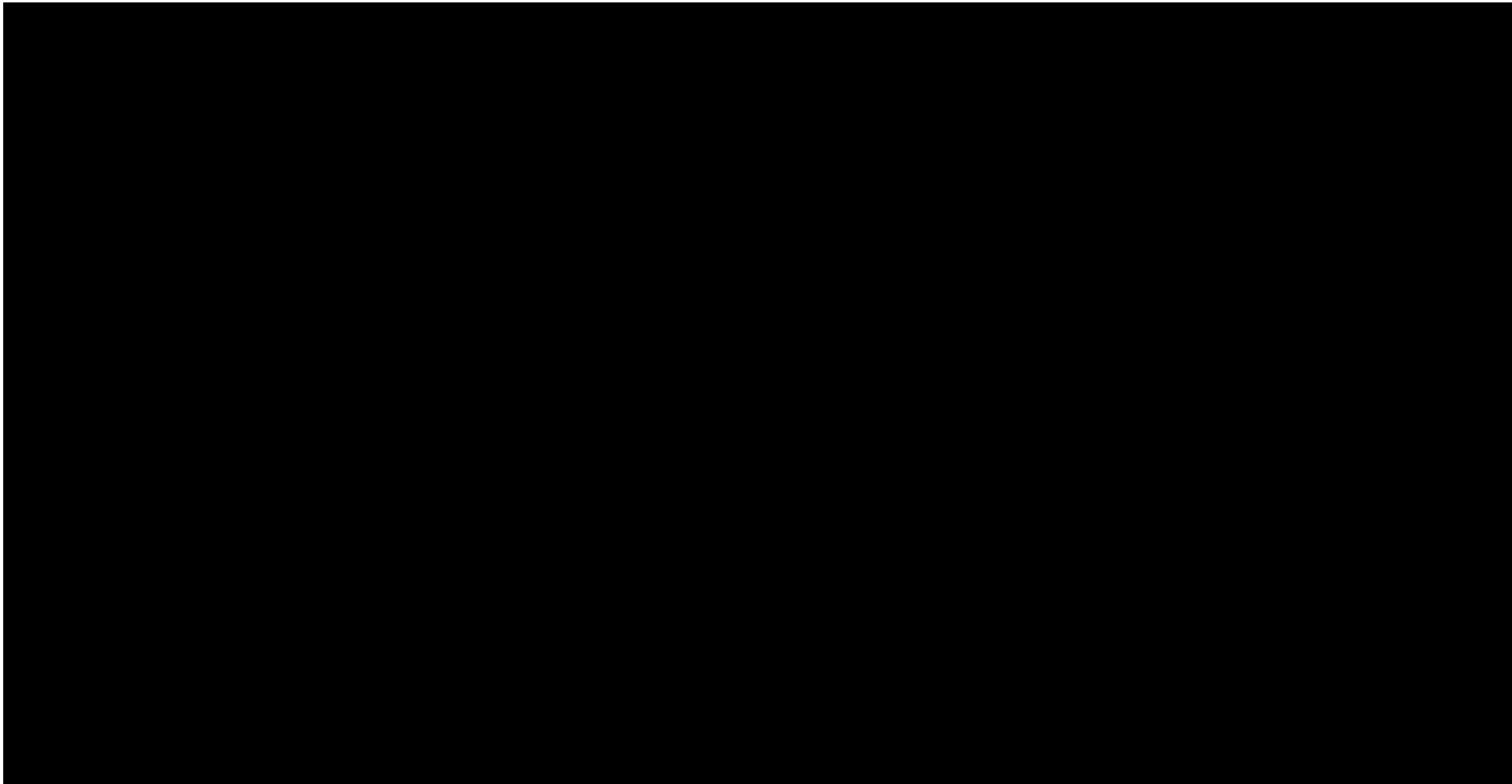
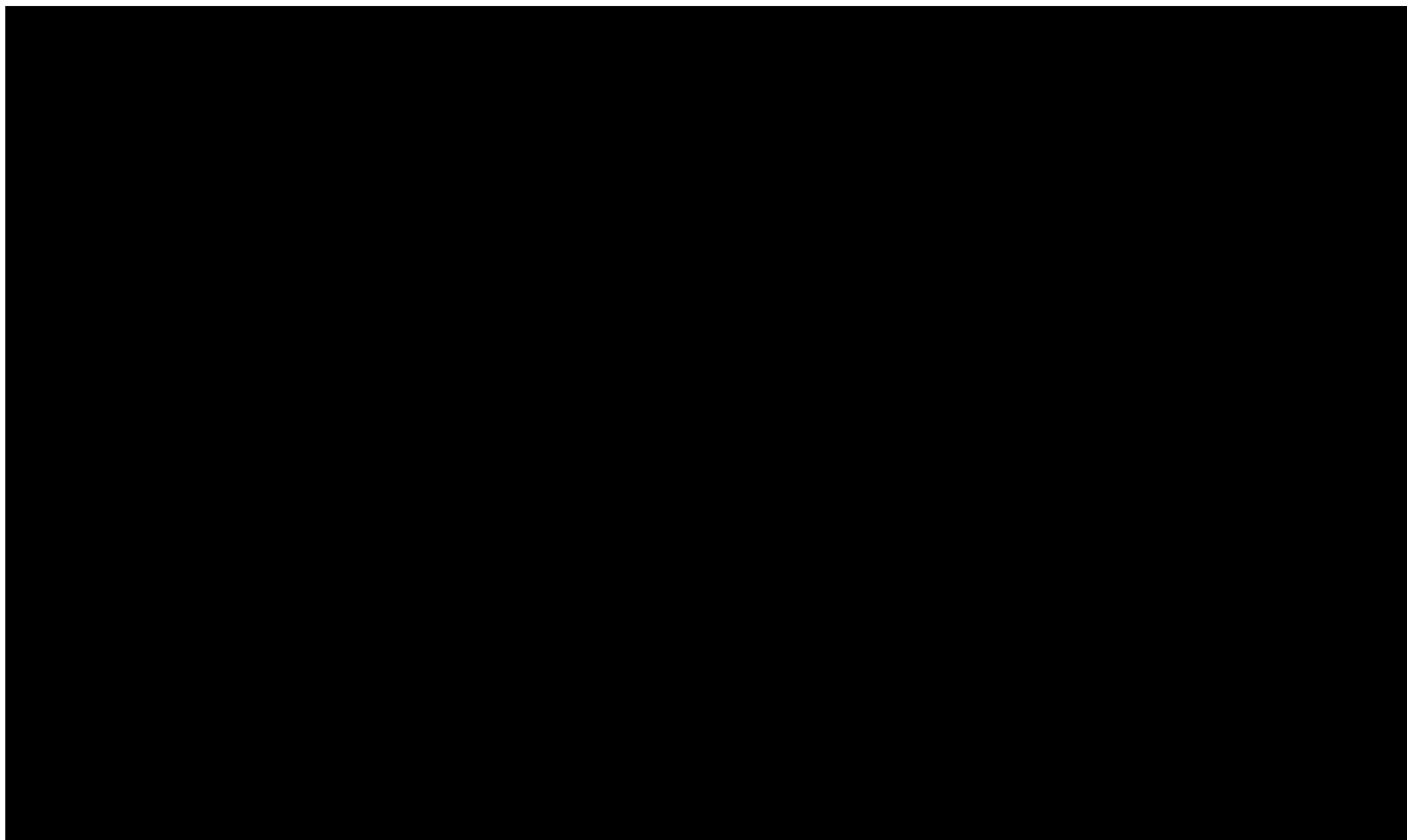
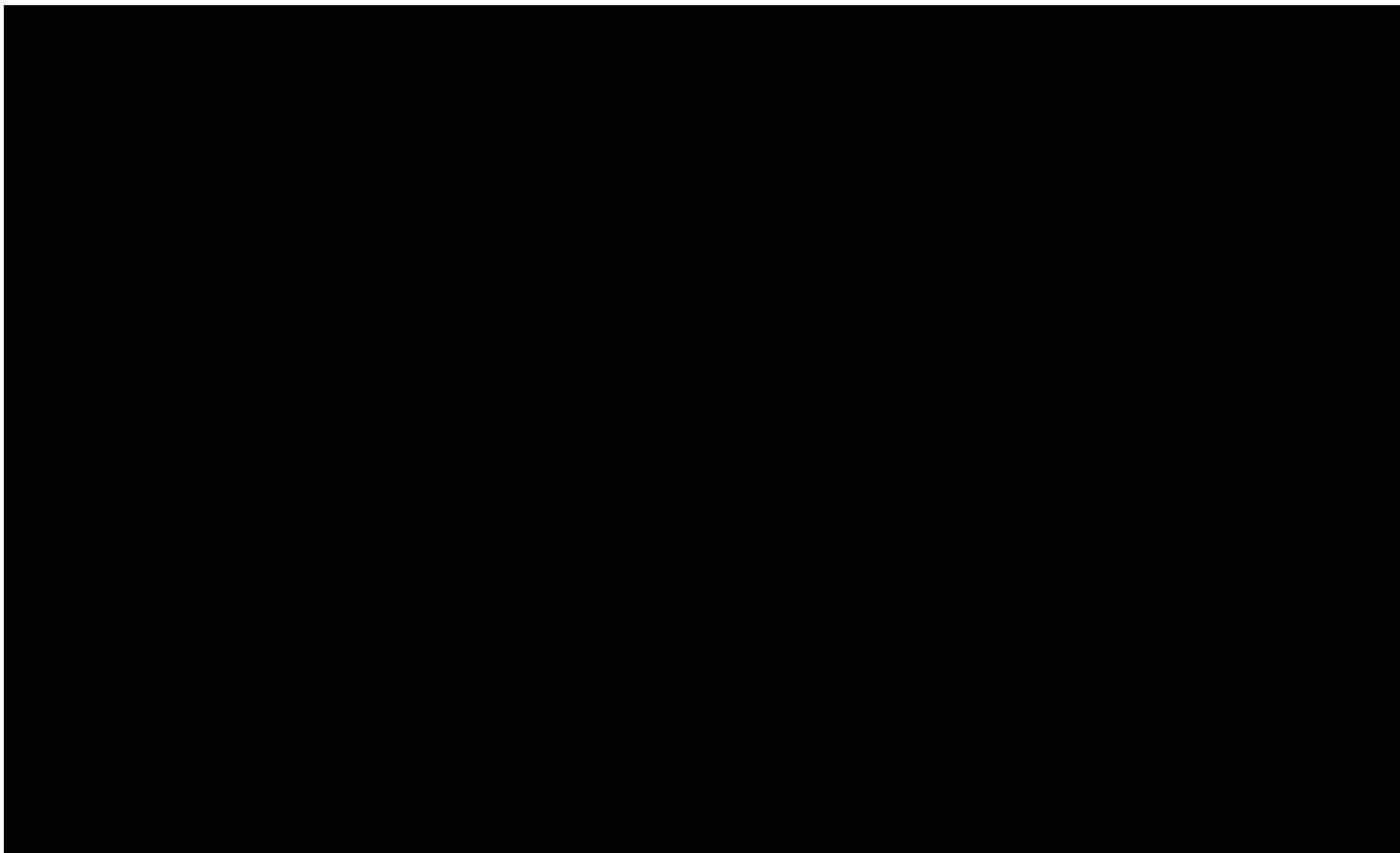


Tabela 59.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs OZA w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS







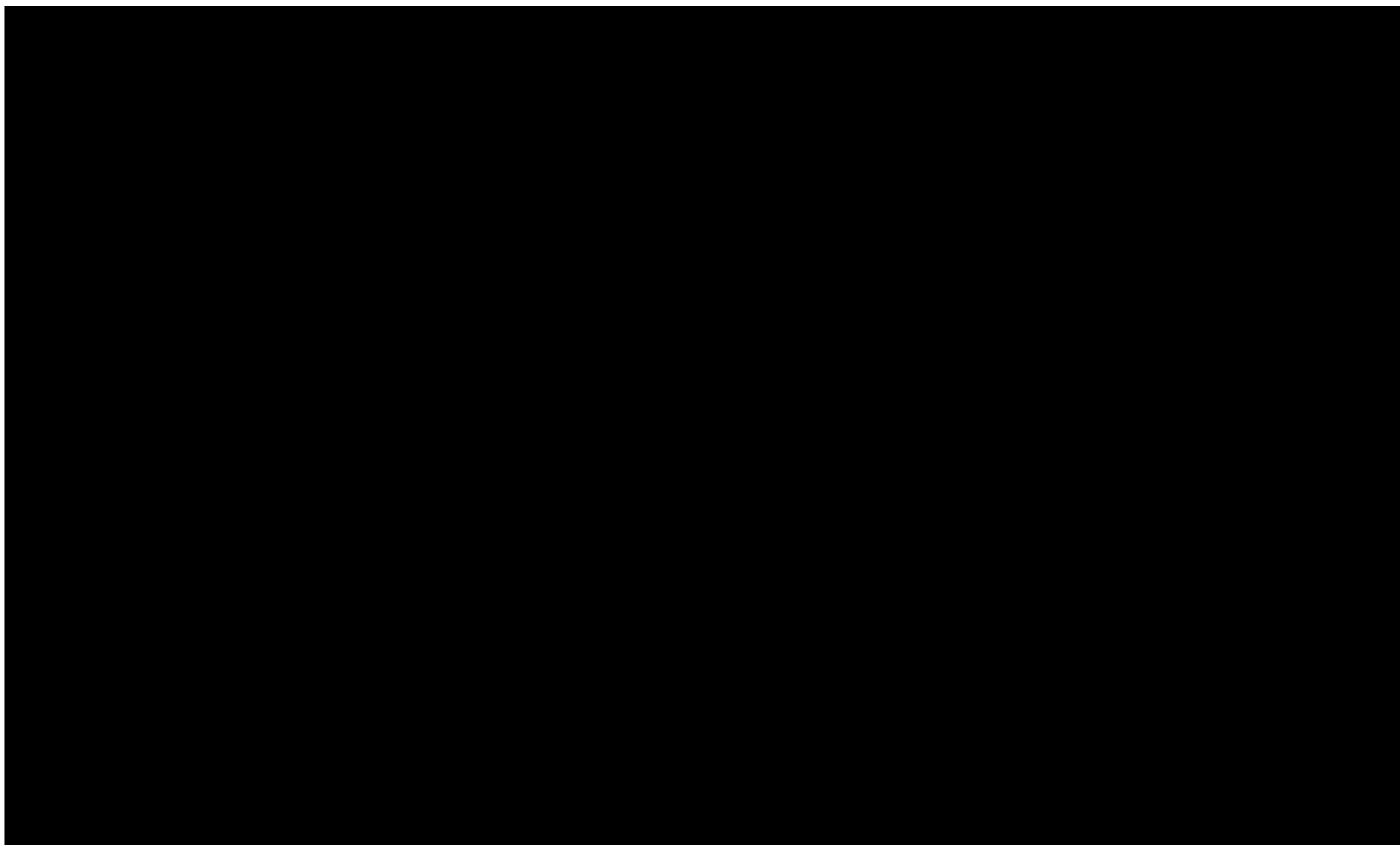
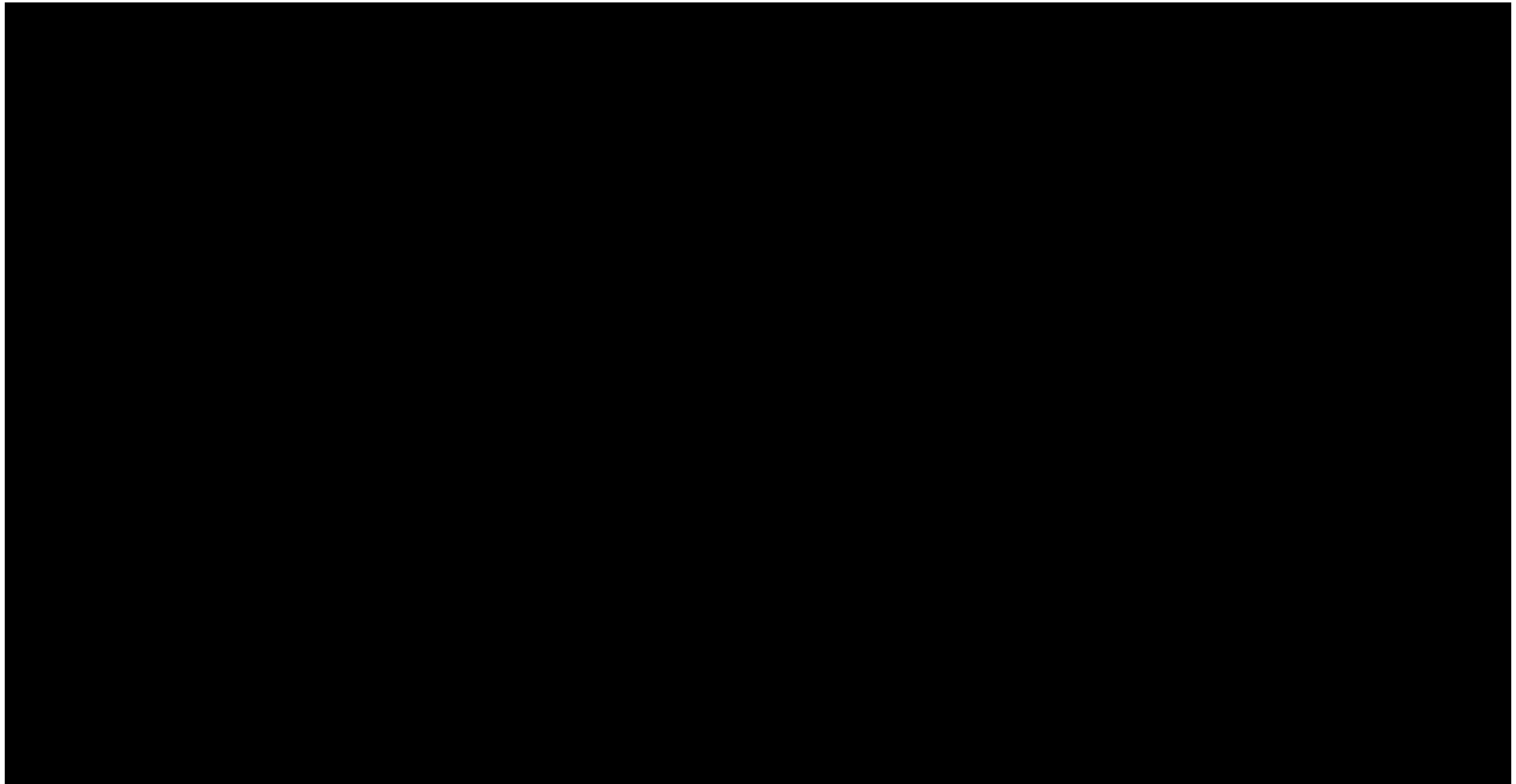
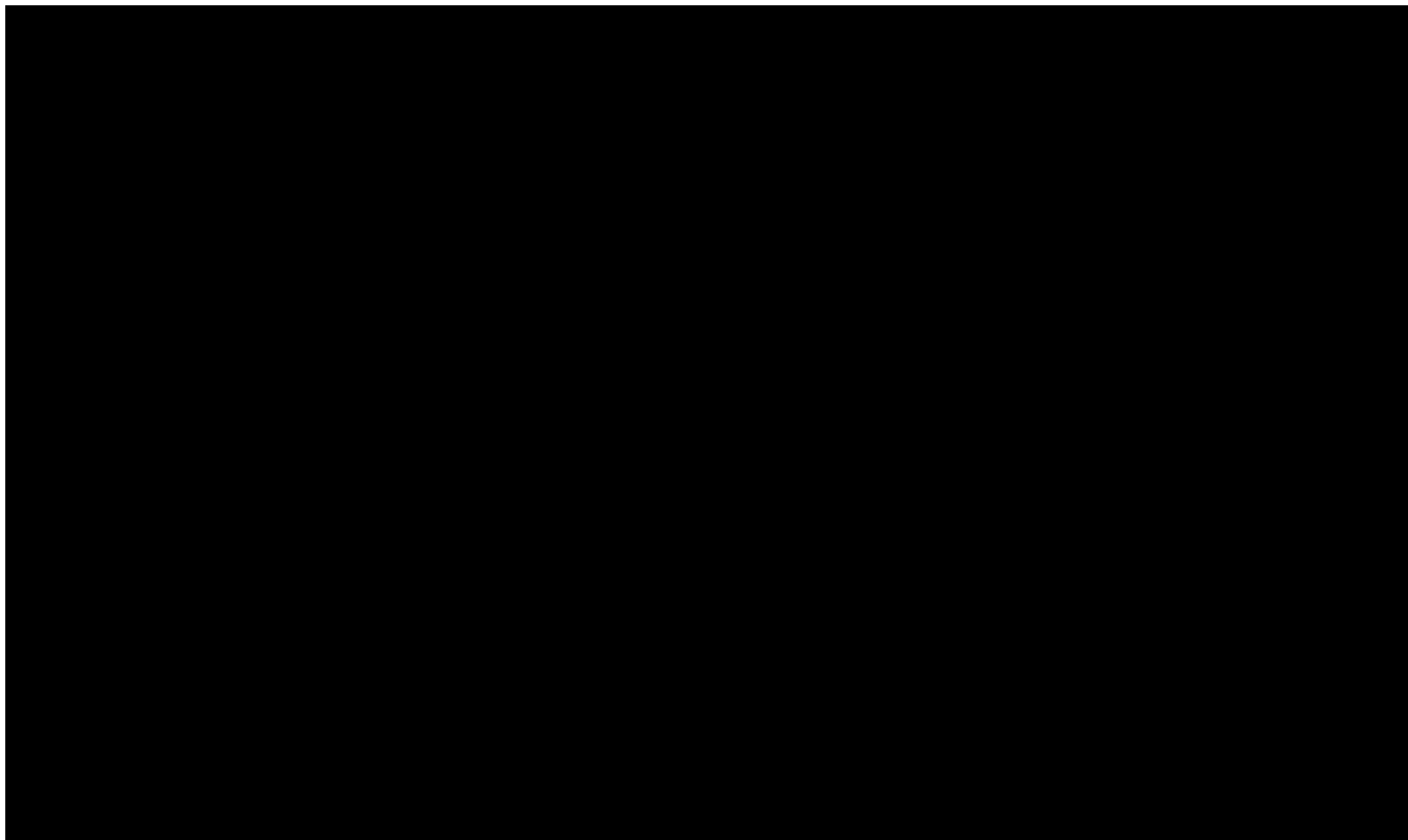
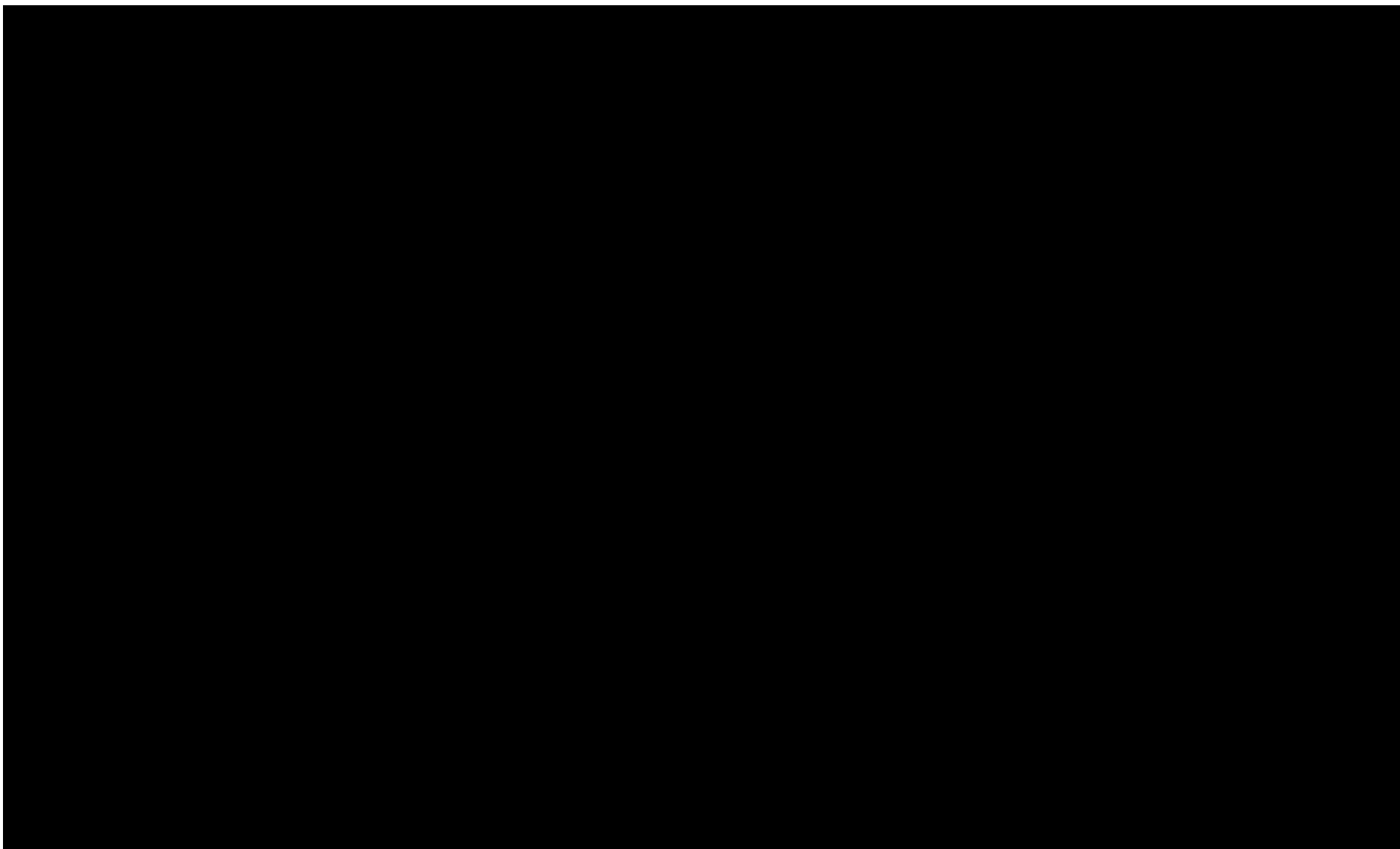


Tabela 60.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs UPA w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS







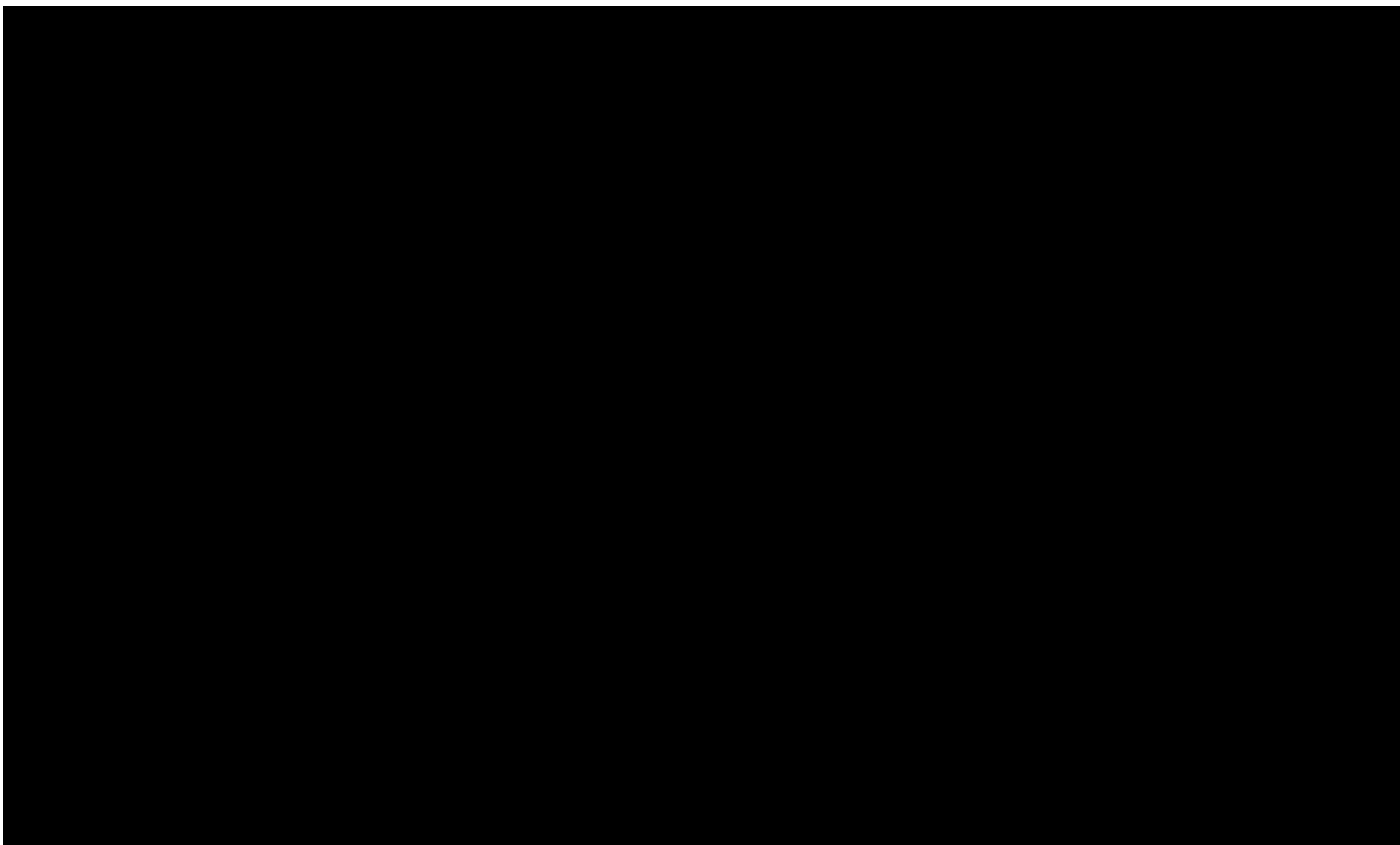
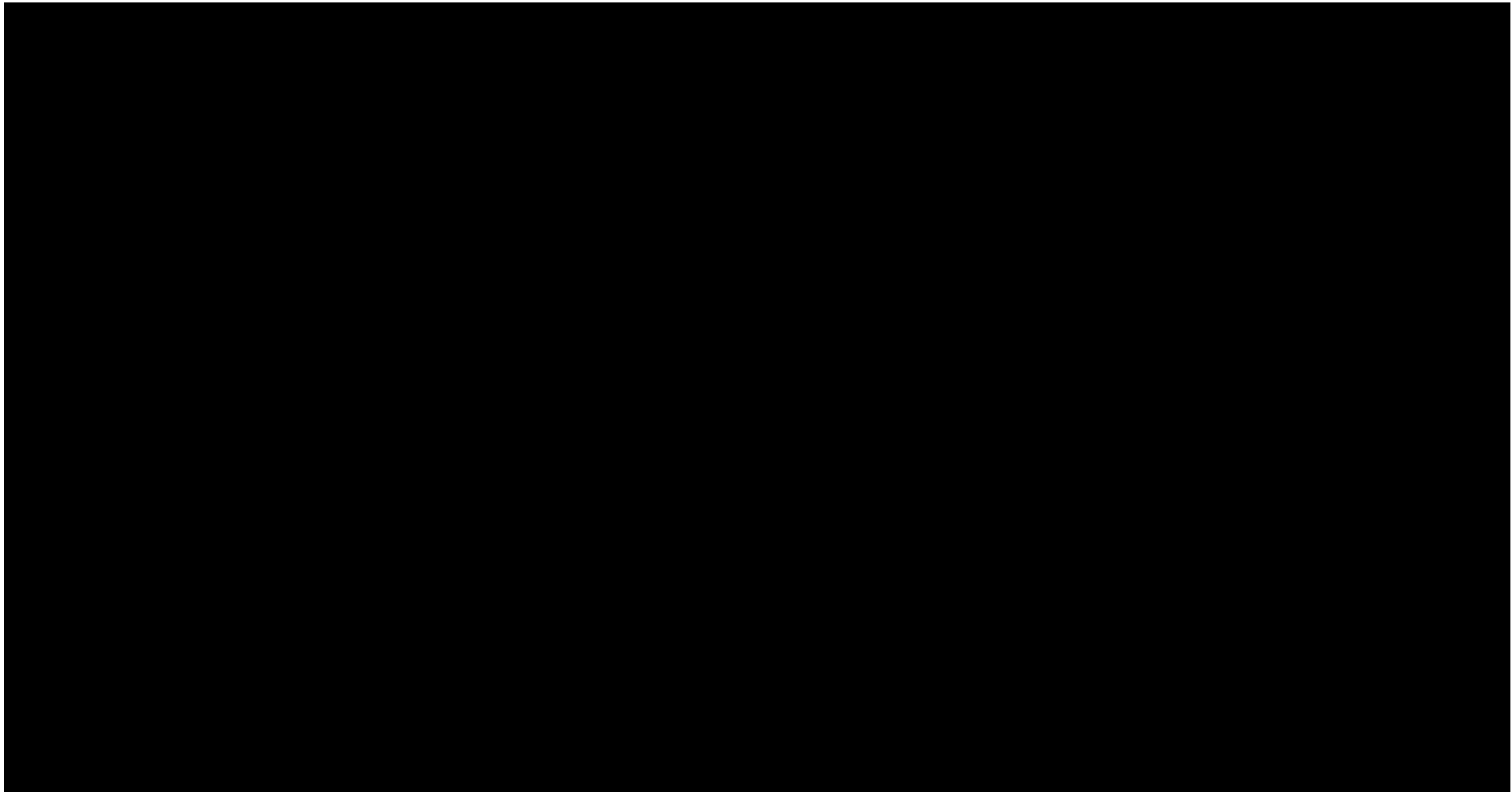
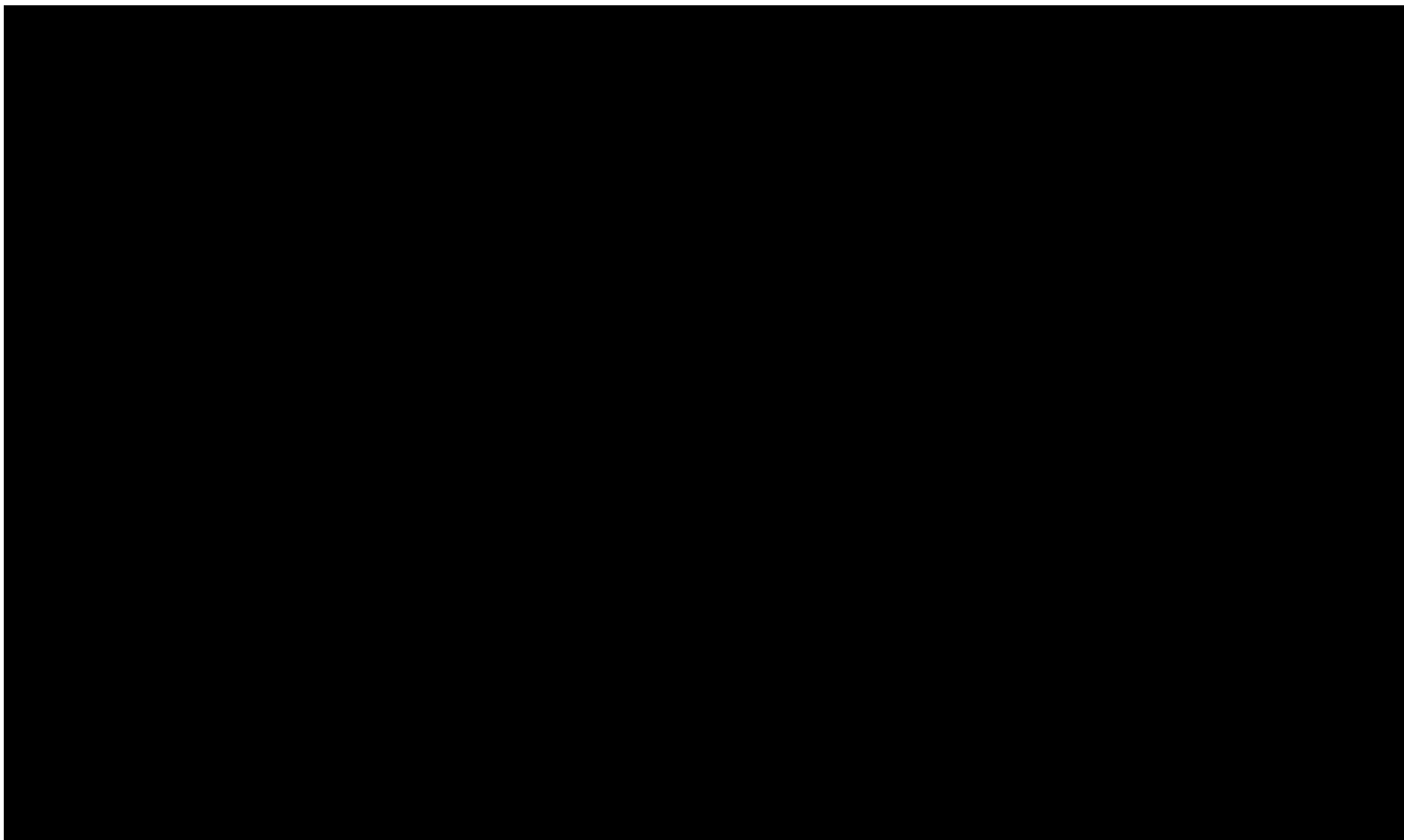
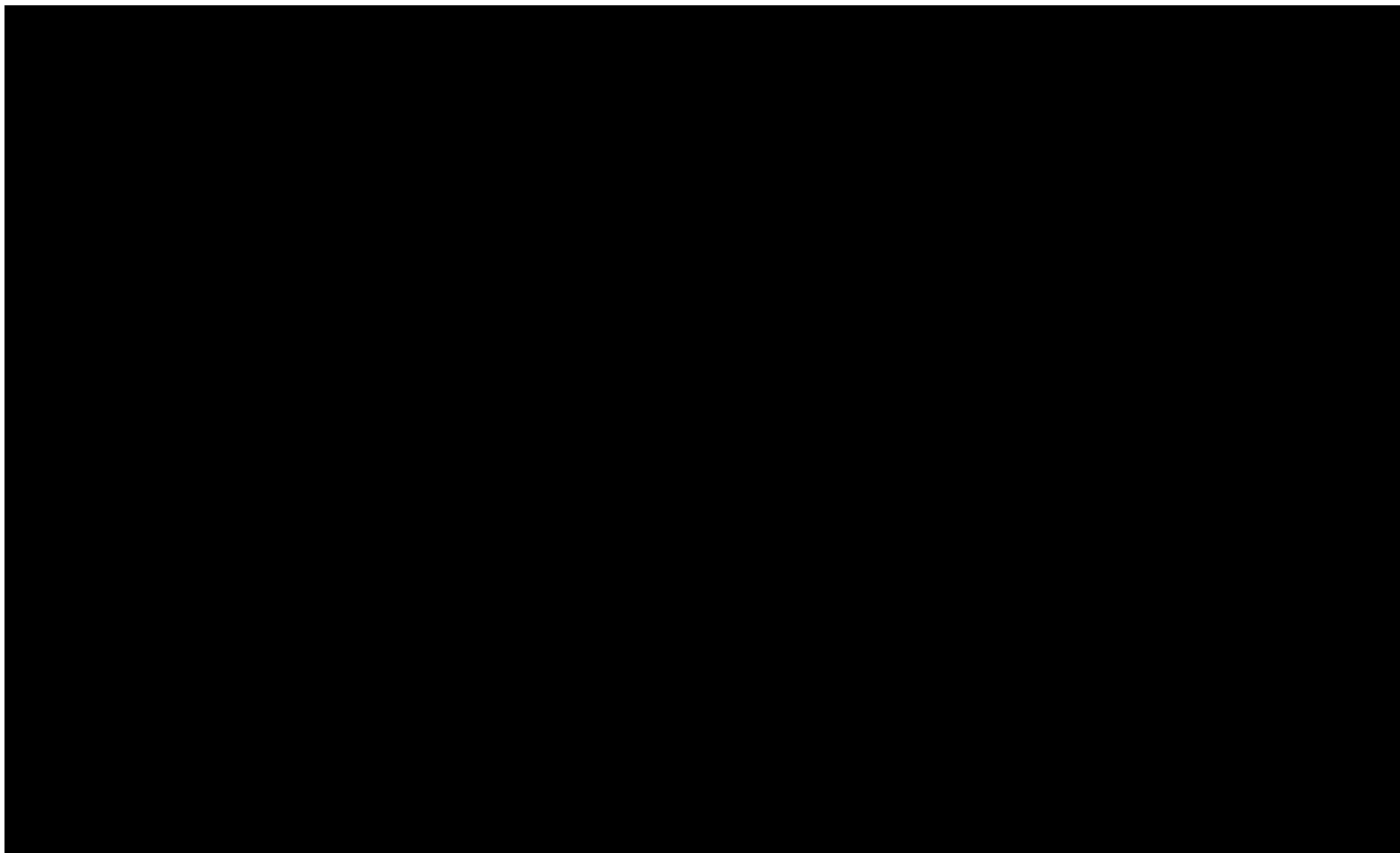


Tabela 61.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs INF w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS







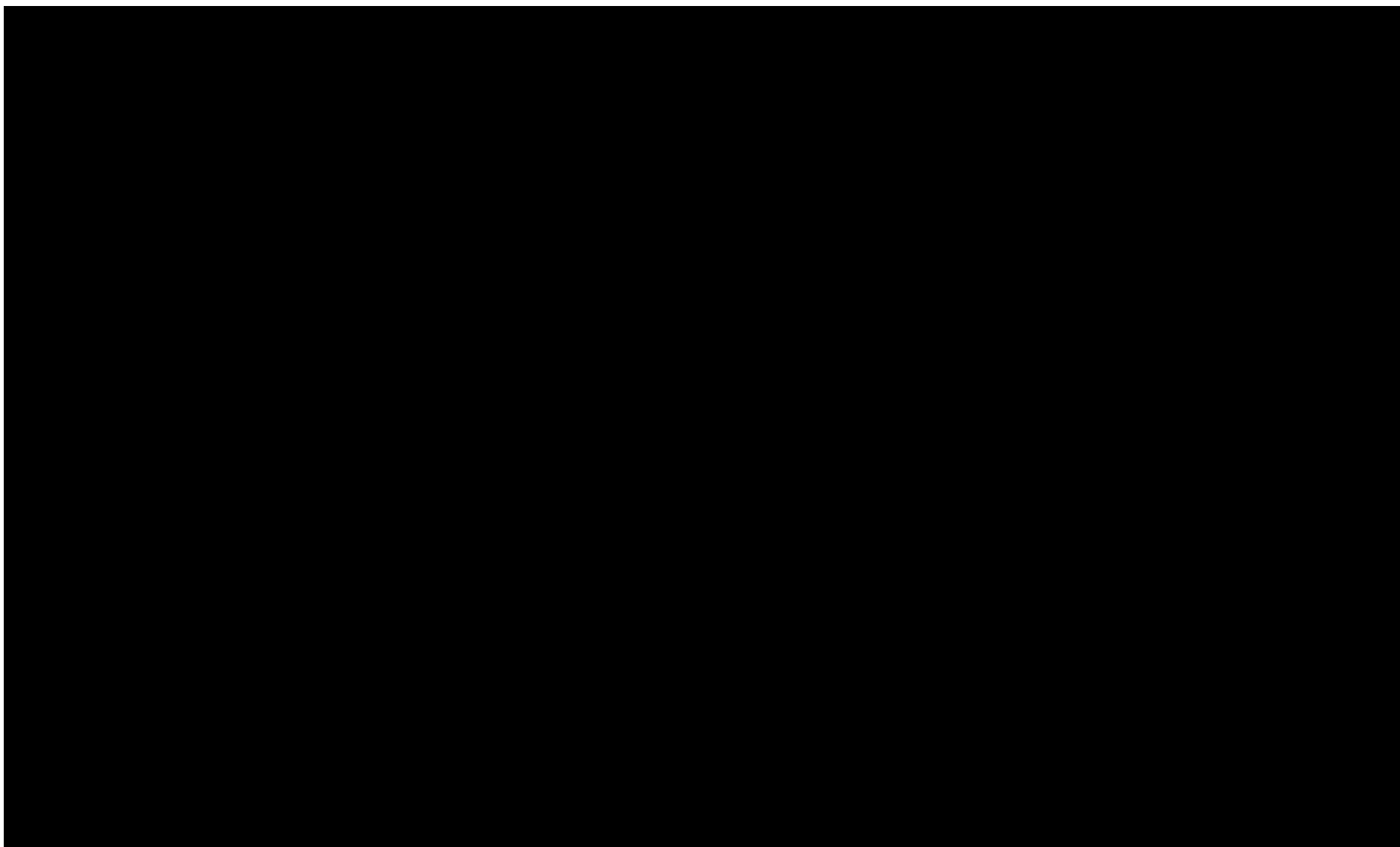
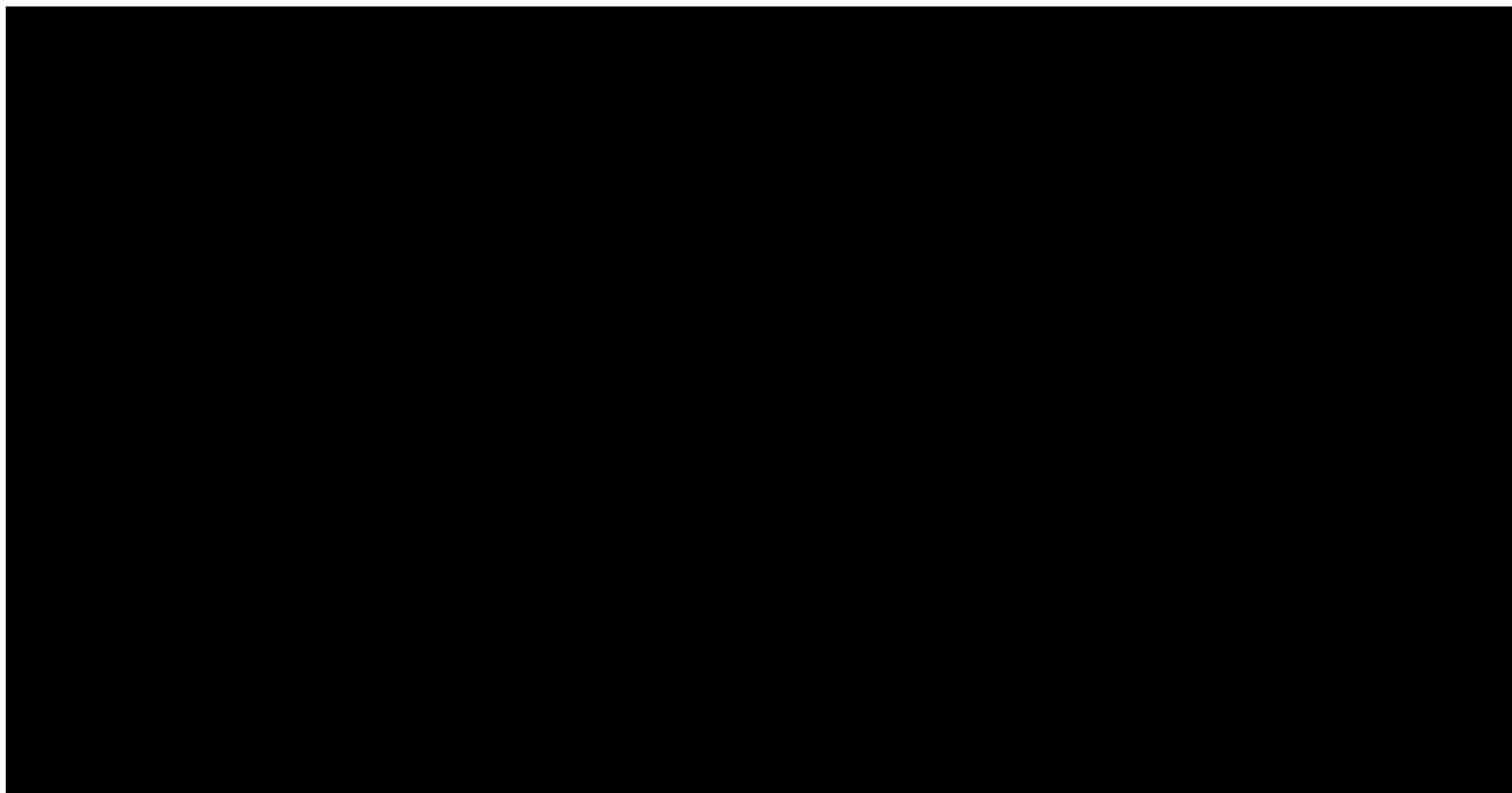
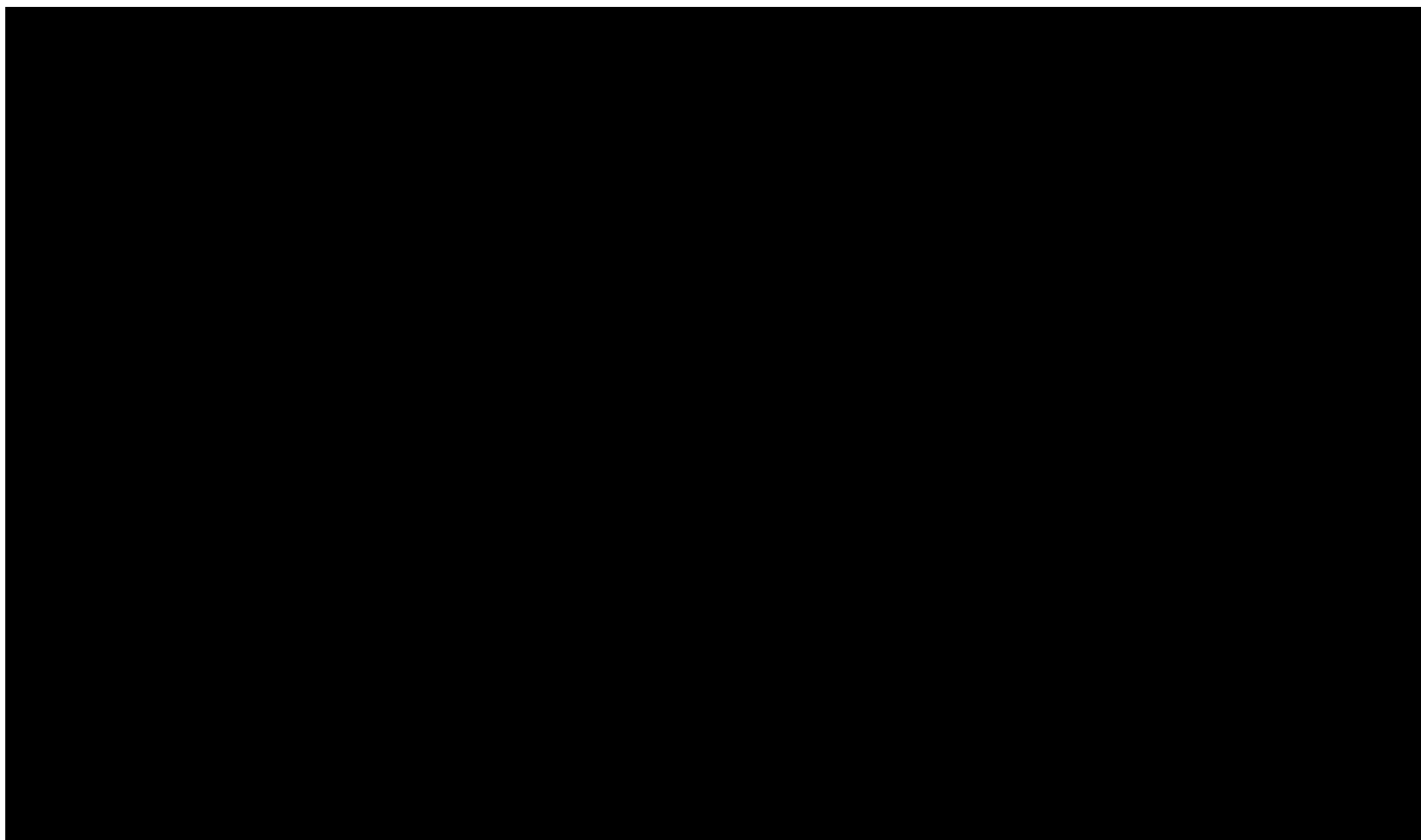
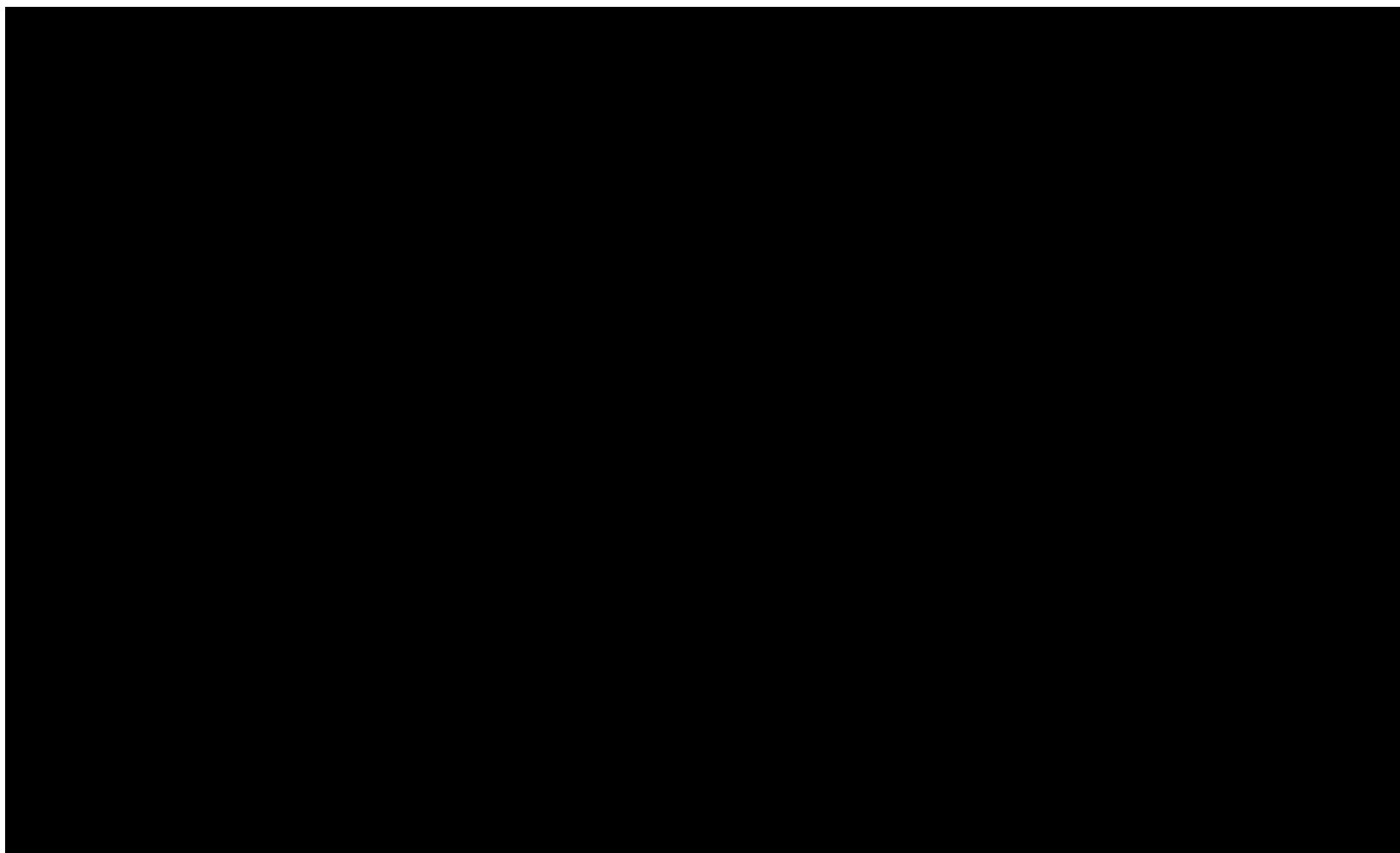


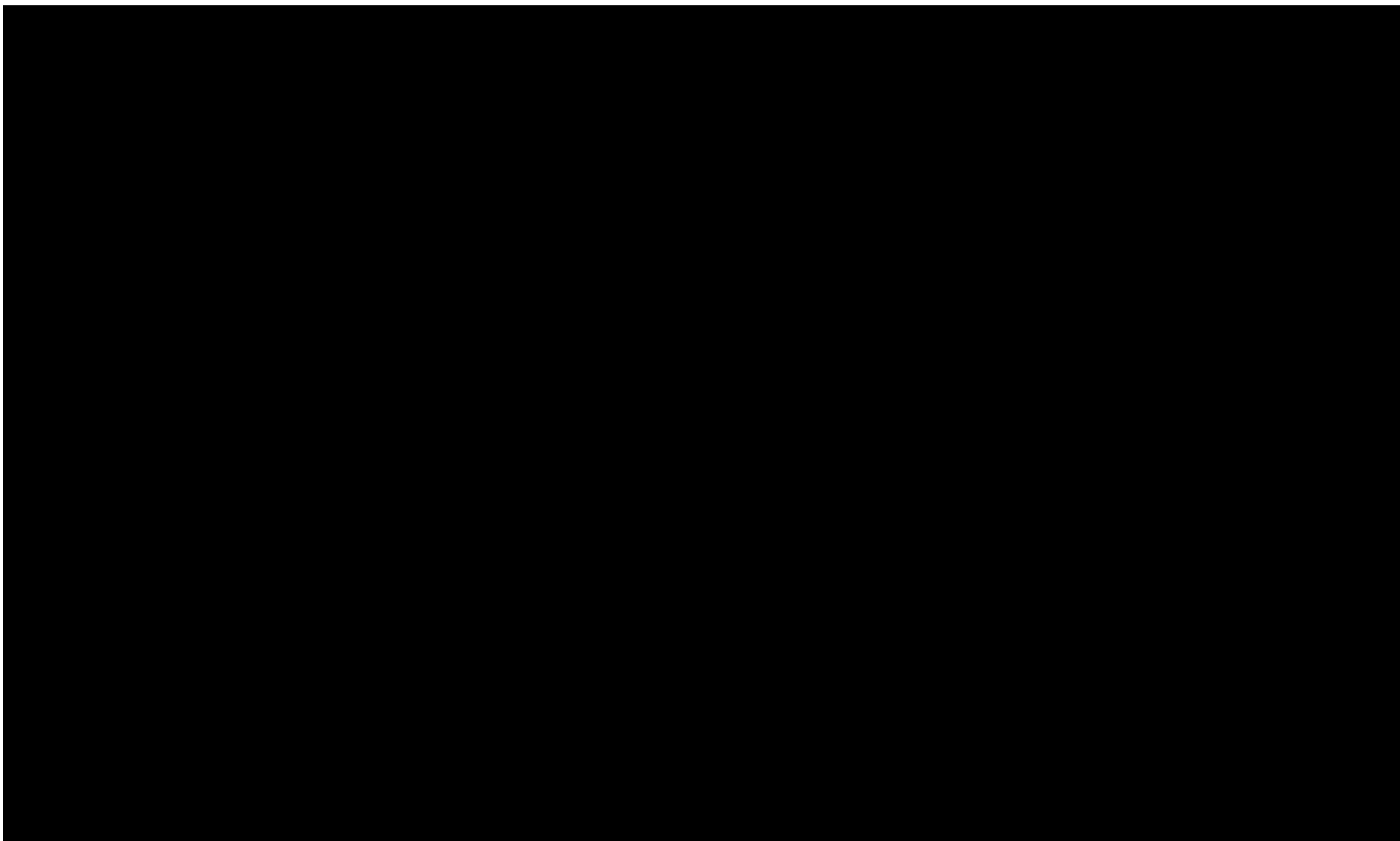
Tabela 62.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs WED i.v. w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS









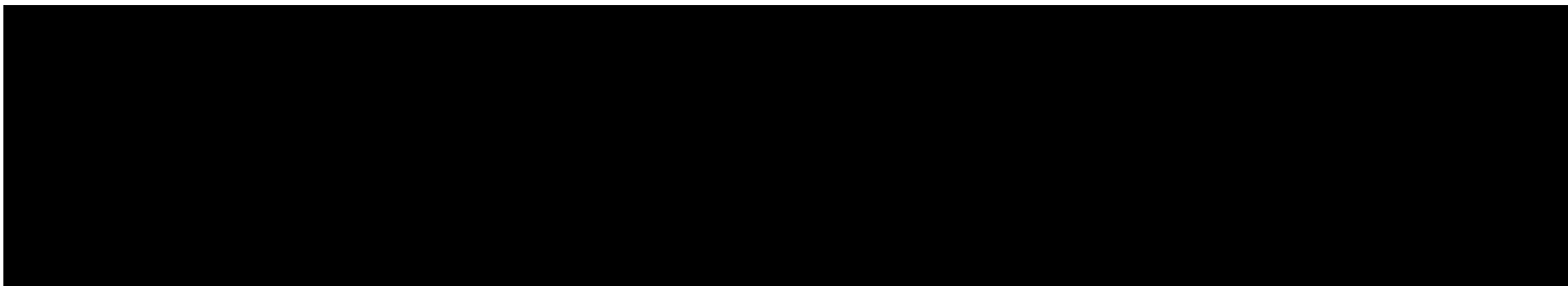
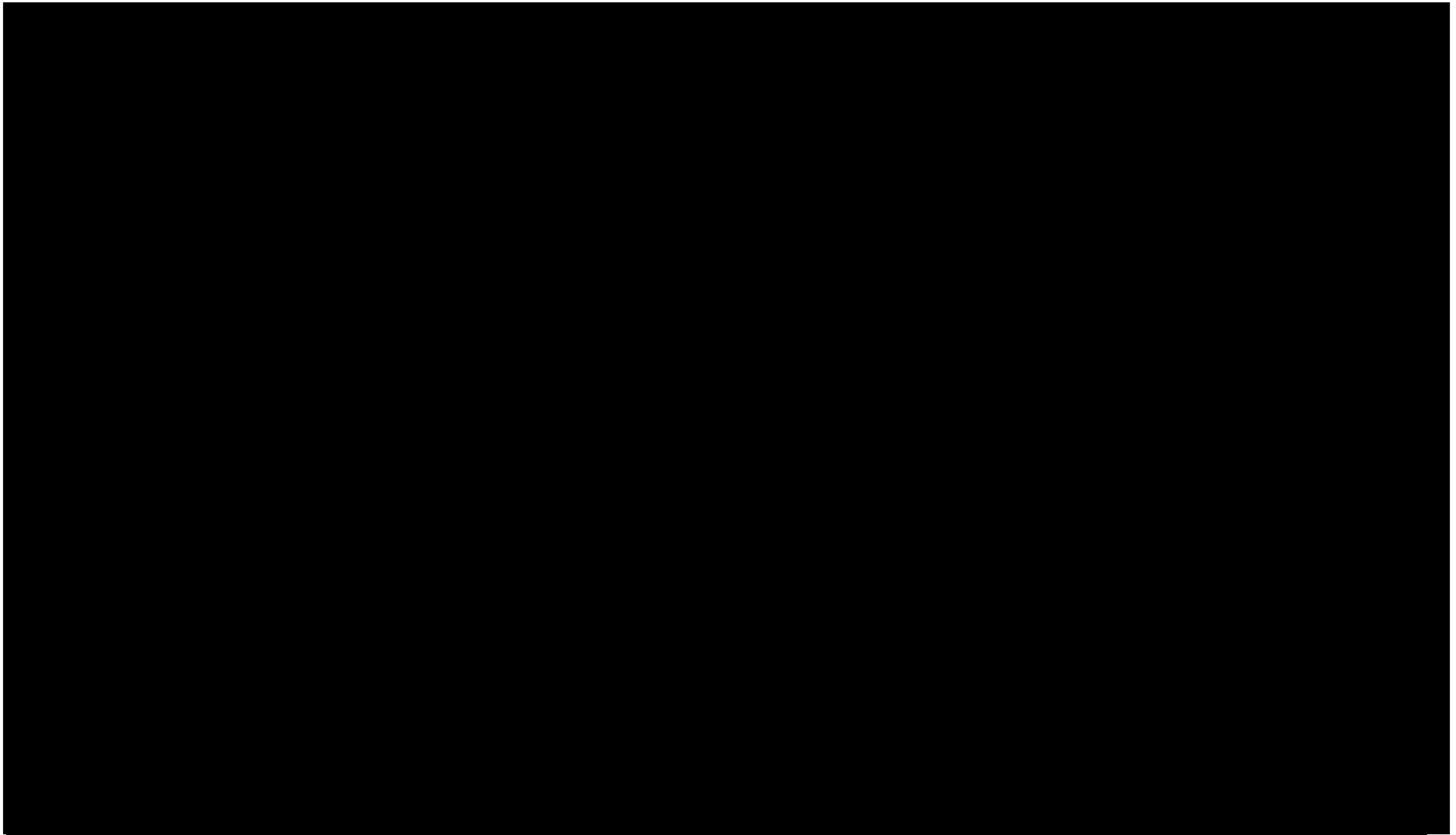
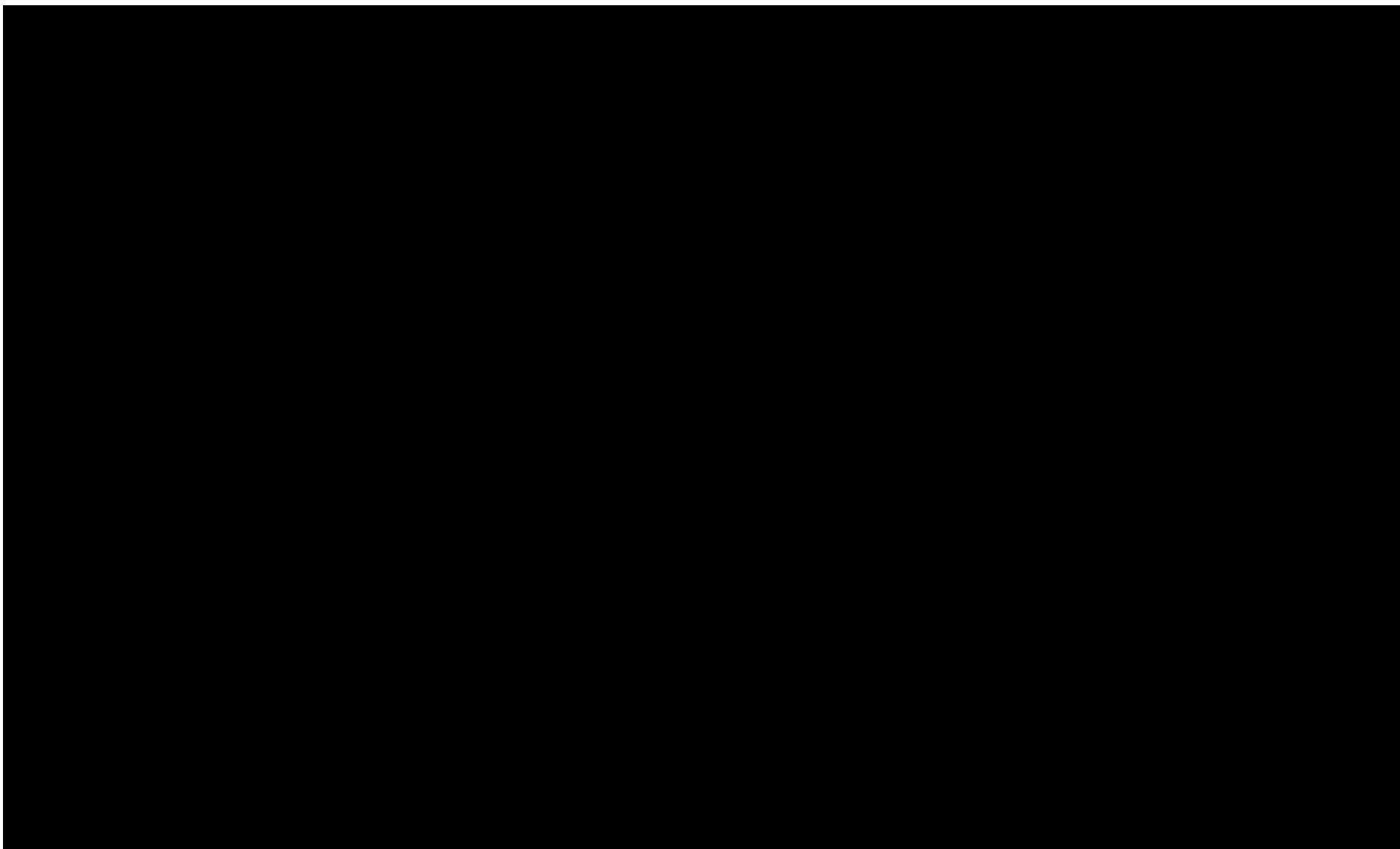


Tabela 63.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs WED s.c. w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS





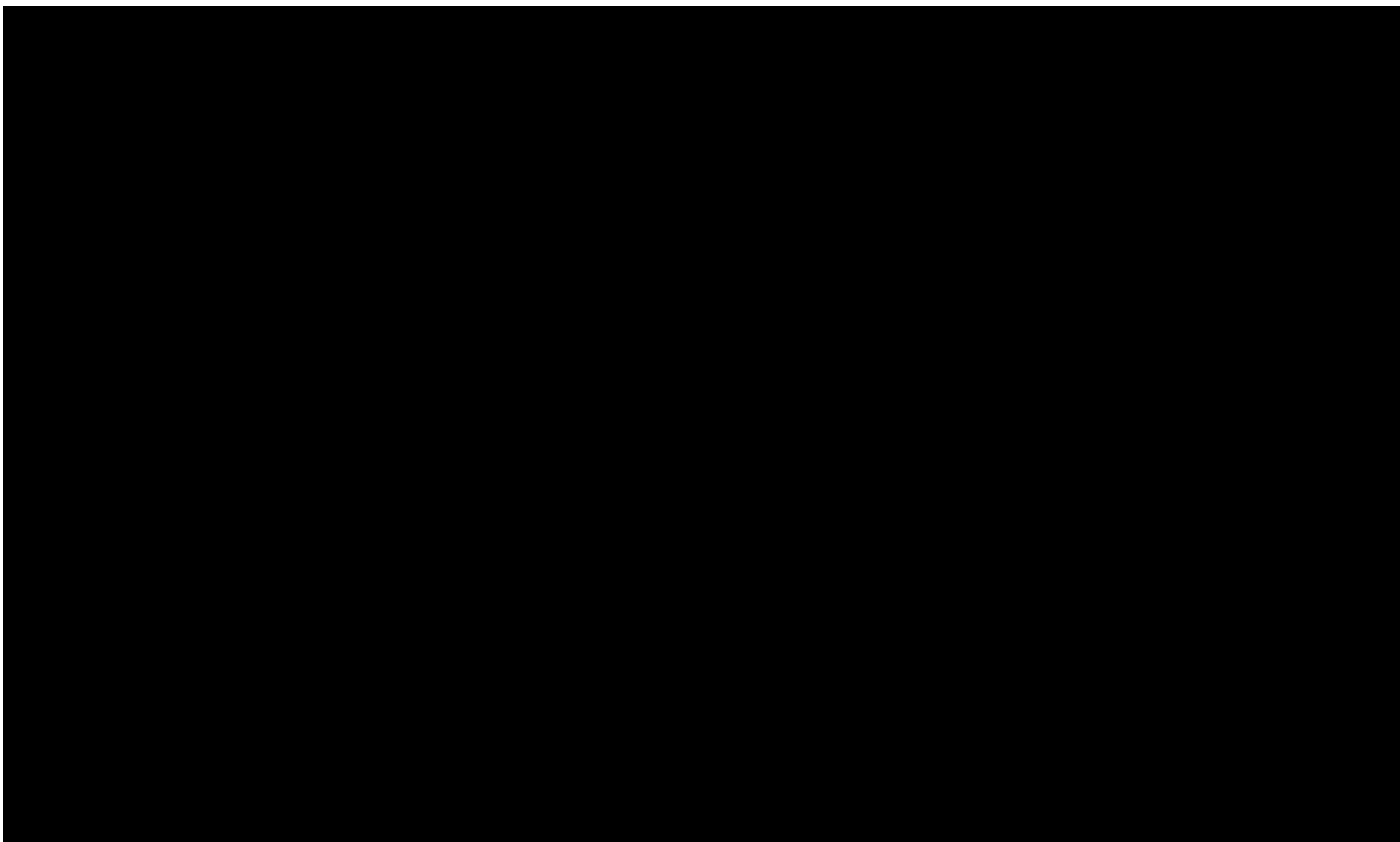
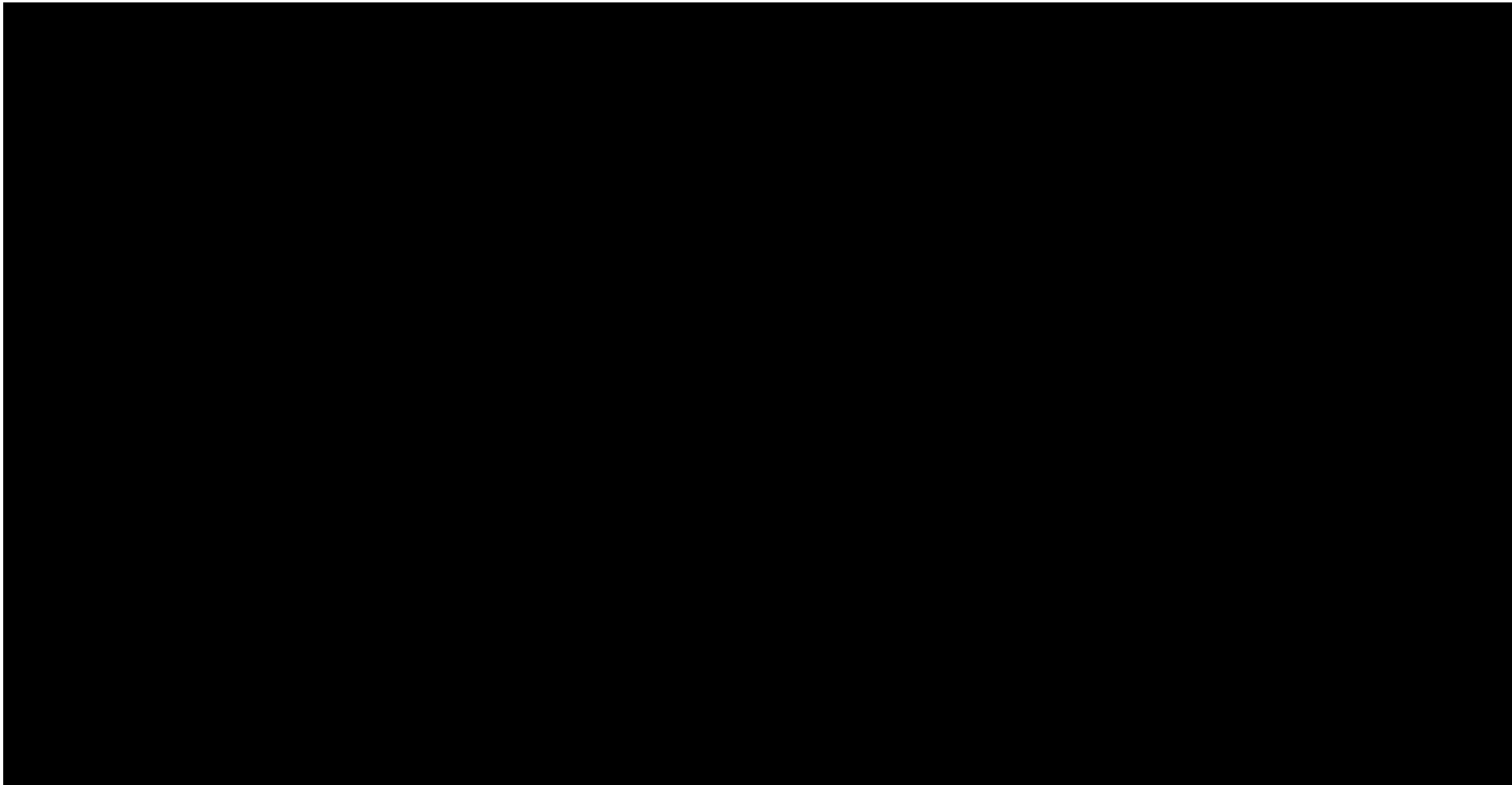
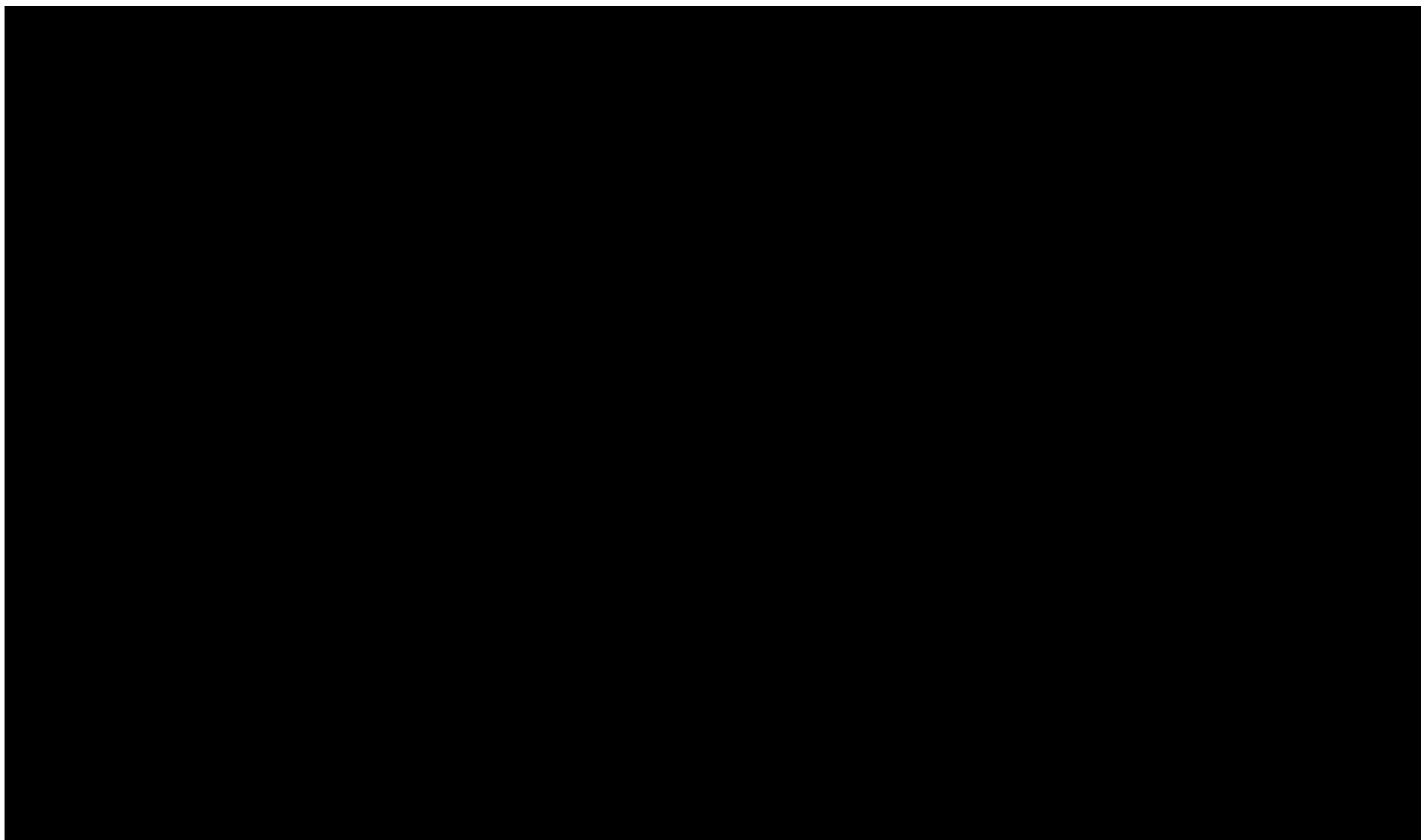
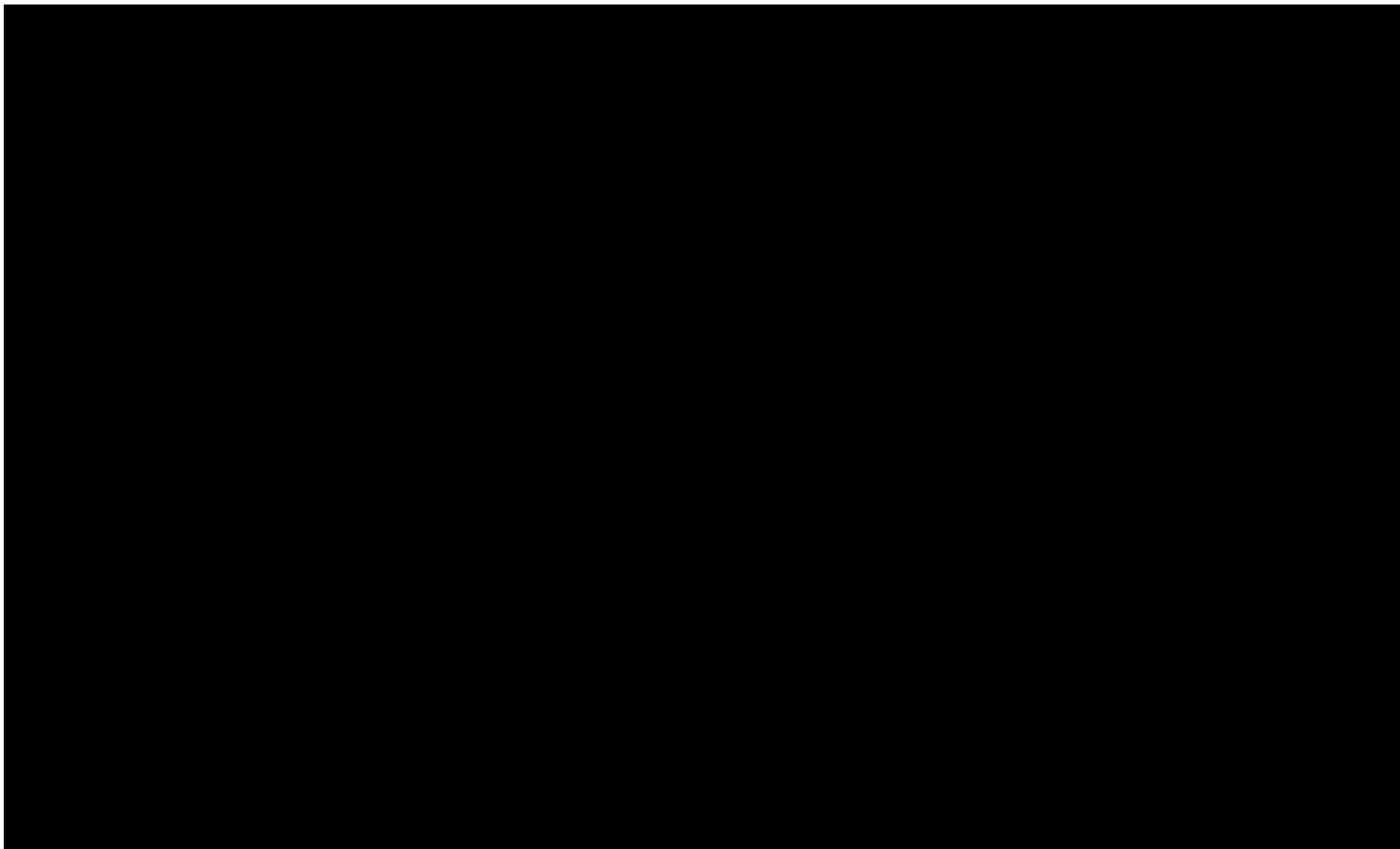


Tabela 64.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs UST w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS







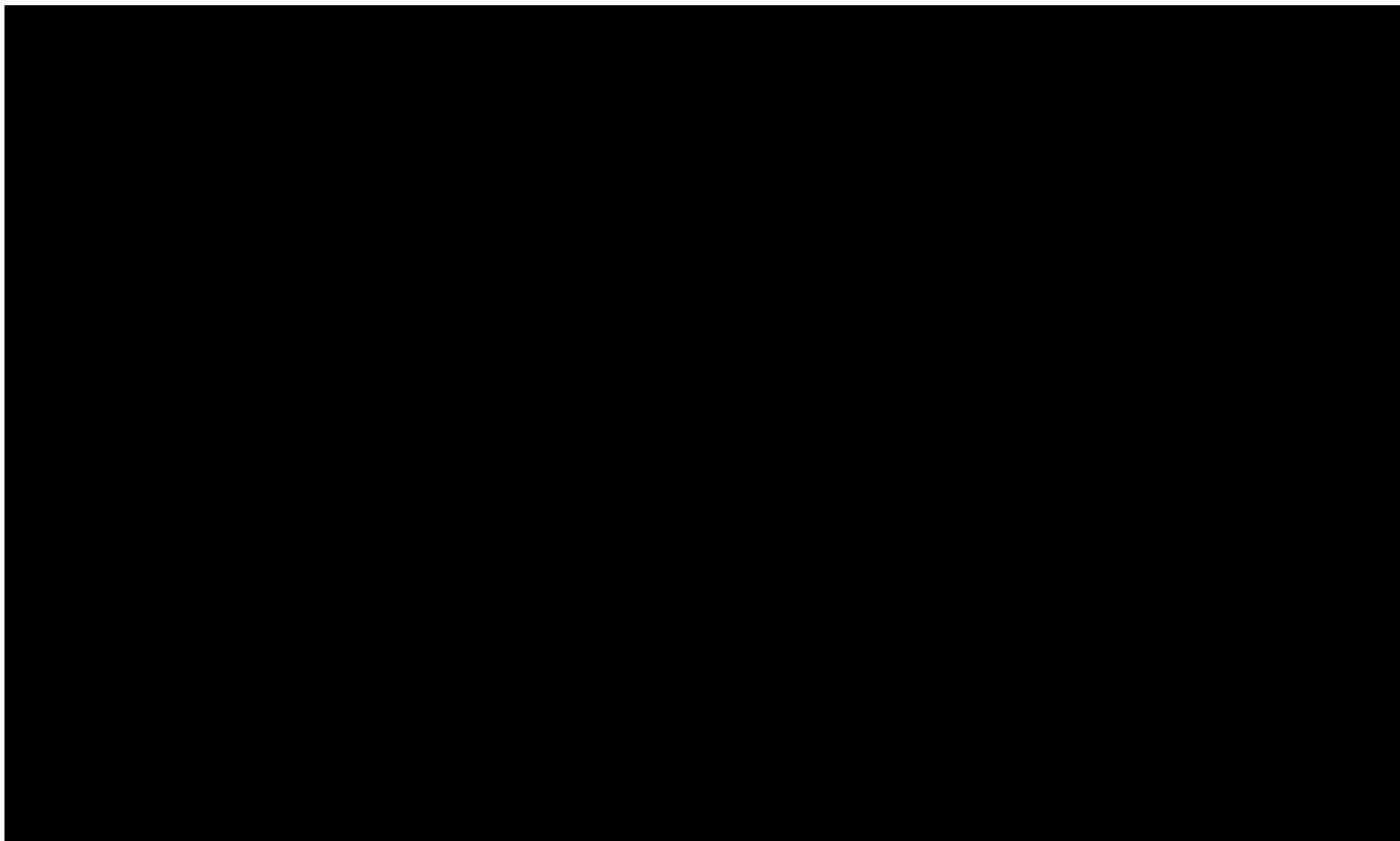
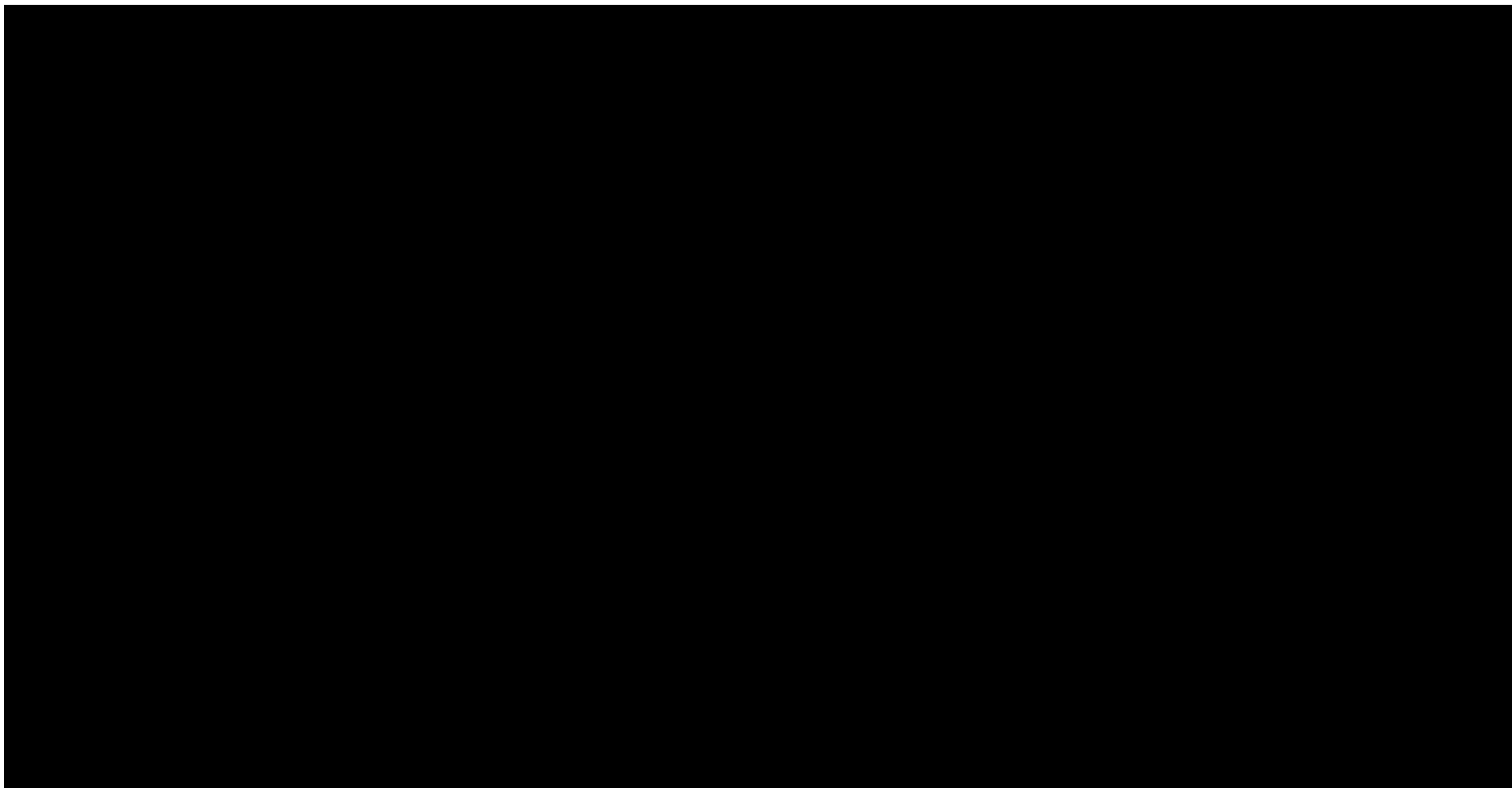
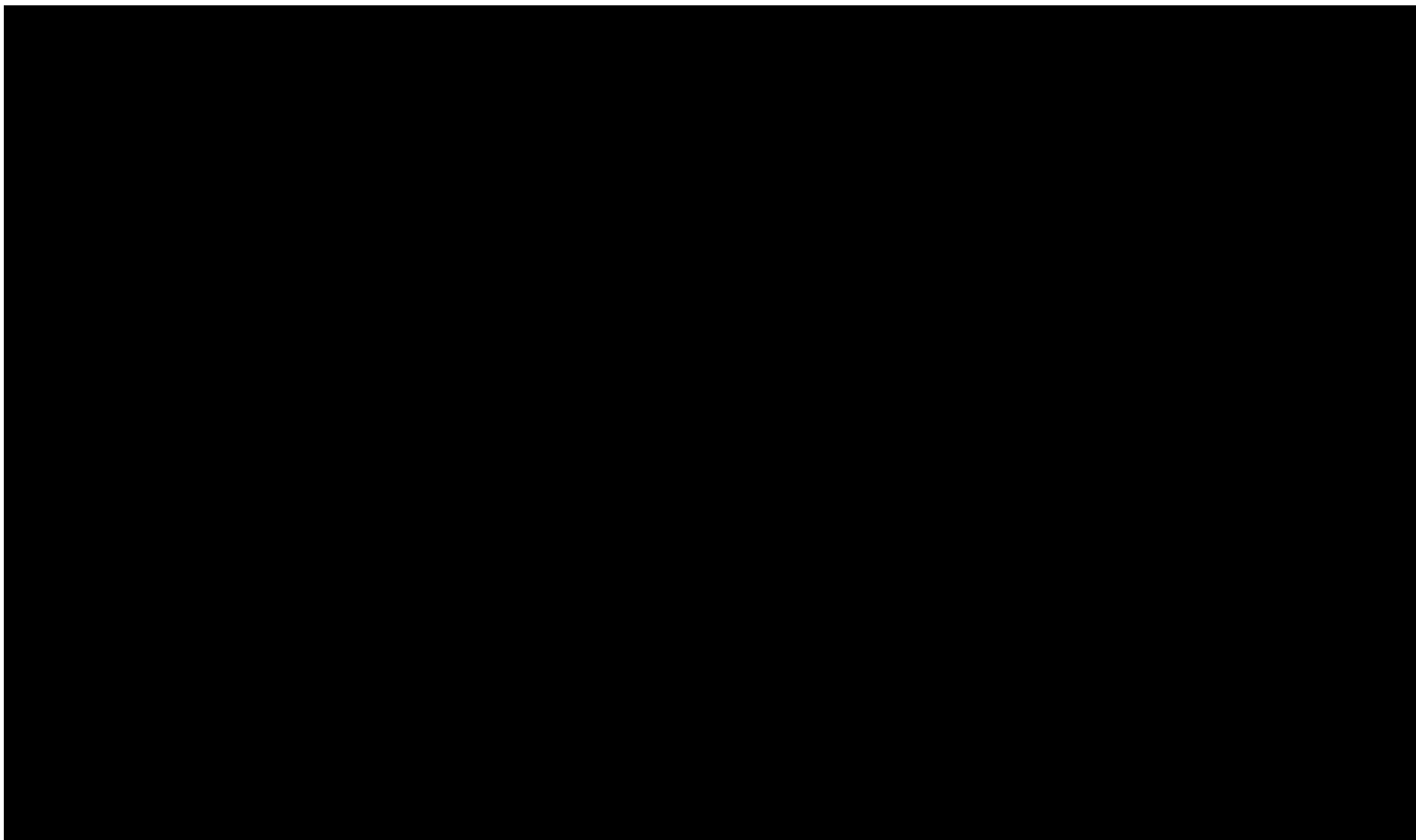
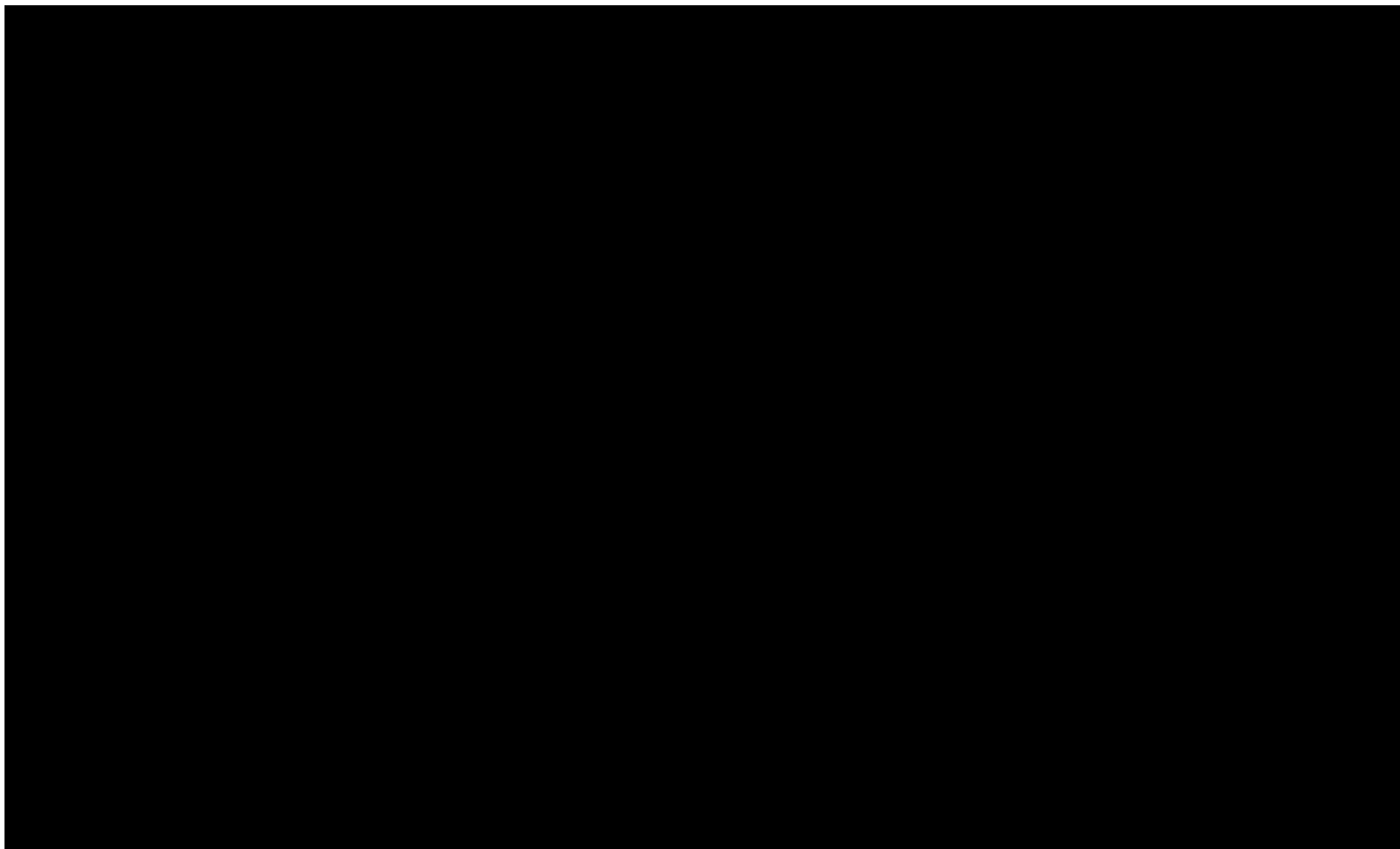


Tabela 65.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs TOF w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS







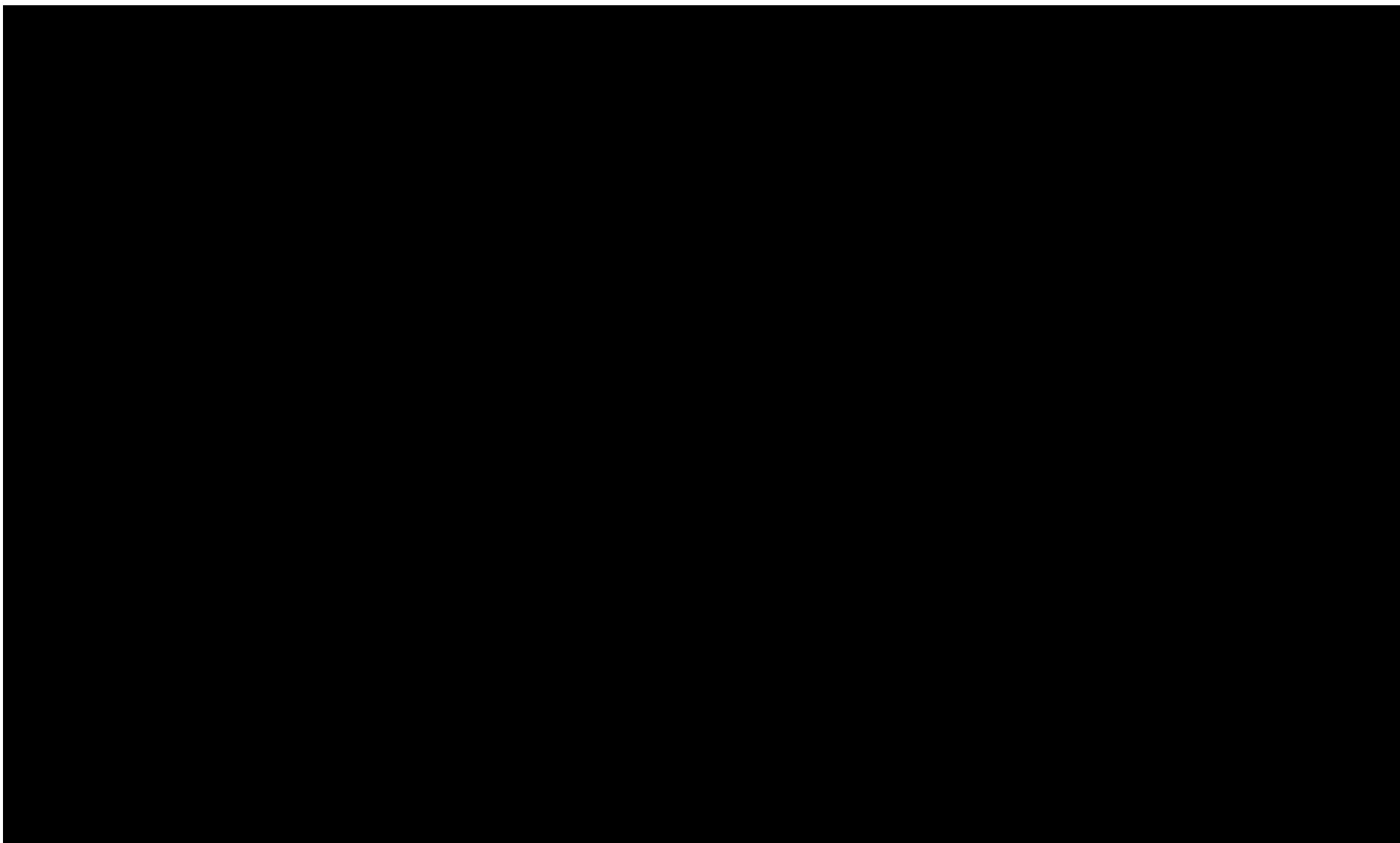
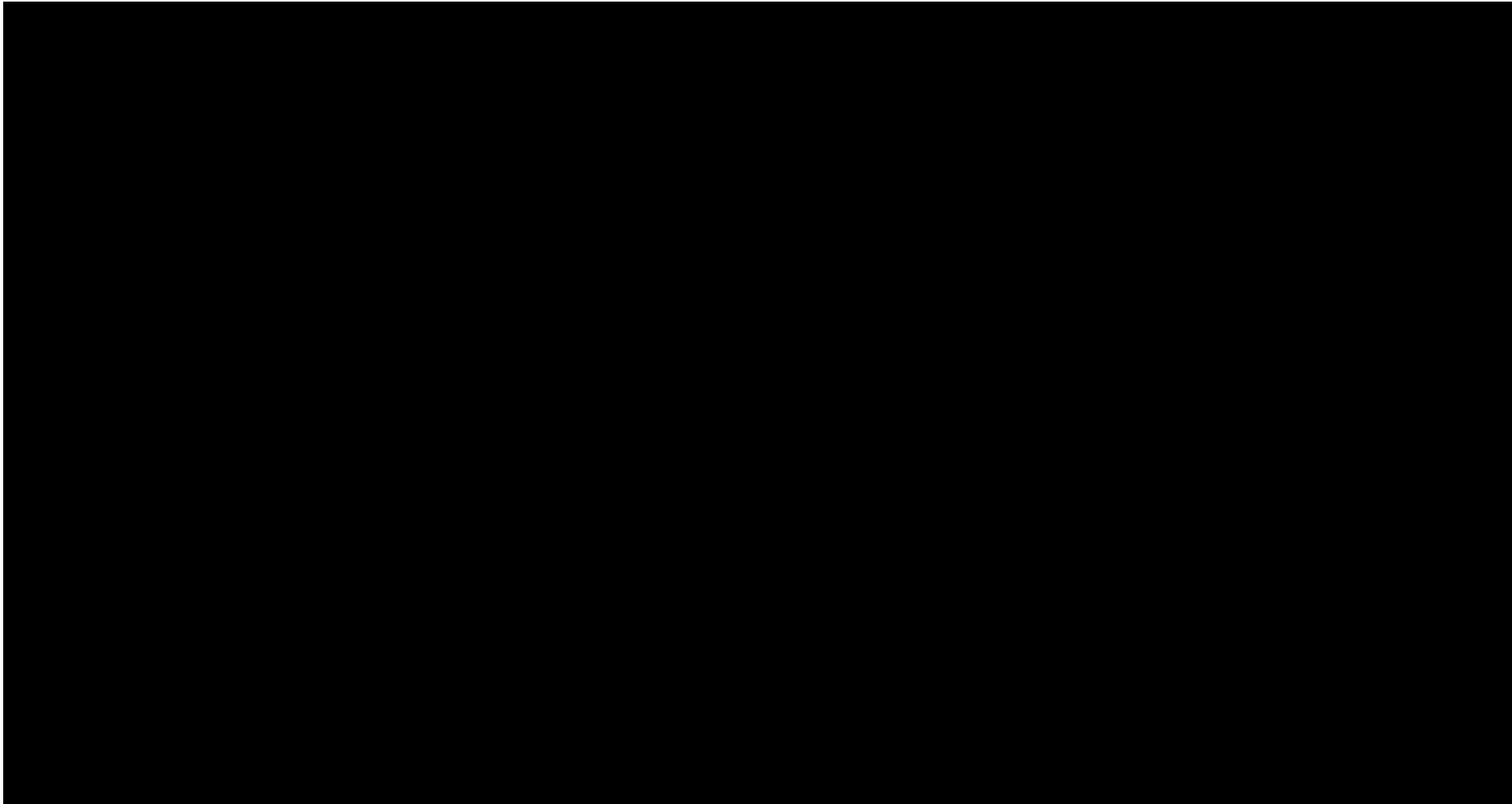
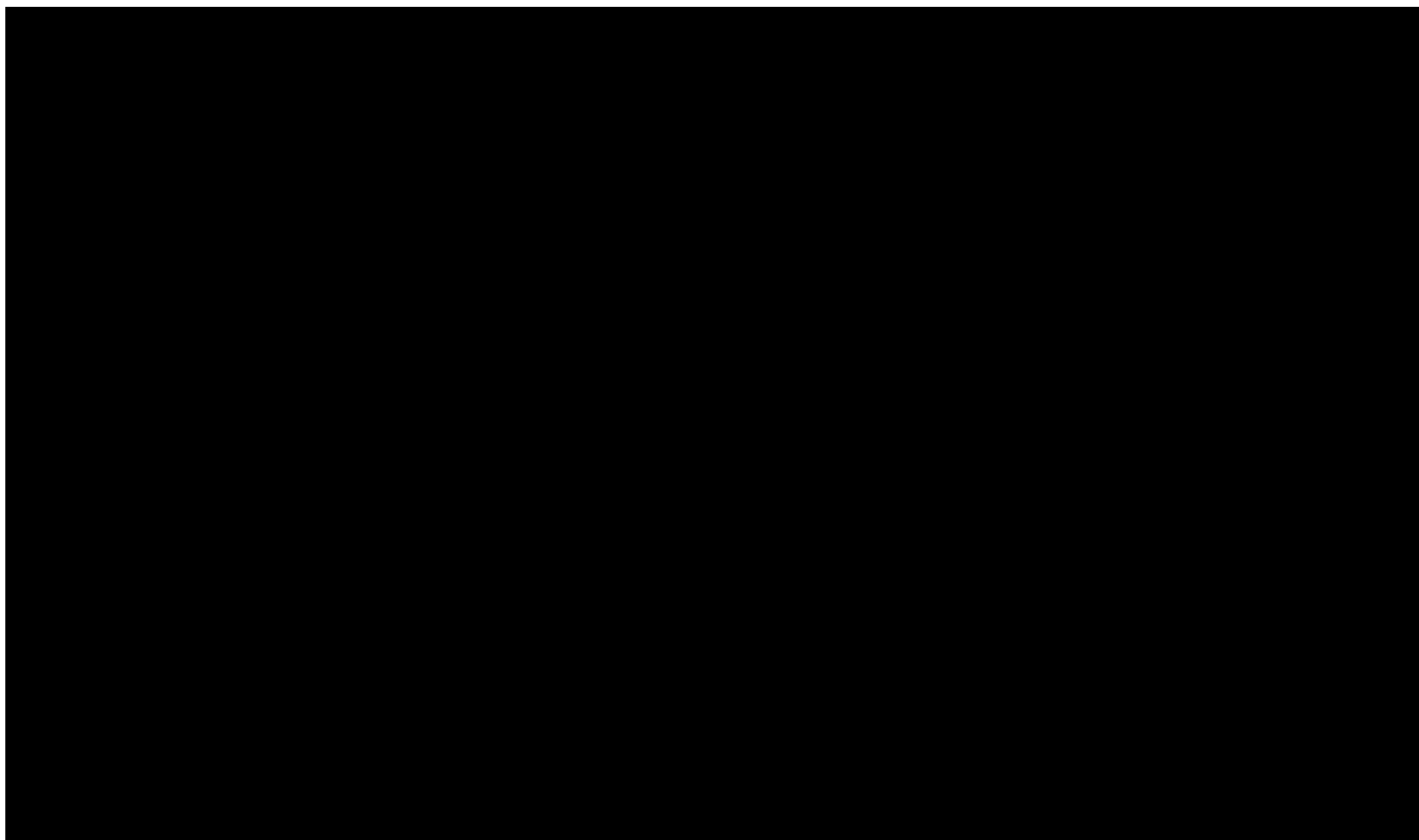
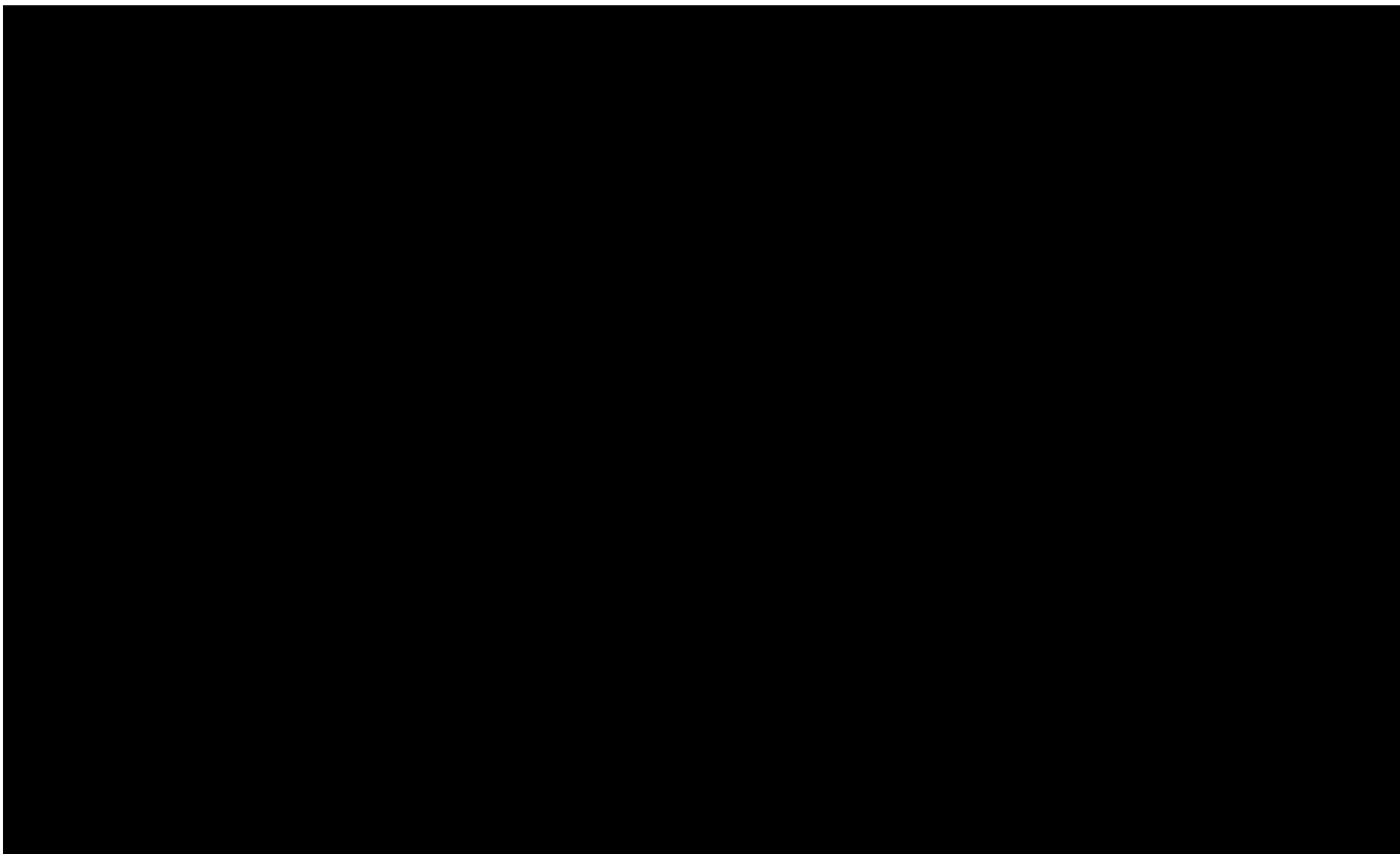


Tabela 66.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs FIL w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS







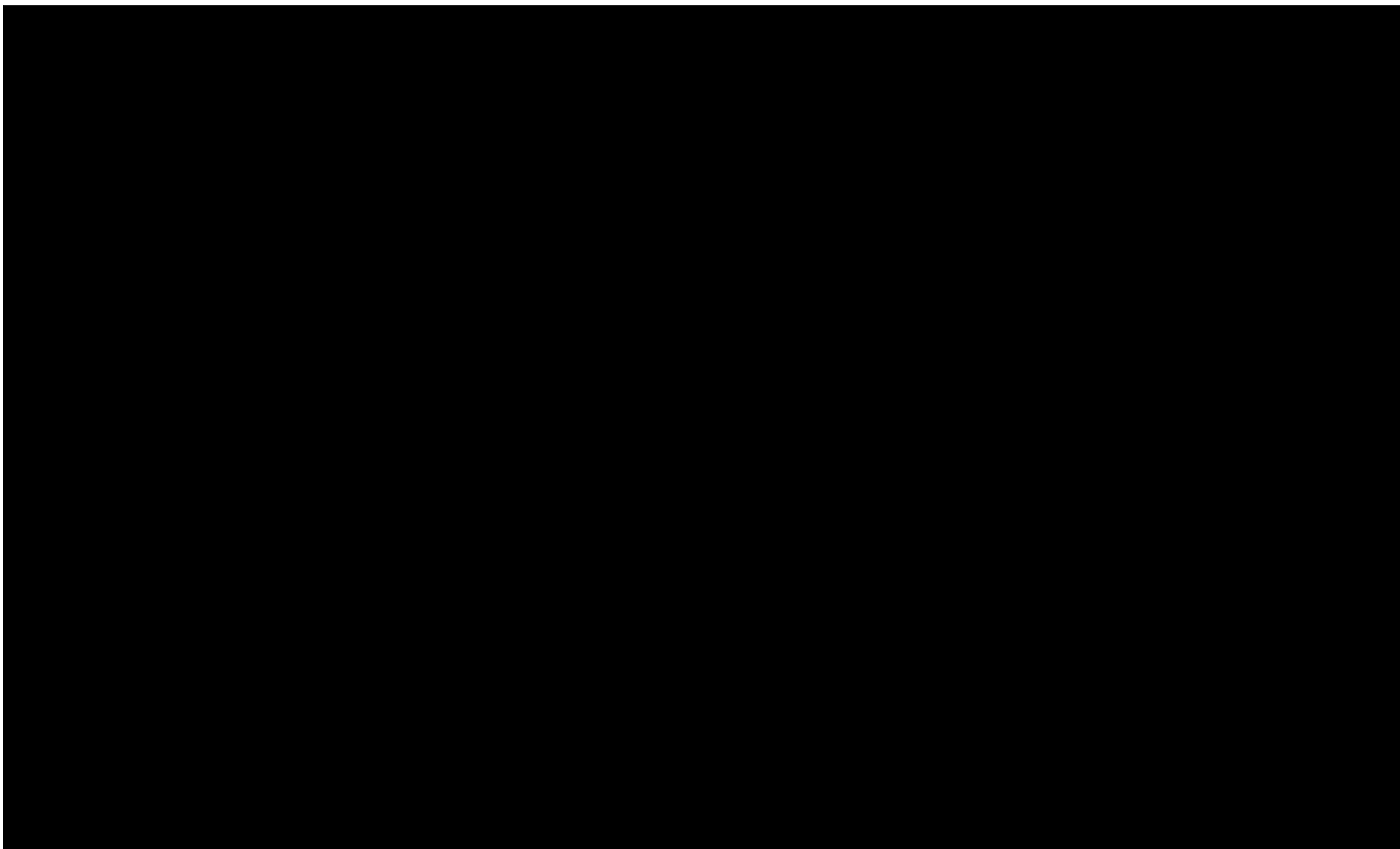
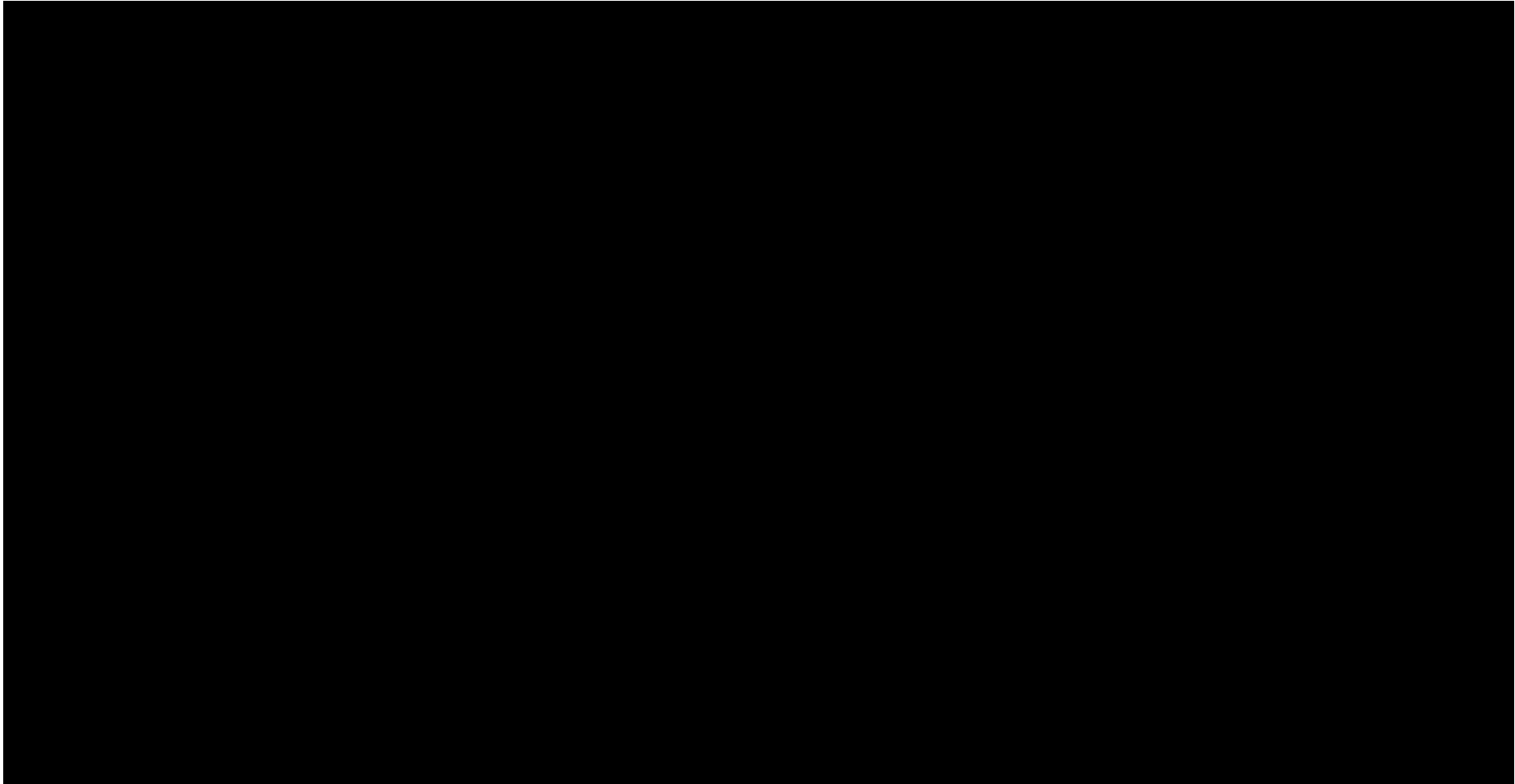
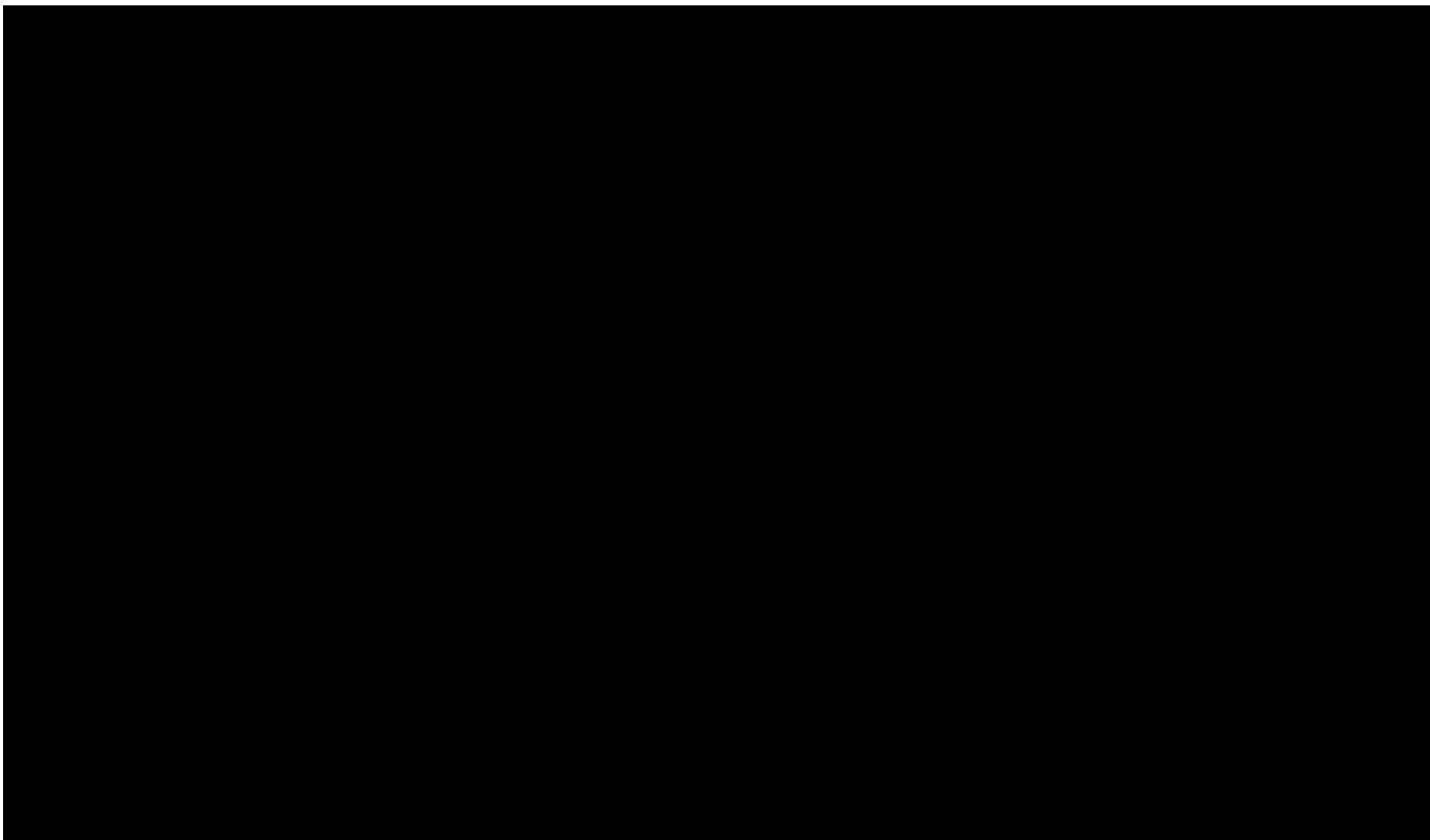
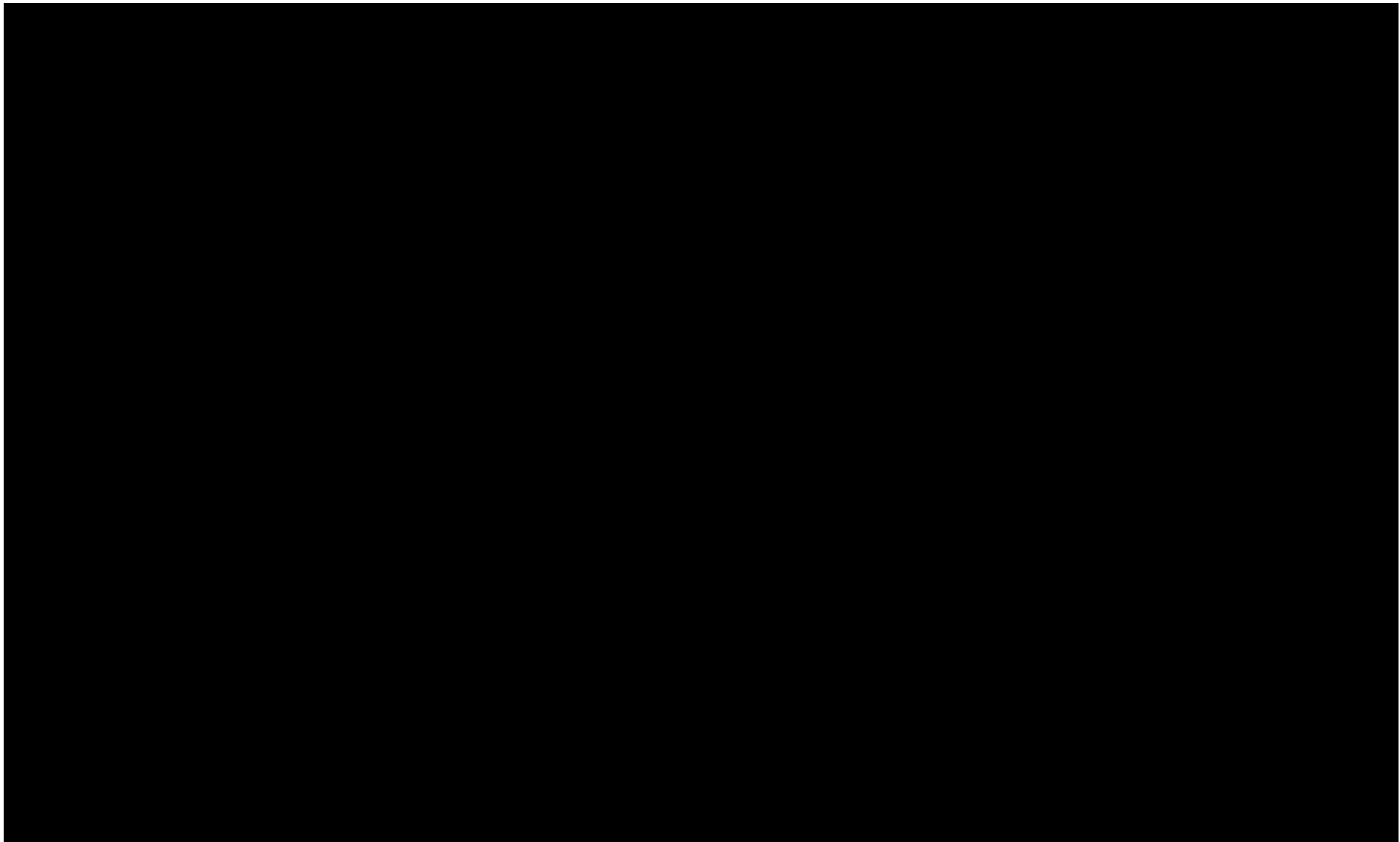


Tabela 67.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs OZA w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS







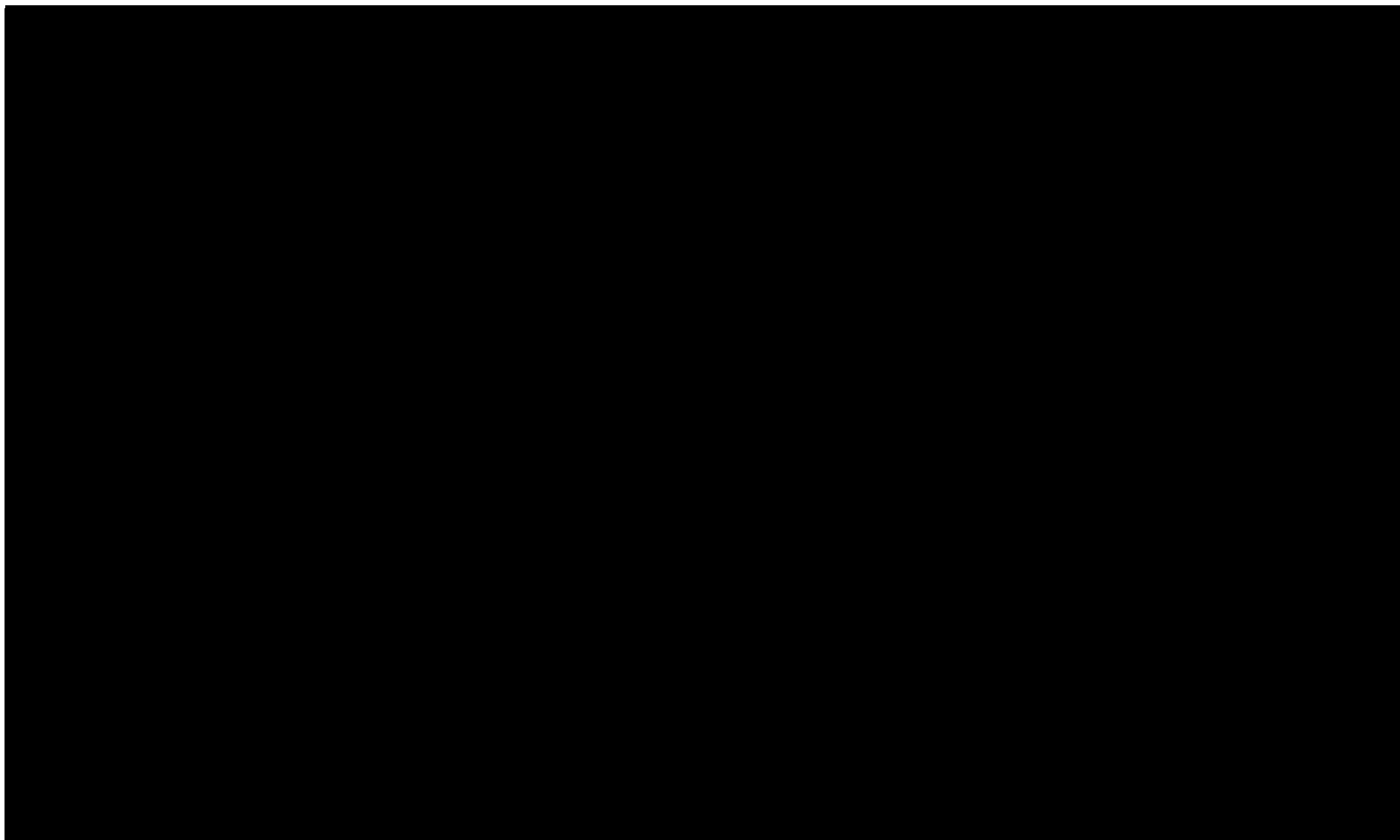
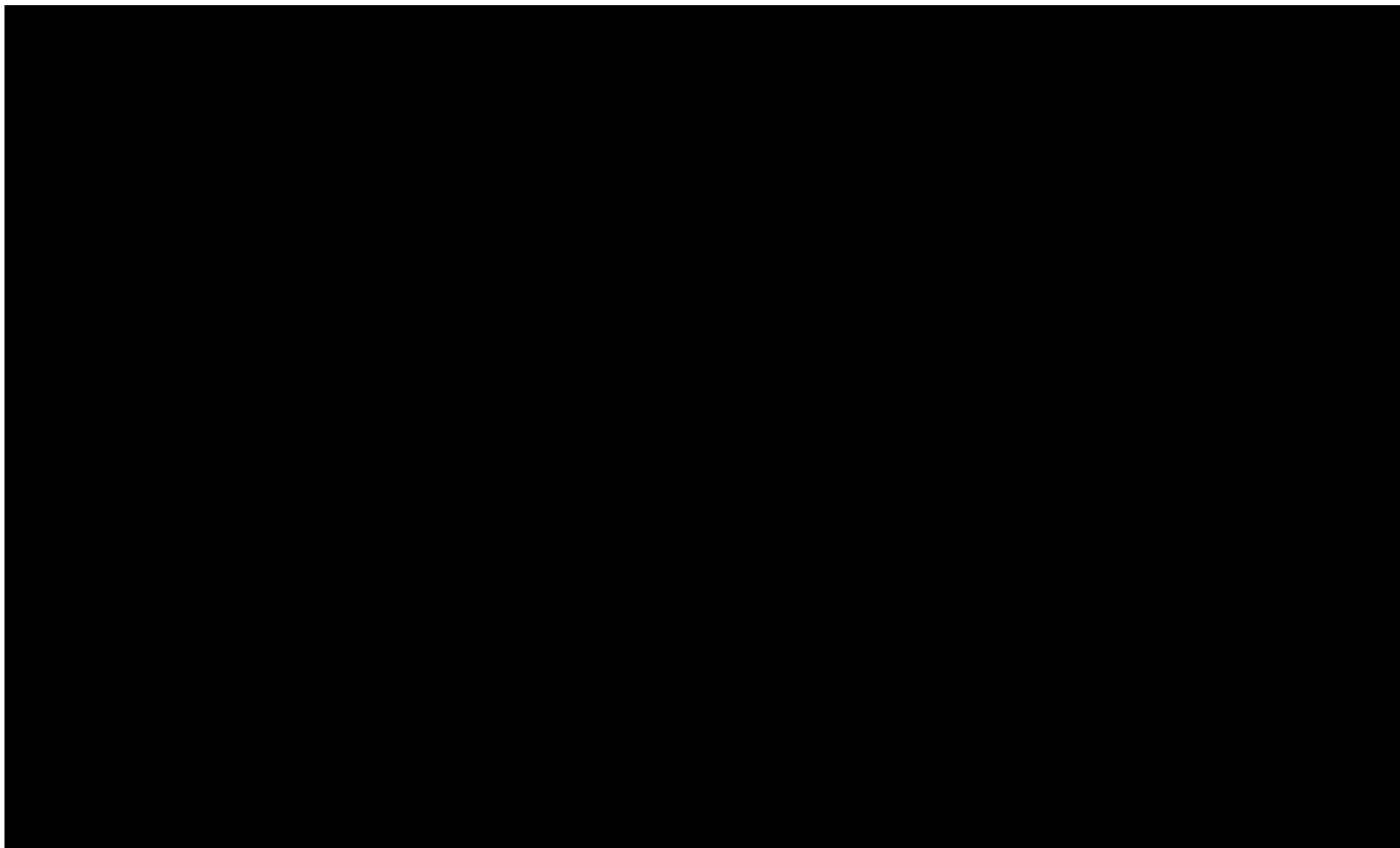
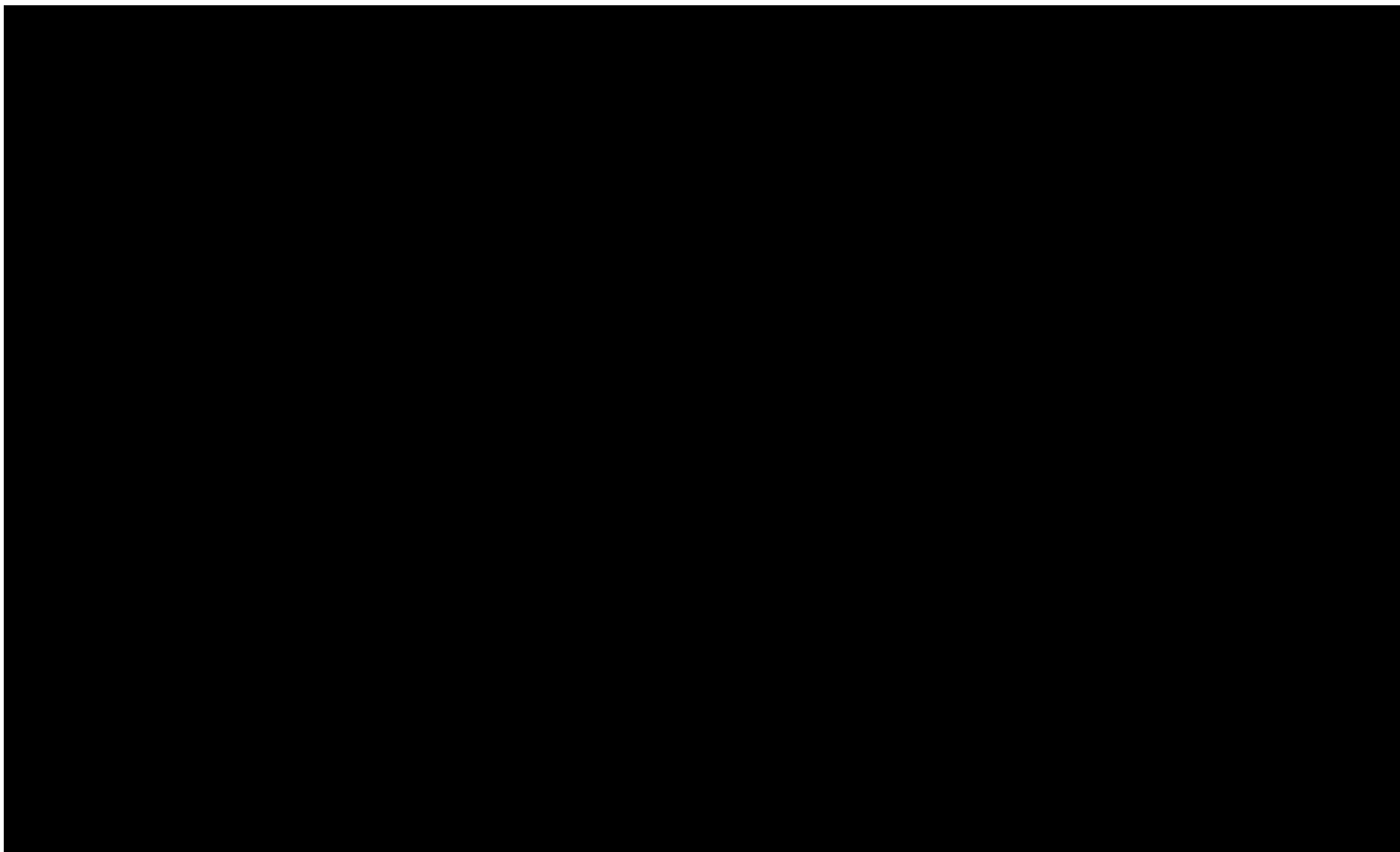
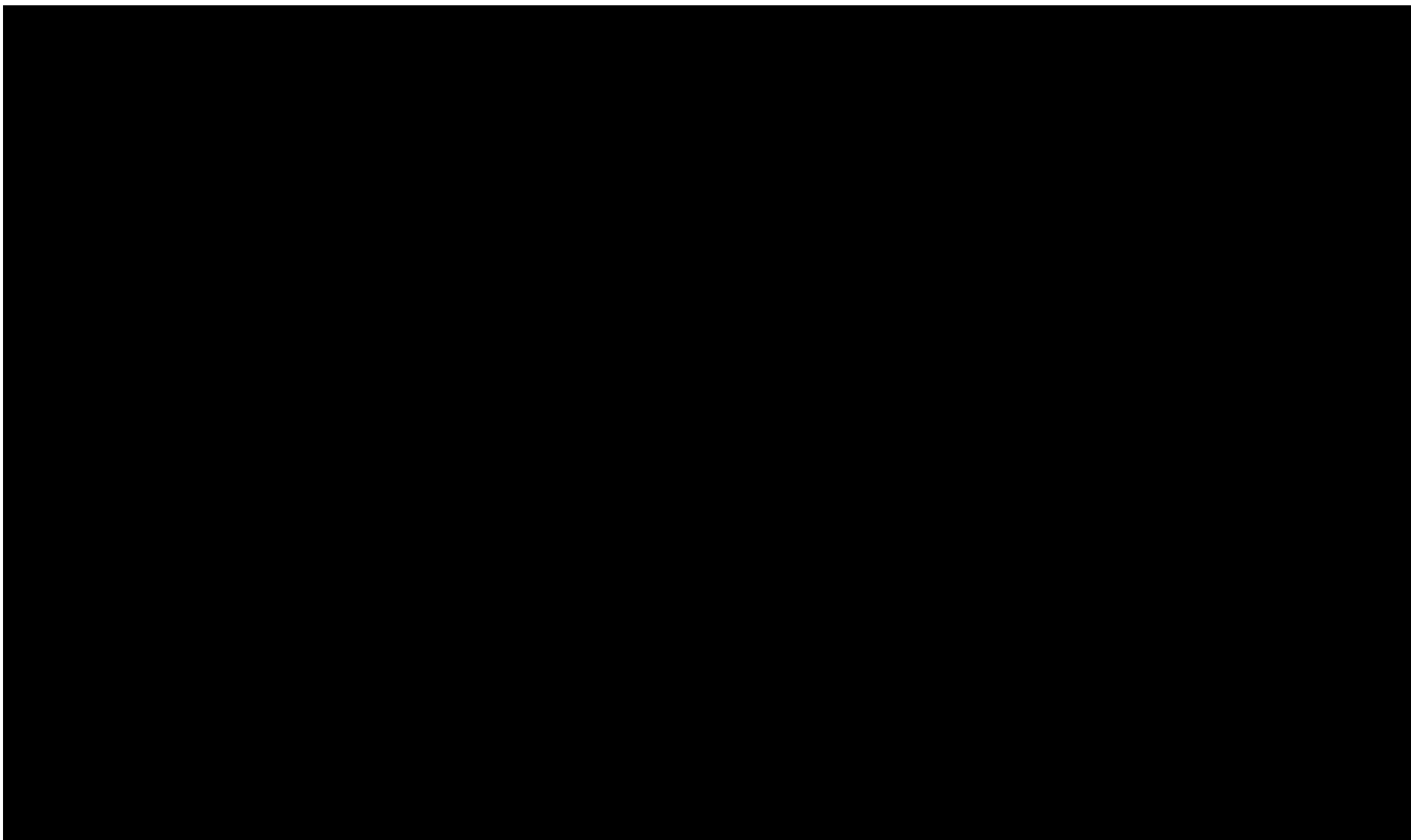


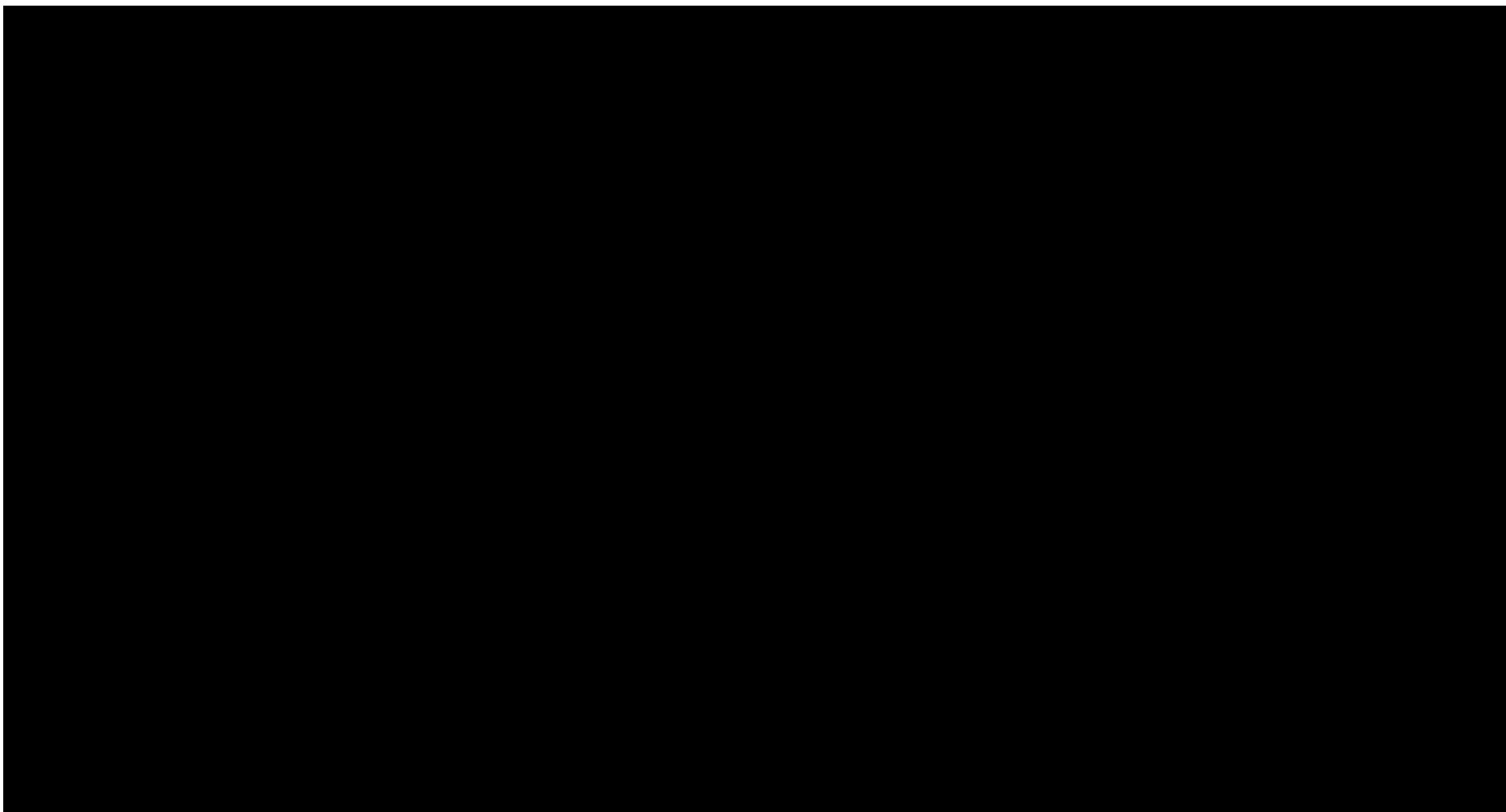
Tabela 68.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs UPA w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS





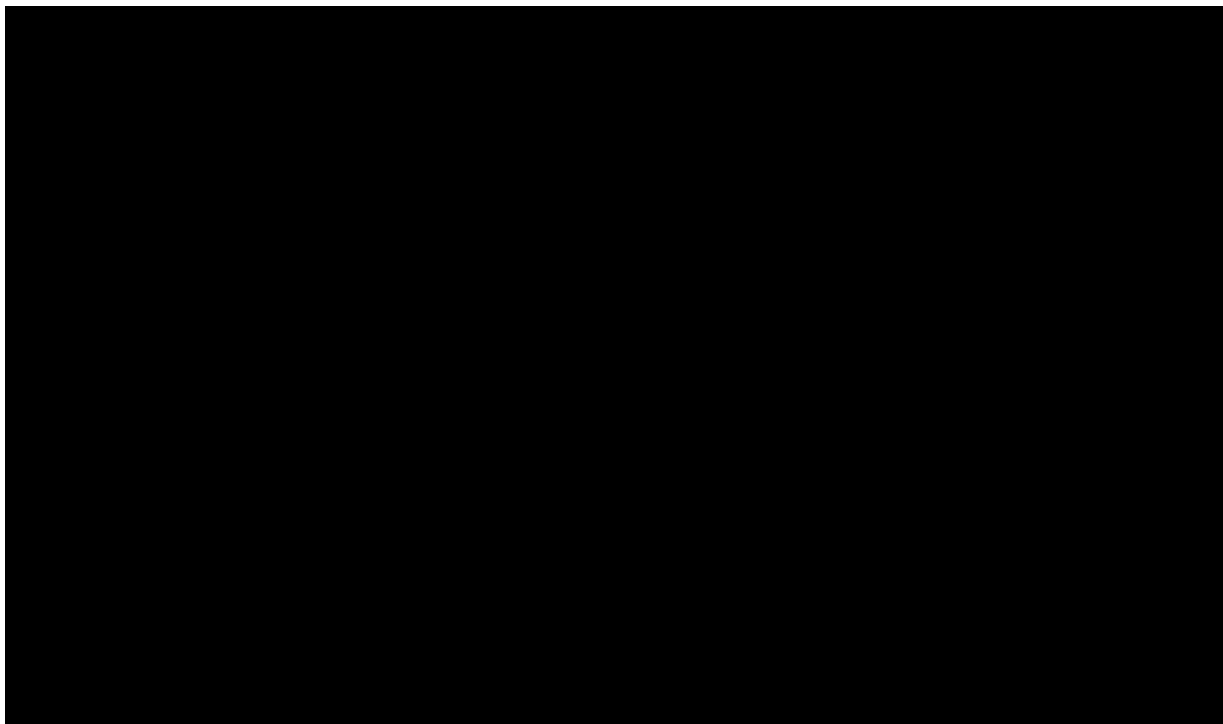




15.5. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie graficznej

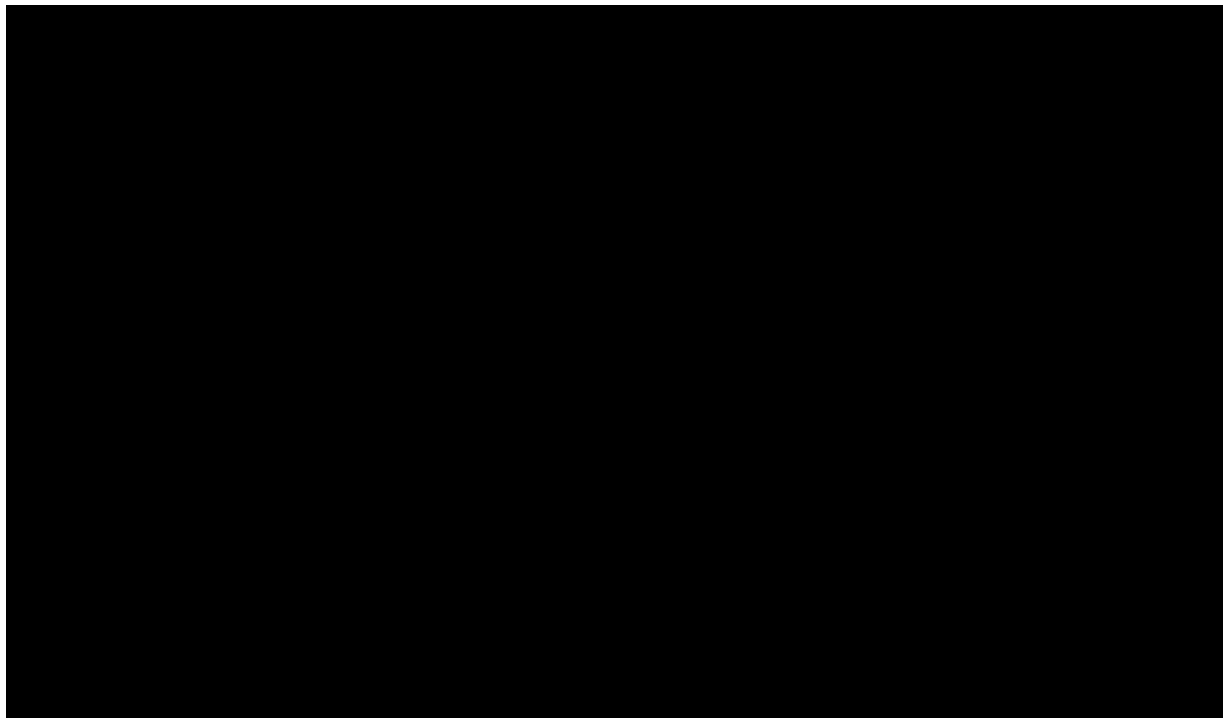
Rysunek 5.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs WED i.v. w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



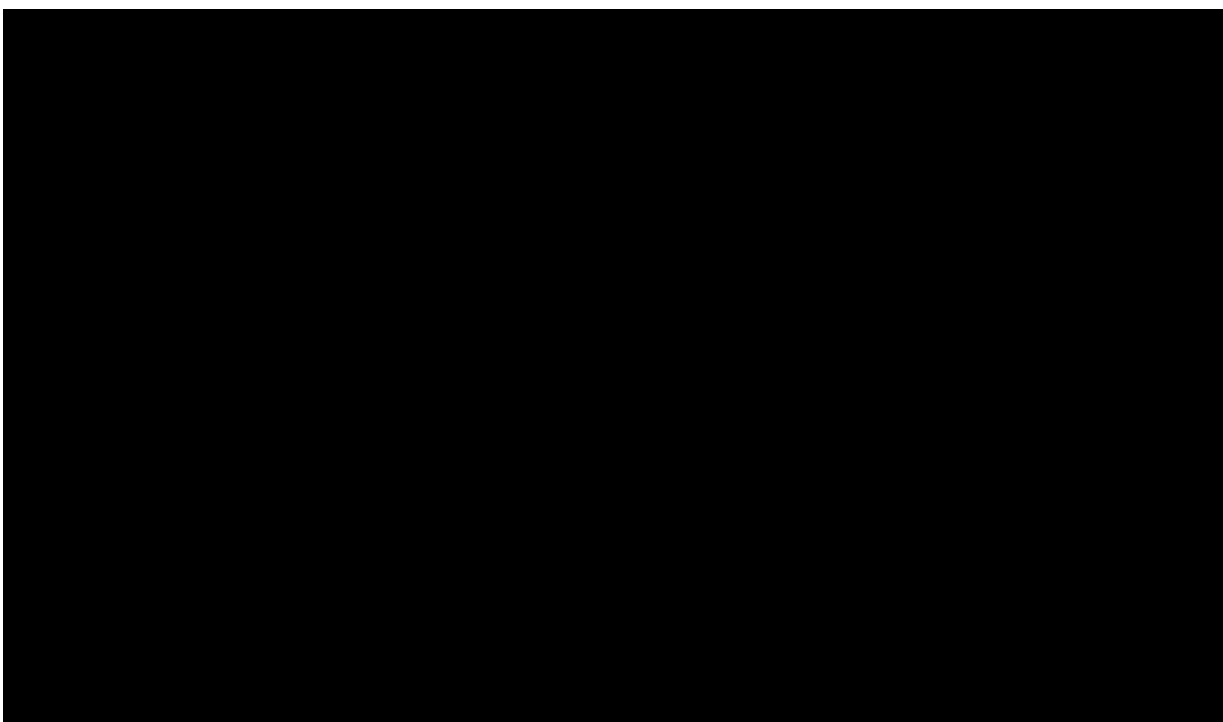
Rysunek 6.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs WED s.c. w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



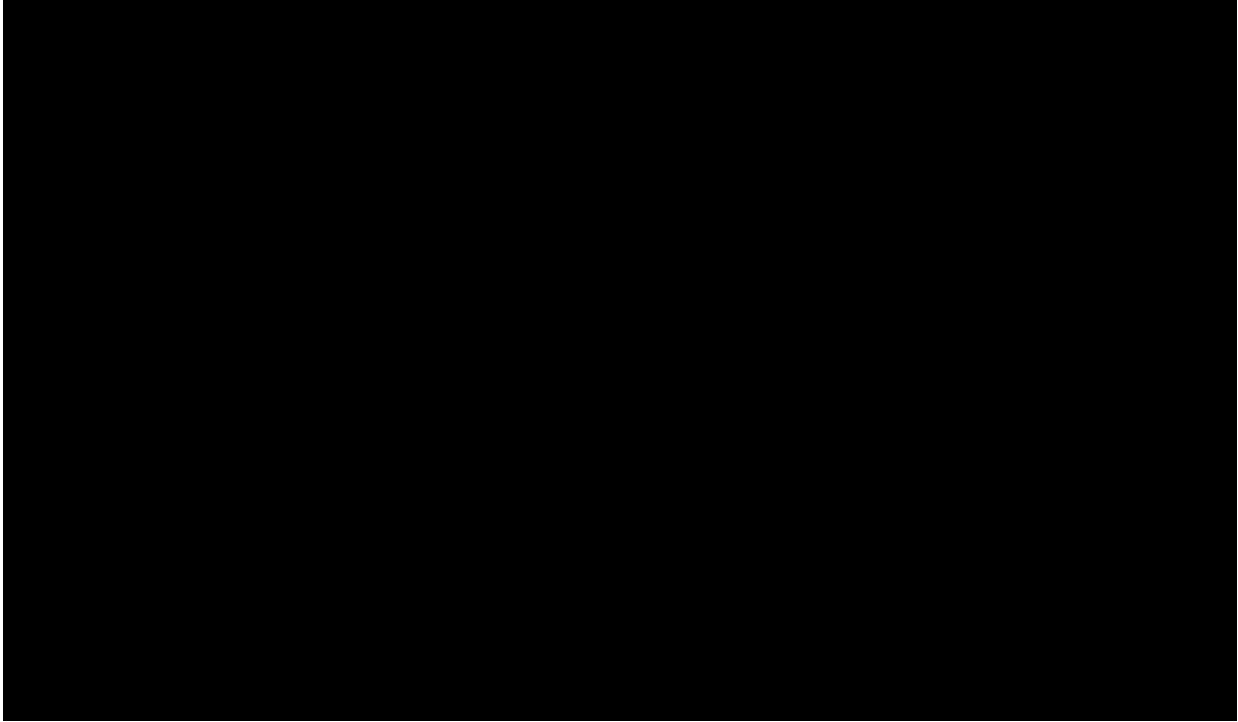
Rysunek 7.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs UST w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



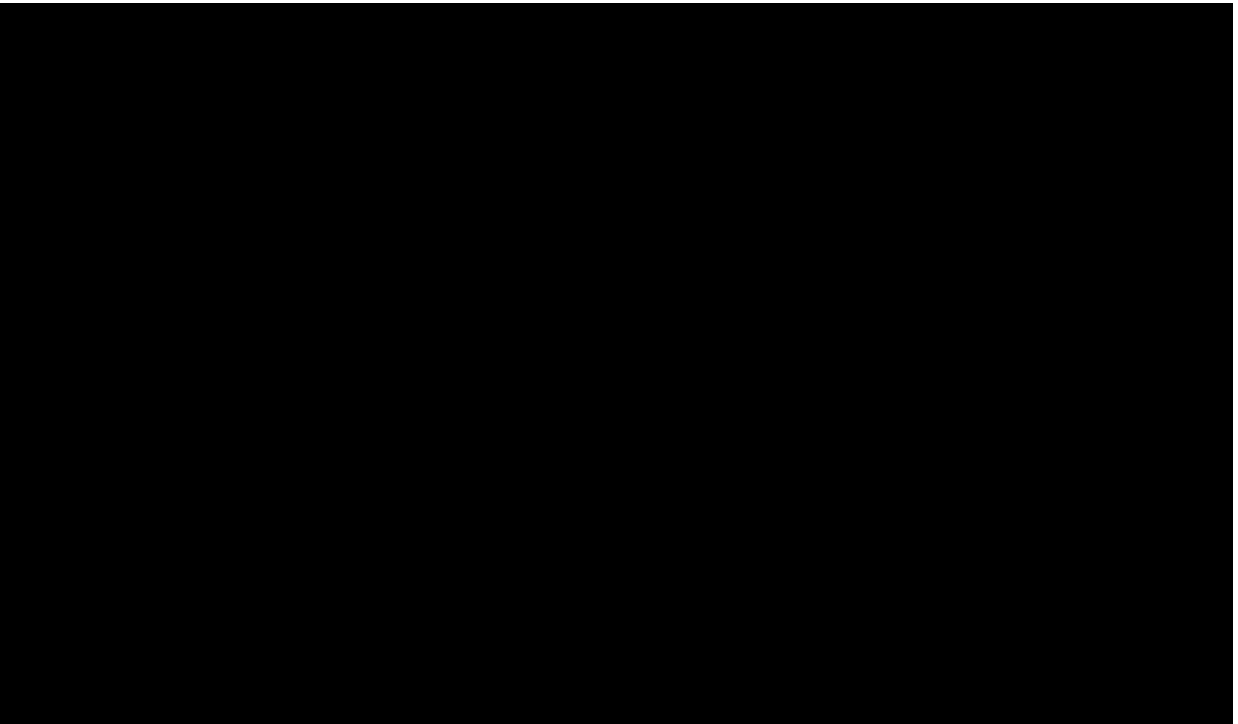
Rysunek 8.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs TOF w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



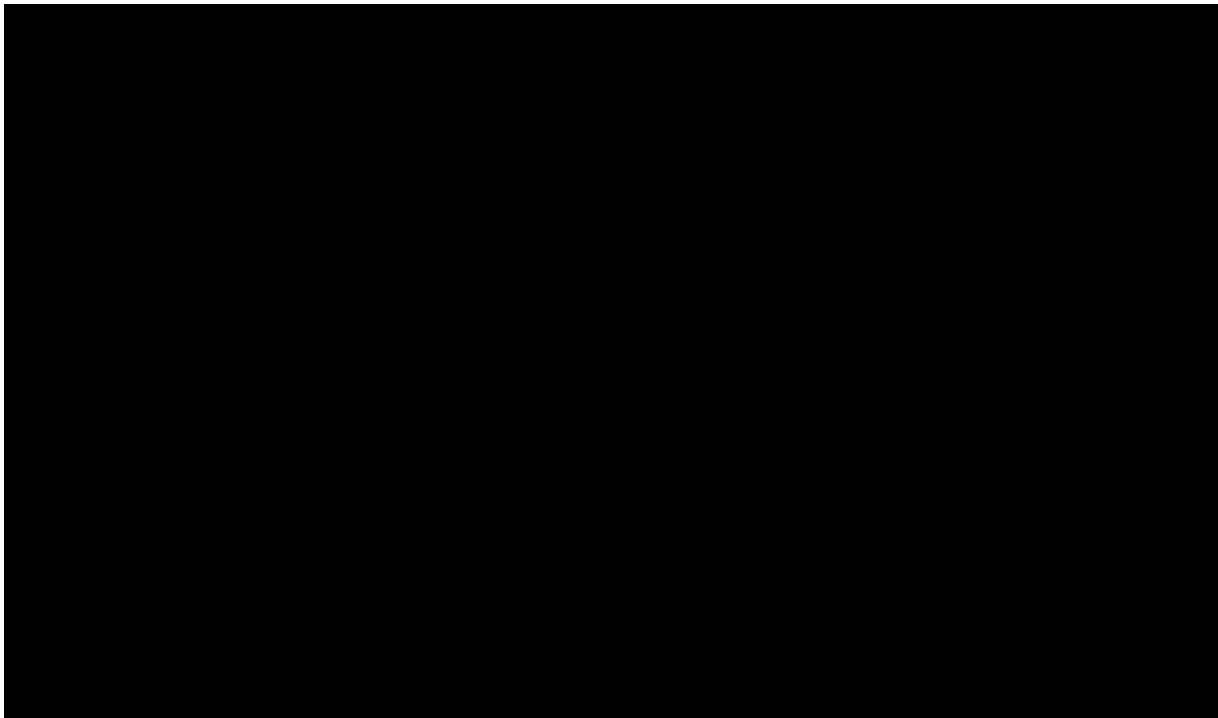
Rysunek 9.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs FIL w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



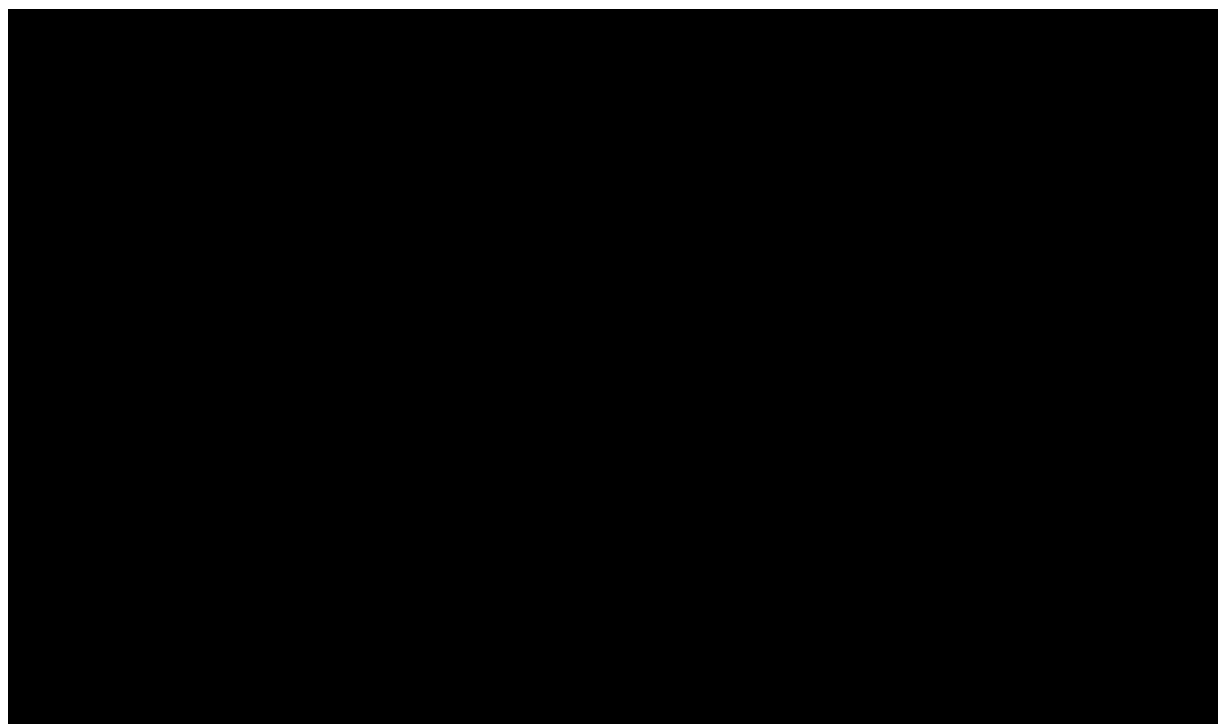
Rysunek 10.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs OZA w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



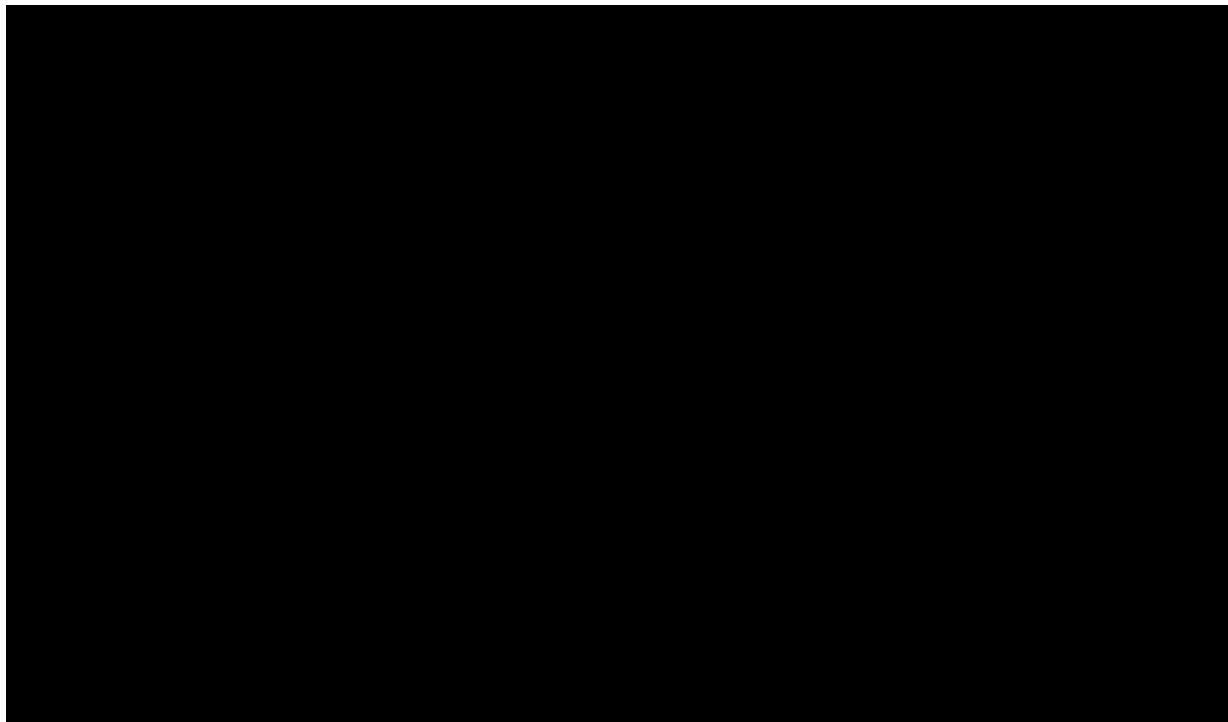
Rysunek 11.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs UPA w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



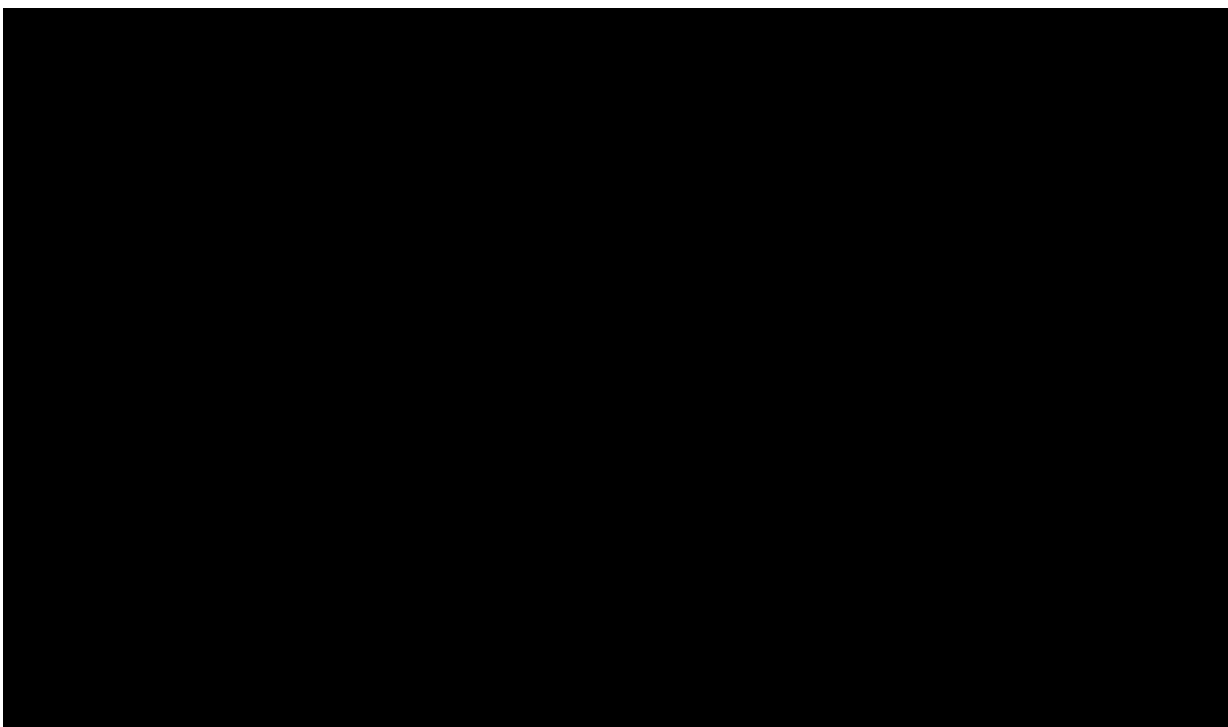
Rysunek 12.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs INF populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



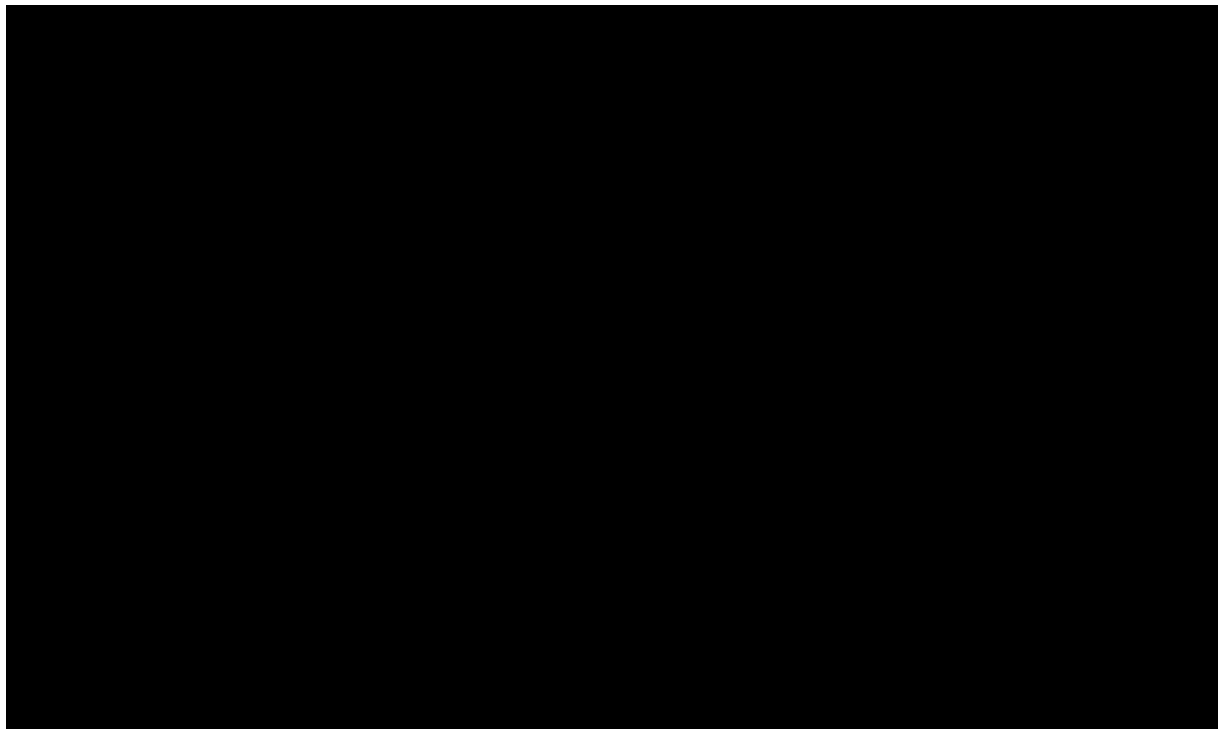
Rysunek 13.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs WED i.v. w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



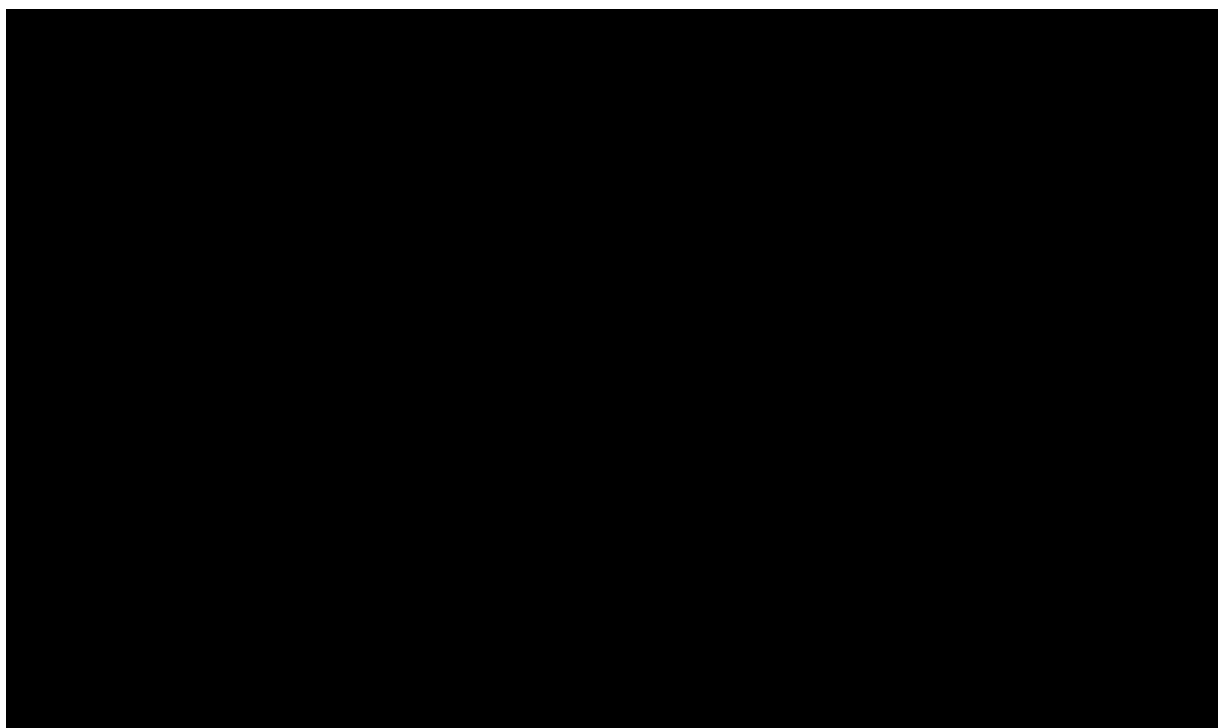
Rysunek 14.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs WED s.c. w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



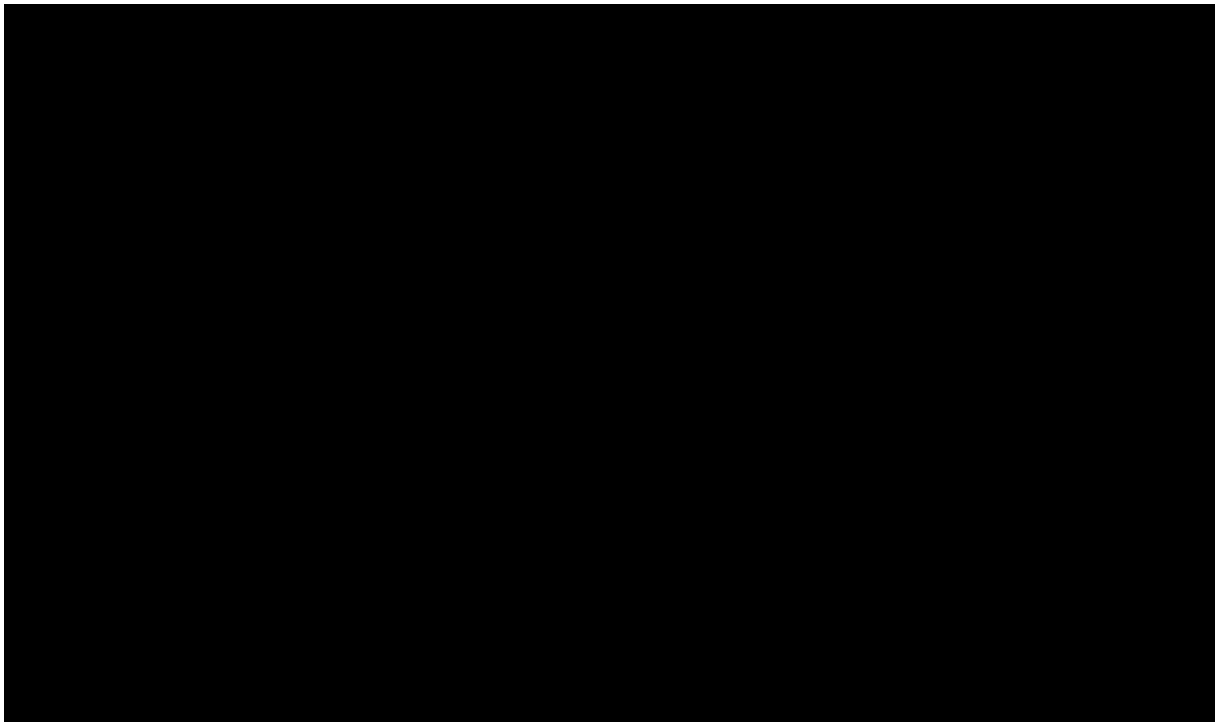
Rysunek 15.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs UST w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



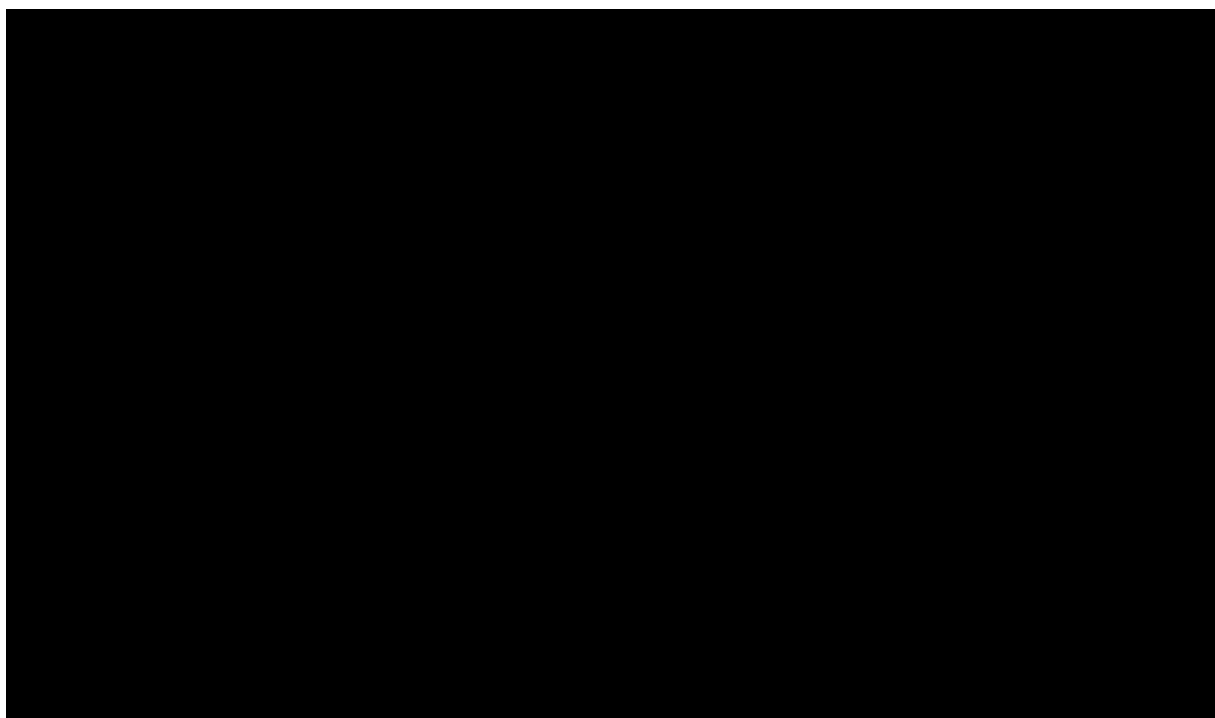
Rysunek 16.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs TOF w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



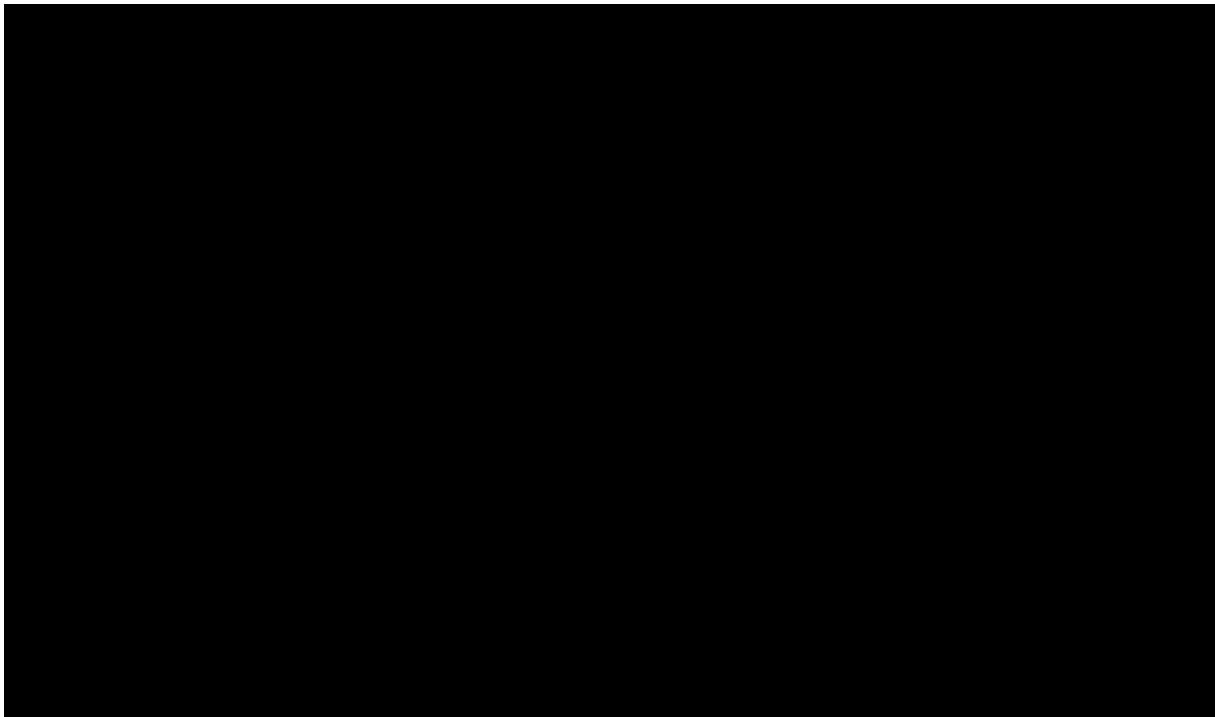
Rysunek 17.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs FIL w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



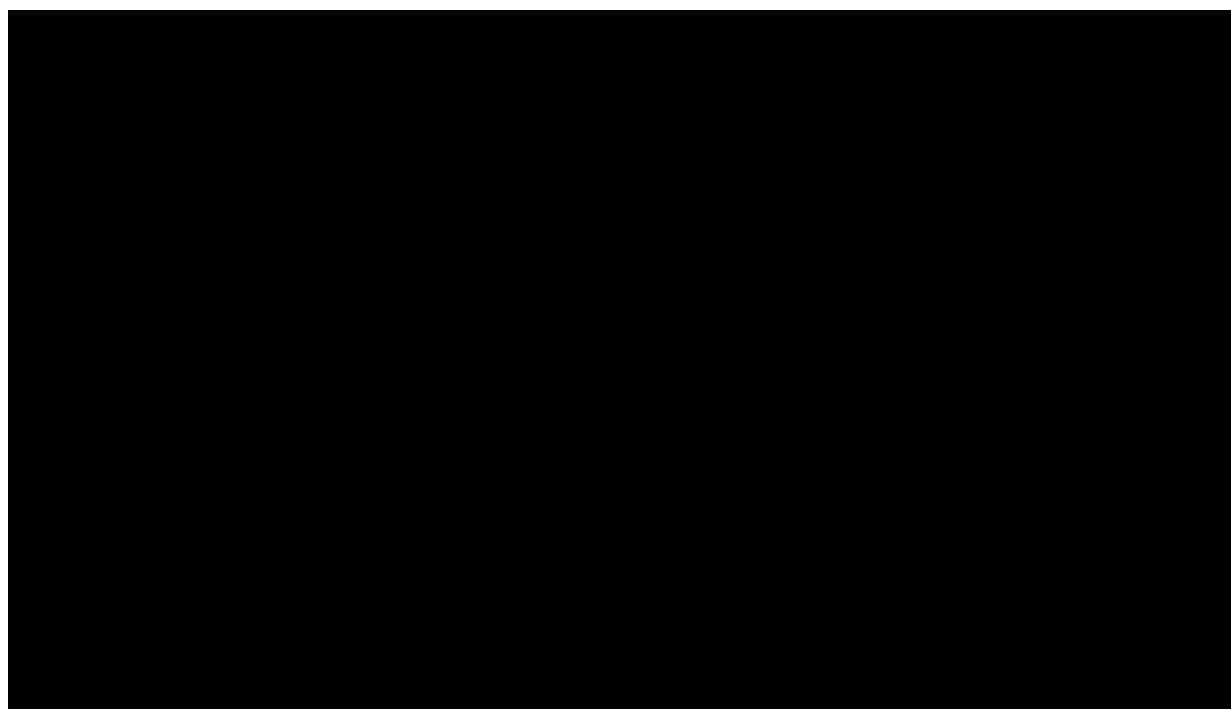
Rysunek 18.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs OZA w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



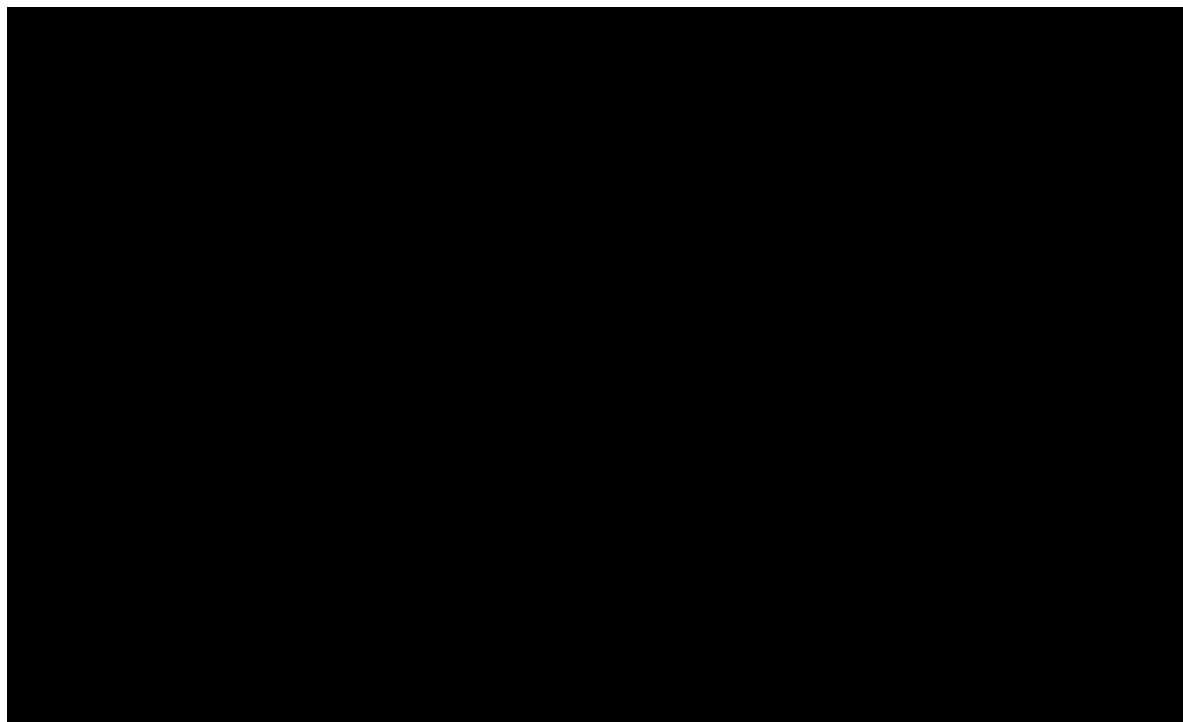
Rysunek 19.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs UPA w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



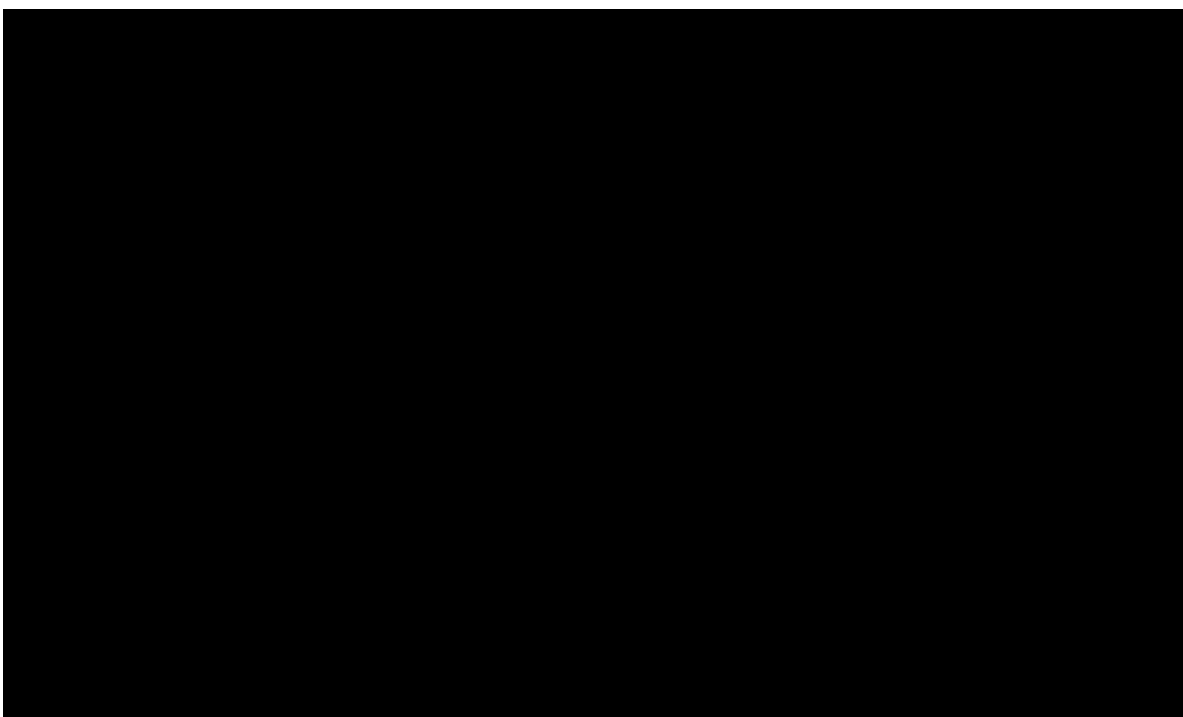
Rysunek 20.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs WED i.v. w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



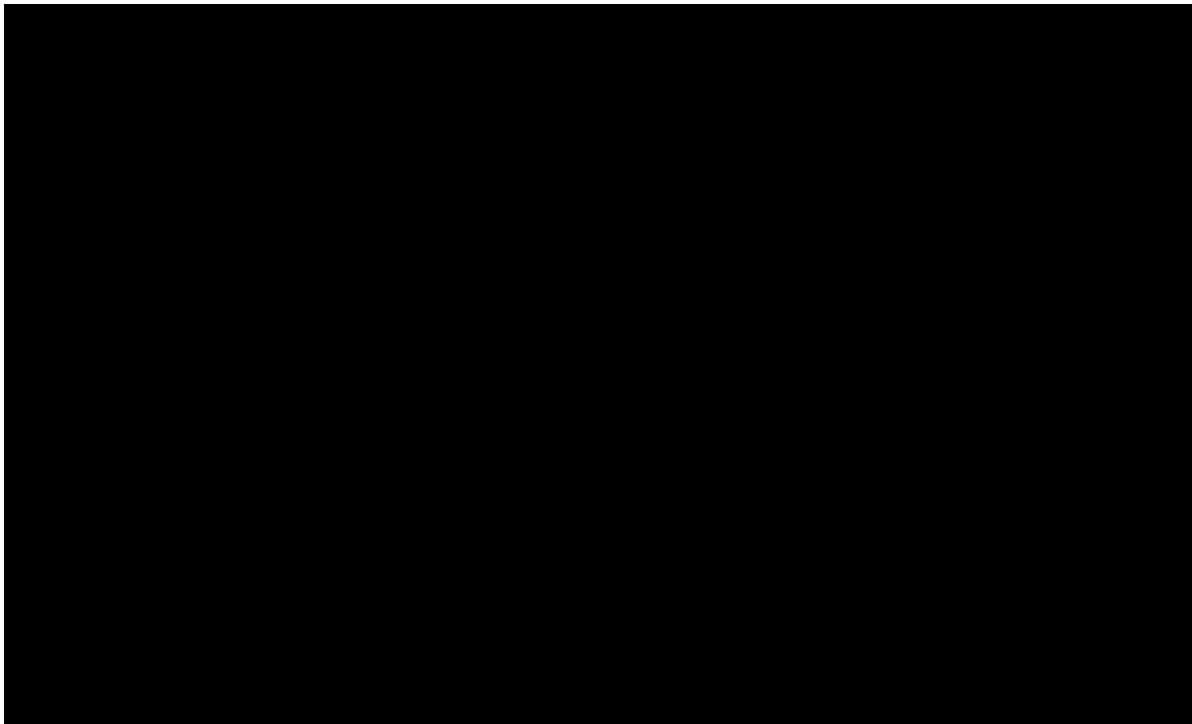
Rysunek 21.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs WED s.c. w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



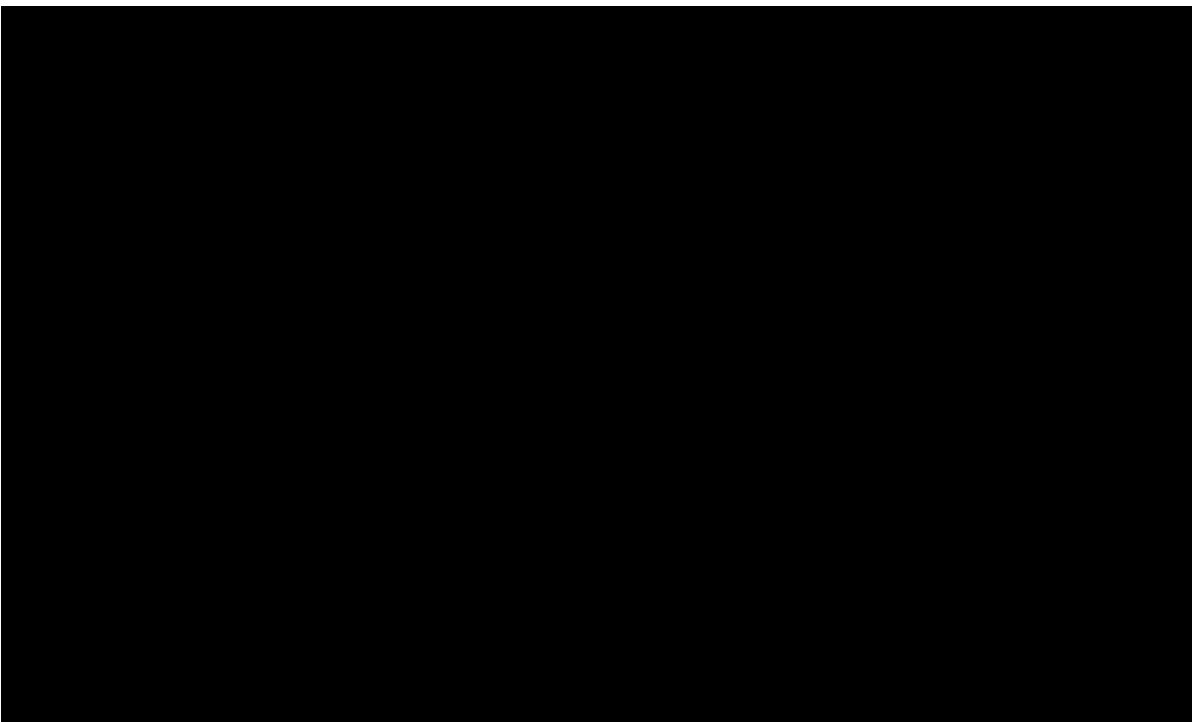
Rysunek 22.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs UST w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



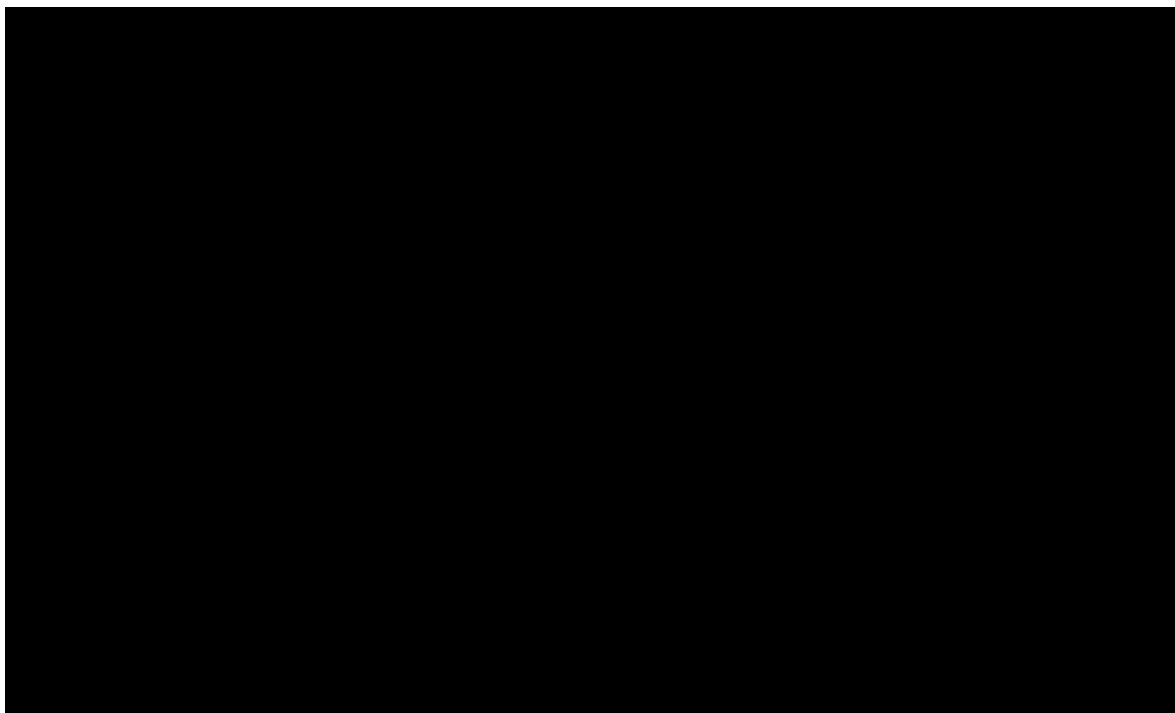
Rysunek 23.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs TOF w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



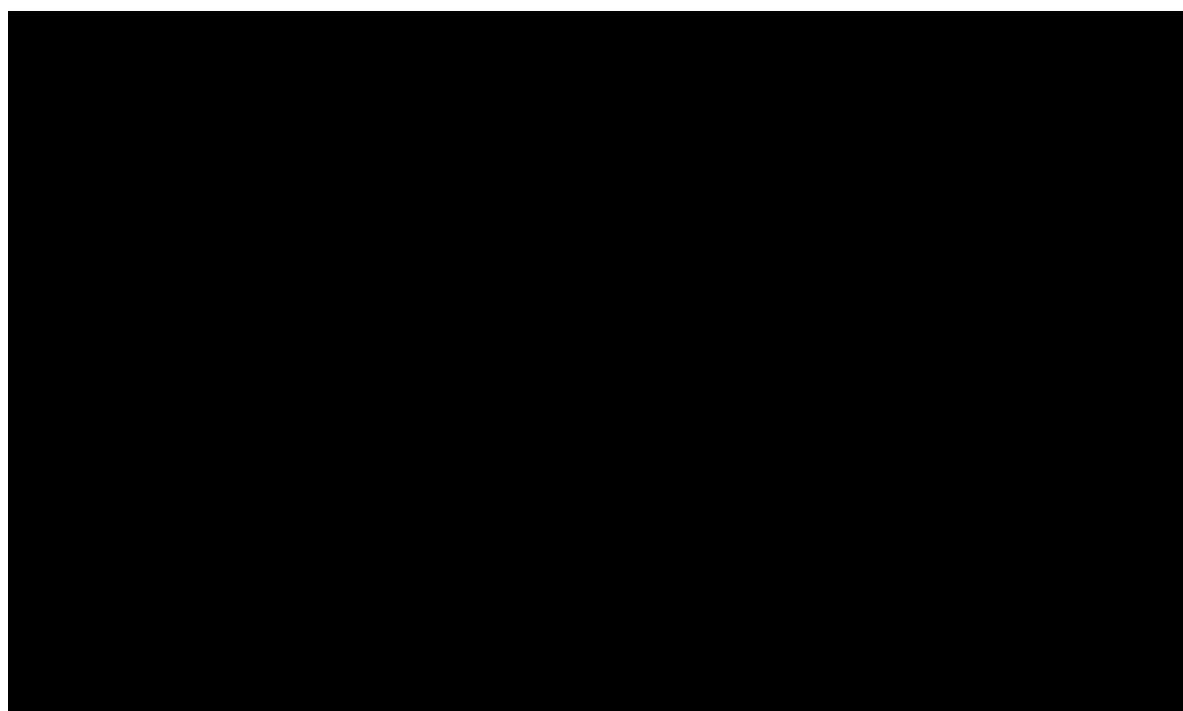
Rysunek 24.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs FIL w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



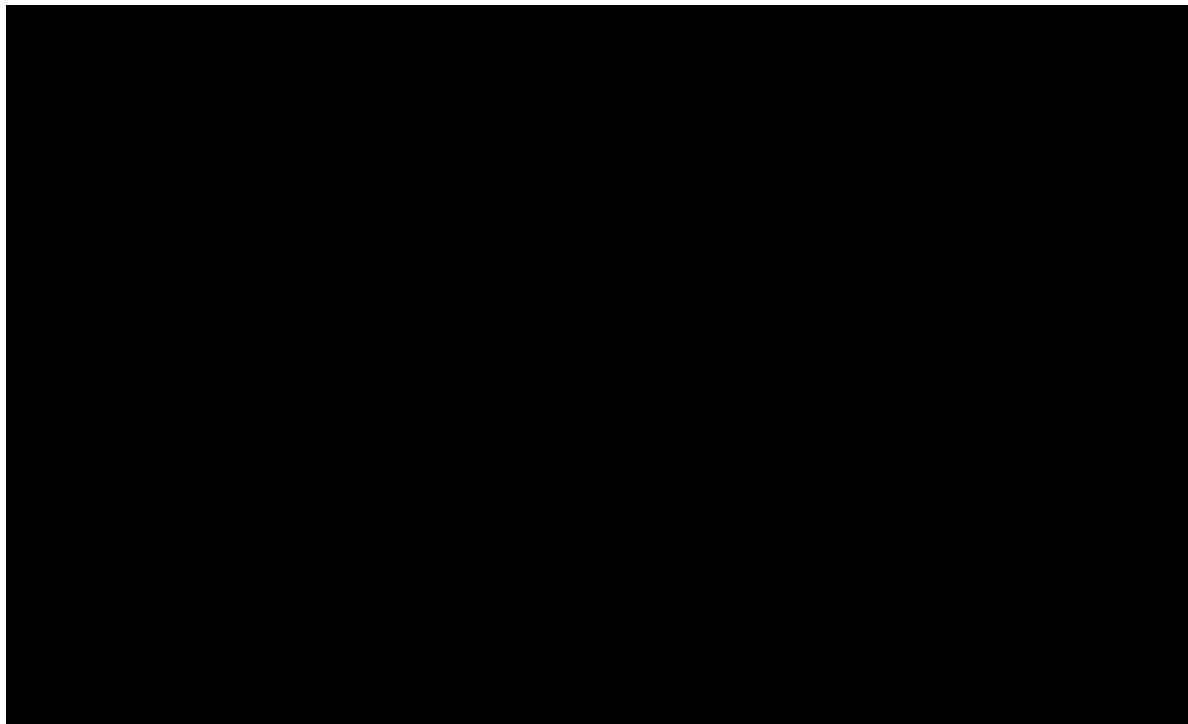
Rysunek 25.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs OZA w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



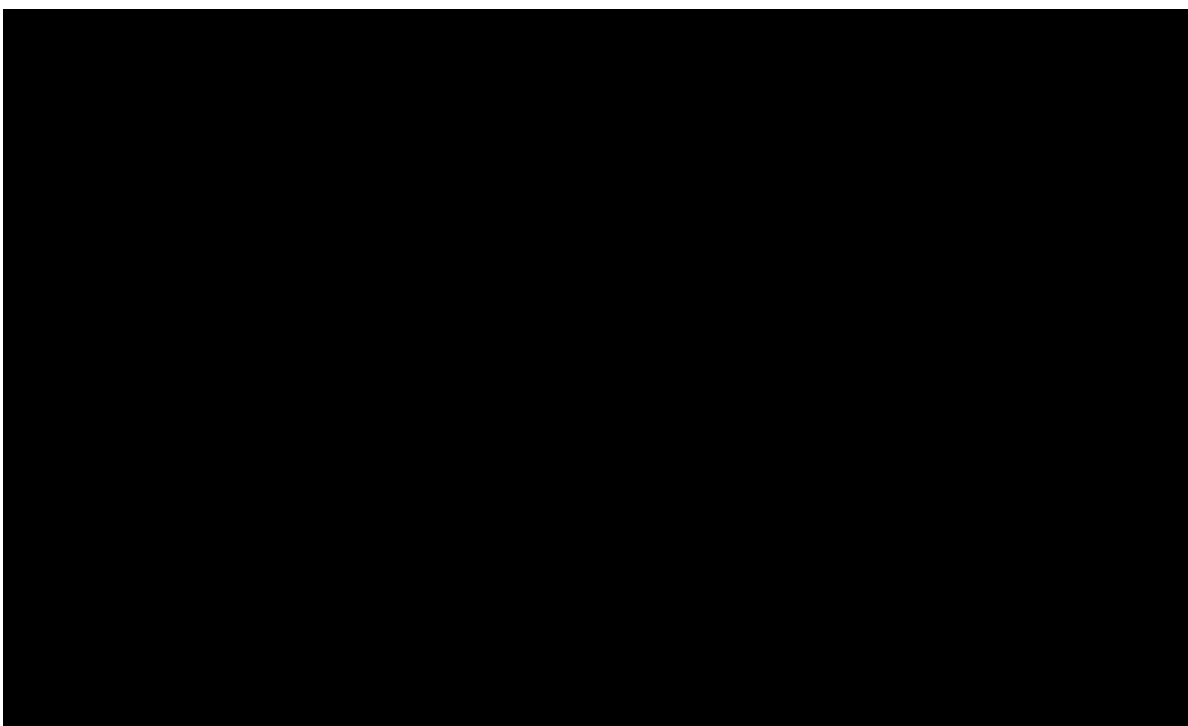
Rysunek 26.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs UPA w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



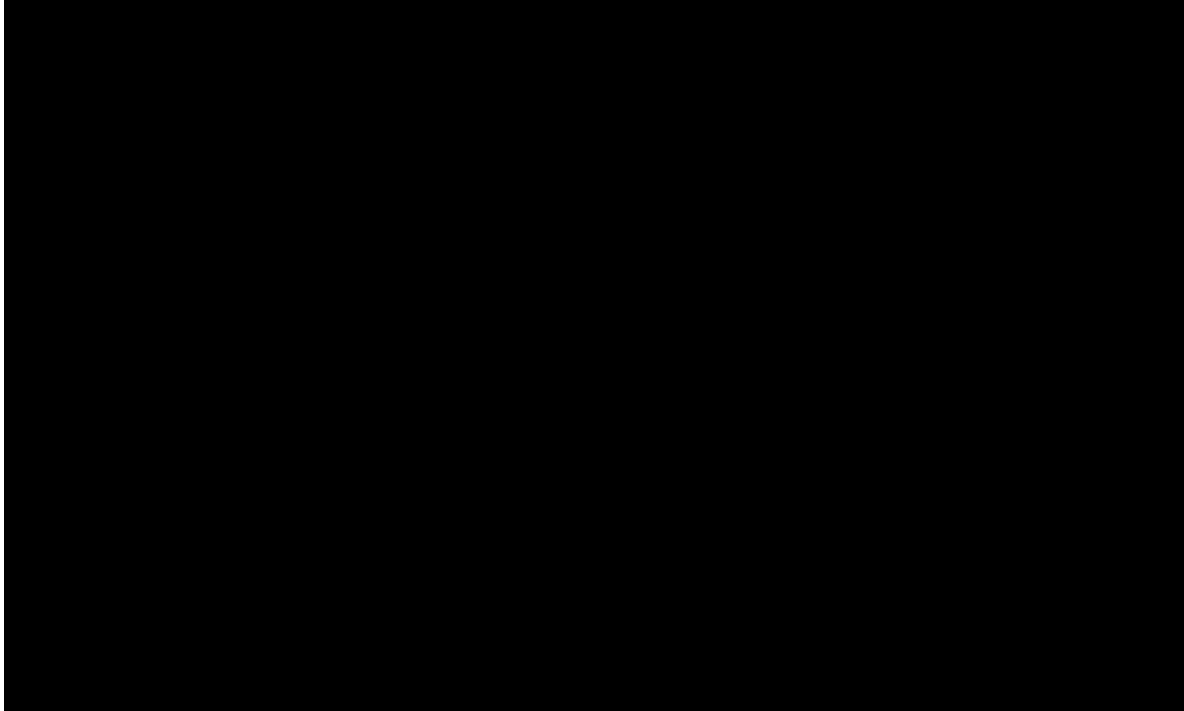
Rysunek 27.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs INF populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



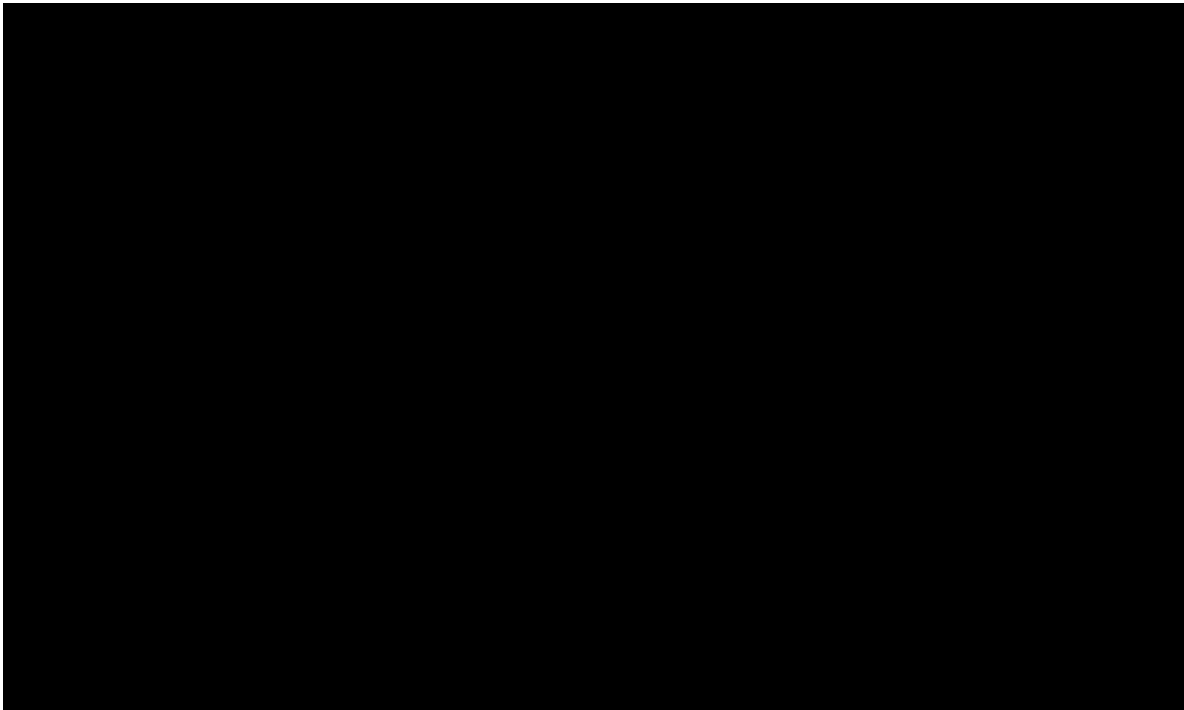
Rysunek 28.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs WED i.v. w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



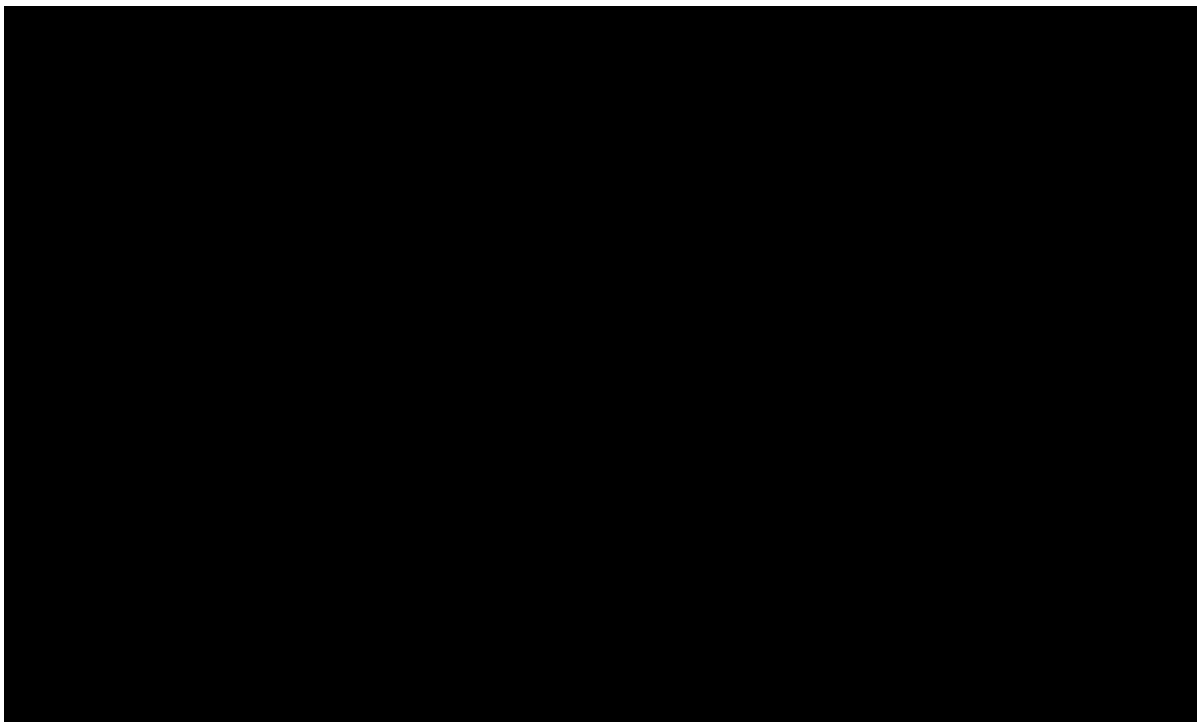
Rysunek 29.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs WED s.c. w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



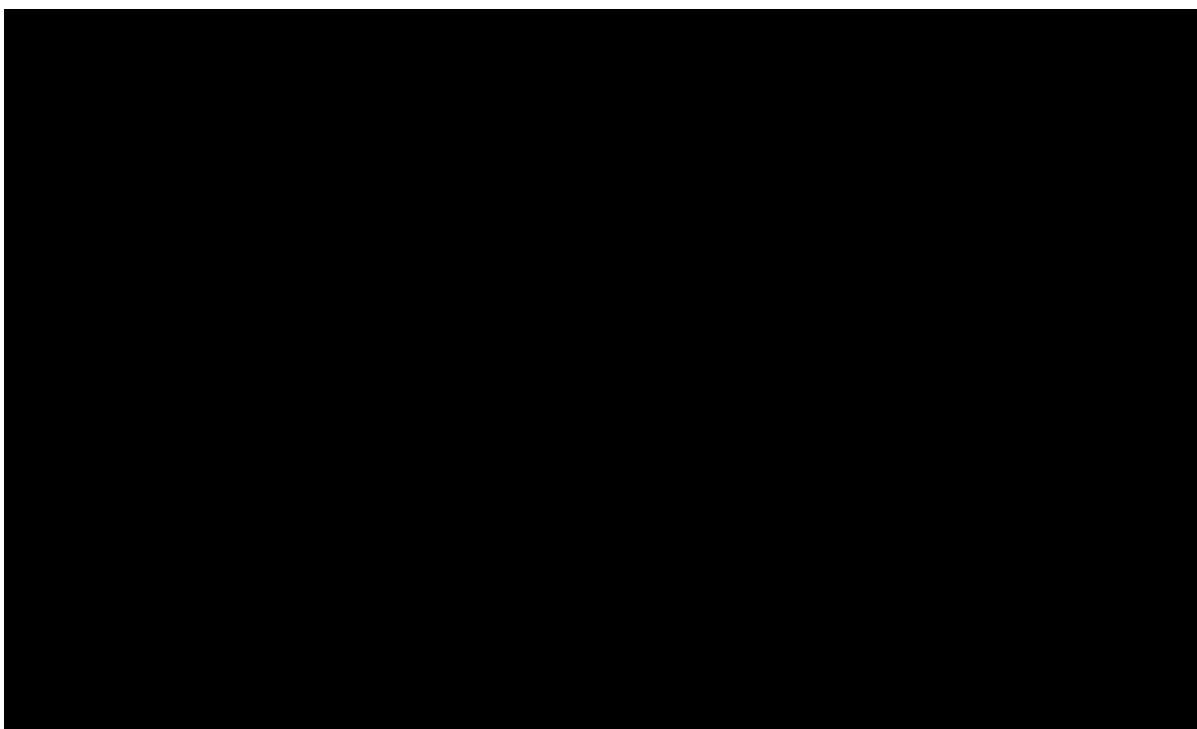
Rysunek 30.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs UST w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



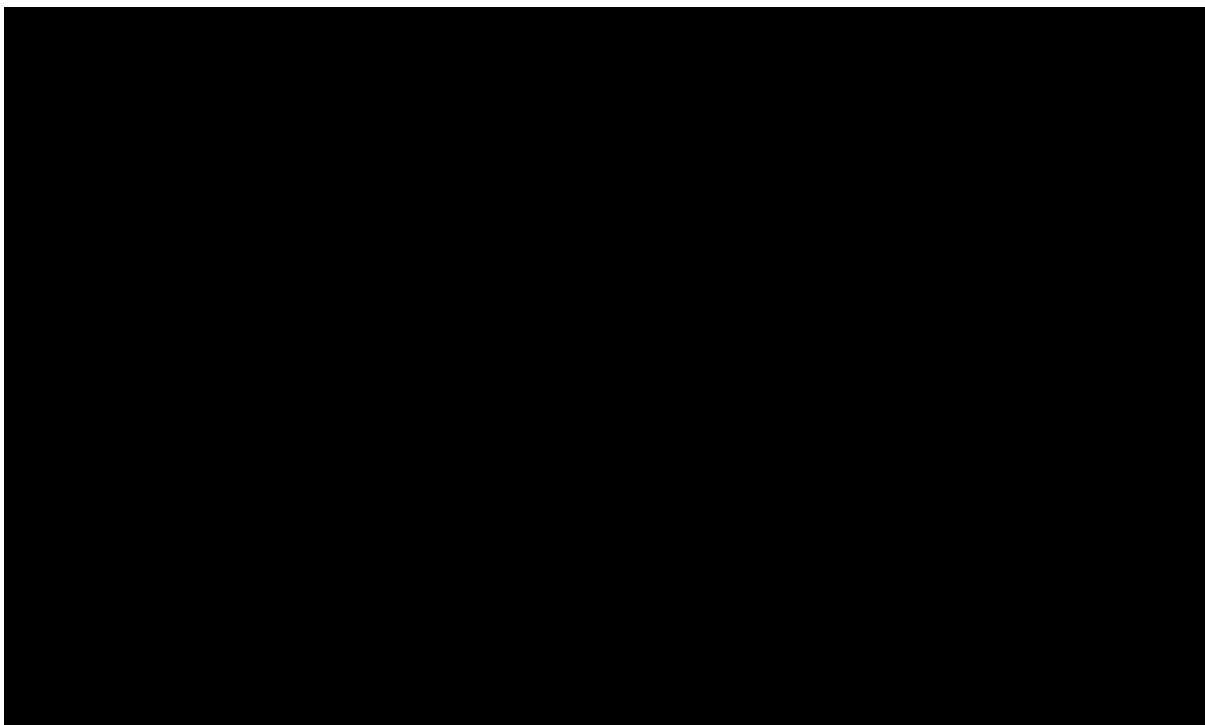
Rysunek 31.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs TOF w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



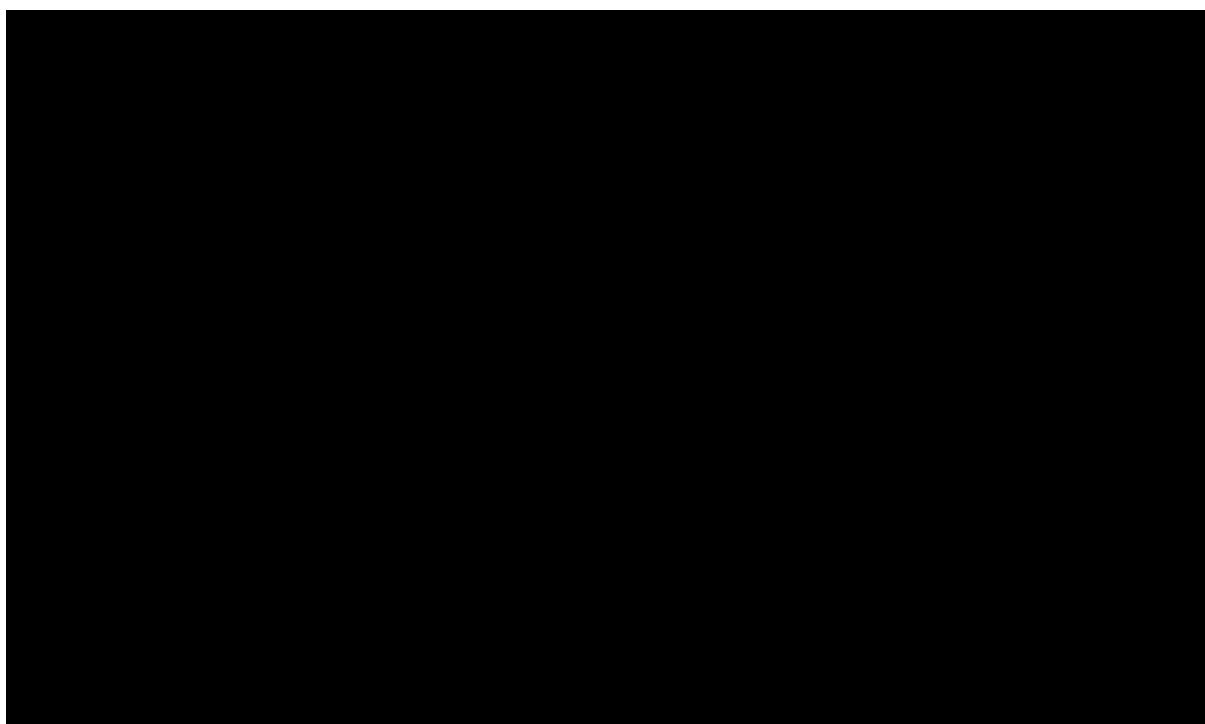
Rysunek 32.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs FIL w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

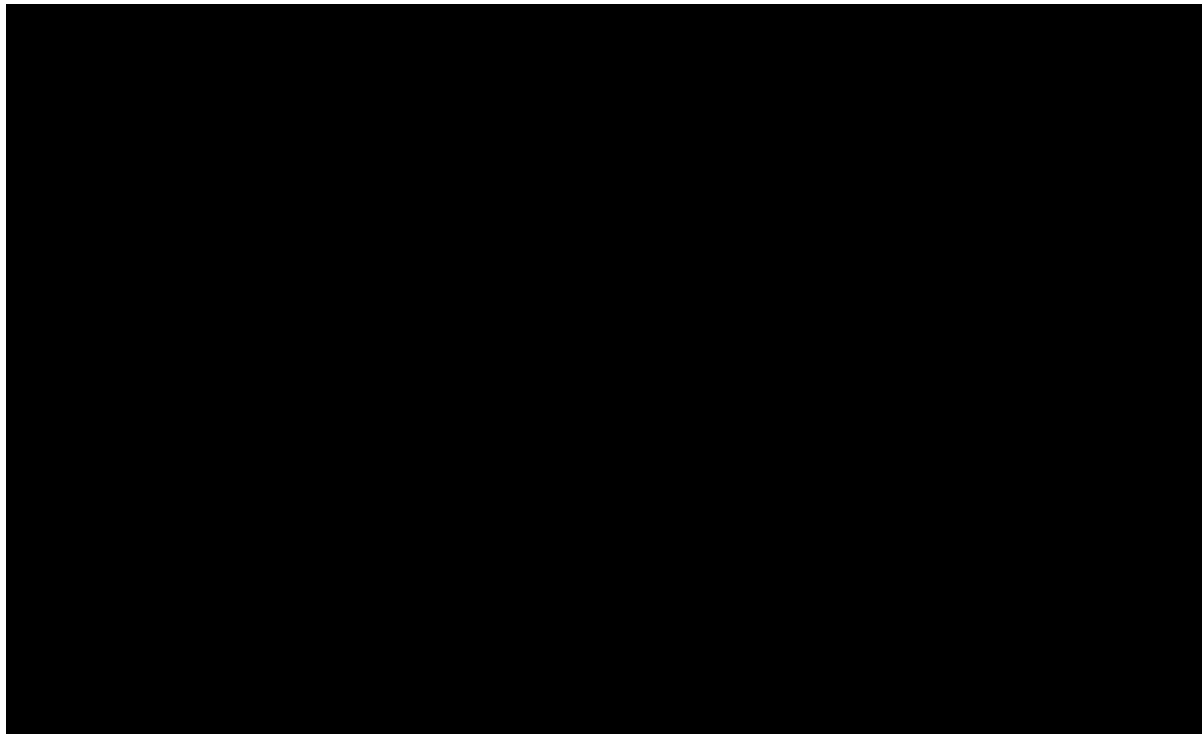


Rysunek 33.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs OZA w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



Rysunek 34.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs UPA w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



16. Spis tabel

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie oraz remisji w fazie leczenia indukcyjnego uwzględnione w modelu | 28 |
| Tabela 2. Prawdopodobieństwa utraty odpowiedzi na leczenie w fazie leczenia podtrzymującego uwzględnione w modelu..... | 29 |
| Tabela 3. Prawdopodobieństwa działań niepożądanych [REDACTED] [REDACTED] | 31 |
| Tabela 4. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] | 32 |
| Tabela 5. [REDACTED] [REDACTED] | 33 |
| Tabela 6. Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów w modelu | 35 |
| Tabela 7. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne | 38 |
| Tabela 8. Koszt za opakowanie leku Omvo [®] przyjęty w analizie (PLN)..... | 40 |
| Tabela 9. Dawkowanie komparatorów uwzględnionych w analizie | 41 |
| Tabela 10. Schematy przedłużonej indukcji uwzględnione w analizie..... | 43 |
| Tabela 11. Odsetki chorych wymagających eskalacji dawki w fazie leczenia podtrzymującego | 44 |
| Tabela 12. Strategie eskalacji dawki w fazie leczenia podtrzymującego uwzględnione w analizie | 44 |
| Tabela 13. Koszt leczenia konwencjonalnego przyjęty w modelu | 46 |

| | | |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 14. | Koszty technologii wnioskowanej, komparatorów oraz leczenia konwencjonalnego w fazie indukcji oraz leczenia podtrzymującego..... | 48 |
| Tabela 15. | Koszty podania technologii wnioskowanej, komparatorów oraz leczenia konwencjonalnego w fazie indukcji oraz leczenia podtrzymującego..... | 50 |
| Tabela 16. | Liczba świadczeń na rok w poszczególnych stanach zdrowia z publikacji <i>Tsai 2008</i> | 51 |
| Tabela 17. | Oszacowanie kosztów świadczeń..... | 52 |
| Tabela 18. | Koszt świadczeń w poszczególnych stanach zdrowia w przeliczeniu na rok (PLN)..... | 52 |
| Tabela 19. | Koszty leczenia działań niepożądanych..... | 53 |
| Tabela 20. | Koszty różniące – podsumowanie..... | 53 |
| Tabela 21. | Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia | 56 |
| Tabela 22. | Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości..... | 68 |
| Tabela 23. | Wyniki analizy CUA w populacji chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z RSS..... | 73 |
| Tabela 24. | Wyniki analizy CUA w populacji chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie wspólnej z RSS..... | 74 |
| Tabela 25. | Wyniki analizy CUA w populacji chorych po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z RSS..... | 75 |
| Tabela 26. | Wyniki analizy CUA w populacji chorych po leczeniu biologicznym w perspektywie wspólnej z RSS..... | 76 |
| Tabela 27. | Wyniki analizy CUA w populacji chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego bez RSS..... | 77 |
| Tabela 28. | Wyniki analizy CUA w populacji chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie wspólnej bez RSS..... | 78 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 29. Wyniki analizy CUA w populacji chorych po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego bez RSS..... | 79 |
| Tabela 30. Wyniki analizy CUA w populacji chorych po leczeniu biologicznym w perspektywie wspólnej bez RSS..... | 80 |
| Tabela 31. Współczynniki kosztów użyteczności uzyskane dla technologii dotychczas refundowanych – populacja bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego..... | 81 |
| Tabela 32. Współczynniki kosztów użyteczności uzyskane dla technologii dotychczas refundowanych – populacja bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie wspólnej..... | 81 |
| Tabela 33. Współczynniki kosztów użyteczności uzyskane dla technologii dotychczas refundowanych – populacja po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego..... | 81 |
| Tabela 34. Współczynniki kosztów użyteczności uzyskane dla technologii dotychczas refundowanych – populacja po leczeniu biologicznym w perspektywie wspólnej..... | 82 |
| Tabela 35. Wyniki analizy CUR – dla populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego..... | 82 |
| Tabela 36. Wyniki analizy CUR – dla populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie wspólnej..... | 82 |
| Tabela 37. Wyniki analizy CUR – dla populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego..... | 83 |
| Tabela 38. Wyniki analizy CUR – dla populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie wspólnej..... | 83 |
| Tabela 39. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości..... | 85 |



| | | |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 40. | Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w populacji chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z RSS..... | 91 |
| Tabela 41. | Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w populacji chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie wspólnej z RSS..... | 92 |
| Tabela 42. | Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w populacji chorych po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z RSS..... | 93 |
| Tabela 43. | Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w populacji chorych po leczeniu biologicznym w perspektywie wspólnej z RSS..... | 94 |
| Tabela 44. | Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w populacji chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego bez RSS..... | 95 |
| Tabela 45. | Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w populacji chorych bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie wspólnej bez RSS..... | 96 |
| Tabela 46. | Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w populacji chorych po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego bez RSS..... | 97 |
| Tabela 47. | Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w populacji chorych po leczeniu biologicznym w perspektywie wspólnej bez RSS..... | 98 |
| Tabela 48. | Wyniki walidacji wewnętrznej..... | 101 |
| Tabela 49. | Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych..... | 112 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 50. Zastawienie wartości użyteczności uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D z odnalezionych publikacji z podziałem na stany | 120 |
| Tabela 51. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych..... | 125 |
| Tabela 52. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych | 125 |
| Tabela 53. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> | 129 |
| Tabela 54. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs WED i.v. w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 132 |
| Tabela 55. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs WED s.c. w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 137 |
| Tabela 56. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs UST w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 141 |
| Tabela 57. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs TOF w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 145 |
| Tabela 58. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs FIL w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 149 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 59. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs OZA w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 153 |
| Tabela 60. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs UPA w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 157 |
| Tabela 61. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs INF w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 161 |
| Tabela 62. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs WED i.v. w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 165 |
| Tabela 63. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs WED s.c. w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 170 |
| Tabela 64. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs UST w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 174 |
| Tabela 65. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs TOF w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 178 |
| Tabela 66. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs FIL w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 182 |
| Tabela 67. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs OZA w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 186 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 68. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy – porównanie MIRI vs UPA w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 190 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

17. Spis rysunków

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Rysunek 1.  | 26 |
| Rysunek 2.  | 26 |
| Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu | 113 |
| Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą | 127 |
| Rysunek 5. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs WED i.v. w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 195 |
| Rysunek 6. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs WED s.c. w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 196 |
| Rysunek 7. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs UST w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 196 |
| Rysunek 8. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs TOF w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 197 |
| Rysunek 9. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs FIL w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 197 |
| Rysunek 10. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs OZA w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 198 |

| | | |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Rysunek 11. | Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs UPA w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 198 |
| Rysunek 12. | Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs INF populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 199 |
| Rysunek 13. | Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs WED i.v. w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 199 |
| Rysunek 14. | Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs WED s.c. w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 200 |
| Rysunek 15. | Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs UST w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 200 |
| Rysunek 16. | Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs TOF w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 201 |
| Rysunek 17. | Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs FIL w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 201 |
| Rysunek 18. | Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs OZA w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 202 |
| Rysunek 19. | Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – porównanie MIRI vs UPA w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 202 |
| Rysunek 20. | Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs WED i.v. w | |

| | | |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| | populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 203 |
| Rysunek 21. | Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs WED s.c. w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 203 |
| Rysunek 22. | Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs UST w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 204 |
| Rysunek 23. | Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs TOF w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 204 |
| Rysunek 24. | Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs FIL w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 205 |
| Rysunek 25. | Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs OZA w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 205 |
| Rysunek 26. | Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs UPA w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 206 |
| Rysunek 27. | Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs INF populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS | 206 |

| | | |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Rysunek 28. | Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs WED i.v. w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS..... | 207 |
| Rysunek 29. | Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs WED s.c. w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS..... | 207 |
| Rysunek 30. | Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs UST w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS..... | 208 |
| Rysunek 31. | Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs TOF w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS..... | 208 |
| Rysunek 32. | Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs FIL w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS..... | 209 |
| Rysunek 33. | Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs OZA w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS..... | 209 |
| Rysunek 34. | Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie MIRI vs UPA w populacji po leczeniu biologicznym w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS..... | 210 |

18. Bibliografia

| Publikacja/Źródło danych | Referencje |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Afzali 2023 | Afzali A., Lukanova R., Hennessy F. i in., <i>Unmet Needs in Real-World Advanced Therapy-Naïve and -Experienced Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis in the United States</i> . <i>Adv Ther</i> . 2023 Oct;40(10):4321-4338 |
| Alam 2023 | Alam M.F., Longo M., Cohen D., i in., <i>Infliximab versus ciclosporin in steroid resistant acute severe ulcerative colitis: a model-based cost-utility analysis of data from CONSTRUCT pragmatic trial</i> . <i>BMC Health Serv Res</i> . 2023 Mar 8;23(1):226 |
| Analiza kliniczna | ██████████ Omvoh® (mirikizumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. <i>Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2024 |
| Analiza problemu decyzyjnego | ██████████ Omvoh® (mirikizumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. <i>Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2024 |
| Analiza wpływu na system ochrony zdrowia | ██████████ Omvoh® (mirikizumab) w leczeniu dorosłych chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego. <i>Analiza wpływu na system ochrony zdrowia</i> , MAHTA 2024 |
| Ara 2017 | Ara R., Brazier J., Zouraq I.A. <i>The Use of Health State Utility Values in Decision Models</i> . <i>Pharmacoeconomics</i> . 2017 Dec;35(Suppl 1):77-88 |
| Archer 2016 | Archer R., Tappenden P., Ren S. i in., <i>Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy (including a review of TA140 and TA262): clinical effectiveness systematic review and economic model</i> . <i>Health Technol Assess</i> . 2016;20(39):1–326 |
| Arseneau 2006 | Arseneau K.O., Sultan S. i in. <i>Do patient preference influence decisions on treatment for patients with steroid-refractory ulcerative colitis?</i> <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2006; 4:1135-1142 |
| Biedermann 2022 | Biedermann L., Dubinsky M.C., Vermeire S. i in., <i>Health-Related Quality of Life Outcomes With Tofacitinib Treatment in Patients With Ulcerative Colitis in the Open-Label Extension Study, OCTAVE Open</i> . <i>Inflamm Bowel Dis</i> . 2022 Oct 15;izac222 |
| Brown 2015 | Brown C., Gibson P.R. i in., <i>Long-term outcomes of colectomy surgery among patients with ulcerative colitis</i> . SpringerPlus (2015) 4:573 |
| Chhaya 2015 | Chhaya V., Saxena S., Cecil E. o in., <i>The impact of timing and duration of thiopurine treatment on colectomy in ulcerative colitis: a national population-based study of incident cases between 1989-2009</i> . <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2015 Jan;41(1):87-98 |
| ChPL Azathioprine VIS® | Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine VIS® |
| ChPL Entyvio® | Charakterystyka Produktu Leczniczego Entyvio® |
| ChPL Jyseleca® | Charakterystyka Produktu Leczniczego Jyseleca® |
| ChPL Mercaptopurinum VIS® | Charakterystyka Produktu Leczniczego Mercaptopurinum VIS® |
| ChPL Omvoh® | Charakterystyka Produktu Leczniczego Omvoh®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/omvoh-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 24.10.2023 r.) |
| ChPL Pentasa® | Charakterystyka Produktu Leczniczego Pentasa® |
| ChPL Rinvoq® | Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq® |
| ChPL Flixabi® | Charakterystyka Produktu Leczniczego Flixabi® |

| Publikacja/Źródło danych | Referencje |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ChPL Stelara® | Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara® |
| ChPL Sulfasalazin Krka® | Charakterystyka Produktu Leczniczego Sulfasalazin Krka® |
| ChPL Xeljanz® | Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz® |
| ChPL Zeposia® | Charakterystyka Produktu Leczniczego Zeposia® |
| Corticosteroid converter | https://globalrph.com/medcalcs/corticosteroid-converter-based-on-anti-inflammatory-potency/ (data dostępu 08.10.2023 r.) |
| Dane dostarczone przez Wnioskodawcę | Dane dostarczone przez Wnioskodawcę w zakresie cen wnioskowanej technologii lekowej oraz dane niepublikowane: |
| Dane GUS – tablice trwania życia | Tablice trwania życia GUS za 2022 r. |
| Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych) | NFZ, Komunikaty DGL – Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2024 r. |
| Dane przetargowe | Przetargi publiczne: https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,104291,0ba3915d4c2e57d8369c3b8af46991bb.html https://szpitalbielanski.ezamawiajacy.pl/pn/szpitalbielanski/demand/notice/public/99119/details?folder=0001& https://platformazakupowa.pl/transakcja/873956 https://portal.smartpzp.pl/usk/public/postepowanie?postepowanie=67579727#postepowanieTabs:dp (data dostępu: 02.07.2024 r.) |
| Dane refundacyjne NFZ | NFZ, Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–kwiecień 2024 r. |
| D'Haens 2023 | D'Haens G., Dubinsky M., Kobayashi T. i in., <i>Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis</i> . N Engl J Med. 2023 Jun 29;388(26):2444-2455 |
| Dulai 2020 | Dulai P., Jairath V., <i>A Microsimulation Model to Project the 5-Year Impact of Using Hyperbaric Oxygen Therapy for Ulcerative Colitis Patients Hospitalized for Acute Flares</i> . Digestive Diseases and Sciences. 2020 Nov; 66(11):3740-3752 |

| Publikacja/Źródło danych | Referencje |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Eder 2013 | Eder P., Łodyga M. I in., <i>Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego</i> . Przegląd Gastroenterologiczny 2013; 8 (1) 1-20 |
| EMA 2023 | European Medicines Agency, Assessment report, Omvoh, International non-proprietary name: mirikizumab, Procedure No. EMEA/H/C/005122/0000, 2023, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/omvoh-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 24.09.2023 r.) |
| Feagan 2013 | Feagan B., Rutgeerts P., Sands B. i in., <i>Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis</i> . N Engl J Med. 2013 Aug 22;369(8):699-710 |
| Fenu 2022 | Fenu E., Lukyanov V., Acs A. i in., <i>Cost Effectiveness of Subcutaneous Vedolizumab for Maintenance Treatment of Ulcerative Colitis in Canada</i> . Pharmacoeconomics - Open. 2022 Jul;6(4):519-537 |
| Ferrante 2008 | Ferrante M., Declerck S., De Hertogh G. i in., <i>Outcome after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis</i> Inflamm Bowel Dis. 2008 Jan;14(1):20-8 |
| Gibson 2014 | Gibson P.R., Vaizey C. I in., <i>Relationship between disease severity and quality of life and assessment of health care utilization and cost for ulcerative colitis in Australia: A cross-sectional, observational study</i> . Journal of Crohn's and Colitis (2014) 8, 598–606 |
| Gonzalez 2014 | R. Gonzalez, L. Pereyra, M. Omodeo i in., <i>Risk factors for complications after laparoscopic ileal-pouch-anal anastomosis in patients with ulcerative colitis</i> , Journal of Crohn's and Colitis, February 2014, P360: S215 |
| Hagelund 2020 | Hagelund L., Elkjaer Stalknecht S., Jensen H., <i>Quality of life and patient preferences among Danish patients with ulcerative colitis - results from a survey study</i> Curr Med Res Opin. 2020 May;36(5):771-779 |
| Hernandez 2019 | Hernandez L., Kuwabara H., Shah A. i in., <i>Cost-Effectiveness Analysis of Vedolizumab Compared with Other Biologics in Anti-TNF-Naïve Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis in Japan</i> , Pharmacoeconomics. 2019 Sep 24 |
| Kawalec 2018 | Kawalec P., Stawowczyk E., <i>Relationship between physician-based assessment of disease activity, quality of life, and costs of ulcerative colitis in Poland</i> , Gastroenterology Review 2018; 13(1) |
| Kobayashi 2023 | Kobayashi T., Hoshi M., Yuasa A., i in., <i>Cost-Effectiveness Analysis of Tofacitinib Compared with Biologics in Biologic-Naïve Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis in Japan</i> . Pharmacoeconomics. 2023 May;41(5):589-604 |
| Lohan 2019 | Lohan C., Diamantopoulos A., LeReun C. i in., <i>Tofacitinib for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review, network meta-analysis and economic evaluation</i> , BMJ Open Gastroenterology 2019 |
| Misra 2016 | Misra R., Askari A., Faiz O. i in., <i>Colectomy Rates for Ulcerative Colitis Differ between Ethnic Groups: Results from a 15-Year Nationwide Cohort Study</i> , Can J Gastroenterol Hepatol, 2016:8723949 |
| NICE Filgotynib | National Institute for Health and Clinical Excellence. Single Technology Appraisal, Filgotynib for treating moderately to severely active ulcerative colitis [ID3736], https://www.nice.org.uk/guidance/ta792/documents/committee-papers (data dostępu 24.10.2023 r.) |

| Publikacja/Źródło danych | Referencje |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NICE technology appraisals | National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2013, https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781 (data dostępu 10.10.2023 r.) |
| NICE Omvoh 2023 | National Institute for Health and Clinical Excellence. Single Technology Appraisal, Mirikizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis [ID3973], https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10872/documents/committee-papers (data dostępu 24.10.2023 r.) |
| NICE Ustekinumab | National Institute for Health and Clinical Excellence. Single Technology Appraisal, Ustekinumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis [ID1511], https://www.nice.org.uk/guidance/ta633/documents/committee-papers-3 (data dostępu 10.10.2023 r.) |
| NICE Tofacetynyb | National Institute for Health and Clinical Excellence. Single Technology Appraisal, Tofacitinib for previously treated active ulcerative colitis [ID1218], https://www.nice.org.uk/guidance/ta547/documents/committee-papers (data dostępu 24.10.2023 r.) |
| Obwieszczenie Prezesa GUS | Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021 |
| Orlewska 1999 | Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192 |
| Park 2012 | Park K., Tsai R., Perez F. i in., <i>Cost-effectiveness of early colectomy with ileal pouch-anal anastomosis versus standard medical therapy in severe ulcerative colitis</i> Ann Surg. 2012 Jul;256(1):117-24 |
| Petryszyn 2020 | Petryszyn P., Ekk-Cierniakowski P., Zurakowski G., <i>Infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab and tofacitinib in moderate to severe ulcerative colitis: comparative cost-effectiveness study in Poland</i> Therap Adv Gastroenterol. 2020 Aug 25 |
| Program lekowy B.55 | Program lekowy „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” regulowany załącznikiem B.55 do <i>Wykazu leków refundowanych</i> |
| Punekar 2010 | Punekar Y.S., Hawkins N., <i>Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis</i> . European Journal of Health Economics 2010; 11:67-76 |
| Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu |
| Rutgeerts 2005 | Rutgeerts P., Sandborn W.J., Feagan B.G. i in., <i>Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis</i> . N Engl J Med. 2005 Dec 8;353(23):2462-76 |
| Rydzewska 2021 | Rydzewska G., Władysiuk M., Niesyczyński G., <i>Analiza wpływu na budżet leczenia nieswoistych chorób zapalnych jelit</i> , Central and Eastern European Society of Technology Assessment in Health Care, 2021 |

| Publikacja/Źródło danych | Referencje |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sands 2019 | Sands B.E., Sandborn W.J., Panaccione R. i in., <i>Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis</i> , N Engl J Med. 2019, 381(13): 1201-1214 |
| Sardesai 2021 | Sardesai A., Dignass A., Quon P. i in., <i>Cost-effectiveness of tofacitinib compared with infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab and ustekinumab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in Germany</i> J Med Econ. 2021 Jan-Dec;24(1):279-290 |
| Scott 2020 | Scott F., Luo M., Shah Y. i in., <i>Identification of the Most Cost-effective Position of Vedolizumab Among the Available Biologic Drugs for the Treatment of Ulcerative Colitis</i> , J Crohns Colitis. 2020 Jun 19;14(5):575-587 |
| Segal 2018 | Segal J., McLaughlin S., Faiz O. i in., <i>Incidence and Long-term Implications of Prepouch Ileitis: An Observational Study</i> , Dis Colon Rectum. 2018 Apr;61(4):472-475 |
| Solberg 2009 | Solberg I., Lygren I., Jahnsen J. i in., <i>Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study)</i> , Scand J Gastroenterol. 2009;44(4):431-40 |
| Sprawozdania NFZ | Załączniki IV.3.2. do Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2023 r. |
| Stevenson 2016 | Stevenson M., Archer R., Tosh J., i in., <i>Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation</i> , Health Technol Assess. 2016 Apr;20(35):1-610 |
| Suzuki 2012 | Suzuki H., Ogawa H., Shibata C. i in., <i>The Long-Term Clinical Course of Pouchitis After Total Proctocolectomy and IPAA for Ulcerative Colitis Diseases of the Colon & Rectum</i> . 2012 March;55(3):330-336, |
| Swinburn 2012 | Swinburn P., Elwick H. i in. <i>The impact of surgery on health related quality of life in ulcerative colitis</i> . Gut 2012; 61:A237 |
| Taxonera 2022 | Taxonera C., de Andres-Nogales F., García-Lopez S. i in., <i>Cost-effectiveness analysis of using innovative therapies for the management of moderate-to-severe ulcerative colitis in Spain</i> Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2022 Jan;22(1):73-83 |
| Trigo-Vicente 2020 | Trigo-Vicente C., Gimeno-Ballester V., Lopez-Del Val A., <i>Cost-effectiveness analysis of infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab and tofacitinib for moderate to severe ulcerative colitis in Spain</i> Eur J Hosp Pharm. 2020 Nov;27(6):355-360 |
| Tsai 2008 | Tsai H.H., Puneekar Y.S., Morris J., Fortun P., <i>A model of the long-term cost effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for moderate-to-severe ulcerative colitis</i> . Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 1230–1239 |
| UK IBD Audit 2014 | <i>National clinical audit of inpatient care for adults with ulcerative colitis: UK inflammatory bowel disease (IBD) audit</i> , Royal College of Physicians, June 2014 |
| Ustawa o refundacji | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696 |
| Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto | Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188 |

| Publikacja/Źródło danych | Referencje |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135 |
| Vaizey 2014 | Vaizey C.J., Gibson P.R. i in., <i>Disease status, patient quality of life and healthcare resource use for ulcerative colitis in the UK: an observational study</i> . <i>Frontline Gastroenterology</i> 2014; 5:183-189 |
| Van Assche 2016 | Van Assche G., Peyrin-Biroulet L. i in., <i>Burden of disease and patient-reported outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis in the last 12 months – Multicenter European cohort study</i> . <i>Digestive and Liver Disease</i> (2016) |
| Van der Valk 2015 | Van der Valk M.E., Mangen M.J. i in., <i>Comparison of costs and quality of life in ulcerative colitis patients with an ileal pouch-anal anastomosis, ileostomy and anti-TNFα therapy</i> . <i>Journal of Crohn's and Colitis Advance Access published August 7, 2015</i> |
| Wang 2022 | Wang X., Li Q., Sun S. i in., <i>Network meta-analysis and cost-effectiveness analysis of infliximab, cyclosporine and tacrolimus for ulcerative colitis</i> . <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2022 Dec 23;101(51):e31850. |
| WHO | Wartości DDD publikowane przez WHO https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (data dostępu: 23.10.2023 r.) |
| Woehl 2008 | Woehl A., Hawthorne A., McEwan P., <i>The relation between disease activity, quality of life and health utility in patients with ulcerative colitis</i> . <i>Gut</i> 2008; 57(Suppl1):A153 |
| Wykaz leków refundowanych | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. |
| Wytyczne AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016 |
| Xie 2009 | Xie F., Blackhouse G., Assasi N., i in., <i>Cost-utility analysis of infliximab and adalimumab for refractory ulcerative colitis</i> <i>Cost Eff Resour Alloc.</i> 2009 Dec 11;7:20 |
| Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna | Zarządzenie Nr 103/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 4 lipca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna |
| Zarządzenie leczenie szpitalne | Zarządzenie nr 142/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 października 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne |
| Zarządzenie programy lekowe | Zarządzenie Nr 143/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 2 października 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe |
| Zhou 2021 | Zhou T., Sheng Y., Guan H. i in., <i>Cost-Effectiveness Analysis of Vedolizumab Compared With Infliximab in Anti-TNFα-Naive Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis in China</i> <i>Front Public Health.</i> 2021 Aug 20;9:704889 |