



IGNORANTIA NOCET

Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu chorych z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
AbbVie Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 16.04.2021 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

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AbbVie Polska sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	12
2. Strategia analityczna.....	14
3. Perspektywa	15
4. Horyzont czasowy	16
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	17
6. Technika analityczna.....	18
7. Modelowanie.....	19
7.1. Struktura modelu.....	19
7.2. Oszacowania wskaźników śmiertelności	21
7.3. Horyzont czasowy w modelu	21
7.4. Dyskontowanie.....	21
8. Analiza kosztów.....	23
8.1. Koszty leków	23
8.1.1. Dawkowanie.....	24
8.1.2. Ceny leków	25
8.2. Koszty podania leków.....	27
8.3. Całkowity koszt różniący	29
9. Założenia i dane wejściowe	31

10. Wyniki analizy	39
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	39
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	41
10.3. Analiza CUR	43
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy	46
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	59
13. Walidacja modelu	60
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	60
13.2. Walidacja konwergencji.....	62
13.3. Walidacja zewnętrzna	62
14. Ograniczenia i założenia	63
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	64
16. Dyskusja	65
17. Załączniki	66
17.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	66
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	66
17.1.2. Strategia wyszukiwania	66
17.1.3. Selekcja badań.....	68
17.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	70
17.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	70

17.2. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach odrębnej grupy limitowej	71
17.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	71
18. Spis tabel	75
19. Spis rysunków	78
20. Bibliografia.....	79

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADA	adalimumab
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ASAS	ang. <i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i> – międzynarodowa grupa ekspertów w obszarze spondyloartropatii
ASDAS	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i> – skala służąca do pomiaru aktywności choroby
ASQoL	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Quality of Life</i> – kwestionariusz jakości życia w przebiegu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
AW	jednokierunkowa analiza wrażliwości
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
BASDAI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> – wskaźnik aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CER	certolizumab pegol
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	ang. <i>cost-minimization analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ETA	etanercept
EULAR	ang. <i>The European League against Rheumatism</i> – Europejska Liga Antyreumatyczna
GOL	golimumab
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
INF	infliksymab
m.c.	masa ciała
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMA	metaanaliza sieciowa
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
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
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SEK	sekukinumab
UPA	upadacetynib
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
ZZSK	zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Upadacytynib jest wskazany w leczeniu czynnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca. Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Rinvoq™ jest ograniczona względem wskazania z Charakterystyki Produktu Leczniczego zawężającymi zapisami *Projekt programu lekowego leczenia ZZSK*. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego mają być włączeni chorzy spełniający wszystkie poniższe kryteria:

- ⊕ z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem *sacroilitis* w badaniu rentgenowskim,
- ⊕ z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie,
- ⊕ z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowolająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia

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 nowej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie upadacytynib porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab i sekukinumab.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej – wariant bez RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Rinvoq™ będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych na ZZSK. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli stosować wyłącznie leczenie z wykorzystaniem inhibitorów TNF-alfa oraz IL-17 (sekukinumab), będą mogli również zastosować terapię upadacytynibem.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego oraz udowodnioną skuteczność leczenia finansowanie upadacytynibu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. Dodatkowo Podmiot odpowiedzialny gotowy jest obniżyć koszt terapii lekiem w ramach umowy podziału ryzyka (RSS).

Finansowanie upadacytynibu z budżetu płatnika publicznego przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych na ZZSK.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce upadacytynibu (Rinvoq™, UPA) w leczeniu chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

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

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy na czynne zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca. Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Rinvoq™ jest ograniczona względem wskazania z Charakterystyki Produktu Leczniczego zawężającymi zapisami *Projektu programu lekowego leczenia ZZSK*. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego mają być włączeni chorzy spełniający wszystkie poniższe kryteria:
 - a) z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem *sacroillitis* w badaniu rentgenowskim;
 - b) z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie;
 - c) z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowolająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia.

Interwencja:

- ⊕ upadacytynib (UPA)

Komparatory:

- ⊕ adalimumab (ADA);
- ⊕ certolizumab pegol (CER);
- ⊕ etanercept (ETA);
- ⊕ golimumab (GOL);

-
- ⊕ infliksymab (INF);
 - ⊕ sekukinumab (SEK).

Wyniki:

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

Analiza ekonomiczna została oparta przede wszystkim na wynikach badań z przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu wnioskowanej populacji [*Analiza kliniczna*].

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 wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki skuteczności UPA we wnioskowanym wskazaniu. Obliczenia oparto na wynikach badań odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej*.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa 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 minimalnym wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

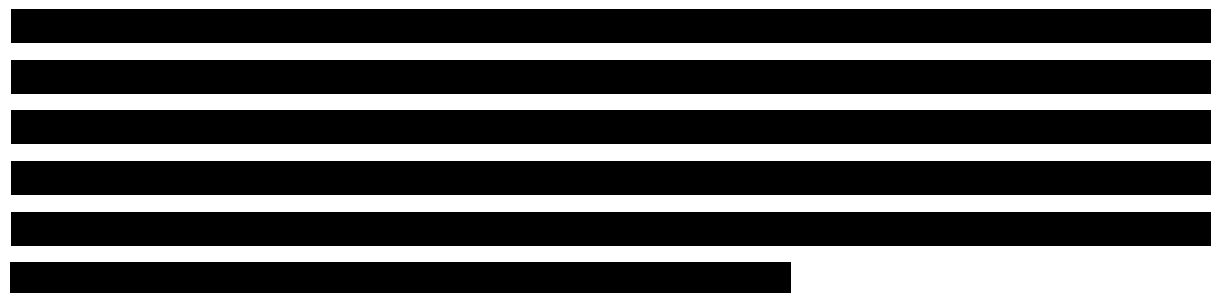
- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych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

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

4. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* "w przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego". W związku z tym, że w niniejszej analizie CMA po drugim cyklu modelu (6 miesiącach) następuje stabilizacja kosztów porównywanych terapii, w analizie podstawowej uwzględniono krótszy niż dożywotni horyzont czasowy, równy 18 miesięcy (maksymalny nieprzerwany czas leczenia w *Programie lekowym leczenia ZZSK* do końca 2020 r.).

5. Ocena wyników zdrowotnych



Dodatkowo wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *SELECT-AXIS I* potwierdzają istotnie statystycznie korzystny wpływ UPA na częstość występowania odpowiedzi ASAS40, częściowej remisji choroby, istotnej klinicznie poprawy aktywności choroby wg ASDAS, poprawy wyniku BASDAI o co najmniej 50% w porównaniu do wartości początkowej czy poprawy wyniku jakości życia wg kwestionariusza ASQoL. W ramach oceny bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie występowania działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdecydowanej większości zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia. Ponadto stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Rinvoq™ w leczeniu aktywnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych chorych jest korzystny.

6. Technika analityczna

[REDAKTOWANE] w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów** (CMA), polegająca na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

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

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

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

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

7. Modelowanie

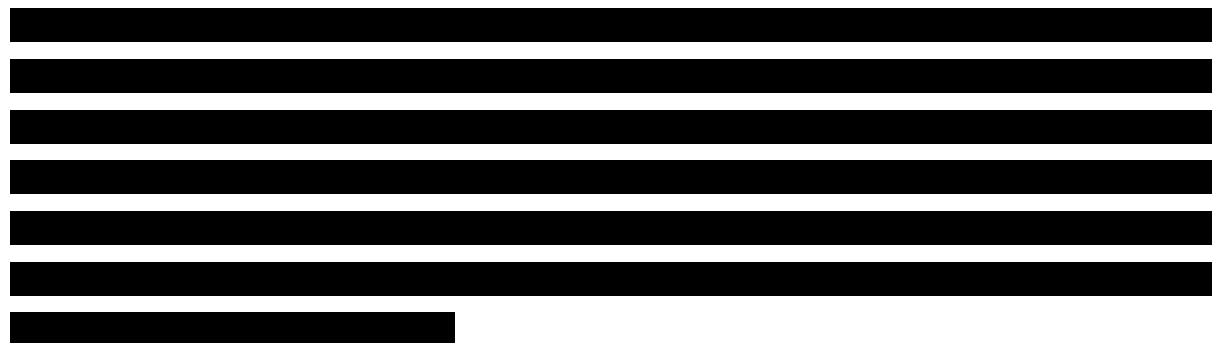
W celu porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej względem komparatorów w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano model Markowa. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie czy śmierci chorego nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

7.1. 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 1,5-rocznym horyzoncie czasowym (uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 7.3.). Długość cyklu przyjęto na poziomie 3 miesięcy, która odpowiada częstotliwości monitorowania leczenia, po której dokonywana jest decyzja o kontynuacji lub zmianie terapii.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.



Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie w I cyklu oszacowano na poziomie odpowiedzi BASDAI 50 po 14 tyg. terapii UPA z badania *SELECT-AXIS I* [van der Heijde 2019]

(jedno z kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie w trakcie I monitorowania w programie lekowym po 3 ± 1 miesiącach terapii).

Należy zauważyć, że w badaniach klinicznych obserwuje się utrzymywanie w długim okresie wyniku zdrowotnego w populacji odpowiadających na leczenie, na co zwrócono także uwagę w opracowaniu NICE dla sekukinumabu¹. W badaniu *SELECT-AXIS I* w populacji chorych przyjmujących UPA pomiędzy 14 a 64 tyg. terapii obserwowano utrzymywanie się lub poprawę poszczególnych parametrów klinicznych, w tym odsetka chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 (jedno z kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie w trakcie II monitorowania w programie lekowym po 6 ± 1 miesiącach terapii). W ramach niniejszej analizy założono, że u wszystkich chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 w trakcie II monitorowania stwierdzono również odpowiedź BASDAI 50 przy I monitorowaniu. Przyjęto także, iż skuteczność z II monitorowania utrzymuje się w długim okresie, w którym to chory może realnie zakończyć leczenie daną substancją w programie lekowym tylko z powodu działań niepożądanych.

W związku z brakiem odpowiednich danych odsetek chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 po 24 tygodniach terapii odczytano z wykresu z publikacji *Deodhar 2020* z wykorzystaniem programu Engauge Digitizer 4.1 i przyjęto do oszacowania prawdopodobieństwa adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w trakcie II monitorowania (w badaniu *SELECT-AXIS I* leczenie UPA kontynuowali wszyscy chorzy bez względu na to, czy uzyskali odpowiedź BASDAI 50 po 14 tyg. leczenia)

Prawdopodobieństwo działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii w programie lekowym (uwzględnione jako jedyna możliwość zaprzestania danej terapii po II cyklu modelu) obliczono na podstawie danych dla UPA z badania *SELECT-AXIS I* [*Deodhar 2020*]. Szczegółowe dane dotyczące prawdopodobieństw odpowiedzi na leczenie oraz działań niepożądanych przyjętych w analizie podstawowej oraz testowanych w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 8.).

¹ "The differences in BASDAI from baseline were assumed to remain constant over the longer-term horizon, for as long as patients continued on their initial treatment" [*NICE Sekukinumab*]

7.2. Oszacowania wskaźników śmiertelności

W ramach analizy oszacowano 2 typy wskaźników śmiertelności – w populacji generalnej uzależnione od płci i wieku oraz ryzyko zgonu chorych na ZZSK względem populacji generalnej.

Na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Exarchou 2015* oraz uwzględniając odsetek mężczyzn i kobiet w populacji chorych na ZZSK, przyjęto, że chorzy na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa wykazują średnio 1,61 razy większe ryzyko zgonu niż chorzy z populacji generalnej.

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.

7.3. 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.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* "w przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego". W związku z tym, że w niniejszej analizie CMA po drugim cyklu modelu (6 miesiącach) następuje stabilizacja kosztów porównywanych terapii, w analizie podstawowej uwzględniono krótszy niż dożywotni horyzont czasowy, tj. 18 miesięcy (maksymalny nieprzerwany czas leczenia w programie lekowym do końca 2020 r.) równy sześciu 3-miesięcznym cyklom w modelu. W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie 1-letniego i 2-letniego horyzontu czasowego.

7.4. 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) ponoszonych 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.

8. 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).

Po dokładnym przeanalizowaniu badań włączonych do *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu zapisów programu lekowego w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- ⊕ koszty leków (w tym UPA);
- ⊕ koszty podania leków;
- ⊕ koszty kwalifikacji do programu lekowego;
- ⊕ koszty monitorowania leczenia;

Należy zauważyć, że koszty kwalifikacji do programu lekowego oraz koszty monitorowania są kosztami nieróżniącymi, zatem nie są brane pod uwagę w analizie podstawowej CMA, natomiast koszty te zostały uwzględnione przy szacowaniu cen zgodnych z art. 13 *Ustawy o refundacji*. Pozostałe wymienione kategorie kosztowe (koszty leków oraz podania leków) stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Poszczególne koszty lub zużycie zasobów prezentowano najczęściej w okresie odpowiadającym 1 cyklowi modelu (3 miesiące). W przypadku kosztu leków stosowanych w programie lekowym z uwagi na ich odmienne dawkowanie w okresie indukcji i leczenia podtrzymującego, konieczne było wyszczególnienie odrębnych wartości w okresie leczenia indukcyjnego i podtrzymującego.

8.1. Koszty leków

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

8.1.1. Dawkowanie

8.1.1.1. Leki stosowane w programie lekowym

Zgodnie z zapisami *Projektu programu lekowego leczenia ZZSK* upadacytynib należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w *ChPL Rinvoq™*, tj. doustnie raz na dobę w dawce 15 mg. Zgodnie z zapisami *Programu lekowego leczenia ZZSK* oraz *Projektu programu lekowego leczenia ZZSK*: SEK, ADA, ETA, INF, GOL, CER należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS. Dawkowanie leków stosowanych w programie lekowym podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Dawkowanie substancji stosowanych w programie lekowym

Substancja	Źródło danych	Dawkowanie	Droga podania
UPA	<i>ChPL Rinvoq™</i>	Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę.	doustna
SEK	<i>ChPL Cosentyx</i>	Zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg.	podskórna
ADA	<i>ChPL Humira</i>	40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.	podskórna
ETA	<i>ChPL Erelzi</i>	Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg etanerceptu lub 50 mg raz w tygodniu.	podskórna
INF	<i>ChPL Remsima</i>	5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5mg/kg mc., a potem co 6 do 8 tygodni.	dożylna
GOL	<i>ChPL Simponi</i>	Produkt Simponi należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.	podskórna
CER	<i>ChPL Cimzia</i>	Zalecana dawka początkowa produktu Cimzia u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią wynosi 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.	podskórna

W związku z odmiennym dawkowaniem zalecanym w okresie indukcji i leczenia podtrzymującego w przypadku niektórych z wymienionych wyżej substancji, w obliczeniach przyjęto odrębne wielkości zużycia leków dla pierwszego, drugiego i kolejnych cykli modelu.

Ponadto biorąc pod uwagę długość cyklu (3 miesiące²) oraz niejednorodną częstotliwość podawania leków stosowanych w programie lekowym (każdego dnia, raz na tydzień, co 2 tygodnie, co 4 tygodnie, raz na miesiąc, co 8 tygodni), określono dokładną (co do jedności, bez części ułamkowej) liczbę dawek poszczególnych leków przyjmowanych w pierwszym oraz drugim cyklu leczenia z wykorzystaniem danej substancji, celem uzyskania jak najbardziej precyzyjnych wyników analizy (pierwszy i drugi cykl leczenia daną substancją wykazuje największy wpływ na wyniki analizy). W przypadku kolejnych cykli leczenia daną substancją liczbę dawek uwzględnionych w modelu obliczono jako iloraz długości cyklu przez częstotliwość podawania danej substancji (to rozwiązanie dopuszcza możliwość uzyskania liczby dawek w cyklu z częścią ułamkową). Szczegółowe oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Liczba wizyt związanych z podaniem leku oraz wielkość zużycia leków stosowanych w programie lekowym w przeliczeniu na cykl modelu

Substancja	I cykl		II cykl		Kolejne cykle	
	Dawka na cykl (mg)	Liczba wizyt związanych z podaniem leku	Dawka na cykl (mg)	Liczba wizyt związanych z podaniem leku	Dawka na cykl (mg)	Liczba wizyt związanych z podaniem leku
UPA	1365,00	0,00	1365,00	0,00	1365,00	0,00
SEK	1050,00	7,00	665,55	3,00	665,55	3,00
ADA	280,00	7,00	240,00	6,00	260,00	6,50
ETA	650,00	13,00	650,00	13,00	650,00	13,00
INF	1194,00	3,00	796,00	2,00	646,75	1,63
GOL	150,00	3,00	150,00	3,00	150,00	3,00
CER	2000,00	5,00	1200,00	3,00	1300,00	3,25

8.1.2. Ceny leków

8.1.2.1. Leki stosowane w programie lekowym

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek Rinvoq™ po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w ramach programu lekowego i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w nowej

² W związku z różnymi jednostkami, w których precyzuje się częstotliwość podawania leków (dni, tygodnie, miesiące) przyjęto upraszczające założenie, że długość cyklu (3 miesiące) jest równa 13 tygodniom oraz 91 dniom.

grupie limitowej zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.2. Przyjęto, że opakowanie leku *Rinvoq™ 15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu* (28 tabletek o przedłużonym uwalnianiu) będzie wyznaczało podstawę limitu w grupie.

[Redacted text block]

Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz wysokość limitu finansowania. Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

Tabela 3.
Charakterystyka kosztowa leku Rinvoq™ (PLN)

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

Uwzględnione w analizie pozostałe leki są obecnie finansowane w *Programie lekowym leczenia ZZSK* i wydawane świadczeniobiorcy bezpłatnie. W rozdziale 9. (Tabela 7.) 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 1 i Tabela 2.) oszacowano koszty leczenia w przeliczeniu na cykl modelu. Szczegółowe obliczenia oraz dane dotyczące cen leków zestawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, zaś w poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów leków stosowanych w programie lekowym w przeliczeniu na cykl modelu.

Tabela 4.
Koszty leków stosowanych w programie lekowym³

Substancja	Koszt leku w I cyklu podania danej substancji (PLN)	Koszt leku w II cyklu podania danej substancji (PLN)	Koszt leku w kolejnych cyklach (PLN)
ADA	1 518,06	1 301,20	1 409,63
ETA	3 236,67	3 236,67	3 236,67
INF	3 664,20	2 442,80	1 984,77
GOL	8 733,78	8 733,78	8 733,78
CER	9 363,60	5 618,16	6 086,34
SEK ⁴	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████

8.2. Koszty podania leków

Zgodnie z *ChPL Rinvog™* upadacytynib podawany jest doustnie w formie tabletek. Założono zatem, że leczenie UPA oraz innymi substancjami podawanymi doustnie nie generuje kosztu związanego z podaniem leku. W przypadku pozostałych leków stosowanych w programie lekowym ich drogę podania wyszczególniono w rozdziale 8.1.1.1. (Tabela 1.).

W rozdziale 9. (Tabela 7.) przedstawiono źródła danych oraz przyjęte koszty jednostkowe podania leków refundowanych w ramach programu lekowego. Na podstawie tych kosztów oraz przyjętego dawkowania (Tabela 2.) szacowano koszty podania w przeliczeniu na cykl modelu. Szczegółowe obliczenia zaprezentowano w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, zaś w poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów podania leków w przeliczeniu na cykl modelu.

³ Przedstawione koszty obowiązują zarówno dla perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej.

⁴ Założenia związane z odsetkiem chorych stosujących sekukinumab w dawce 300 mg przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 7.)

Tabela 5.
Koszt podania leków stosowanych w programie lekowym⁵

Substancja	Koszt podania w I cyklu leczenia daną substancją (PLN)	Koszt podania w II cyklu leczenia daną substancją (PLN)	Koszt podania w kolejnych cyklach leczenia daną substancją (PLN)
ADA	757,12	648,96	703,04
ETA	1 406,08	1 406,08	1 406,08
INF	1 460,16	973,44	790,92
GOL	324,48	324,48	324,48
CER	540,80	324,48	351,52
SEK	757,12	324,48	324,48
UPA	0,00	0,00	0,00

Założono, iż przepisanie leków uwzględnionych w analizie odbywa się w ramach wizyt monitorujących.

W rozdziale 9. (Tabela 7.) przedstawiono źródła danych oraz przyjęte koszty jednostkowe kwalifikacji do programu lekowego oraz monitorowania leczenia, które są kosztami nieróżniącymi, zatem zostały uwzględnione jedynie przy szacowaniu cen zgodnych z art. 13 *Ustawy o refundacji*.

⁵ Przedstawione koszty obowiązują zarówno dla perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej.

8.3. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały podsumowane w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Koszty różniące – podsumowanie

Kategoria kosztowa		Koszt w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)	
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Koszt leku w I cyklu podania danej substancji	ADA	1 518,06	
	ETA	3 236,67	
	INF	3 664,20	
	GOL	8 733,78	
	CER	9 363,60	
	SEK		
Koszt leku w II cyklu podania danej substancji	ADA	1 301,20	
	ETA	3 236,67	
	INF	2 442,80	
	GOL	8 733,78	
	CER	5 618,16	
	SEK		
Koszt leku w kolejnych cyklach podania danej substancji	ADA	1 409,63	
	ETA	3 236,67	
	INF	1 984,77	
	GOL	8 733,78	
	CER	6 086,34	
	SEK		
Koszt podania w I cyklu leczenia daną substancją	ADA	757,12	
	ETA	1 406,08	
	INF	1 460,16	
	GOL	324,48	
	CER	540,80	

Kategoria kosztowa		Koszt w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)	
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
	SEK	757,12	
	UPA	0,00	
Koszt podania w II cyklu leczenia daną substancją	ADA	648,96	
	ETA	1 406,08	
	INF	973,44	
	GOL	324,48	
	CER	324,48	
	SEK	324,48	
	UPA	0,00	
	Koszt podania w kolejnych cyklach leczenia daną substancją	ADA	703,04
ETA		1 406,08	
INF		790,92	
GOL		324,48	
CER		351,52	
SEK		324,48	
UPA		0,00	

9. Założenia i dane wejściowe

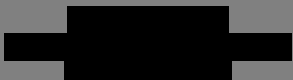





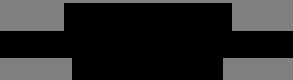












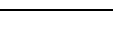



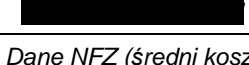
W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 7.
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%	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%	n/d	n/d	n/d	Wytyczne AOTMiT
Horyzont czasowy (lata)	1,5	alter	1	Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT "w przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego". W związku z tym, że w niniejszej analizie CMA po drugim cyklu modelu (6 miesiącach) następuje stabilizacja kosztów porównywanych terapii, w analizie podstawowej uwzględniono krótszy niż dożywotni horyzont czasowy równy 18 miesięcy (maksymalny nieprzerwany czas leczenia w programie lekowym do końca 2020 r.). W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie 1-letniego i 2-letniego horyzontu czasowego	Założenie
		alter	2		
Horyzont czasowy (cykle)	6	n/d	n/d	n/d	Założenie
Długość cyklu w modelu (miesiące)	3	n/d	n/d	Długość cyklu odpowiadająca częstotliwości monitorowania leczenia, po której dokonywana jest decyzja o kontynuacji lub zmianie leczenia	Założenie
Tygodni w roku	52	n/d	n/d	n/d	Założenie
Tygodni w cyklu	13	n/d	n/d	n/d	Założenie
Liczba dni w cyklu	91	n/d	n/d	n/d	Założenie
Średni wiek wejścia do modelu (lata)	45,4	min	43,7	Analiza podstawowa: średnia wieku z badania Wartość min: minimalny średni wiek notowany w poszczególnych	SELECT-AXIS I (van der Heijde 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
		max	47,0	Wartość max: maksymalny średni wiek notowany w poszczególnych podgrupach badania	
Masa ciała chorego (kg)	79,6	min	79,0	Analiza podstawowa: średnia masa ciała z badania Wartość min: minimalna masa ciała notowana w poszczególnych podgrupach badania Wartość max: maksymalna masa ciała notowana w poszczególnych podgrupach badania	SELECT-AXIS I (EMA 2020)
		max	80,2		
Odsetek mężczyzn	72,6%	n/d	n/d	Odsetek mężczyzn w populacji chorych leczonych w Programie lekowym leczenia ZZSK w latach 2017-2019	Statystyki NFZ
Ryzyko zgonu chorych na ZZSK względem populacji generalnej	1,61	min	1,40	Analiza podstawowa: średnia wartość z badania przy uwzględnieniu odsetka mężczyzn i kobiet w populacji chorych na ZZSK Wartość min: dolna granica 95% przedziału ufności Wartość max: górna granica 95% przedziału ufności	Exarchou 2015
		max	1,86		
Odsetek chorych stosujących sekukinumab w dawce 300 mg w fazie leczenia podtrzymującego		alter	8,8%	Zgodnie z ChPL Cosentyx na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę sekukinumabu można zwiększyć do 300 mg (z dawki 150 mg); przyjęto że odsetek ten jest stały w czasie i obejmuje dawki po pierwszym monitorowaniu chorego leczonego SEK w programie lekowym. Analiza podstawowa: dane dostarczone przez Wnioskodawcę (plik US Cosentyx 150mg vs 300mg use_PsA_AS dołączony do raportu); Wartość alter: Booth 2020	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę, Booth 2020
Użyteczność chorych na ZZSK (EQ-5D)	0,64	n/d	n/d	n/d	Boonen 2007
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					

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 adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w I cyklu	45,2%	n/d	n/d	Przyjęto wartość na poziomie odpowiedzi BASDAI 50 po 14 tyg. terapii UPA (jedno z kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie w trakcie I monitorowania w programie lekowym po 3 ± 1 miesiącach terapii)	<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019)</i>
Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w II cyklu	57,4%	alter	35,7%	<p>Należy zauważyć, że w badaniach klinicznych obserwuje się utrzymywanie w długim okresie wyniku zdrowotnego w populacji odpowiadających na leczenie, na co zwrócono także uwagę w opracowaniu NICE dla sekukinumabu w ZZSK: "The differences in BASDAI from baseline were assumed to remain constant over the longer-term horizon, for as long as patients continued on their initial treatment" [<i>NICE Sekukinumab</i>]. W badaniu <i>SELECT-AXIS I</i> w populacji chorych przyjmujących UPA pomiędzy 14 a 64 tyg. terapii obserwowano utrzymywanie się lub poprawę poszczególnych parametrów klinicznych, w tym odsetka chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 (jedno z kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie w trakcie II monitorowania w programie lekowym po 6 ± 1 miesiącach terapii). W ramach niniejszej analizy założono, że u wszystkich chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 w trakcie II monitorowania stwierdzono również odpowiedź BASDAI 50 przy I monitorowaniu. Przyjęto także, iż skuteczność z II monitorowania utrzymuje się w długim okresie, w którym to chory może realnie zakończyć leczenie daną substancją w programie lekowym tylko z powodu działań niepożądanych.</p> <p>Analiza podstawowa: w związku z brakiem odpowiednich danych odsetek chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 po 24 tygodniach terapii odczytano z wykresu z publikacji <i>Deodhar 2020</i> i przyjęto do oszacowania prawdopodobieństwa adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w trakcie II monitorowania (w badaniu <i>SELECT-AXIS I</i> leczenie UPA kontynuowali wszyscy chorzy bez względu na to, czy uzyskali odpowiedź BASDAI 50 po 14 tyg. leczenia)</p> <p>Wariant alternatywny: do oszacowania wartości parametru wykorzystano dane o odsetku chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 po 14 tygodniach terapii z publikacji <i>van der Heijde 2019</i></p>	<i>SELECT-AXIS I (van der Heijde 2019, Deodhar 2020)</i>

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 działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii w programie lekowym w skali roku	6,3%	n/d	n/d	Wartość oszacowana dla chorych przyjmujących UPA w dowolnym momencie terapii; parametr uwzględniony w populacji chorych leczonych daną substancją po II monitorowaniu skuteczności terapii w programie lekowym	SELECT-AXIS I (Deodhar 2020)
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 ADA za 1 mg (PLN)	5,42	n/d	n/d	wg danych za styczeń 2021 r.	Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)
Koszt ETA za 1 mg (PLN)	4,98	n/d	n/d	wg danych za styczeń 2021 r.	Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)

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 INF za 1 mg (PLN)	3,07	n/d	n/d	wg danych za styczeń 2021 r.	Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)
Koszt GOL za 1 mg (PLN)	58,23	n/d	n/d	n/d	Przetargi publiczne
Koszt CER za 1 mg (PLN)	4,68	n/d	n/d	n/d	Przetargi publiczne
Koszt SEK za 1 mg (PLN)	10,37	n/d	n/d	n/d	Przetargi publiczne
Koszt kwalifikacji do leczenia w Programie lekowym ZZSK (PLN)	338,00	n/d	n/d	Zgodnie z wyceną świadczenia kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	Zarządzenie programy lekowe
Koszt monitorowania w Programie lekowym ZZSK - ryczałt roczny (PLN)	778,75	n/d	n/d	Zgodnie z wyceną świadczenia Diagnostyka w programie leczenia ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)	Zarządzenie programy lekowe
Koszt podania leku we wlewie dożylnym w ramach PL (PLN)	486,72	n/d	n/d	Zgodnie z wyceną świadczenia hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	Zarządzenie programy lekowe
Koszt podskórnego podania leku w ramach PL (PLN)	108,16	alter	486,72	Analiza podstawowa: zgodnie z wyceną świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu Wartość alter: zgodnie z wyceną świadczenia hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	Zarządzenie programy lekowe

W modelu przyjęto założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych. Dla kluczowych założeń przeprowadzono analizę scenariuszy. Scenariusze analizy podstawowej oraz scenariusze analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Korekta połowy cyklu	NIE	alter	<p>W analizie podstawowej uwzględniono brak korekty połowy cyklu, ponieważ w pierwszych cyklach modelu, w których generowany jest głównie koszt różniący terapii, chory może zmieniać linie leczenia po monitorowaniach, których częstotliwość jest spójna z długością cyklu w modelu (innymi słowy chory może kończyć bądź zmieniać terapię pomiędzy kolejnymi cyklami, a nie w środku cyklu; w związku z tym zastosowanie korekty połowy cyklu w analizie podstawowej nie jest uzasadnione, ponieważ prowadziłyby do otrzymywania zaniżonych oszacowań kosztowych). Zastosowanie korekty połowy cyklu testowano w analizie scenariuszy.</p>	Założenie

10. Wyniki analizy

10.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy minimalizacji kosztów jest koszt inkrementalny oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne przedstawiono w poniższych tabelach.

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego, która jest tożsama z wynikami z perspektywy wspólnej. Dodatkowo wyniki przedstawiono z uwzględnieniem lub nie instrumentów dzielenia ryzyka.

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności kosztów został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy i wymieniono je w rozdziale 9. (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów oraz zmiany długości horyzontu czasowego analizy⁶)

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

⁶ przyjęto, że parametry te mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

10.3. Analiza CUR

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych schematów. Na tej podstawie oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której 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.

Wyniki analizy dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższych tabelach w wariacie bez i z RSS.

Na podstawie powyższych wyników oszacowano cenę zbytu netto 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, tj. ADA. Ceny zgodne z art. 13. przedstawiono w poniższej tabeli, w wariantach bez i z RSS.

Tabela 14.
Ceny zgodne z art. 13. (PLN)

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

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

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 9.

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w celu określenia niepewności wyników analizy ekonomicznej należy przeprowadzić również wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości (AWW), w której uwzględnia się parametry, które mają potencjalnie największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej. Ze względu na wybór techniki analitycznej, tj. CMA, odstąpiono od przeprowadzania wielokierunkowej analizy wrażliwości.

13. 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 11.

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

13.1. Walidacja wewnętrzna

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

Tabela 27.
Wyniki walidacji wewnętrznej⁷

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

⁷ Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego w wersji z RSS dla porównania UPA vs SEK

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonuje się porównania modelu opisywanego w analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach niniejszej analizy dla populacji wskazanej we wniosku (rozdział 17.1) nie odnaleziono jednak żadnej analizy ekonomicznej w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji – leku Rinvoq™. W związku z powyższym przeprowadzenie walidacji konwergencji nie było możliwe.

13.3. 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 oceniających skuteczność analizowanej interwencji. Należy jednak podkreślić, że w analizie uwzględniono najlepsze dostępne dane, a ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy, w których testowano przyjęcie alternatywnych wartości parametrów określających skuteczność porównywanych interwencji, dowodzących stabilności uzyskanych wyników. W związku z powyższym można uznać, iż modelowanie przeprowadzone w ramach niniejszego raportu dobrze odzwierciedla długookresowe wyniki zdrowotne.

14. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych. 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.

Przyjęto również, że 1 rok trwa 52 tygodnie. W związku z różnymi jednostkami, w których określa się częstotliwość podawania leków (dni, tygodnie, miesiące) założono, że długość cyklu (3 miesiące) jest równa 13 tygodniom oraz 91 dniom.

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.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania upadacytyribu w leczeniu chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Wykorzystano technikę analityczną minimalizacji kosztów (CMA) polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

W celu wyznaczenia kosztów wykorzystano model Markowa. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Danych NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)* oraz danych przetargowych. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o odpowiednie Zarządzenia Prezesa NFZ.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 1,5-letnim horyzoncie czasowym.



Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Rinvoq™ będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych na ZZSK. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli stosować wyłącznie leczenie z wykorzystaniem inhibitorów TNF-alfa oraz IL-17 (sekukinumab), będą mogli również zastosować terapię upadacytyribem.

16. 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 17.1. Ostatecznie nie odnaleziono żadnej innej analizy ekonomicznej, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania upadacytynibu w populacji chorych na ZZSK. W związku z tym nie ma możliwości porównania wyników niniejszej analizy ekonomicznej do wyników jakiegokolwiek innej analizy, w której przedstawione byłyby analogiczne oszacowania kosztów.

W analizie przeprowadzono walidację modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w przypadku uwzględnienia alternatywnych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno kosztu inkrementalnego, jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

17. Załączniki

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

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

17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na czynne zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa
- ⊕ **interwencja:** upadacytynib;
- ⊕ **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;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.1.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 28.

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	(spondyloarthritis OR spondylarthritis OR spondylarthritides OR spondyloarthritides OR spondyloarthrosis OR spondylarthrosis OR spondyloarthropathy OR spondylitis OR spondilitis OR spine OR spinal OR vertebral)	596 849	44 390
#2	(ankylosing OR ankylosis OR ankylopoietica OR ankylating OR ankylopoietic OR ankylotic OR ankylosans OR rheumatoid)	168 333	19 264
#3	#1 AND #2	27 791	2 870
#4	("axial SpA" OR AxSpA OR "Bechterew Disease" OR "Bechterew's Disease" OR "Bechterews Disease" OR "Marie-Struempell Disease" OR "Marie Struempell Disease" OR "bekhterev disease" OR "morbus bechterew")	1 852	344
#5	#3 AND #4	1 320	258
#6	„cost-effectiveness” OR „cost-utility” OR CEA OR CUA OR „budget impact” OR BIA OR Markov OR „decision tree” OR economic* OR cost*	1 433 336	97 571
#7	#5 AND #6	67	23
#8	ABT-494 OR Rinvoq OR upadacitinib	161	308
#9	#7 AND #8	0	1

Data ostatniego wyszukiwania: 02.03.2021

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

Tabela 29.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Upadacitinib	7
2	Rinvoq	1

Data ostatniego wyszukiwania: 02.03.2021

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.

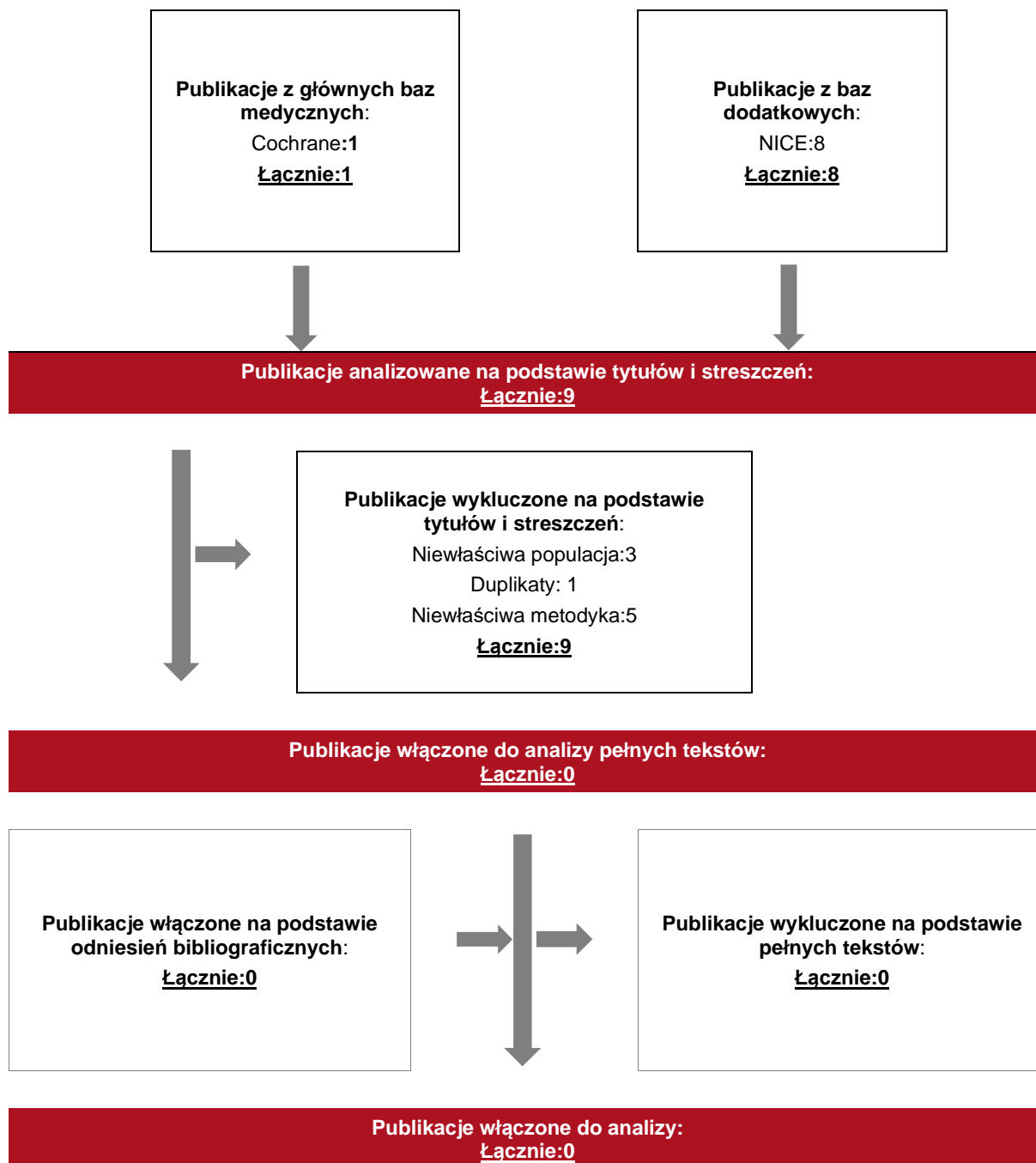
17.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.1.1.

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

Rysunek 1.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 9 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 1 publikację;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 8 publikacji.

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

17.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania upadacytynibu w porównaniu w leczeniu czynnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

17.2. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach odrębnej grupy limitowej

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

Założono, że podstawę limitu w nowoutworzonej grupie limitowej stanowić będzie opakowanie leku *Rinvog™ 15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu* (28 tabletek o przedłużonym uwalnianiu).

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

Tabela 30.

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 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11.
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 17.1
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	TAK, rozdział 17.1

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.1
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	n/d
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	n/d
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 10.1.
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	TAK, rozdział 10.1.
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	TAK, rozdział 10.3.
8.2.	oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych 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, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych	TAK, rozdział 10.3.
8.3.	kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 10.3.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	n/d, analiza CMA
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.
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 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> 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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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

18. Spis tabel

Tabela 1. Dawkowanie substancji stosowanych w programie lekowym	24
Tabela 2. Liczba wizyt związanych z podaniem leku oraz wielkość zużycia leków stosowanych w programie lekowym w przeliczeniu na cykl modelu	25
Tabela 3. Charakterystyka kosztowa leku Rinvoq™ (PLN)	26
Tabela 4. Koszty leków stosowanych w programie lekowym	27
Tabela 5. Koszt podania leków stosowanych w programie lekowym	28
Tabela 6. Koszty różniące – podsumowanie.....	29
Tabela 7. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	32
Tabela 8. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości.....	38
Tabela 9. Wyniki analizy CMA z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej	40
Tabela 10. Zestawienie kosztów i konsekwencji – UPA, ADA, ETA z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej	42
Tabela 11. Zestawienie kosztów i konsekwencji – INF, GOL, CER, SEK z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej	42
Tabela 12. Wyniki CUR – wersja z RSS z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej.....	44
Tabela 13. Wyniki CUR – wersja bez RSS z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej.....	44
Tabela 14. Ceny zgodne z art. 13. (PLN).....	45

Tabela 15. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs ADA – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna; w wariancie z RSS.....	47
Tabela 16. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs ETA – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna; w wariancie z RSS.....	48
Tabela 17. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs INF – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna; w wariancie z RSS.....	49
Tabela 18. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs GOL – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna; w wariancie z RSS.....	50
Tabela 19. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs CER – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna; w wariancie z RSS.....	51
Tabela 20. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs SEK – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna; w wariancie z RSS.....	52
Tabela 21. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs ADA – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna; w wariancie bez RSS.....	53
Tabela 22. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs ETA – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna; w wariancie bez RSS.....	54
Tabela 23. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs INF – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna; w wariancie bez RSS.....	55

Tabela 24. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs GOL – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna; w wariancie bez RSS	56
Tabela 25. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs CER – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna; w wariancie bez RSS	57
Tabela 26. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs SEK – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna; w wariancie bez RSS	58
Tabela 27. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	61
Tabela 28. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	67
Tabela 29. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	67
Tabela 30. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	71

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą69

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Program lekowy leczenia ZZSK	Program lekowy „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” regulowany załącznikiem B.36 do <i>Wykazu leków refundowanych</i>
Projekt programu lekowego leczenia ZZSK	Projekt programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”
Przetargi publiczne	Przetargi publiczne: https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,28309,29164fd7d8f7d8ebed7f5e0a58a9e8bb.html (data dostępu 15.04.2021 r.)
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
Statystyki NFZ	Statystyki NFZ dostępne na stronie https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms (data dostępu 15.04.2021 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
van der Heijde 2019	van der Heijde D, Song I, Pangan A, i in., <i>Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial</i> . Lancet. 2019 Dec 7;394(10214):2108-2117.
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 29/2021/DGL Prezesa NFZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe