

Produkt leczniczy **Cosentyx<sup>®</sup> (sekukinumab)**  
w leczeniu chorych na młodzieńcze  
idiopatyczne zapalenie stawów  
z towarzyszącym zapaleniem przyczepów  
ścięgnistych oraz młodzieńcze tłuszczycowe  
zapalenie stawów  
– analiza ekonomiczna

Instytut Arcana a Certara Company  
ul. Kuklińskiego 17  
30-720 Kraków  
Tel/Fax. +48 12 26 36 038  
www.inar.pl

Kraków, lipiec 2022

## SPIS TREŚCI

<b>LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY .....</b>	<b>4</b>
<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>5</b>
<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>6</b>
<b>1. ANALIZA EKONOMICZNA .....</b>	<b>8</b>
1.1. CEL ANALIZY.....	8
1.2. METODYKA.....	8
1.2.1. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	8
1.2.2. Zdefiniowanie strategii analitycznej .....	10
1.2.3. Perspektywa .....	10
1.2.4. Horyzont czasowy.....	10
1.2.5. Dyskontowanie .....	10
1.2.6. Technika analityczna.....	11
1.2.7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx® .....	11
1.3. MODEL DECYZYJNY .....	12
1.3.1. Opis modelu .....	12
1.3.2. Walidacja modelu .....	14
1.3.3. Parametry modelu .....	14
1.3.4. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu .....	14
1.3.5. Odsetek dzieci z masą ciała powyżej 50 kg.....	15
1.3.6. Odpowiedź na leczenie.....	15
1.3.6.1.Prawdopodobieństwo indukcji .....	16
1.3.6.2.Prawdopodobieństwo podtrzymania remisji.....	16
1.3.7. Częstość zaostrzeń MIZS.....	18
1.3.8. Ryzyko zgonu .....	19
1.3.9. Użyteczności .....	19
1.4. ANALIZA KOSZTÓW .....	21
1.4.1. Dawkowanie leków.....	22
1.4.2. Koszt sekukinumabu .....	22
1.4.3. Koszt leków modyfikujących przebieg choroby .....	23
1.4.4. Koszt kwalifikacji do programu lekowego .....	25
1.4.5. Koszty podania leków .....	25
1.4.6. Koszty diagnostyki i monitorowania programu lekowego .....	25
1.4.7. Koszt zaostrzeń MIZS .....	25
1.5. USTAWOWA WYSOKOŚĆ PROGU KOSZTU UZYSKANIA DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ .....	26
1.6. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW WEJŚCIOWYCH MODELU.....	26
1.7. ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI .....	30
1.8. WYNIKI ANALIZY UŻYTECZNOŚCI KOSZTÓW .....	30
1.8.1. Analiza podstawowa.....	30
1.8.2. Analiza wrażliwości .....	31
1.8.2.1. Deterministyczna analiza wrażliwości.....	31
1.8.2.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	46
1.9. OGRANICZENIA I DYSKUSJA.....	48
1.9.1. Ograniczenia analizy .....	48

1.9.2. Dyskusja i wnioski .....	49
<b>2. ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>51</b>
2.1. DODATKOWE OBLICZENIA .....	51
<b>2.1.1. PRZECIĘTNA MASA CIAŁA .....</b>	<b>51</b>
2.2. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH .....	52
2.2.1. Metodyka wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	52
2.2.2. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych .....	53
2.2.3. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych .....	53
2.3. STRATEGIA WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI .....	54
2.3.1. Metodyka wyszukiwania użyteczności .....	54
2.3.2. Strategia wyszukiwania użyteczności .....	55
2.3.3. Diagram wyszukiwania użyteczności .....	55
2.3.4. Opis wyników wyszukiwania użyteczności .....	56
<b>3. PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>58</b>
<b>4. SPIS TABEL .....</b>	<b>61</b>
<b>5. SPIS DIAGRAMÓW, RYSUNKÓW I WYKRESÓW .....</b>	<b>63</b>

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Novartis Polska Sp. z o.o.	ul. Marynarska 15 02-674 Warszawa
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 <a href="http://www.inar.pl">www.inar.pl</a>
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Lipiec 2022	

### AUTORZY - Instytut Arcana

[REDAKTOWANE]	Konceptji merytoryczna Skonstruowanie modelu Opracowanie dokumentu Przegląd analiz ekonomicznych Wyszukiwanie użyteczności
[REDAKTOWANE]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej Nadzór merytoryczny
[REDAKTOWANE]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej

### EKSPERCI KLINICZNI

Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono konsultacje w formie badania ankietowego. W badaniu ankietowym uczestniczyło 3 czołowych ekspertów klinicznych w dziedzinie reumatologii mających doświadczenie w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) w Polsce. Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u Zleceniodawcy (Novartis Polska Sp. z o.o.). Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

### KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *Novartis Polska Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>ACR</b>	American College of Rheumatology
<b>AOTMIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bDMARDs</b>	Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>biologic disease modifying drugs</i> )
<b>cDMARDs</b>	Konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>conventional disease modifying drugs</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CUA</b>	Analiza koszty-użyteczność (ang. <i>cost-utility analysis</i> )
<b>CUR</b>	Współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>cost-utility ratio</i> )
<b>DMARDs</b>	Leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>disease modifying drugs</i> )
<b>ERA</b>	Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ang. <i>enthesitis-related arthritis</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
<b>kg</b>	Kilogram
<b>m.c.</b>	Masa ciała
<b>mg</b>	Miligram
<b>MIZS</b>	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
<b>MŁZS</b>	Młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>OWSA</b>	Jednokierunkowa analiza wrażliwości (ang. <i>one-way sensitivity analysis</i> )
<b>PICOS</b>	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
<b>PSA</b>	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i> )
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life-years</i> )
<b>r.ż.</b>	Rok życia
<b>RCT</b>	Badanie z randomizacją, czyli z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i> )
<b>RSS</b>	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SEK</b>	Sekukinumab
<b>tyg.</b>	Tydzień
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii sekukinumabem (produkt leczniczy Cosentyx®) stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych oraz młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów, spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego B.33 „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”.

Obecnie terapia sekukinumabem jest finansowana przez płatnika publicznego w ramach czterech programów lekowych: B.35 „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”; B.36 „Leczenie aktywnej postaci zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”; B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)” oraz B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)” [1].

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novartis Polska Sp. z o.o.*

### Metodyka i założenia

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego [28] oraz analizą efektywności klinicznej [31]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty (ang. *outcomes*).

Populacja docelowa obejmuje pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych (ERA – ang. *enthesitis-related arthritis*) lub młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów (MŁZS), spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego B.33 „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”. Są to pacjenci po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym sekukinumabu dookreślonym kryteriami programu lekowego [12].

Technologią ocenianą jest sekukinumab stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (cDMARDs, ang. *conventional disease modifying drugs*).

Obecnie, zgodnie z programem lekowym B.33, nie ma refundowanych biologicznych technologii lekowych dedykowanych do leczenia chorych z ERA i MŁZS (wnioskowane wskazania: ERA i MŁZS nie są aktualnie uwzględnione w ramach kryteriów kwalifikacji do programu). Żaden lek nie jest też zarejestrowany w obu rozważanych podtypach MIZS w wieku od 6 lat. Ankietowani eksperci kliniczni podkreślili, że istnieje w związku z tym niezaspokojona potrzeba medyczna w tej grupie chorych.<sup>1</sup> Zgodnie z udzielonymi odpowiedziami ekspertów większość chorych w analizowanym wskazaniu kontynuuje leczenie konwencjonalne, pomimo braku dostatecznej odpowiedzi na tego rodzaju terapię. W związku z powyższym komparatorem dla technologii ocenianej jest leczenie konwencjonalne (cDMARDs), które stanowi obecnie jedyną refundowaną i standardową praktykowaną terapię w analizowanym wskazaniu.

W związku z wykazaniem w randomizowanych badaniach klinicznych z próbą kontrolną wyższości technologii wnioskowanej nad komparatorem analizę ekonomiczną przeprowadzono przy pomocy techniki kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA).

<sup>1</sup> Jedyną opcją jest ubieganie się o niestandardową kwalifikację do programu na podstawie wyjątku przewidzianego w pkt 11) kryteriów kwalifikacji do programu, tj. na podstawie zgody Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych przy spełnieniu dodatkowych warunków bądź np. dostęp przez udział w badaniach klinicznych. Wydaje się to potwierdzać zapotrzebowanie na terapię biologiczną dedykowaną ERA i MŁZS dostępną w ramach wykazu leków refundowanych.

Symulację przebiegu życia pacjenta przeprowadzono z użyciem modelu farmakoekonomicznego, wykonanego w programie *Microsoft Office Excel*. Opierając się na zapisach programu lekowego oraz wynikach badania klinicznego JUNIPERA [18] skonstruowano model Markowa, który uwzględni najważniejsze z punktu widzenia rozważanego problemu zdrowotnego stany, w jakich może znaleźć się pacjent z populacji docelowej.

Biorąc pod uwagę kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego dotyczące wieku pacjenta, analizę przeprowadzono w horyzoncie obejmujący okres od momentu rozpoczęcia leczenia w ramach programu lekowego do osiągnięcia przez pacjenta pełnoletności. Przyjęty horyzont czasowy jest wystarczający do uwzględnienia korzyści płynących z zastosowania leczenia sekukinumabem (założenie to jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [5]).

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leków, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty podania leków, koszty monitorowania, koszty zaostreżeń MIZS i koszty zdarzeń niepożądanych. Wycenę kosztów przeprowadzono w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej obejmującej płatnika publicznego i świadczeniobiorcę (pacjenta).

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

## Wyniki analizy

W wyniku przeprowadzonej analizy wykazano, że zastosowanie technologii wnioskowanej zamiast komparatora wiąże się z uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego równego 0,9 QALY. W perspektywie płatnika publicznego przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka koszt całkowity terapii z zastosowaniem SEK±cDMARDs wynosi ██████████, z zastosowaniem cDMARDs wynosi 14,5 tys. PLN. Zastosowanie technologii wnioskowanej zamiast komparatora wiąże się z wydatkami płatnika publicznego w wysokości ██████████. Inkrementalny współczynnik opłacalności wynosi ██████████. Cena sekukinumabu dla której współczynnik ICUR jest równy wartości progu opłacalności wynosi ██████████ za opakowanie 150 mg (2 amp-strz.).

Wartość współczynnika ICUR jest niższa od wysokości progu opłacalności w rozważanym horyzoncie czasowym.

## Wnioski końcowe

Wartość współczynnika ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności co świadczy o tym, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej zamiast komparatora jest ekonomicznie opłacalne.

Wprowadzenie refundacji produktu Cosentyx® w ramach proponowanego programu lekowego przyczyni się w sposób zdecydowany do poprawy dostępności do terapii dla najmłodszych pacjentów oraz wpłynie pozytywnie na poprawę efektywności leczenia pacjentów pediatrycznych z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, a także stanowi szansę podwyższenia jakości ich życia, co niewątpliwie w sposób pozytywny może rzutować na przebieg choroby przynosząc tym samym dodatkowe korzyści zdrowotne w analizowanej grupie pacjentów.

## 1. ANALIZA EKONOMICZNA

### 1.1. Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii sekukinumabem (produkt leczniczy Cosentyx®, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz.; 2 wstrz.), stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami modyfikującymi przebieg choroby w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych oraz młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów, spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne) szczegółowo przedstawionym w rozdziale opisującym metodykę analizy (rozdział 1.2.1).

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novartis Polska Sp. z o.o.*

### 1.2. Metodyka

#### 1.2.1. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego [28] oraz analizą efektywności klinicznej [31]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty (ang. *outcomes*).

#### **Populacja (P)**

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Cosentyx® [12] sekukinumab, w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany w leczeniu aktywnego zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych oraz aktywnego młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego.

Populację docelową stanowią dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat z powyższym wskazaniem spełniające kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego. W ramach kryteriów kwalifikacji do programu lekowego doprecyzowano w stosunku do Charakterystyki Produktu Leczniczego definicję niepowodzenia leczenia konwencjonalnego jako: nietolerancja lub niezadowalająca odpowiedź na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancja lub niezadowalająca odpowiedź na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania. Kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego są oparte na kryteriach włączenia do badania klinicznego JUNIPERA (badanie typu *head to head*) stanowiącego podstawę niniejszej analizy.

#### **Interwencja (I)**

Ocenianą interwencją stanowi produkt leczniczy Cosentyx® (sekukinumab), dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań (150 mg/ml), stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami modyfikującymi przebieg choroby



w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”.

Sekukinumab jest jednym z najnowszych biologicznych leków nowej generacji, którego mechanizm działania opiera się na blokowaniu interleukiny 17A [12]. Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [28].

### **Komparator (C)**

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [5] analiza ekonomiczna polega na porównaniu ocenianej technologii medycznej pod względem kosztów i wyników zdrowotnych z odpowiednimi komparatorami wyłonionymi w analizie problemu decyzyjnego. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który **w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną**.

Wytyczne podkreślają, że na wstępnym etapie wyboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce [5]. Również obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, Ustawa o refundacji leków) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [40, 45].

Aktualnie rozpatrywane wskazania: ERA i MŁZS nie są wymienione w ramach kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.33. W związku z tym obecnie nie ma refundowanych biologicznych technologii lekowych dedykowanych do leczenia chorych z ERA i MŁZS. Ankietowani eksperci kliniczni wskazali, że istnieje w związku z tym niezaspokojona potrzeba medyczna w tej grupie chorych.<sup>2</sup>

W związku z powyższym komparatorem dla technologii ocenianej jest leczenie konwencjonalne (cDMARDs), które stanowi obecnie jedyną refundowaną i standardowo praktykowaną terapię w analizowanym wskazaniu.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora i jego opis przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [28].

### **Efekty (O)**

Miarę efektów zdrowotnych w analizie stanowią lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*, QALYs), obliczone w oparciu o prawdopodobieństwo wystąpienia uwzględnionych w modelu decyzyjnym zdarzeń klinicznych oraz o miary użyteczności poszczególnych stanów zdrowotnych.

Podstawowy wynik analizy, tj. inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. *incremental cost-utility ratio*) wyraża koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania terapii z zastosowaniem sekukinumabu zamiast leczenia konwencjonalnego.

<sup>2</sup> Jedyną opcją jest ubieganie się o niestandardową kwalifikację do programu na podstawie wyjątku przewidzianego w pkt 11) kryteriów kwalifikacji do programu, tj. na podstawie zgody Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych przy spełnieniu dodatkowych warunków bądź np. dostęp przez udział w badaniach klinicznych. Wydaje się to potwierdzać zapotrzebowanie na terapię biologiczną dedykowaną ERA i MŁZS dostępną w ramach wykazu leków refundowanych.

### 1.2.2. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [5] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- dostosowanie istniejącej – w przypadku, gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

W celu oszacowania kosztów i efektów zdrowotnych związanych z zastosowaniem technologii wnioskowanej i komparatora opracowano *de novo* model farmakoekonomiczny, w którym uwzględniono wyniki opracowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego i analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [28, 31] oraz aktualne wytyczne AOTMiT [5].

### 1.2.3. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [40] analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ),
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

### 1.2.4. Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego obejmującego okres od momentu rozpoczęcia leczenia w ramach programu lekowego (średni wiek początkowy: 12 lat) do osiągnięcia przez pacjenta pełnoletności. Zakończenie horyzontu czasowego w momencie osiągnięcia pełnoletności jest typowym rozwiązaniem w analizach ekonomicznych dotyczących technologii medycznych stosowanych w MIZS. Zastosowano je na przykład w ocenianym przez AOTMiT wniosku dotyczącym adalimumabu [1] oraz w ocenianym przez NICE wniosku dotyczącym tocilizumabu [36].

Biorąc pod uwagę niepewność oszacowań w dłuższym okresie horyzont czasowy jest wystarczający do odzwierciedlenia wszystkich znaczących różnic w kosztach i efektach zdrowotnych sekukinumabu i komparatora (założenie to jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [1]). W analizie wrażliwości testowano horyzont czasowy wynikający z przyjęcia alternatywnych wartości wieku początkowego: w przypadku włączenia pacjentów w wieku 6 lat, będącym minimalnym wiekiem kwalifikacji do terapii sekukinumabem, uwzględniono 12-letni horyzont czasowy, natomiast w przypadku terapii pacjentów w wieku 13 lat uwzględniono horyzont 5-letni. Założenia dotyczące wieku początkowego opisano w rozdziale 1.3.4.

### 1.2.5. Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [5, 40]. W ramach analizy wrażliwości testowano dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem 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 objęciu refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższeniu urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z Wytycznymi HTA.

### 1.2.6. Technika analityczna

Według Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [40] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) lub gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności, analizy kosztów-efektywności (koszt uzyskania dodatkowego roku życia). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (wynik w postaci kosztu inkrementalnego).

W zidentyfikowanym w ramach analizy efektywności klinicznej [31] badaniu klinicznym JUNIPERA [18] wykazano wyższą skuteczność technologii wnioskowanej w stosunku do leczenia konwencjonalnego m.in. pod względem czasu do zaostżenia choroby. W związku z powyższym opłacalność stosowania wnioskowanego leku biologicznego została oceniona wykorzystując technikę kosztów-użyteczności (CUA). Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów (CUA) jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR (ang. *incremental cost-utility ratio*) obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{\text{technologia oceniana}} - Koszt_{\text{technologia opcjonalna}}}{QALY_{\text{technologia oceniana}} - QALY_{\text{technologia opcjonalna}}}$$

W analizie CUA wyznaczono cenę progową, rozumianą jako cena zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora jest równy wysokości progu opłacalności (patrz rozdział 1.5).

Dodatkowo, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT wykonano analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji kosztu inkrementalnego.

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości (deterministyczną, ang. *one-way sensitivity analysis*, OWSA) oraz probabilistyczną (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, efektami zdrowotnymi, użytecznościami oraz metodyką i założeniami oraz wpływ ich modyfikacji na wyniki i wnioski analizy.

### Oszacowania, o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach

W niniejszym przypadku nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [40], gdyż analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie typu *head-to-head* dowodzące wyższości sekukinumabu nad refundowanym komparatorem w populacji wnioskowanej (badanie JUNIPERA [18]).

### 1.2.7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx®

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx®. Prognozowany termin wprowadzenia refundacji ww. produktu w analizowanej populacji to lipiec 2023 roku.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab)

Element informacji o produkcie leczniczym	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa <sup>1</sup>	Cosentyx®
Nazwa międzynarodowa <sup>1</sup>	Sekukinumab
Postać i dawka produktu leczniczego <sup>1</sup> Zawartość opakowania jednostkowego <sup>1</sup>	roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz.; 2 wstrz.,
Wnioskowane wskazanie	Leczenie chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy <sup>1</sup>	Bezpłatnie <sup>2</sup>
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 1180.0, Sekukinumab

<sup>1</sup> Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cosentyx®; <sup>2</sup> Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [45] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie

### 1.3. Model decyzyjny

#### 1.3.1. Opis modelu

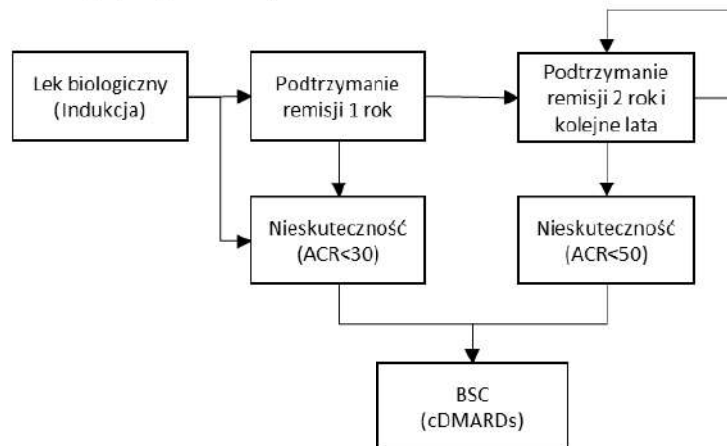
Na potrzeby analizy skonstruowano model farmakoekonomiczny z wykorzystaniem programu *Microsoft Office Excel*. Opierając się na zapisach obowiązującego oraz proponowanego programu lekowego B.33 dla części MIZS, wytycznych postępowania terapeutycznego w MIZS, opinii ekspertów klinicznych z dziedziny reumatologii oraz zidentyfikowanych analizach ekonomicznych dotyczących omawianego problemu zdrowotnego [1, 36] skonstruowano model decyzyjny Markowa z 3 miesięcznym cyklem, który uwzględni najistotniejsze z punktu widzenia rozważanego problemu stany, w jakich może znaleźć się pacjent z populacji docelowej.

W modelu odwzorowano przebieg leczenia chorego z populacji docelowej, który otrzymuje leczenie konwencjonalne lub leczenie biologiczne. W przypadku stosowania leczenia biologicznego jest ono prowadzone zgodnie z zasadami opisanymi w programie lekowym, uwzględniającymi częstość monitorowania i poszczególne kryteria wykluczenia z terapii, a mianowicie chory jest wykluczany z leczenia w przypadku:

- braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie ocenianej co 3 miesiące, definiowanej jako odpowiedź na poziomie poniżej ACR 30;
- niespełnienia kryteriów poprawy ACR 50 po pierwszych 12 miesiącach leczenia i następnie po każdych kolejnych 6 miesiącach leczenia.

Na rysunku poniżej przedstawiono strukturę modelu ze względu na miejsce chorego w procesie terapeutycznym:

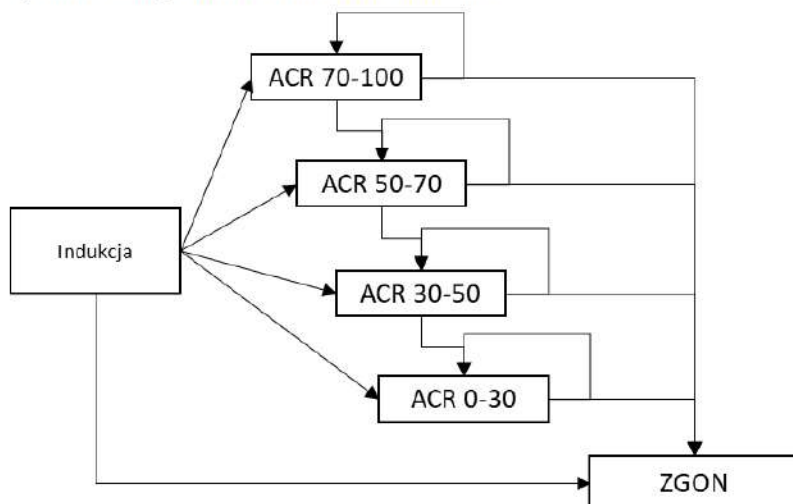
Rysunek 1. Ścieżka leczenia w populacji docelowej



W ramieniu SEK±cDMARDs chory rozpoczyna leczenie w stanie „Lek biologiczny (Indukcja)”. Leczenie biologiczne jest kontynuowane w stanach „Podtrzymanie remisji 1 rok” oraz „Podtrzymanie remisji 2 rok i kolejne lata”. Chory stosujący lek biologiczny może otrzymywać również metotreksat lub sulfasalazynę zgodnie z zasadami opisanymi w programie lekowym. Przy przejściach pomiędzy stanami w regularnych odstępach czasu sprawdzane są kryteria wykluczenia z programu zgodnie z zasadami opisanymi powyżej. W ramieniu cDMARDs chory rozpoczyna leczenie w stanie „BSC (cDMARDs)”.

W każdym z powyższych stanów wyodrębniono łącznie 5 podstanów, w tym: 4 podstany opisujące stopień odpowiedzi na leczenie o prawdopodobieństwach przejścia pomiędzy sobą uzależnionych od skuteczności klinicznej stosowanego leczenia oraz stan pochłaniający „ZGON”. Na rysunku poniżej przedstawiono strukturę stanów zdrowia chorego:

Rysunek 2. Stany zdrowia w ramach ścieżki leczenia



W modelu uwzględniono 3 miesięczną długość cyklu, która odpowiada długości okresu pomiędzy kolejnymi kontrolami odpowiedzi na leczenie w programie lekowym B.33. Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami zdrowia oszacowano na podstawie danych z badania JUNIPERA [18]. W określonych odstępach czasu, zgodnie z wynikającym z projektu programu lekowego harmonogramem kontroli, sprawdzany jest stan zdrowia pacjentów. W przypadku pacjentów znajdujących się w stanie ACR 0-30 stwierdza się niewystarczającą odpowiedź na leczenie. Jeżeli chorzy w tym stanie stosują leczenie biologiczne przerywają oni leczenie, a od początku kolejnego cyklu przechodzą do stanu „BSC (cDMARDs)”.

### 1.3.2. Walidacja modelu

#### Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzanie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 1.8.2. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości sprawdzano czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że wpływ zmiany testowanych parametrów na koszty i efekty jest logicznie uzasadniony, tzn.:

- przyjęcie minimalnych/maksymalnych parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia/zwiększenia kosztu całkowitego;
- przyjęcie minimalnych/maksymalnych parametrów dotyczących zużycia zasobów prowadziło do zmniejszenia/zwiększenia kosztów całkowitych;
- modyfikacja parametrów kosztowych nie wpływała na zmianę wyników zdrowotnych;
- wydłużenie horyzontu czasowego analizy wpływało na zwiększenie kosztów oraz efektów porównywanych terapii.

#### Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji wnioskowanej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano prac uwzględniających ocenę ekonomiczną stosowania sekukinumabu w analizowanym wskazaniu.

#### Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją [31].

### 1.3.3. Parametry modelu

#### 1.3.4. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

Charakterystyki początkowe chorych w modelu ekonomicznym obejmują: średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia, płeć, odsetek pacjentów z ERA i MŁZS, przeciętną masę ciała oraz przeciętną powierzchnię ciała. Szczyt ryzyka rozpoznania MIZS przypada na dwa okresy: pomiędzy 2 a 6 r.ż. oraz pomiędzy 10 a 12 r.ż. [1]. W badaniu JUNIPERA średni wiek chorych wynosił 13,6 w ramieniu technologii ocenianej i 12 w ramieniu komparatora. Średni wiek w analizie podstawowej przyjęto na podstawie danych z ramienia komparatora. W analizie wrażliwości testowano alternatywne wartości: z ramienia technologii wnioskowanej oraz minimalny wiek włączenia do programu lekowego. Rozkład płci przyjęto na podstawie badania JUNIPERA. Rozkład podtypów choroby oszacowano na podstawie publikacji Canovas 2020 [9], Jones 2020 [23], Listing 2018 [27], Milatz 2019 [29], Shoop 2021 [44], Žuber 2015 [49]. W analizie wrażliwości testowano rozkład z badania JUNIPERA. Przeciętną masę ciała oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego dotyczących wagi osób w wieku 0-14 lat. Szczegóły wyznaczenia przeciętnej masy ciała przedstawiono w załączniku (patrz rozdział 2.1.1). Powierzchnię ciała oszacowano na podstawie materiałów odnalezionych w Internecie.

W tabeli poniżej przedstawiono wartości parametrów uwzględnione w analizie podstawowej:

Tabela 2. Charakterystyka początkowa populacji

Parametr	Wartość	Źródła danych
Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia	12	JUNIPERA [18]
Odsetek kobiet	32%	JUNIPERA [18]
Odsetek ERA/ Odsetek MŁZS	68% / 32%	Canovas 2020 [9], Jones 2020 [23], Listing 2018 [27], Milatz 2019 [29], Shoop 2021 [44], Žuber 2015 [49]
Przeciętna masa ciała	55,4	GUS 2020 [20]
Przeciętna powierzchnia ciała	1,60	CCLG 2008 [16]

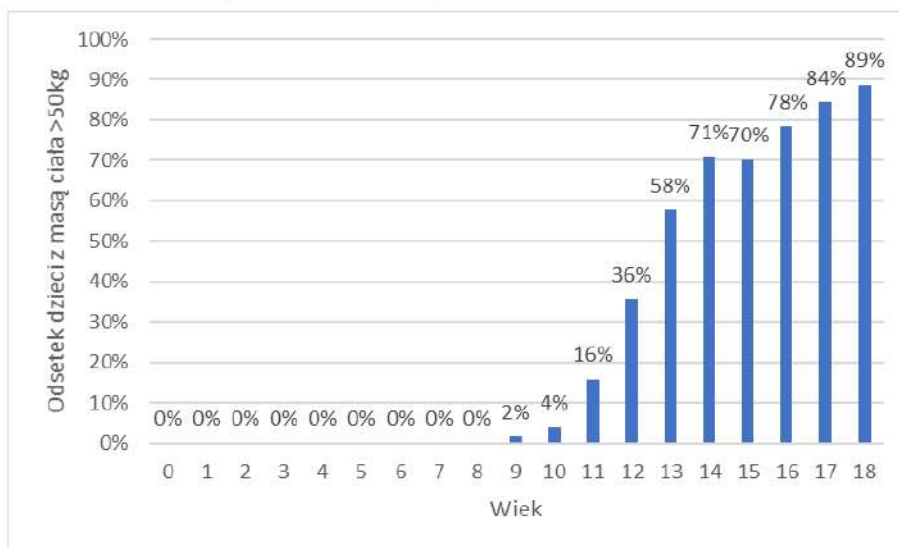
### 1.3.5. Odsetek dzieci z masą ciała powyżej 50 kg

Z uwagi na fakt, że dawkowanie leku Cosentyx® jest uzależnione od masy ciała [12] w celu poprawienia precyzji oszacowania kosztów stosowania technologii wnioskowanej w analizie wyznaczono zmienny w czasie, uzależniony od wieku odsetek dzieci z masą ciała powyżej 50 kg. Wykorzystując średnią i odchylenie masy ciała chłopców i dziewcząt w zależności od wieku (patrz rozdział 2.1.1) dla każdego roku życia  $t$  oszacowano prawdopodobieństwo, że dziecko waży ponad 50 kg ze wzoru:

$$1 - \Phi\left(\frac{50 - \mu_t}{\sigma_t}\right)$$

Obliczenia przeprowadzono niezależnie dla chłopców i dziewcząt a następnie uśredniono wyniki wykorzystując rozkład płci (patrz Tabela 2). Na rysunku poniżej przedstawiono wyniki obliczeń:

Rysunek 3. Odsetek dzieci z masą ciała powyżej 50 kg w zależności od wieku



### 1.3.6. Odpowiedź na leczenie

Z uwagi na charakterystykę przebiegu leczenia w analizowanym problemie zdrowotnym modelowanie odpowiedzi na leczenie przeprowadzono przy pomocy dwóch rodzajów prawdopodobieństw:

- prawdopodobieństwa indukcji,
- prawdopodobieństwa podtrzymania remisji.

Odpowiedź na leczenie w okresie indukcji, trwającym pierwsze 3 miesiące stosowania terapii, modelowano przy pomocy rozkładu prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami zdrowia. Rozkład ten nie zależy od stanu w jakim chory znajdował się przed rozpoczęciem leczenia.

Po zakończeniu indukcji, utrzymanie efektów zdrowotnych modelowano przy pomocy macierzy przejścia Markowa, w której prawdopodobieństwo zmiany stanu zdrowia jest uzależnione od stanu, w którym chory się znajduje.

W ramionach SEK±cDMARDs oraz cDMARDs prawdopodobieństwa, o których mowa powyżej oszacowano na podstawie danych z badania JUNIPERA.

### 1.3.6.1. Prawdopodobieństwo indukcji

Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie w okresie indukcji w ramieniu SEK±cDMARDs przyjęto na podstawie rozkładu pacjentów w badaniu JUNIPERA po pierwszych 12 tygodniach stosowania sekukinumabu. Odsetek pacjentów w stanie:

- ACR 0-30 oszacowano jako:  $1 - ACR30$ ;
- ACR 30-50 oszacowano jako:  $ACR30 - ACR50$ ;
- ACR 50-70 oszacowano jako:  $ACR50 - ACR70$ ;
- ACR 70-100 oszacowano jako:  $ACR70$ .

W ramieniu cDMARDs, z uwagi na fakt, że chorzy z populacji docelowej zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym i kryteriami włączenia do programu lekowego są po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej przyjęto, że wszyscy znajdują się w stanie ACR 0-30.

Tabela 3. Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie w okresie indukcji

Ramię w modelu	ACR 0-30	ACR 30-50	ACR 50-70	ACR 70-100
SEK±cDMARDs	9,6%	3,7%	16,8%	69,9%
cDMARDs	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%

### 1.3.6.2. Prawdopodobieństwo podtrzymania remisji

Modelowanie prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi na leczenie w okresie po pierwszych 3 miesiącach terapii przeprowadzono przy użyciu macierzy przejścia Markowa dopasowanej do danych z badania JUNIPERA z początku oraz końca drugiego okresu badania (obejmującego czas od 3 miesięcy do 104 tygodnia lub zaostrenia choroby). W tym celu konieczne było przyjęcie założeń a priori dotyczących wartości macierzy.

Po pierwsze założono, że w okresie podtrzymania remisji prawdopodobieństwo poprawy stanu zdrowia (np. przejście z ACR 30-50 do ACR 50-70) jest równe 0, co jest założeniem konserwatywnym, a po drugie przyjęto, że pogorszenie stanu zdrowia może nastąpić o maksymalnie dwa stany. W efekcie otrzymano następujący ogólny wzór macierzy przejścia z parametrami a, b, c, d, e:

Tabela 4. Wzór macierzy przejścia

Parametr	ACR 0-30	ACR 30-50	ACR 50-70	ACR 70
ACR 0-30	1	0	0	0
ACR 30-50	a	1 - a	0	0
ACR 50-70	b	c	1 - b - c	0
ACR 70	0	d	e	1 - d - e



Zakładając, że drugi okres badania JUNIPERA obejmował 7 cykli (czyli ok. 92 tygodni – od 12 tyg. do 104 tyg.) proces Markowa opisujący przejścia chorych pomiędzy stanami zdrowia w tym okresie dany jest równaniem:

$$r_1 M^7 = r_8$$

gdzie: M – macierz przejścia,  $r_1$  – rozkład początkowy stanów zdrowia,  $r_8$  – rozkład końcowy stanów zdrowia.

Należy przy tym zwrócić uwagę, że prawdopodobieństwo pozostania w stanie ACR 70 dla stanu ACR 70 (równe 1 - d - e) można także wyznaczyć za pomocą rozkładu wykładniczego, ponieważ znana jest początkowa i końcowa liczba chorych w tym stanie. W tym celu można posłużyć się wzorem:

$$\exp\left(\frac{\ln\left(\frac{L_4}{L_7}\right)}{7}\right)$$

Przykładowo, dla ramienia sekukinumabu prawdopodobieństwo pozostania w stanie ACR 70 wynosi:

$$\exp\left(\frac{\ln\left(\frac{67,6\%}{97,3\%}\right)}{7}\right) = 97,4\%$$

Należy zwrócić uwagę, że dzięki powyższemu możliwe jest oszacowanie parametru e na podstawie pozostałych parametrów jako:

$$e = 1 - d - 97,4\%$$

Analogiczne obliczenia zostały przeprowadzone dla ramienia komparatora.

W tabelach poniżej przedstawiono dane z badania JUNIPERA dotyczące rozkładu początkowego i rozkładu końcowego:

**Tabela 5. Rozkład początkowy stanów zdrowia**

Technologia	ACR 0-30	ACR 30-50	ACR 50-70	ACR 70
Sekukinumab	0,0%	2,7%	16,2%	81,1%
Placebo	0,0%	5,3%	21,0%	73,7%

**Tabela 6. Rozkład końcowy stanów zdrowia**

Technologia	ACR 0-30	ACR 30-50	ACR 50-70	ACR 70
Sekukinumab	10,8%	10,8%	10,8%	67,6%
Placebo	35,1%	2,7%	19,0%	43,2%

Wykorzystując dodatek Solver w programie Excel odnaleziono parametry macierzy przejścia M (a, b, c, d, e) tak aby zminimalizować kwadrat odchyłeń pomiędzy obserwowanym rozkładem końcowym a prognozowanym.

W tabelach poniżej przedstawiono oszacowania macierzy przejścia:

**Tabela 7. Macierz przejścia dla SEK±cDMARDs (ERA i MŁZS)**

Parametr	ACR 0-30	ACR 30-50	ACR 50-70	ACR 70
ACR 0-30	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
ACR 30-50	3,7%	96,3%	0,0%	0,0%
ACR 50-70	9,6%	9,5%	80,9%	0,0%
ACR 70	0,0%	0,2%	2,4%	97,4%

Tabela 8. Macierz przejścia dla cDMARDs (ERA i MŁZS)

Parametr	ACR 0-30	ACR 30-50	ACR 50-70	ACR 70
ACR 0-30	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
ACR 30-50	20,9%	79,1%	0,0%	0,0%
ACR 50-70	19,8%	1,4%	78,7%	0,0%
ACR 70	0,0%	0,2%	7,1%	92,7%

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano macierze przejścia oszacowane na podstawie danych dla subpopulacji pacjentów z ERA zidentyfikowanych w ramach analizy klinicznej. Należy zwrócić uwagę, że liczebność próby w badaniu obejmującej pacjentów z ERA liczyła poniżej 50 chorych (22 w ramieniu sekukinumabu i 22 w ramieniu placebo) w związku, z czym dane te należy uznać za obciążone większą niepewnością i bardziej podatne na ewentualny wpływ obserwacji odstających. Dopasowanie przeprowadzono analogiczną metodą opisaną powyżej. W tabelach poniżej przedstawiono oszacowania macierzy przejścia.

Tabela 9. Macierz przejścia dla SEK±cDMARDs (tylko ERA)

Parametr	ACR 0-30	ACR 30-50	ACR 50-70	ACR 70
ACR 0-30	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
ACR 30-50	5,5%	94,5%	0,0%	0,0%
ACR 50-70	5,8%	4,6%	89,6%	0,0%
ACR 70	0,0%	0,1%	1,7%	98,2%

Tabela 10. Macierz przejścia dla cDMARDs (tylko ERA)

Parametr	ACR 0-30	ACR 30-50	ACR 50-70	ACR 70
ACR 0-30	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
ACR 30-50	74,4%	25,6%	0,0%	0,0%
ACR 50-70	23,3%	0,0%	76,7%	0,0%
ACR 70	0,0%	0,0%	4,8%	95,1%

### 1.3.7. Częstość zaostrzeń MIZS

Przebieg MIZS charakteryzuje się występowaniem zaostrzeń trwających od kilku dni do kilku miesięcy [26]. Czas do wystąpienia zaostrzenia w trakcie stosowania SEK±cDMARDs lub cDMARDs został oceniony w badaniu JUNIPERA. Wykorzystując dane z badania JUNIPERA oszacowano przeciętną częstość zaostrzeń na cykl w zależności od stosowanej terapii. W badaniu JUNIPERA mediana czasu do zaostrzenia choroby w czasie stosowania cDMARDs wynosiła 435 dni. W ramieniu SEK±cDMARDs nie osiągnięto mediany, ale na podstawie dostępnych danych oszacowano współczynnik hazardu (HR, ang. *hazard ratio*) wynoszący 0,28. Zakładając, że ryzyko zaostrzeń w czasie pochodzi z rozkładu wykładniczego możemy wyznaczyć teoretyczną medianę wykorzystując fakt, że współczynnik hazardu dla rozkładu wykładniczego jest równy po prostu stosunkowi median, tzn.:

$$\frac{435}{\text{mediana dla SEK} \pm \text{cDMARDs}} = 0,28$$

Wykorzystując powyższą proporcję oszacowano oczekiwaną medianę czasu do zaostrzenia w ramieniu SEK±cDMARDs. Następnie wyrażono medianę za pomocą liczby cykli modelu dzieląc jej wartość przez liczbę dni w cyklu (patrz rozdział 1.3.1) i wyznaczono parametr  $\lambda$  dla obu rozkładów, a na jego podstawie ryzyko zaostrzenia na cykl. W tym celu wykorzystano wzory:

$$\lambda = -\frac{\ln(0,5)}{\text{mediana}}$$

$$\text{ryzyko zaostrzenia na cykl} = 1 - \exp(-\lambda)$$

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki obliczeń.

Tabela 11. Prawdopodobieństwo zaostrzenia

Technologia	Mediana czasu do zaostrzenia (dni)	Lambda	Ryzyko zaostrzenia na cykl
SEK±cDMARDs	435	0,1455	13,54%
cDMARDs	1554	0,0407	3,99%

### 1.3.8. Ryzyko zgonu

Ryzyko zgonu chorych z MIZS przyjęto na podstawie ryzyka zgonu w populacji generalnej Polski dla mężczyzn i kobiet, które zaczerpnięto z Bazy Demografia Głównego Urzędu Statystycznego [21]. Ryzyko zgonu mężczyzn i kobiet uśredniono wykorzystując rozkład płci (patrz Tabela 2). W tabeli poniżej przedstawiono dane wykorzystane w analizie:

Tabela 12. Ryzyko zgonu w populacji generalnej

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Średnia
0	0,00389	0,00315	0,00365
1	0,00028	0,00019	0,00025
2	0,00019	0,00014	0,00017
3	0,00015	0,00011	0,00014
4	0,00012	0,00009	0,00011
5	0,00010	0,00008	0,00009
6	0,00009	0,00007	0,00008
7	0,00009	0,00007	0,00008
8	0,00009	0,00007	0,00008
9	0,00009	0,00007	0,00008
10	0,00009	0,00008	0,00009
11	0,00010	0,00009	0,00010
12	0,00011	0,00010	0,00011
13	0,00014	0,00012	0,00013
14	0,00017	0,00013	0,00016
15	0,00023	0,00015	0,00020
16	0,00030	0,00017	0,00026
17	0,00040	0,00019	0,00033
18	0,00050	0,00021	0,00041

W związku z uwzględnieniem 3 miesięcznego cyklu w modelu roczne ryzyko zgonu przeliczono na kwartalne przy wykorzystaniu rozkładu wykładniczego:

$$1 - \exp\left(\frac{\ln(1 - r)}{4}\right)$$

### 1.3.9. Użyteczności

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności w niniejszej analizie są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years, QALYs*). Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, natomiast 0 - zgon.

Użyteczności wykorzystywane w analizie zaczerpnięto z ocenianej przez NICE analizy dotyczącej stosowania tocilizumabu w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [36], w której podano oszacowania użyteczności w zależności od stopnia odpowiedzi na leczenie ACR 30/50/70/90. W tabeli poniżej przedstawiono użyteczności:

Tabela 13. Użyteczność w zależności od ACR

ACR	Użyteczność	Na cykl
Brak odpowiedzi	0,4152	0,10
ACR 30	0,5674	0,14
ACR 50	0,6049	0,15
ACR 70	0,6736	0,17
ACR 90	0,7150	0,18

Powyższe użyteczności przypisano do stanów zdrowia w modelu zgodnie z definicją, np. do ACR 0-30 przypisano wartość odpowiadającą brakowi odpowiedzi, do ACR 30-50 przypisano wartość odpowiadającą osiągnięciu ACR 30 itd. W związku z tym, że jakość życia wzrasta również po przekroczeniu poziomu odpowiedzi ACR 90 w stanie ACR 70-100 uwzględniono średnią ważoną z użyteczności dla ACR 70 i ACR 90. Jako wagi wykorzystano odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w badaniu JUNIPERA [18]. Ze względu na fakt, że odsetki te różniły się w ramieniu interwencji i komparatora przyjęto różne użyteczności dla stanu ACR 70-100, w zależności od stosowanej technologii medycznej. W tabeli poniżej przedstawiono odsetek pacjentów w zależności od odpowiedzi na leczenie wyznaczony na podstawie danych z badania JUNIPERA (poster *Ruperto 2021* [40]).

Tabela 14. Rozkład odpowiedzi na leczenie (ACR 70/90) w zależności od stosowanej technologii

ACR	SEK+DMARDs	PLC+DMARDs
ACR 70-90	81%	94%
ACR 90-100	19%	6%

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie użyteczności wykorzystanych w analizie:

Tabela 15. Użyteczności wykorzystane w analizie podstawowej

Technologia	ACR 0-30	ACR 30-50	ACR 50-70	ACR 70
DMARD	0,1038	0,1419	0,1512	0,1690
SEK+DMARD	0,1038	0,1419	0,1512	0,1704

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne oszacowania użyteczności, które zaczerpnięto z ocenianej przez AOTMiT analizy ekonomicznej dotyczącej stosowania adalimumabu w leczeniu MIZS z 2018 r. [1]. Należy zwrócić uwagę, że wartości te również pochodzą z cytowanej wcześniej analizy dla tocilizumabu, ale reprezentują wartości preferowane przez NICE oraz wartości oszacowane na podstawie abstraktu konferencyjnego z 2002 r. (*Boggs 2002* [6]<sup>3</sup>). W tabeli poniżej przedstawiono alternatywne wartości wykorzystane w analizie.

Tabela 16. Alternatywne wartości użyteczności

ACR	Wartości preferowane przez NICE	Wartości na podstawie abstraktu <i>Boggs 2002</i>
Brak odpowiedzi	0,3130	0,2879
ACR 30	0,4736	0,4207
ACR 50	0,5156	0,4585
ACR 70	0,5961	0,5355
ACR 90	0,6480	0,5889

<sup>3</sup> Pełny tekst niedostępny, prezentowane dane pochodzą z analizy złożonej do AOTMiT.

## 1.4. Analiza kosztów

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ) oraz perspektywy wspólnej obejmującej perspektywę płatnika publicznego i perspektywę świadczeniobiorcy. W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków, w tym:
  - koszt technologii wnioskowanej, sekukinumabu,
  - koszt konwencjonalnych leków modyfikujących przebieg choroby,
- koszty kwalifikacji do programu lekowego,
- koszty podania leku w ramach programu lekowego,
- koszty diagnostyki i monitorowania skuteczności leczenia,
- koszt zastrzeżeń MIZS,
- koszty zdarzeń niepożądanych.

Z uwagi na przyjętą perspektywę analizy nie przedstawiono kosztów pośrednich. Nie zidentyfikowano żadnych składników kosztów, które różniąc się dla porównywanych interwencji wymagałyby pomiaru metodą mikrokosztów.

Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. Dla kluczowych kosztów mających największy udział w koszcie całkowitym i inkrementalnym wykorzystano najlepsze dostępne źródła danych. Koszty oszacowano metodą kosztów ogólnych. Szczegółowych kalkulacji dokonano w arkuszu programu Excel, natomiast w tabelach przedstawiono wartości przy zaokrągleniu do dwóch miejsc po przecinku. W obliczeniach zastosowano wycenę świadczeń, która obowiązuje od 1 października 2017 r.

Tabela 17. Wycena punktowa NFZ

Parametr	Wycena punktowa (pkt.)	Źródła danych
Wycena świadczeń	1 pkt. = 1 PLN	[46]

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kosztów świadczeń gwarantowanych uwzględnionych w analizie:

Tabela 18. Wycena świadczeń gwarantowanych uwzględnionych w analizie

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt [PLN]
5.08.07.0000023	Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16
5.08.08.0000042	Diagnostyka w programie leczenia aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów	778,75
5.309.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00
5.11.01.0000073	Indywidualna praca z pacjentem (np. ćwiczenia bierne, czynnobierne, ćwiczenia według metod neurofizjologicznych, metody reedukacji nerwowo-mięśniowej, ćwiczenia specjalne, mobilizacje i manipulacje) - nie mniej niż 30 min.	34,00
5.11.01.0000025	Jonofereza	3,00
5.11.01.0000074	Krioterapia - miejscowa (pary azotu)	4,00
5.11.01.0000042	Laseroterapia - skaner	2,00
P12	Inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe i metaboliczne	1 738,00
P29	Bóle głowy - diagnostyka i leczenie	2 839,00
P08	Drgawki gorączkowe	985,00

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt [PLN]
P03	Choroby górnego odcinka dróg oddechowych	1 506,00
P20	Choroby skóry, układu mięśniowo-kostnego lub tkanki łącznej	2 375,00

#### 1.4.1. Dawkowanie leków

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie zasad dotyczących dawkowania leków uwzględnionych w analizie.

Tabela 19. Dawkowanie leków

Technologia medyczna	Dawkowanie	Źródła danych
Sekukinumab	75 mg dla pacjentów z masą ciała do 50 kg, 150 mg dla osób z wagą ≥50 kg, tydzień 0., 1., 2., 3., 4., następnie miesięczne dawki podtrzymujące	ChPL Cosentyx® [12]
Metotreksat	10-15 mg/m <sup>2</sup> pc. x tydzień	ChPL Ebetrexat® [13]
Sulfasalazyna	20-30 mg/kg m.c. / dobę*	ChPL Sulfasalazin EN Krka [15]
Cyklosporyna	3-5 mg/kg mc / dobę	Chpl Equoral [14], Pał 2019 [39]

\*uwzględniono dawkę podtrzymującą

#### 1.4.2. Koszt sekukinumabu

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych sekukinumab (Cosentyx® 150 mg/ml; 2 amp-strz., 2 wstrz.) jest obecnie refundowany w programach lekowych B.35, B.36, B.47 i B.82. Cenę zbytu netto leku Cosentyx® do analizy otrzymano od Wnioskodawcy i nie odbiega ona od obecnie obowiązującej. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych przyjęto, że lek Cosentyx® będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowejw której podstawę limitu będzie wyznaczać Cosentyx®, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml. W obliczeniach uwzględniono także założenia proponowanego mechanizmu podziału ryzyka (RSS, ang. *risk-sharing scheme*), zgodnie z którymi Wnioskodawca gwarantuje dostarczenie leku do świadczeniodawcy po obniżonej cenie. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę cenową leku Cosentyx®. Wnioskowane warunki objęcia refundacją przedstawiono w rozdziale 1.2.7 (patrz Tabela 1).

Tabela 20. Koszty sekukinumabu

Nazwa, dawka, postać	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]
Bez uwzględnienia RSS					
Cosentyx®, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	██████████	██████	██████	██████	██████
Z uwzględnieniem RSS					
Cosentyx®, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	██████████	██████	██████	██████	██████

Na podstawie cen przedstawionych w tabeli powyżej oraz dawkowania (patrz Tabela 19) wyznaczono koszt jednostkowy dawki standardowej oraz dawki pomniejszonej. Przyjęto, że koszt dawki 75 mg w perspektywie płatnika publicznego jest równy połowie kosztu jednej dawki 150 mg. Z uwagi na fakt, że lek jest dostępny w ampułkostrzykawkach i zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Cosentyx® niewykorzystaną część leku należy wyrzucić przyjęto, że koszt niewykorzystanego leku ponoszony będzie przez świadczeniodawców. W związku z powyższym w ramach analizy podstawowej przedstawiono dodatkowy wynik w postaci przeciętnego kosztu świadczeniodawcy ponoszonego w związku z zakupem sekukinumabu dla jednego pacjenta w horyzoncie odpowiadającym horyzoncie analizy ekonomicznej. Należy przy tym zwrócić uwagę, że w przypadku objęcia refundacją opakowań leku Cosentyx® o zawartości 75 mg/0,5 ml możliwe będzie dostarczenie pacjentowi

dokładnie takiej ilości leku jaką potrzebuje. Wnioskodawca zadeklarował plany złożenia wniosku o objęcie refundacją również opakowania leku Cosentyx® o zawartości 75 mg/0,5 ml.

**Tabela 21. Koszt jednostkowy sekukinumabu**

Masa ciała w chwili podania leku	Zalecana dawka	Bez uwzględnienia RSS [PLN]	Z uwzględnieniem RSS [PLN]
<50 kg	75 mg	■	■
≥50 kg	150 mg	■	■

Odsetek pacjentów stosujących dawkę 150 mg oraz 75 mg wyznaczono w zależności od wieku chorego. Szczegóły założeń przedstawiono w rozdziale 1.3.5.

**Tabela 22. Koszt ponoszony przez świadczeniodawcę w związku z zakupem niewykorzystanego sekukinumabu**

Masa ciała w chwili podania leku	Zalecana dawka	Bez uwzględnienia RSS [PLN]	Z uwzględnieniem RSS [PLN]
<50 kg	75 mg	■	■
≥50 kg	150 mg	■	■

Należy przy tym zwrócić uwagę, że zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym leku Cosentyx®, sekukinumab może być stosowany w monoterapii i nie musi być stosowany wspólnie z cDMARDs, co wyróżnia go spośród innych leków biologicznych dotychczas stosowanych w leczeniu MIZS, dla których w programie lekowym występuje obowiązek stosowania w skojarzeniu. Odsetek pacjentów stosujących sekukinumab w monoterapii przyjęto na podstawie danych z badania JUNIPERA [59]. Przyjęto, że 32% pacjentów stosować będzie sekukinumab w monoterapii, a pozostali będą stosowali go w skojarzeniu z konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.

### 1.4.3. Koszt leków modyfikujących przebieg choroby

Zgodnie z analizą problemu decyzyjnego [28] komparatorem jest konwencjonalne leczenie modyfikujące przebieg choroby, w skład którego wchodzi: metotreksat, sulfasalazyna i cyklosporyna. Należy zwrócić uwagę, że ankietowani eksperci wskazali, że cyklosporyna stosowana jest ■ chorych z MIZS, którzy byli wcześniej nieskutecznie leczeni biologicznie. W związku z powyższym w analizie podstawowej koszt cDMARDs wyceniono uwzględniając tylko dwa najczęściej stosowane leki modyfikujące przebieg choroby: metotreksat i sulfasalazynę. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano wariant z uwzględnieniem cyklosporyny. Zdaniem ekspertów ■. Na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych zidentyfikowano 48 prezentacji metotreksatu w ampułkostrzykawkach oraz 10 prezentacji sulfasalazyny i 13 prezentacji cyklosporyny. Należy zwrócić uwagę, że na wykazie leków refundowanych znajduje się także metotreksat w tabletkach, ale jest on nier refundowany w analizowanym wskazaniu, w związku z czym, w obecności innej refundowanej postaci, nie uwzględniono go w analizie. Koszt poszczególnych substancji wyznaczono na podstawie kwoty refundacji przypadającej na poszczególne opakowania oraz liczby zrefundowanych opakowań w 2021 r. Dodatkowo, na podstawie Obwieszczenia MZ wyznaczono łączną wartość dopłat świadczeniobiorców do leków. W tabeli poniżej przedstawiono obliczenia prowadzące do wyznaczenia przeciętnego kosztu uwzględnionych substancji w przeliczeniu na miligram.

**Tabela 23. Koszt jednostkowy konwencjonalnych leków modyfikujących przebieg choroby**

Substancja	Wartość refundacji [PLN]	Wartość dopłat świadczeniobiorców [PLN]	Liczba zrefundowanych miligramów	Koszt płatnika publicznego na miligram [PLN]	Dopłata świadczeniobiorcy na milligram [PLN]
Metotreksat	103 370 526	1 730 272	38 539 501	2,68	0,04
Sulfasalazyna	20 694 191	1 445 425	20 761 975 000	0,0010	0,0001

Substancja	Wartość refundacji [PLN]	Wartość dopłat świadczeniobiorców [PLN]	Liczba zrefundowanych miligramów	Koszt płatnika publicznego na miligram [PLN]	Dopłata świadczeniobiorcy na milligram [PLN]
Cyklosporyna	26 975 675,15	744 990,75	509 703 800,00	0,0529	0,0015

Uwzględniając powyższe koszty, dawkowanie (patrz Tabela 19) oraz charakterystyki pacjentów takie jak masa ciała i powierzchnia ciała (patrz Tabela 2) wyznaczono koszty ponoszone w cyklu w związku ze stosowaniem metotreksatu i sulfasalazyny (oraz cyklosporyny). Wyniki obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Koszt metotreksatu i sulfasalazyny w przeliczeniu na cykl

Substancja	Zużycie w cyklu (mg)	Koszt w perspektywie płatnika publicznego [PLN]	Koszt w perspektywie wspólnej [PLN]
Metotreksat	260,89	699,77	711,48
Sulfasalazyna	126 439,99	126,03	134,83
Cyklosporyna	20 230,40	1 070,68	1 100,25

W tabeli poniżej przedstawiono udziały w rynku dla poszczególnych leków wyznaczone jako średnia z odpowiedzi ekspertów dotyczących technologii stosowanych w populacji docelowej, przed i po niepowodzeniu leczenia biologicznego (odsetki mogą nie sumować się do 100%, gdyż zawierają średnią z wartości wskazanych w ramach odpowiedzi udzielonych na dwa pytania).

Tabela 25. Przeciętny odsetek pacjentów stosujących poszczególne substancje

Substancja	Chorzy z ERA	Chorzy z MŁZS
Metotreksat	■	■
Sulfasalazyna	■	■
Cyklosporyna	■	■

Na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicystów wyznaczono odsetek pacjentów stosujących metotreksat i sulfasalazynę w zależności od postaci MIZS – normalizując odsetki tak by sumowały się do jedynki. Uwzględniając rozkład podtypów choroby (patrz Tabela 2) obliczono przeciętne udziały obu substancji. W tabeli poniżej przedstawiono udziały metotreksatu i sulfasalazyny w leczeniu chorych w populacji docelowej w wariancie podstawowym.

Tabela 26. Udziały metotreksatu i sulfasalazyny w leczeniu ERA i MŁZS

Substancja	Chorzy z ERA	Chorzy z MŁZS	Ogółem
Metotreksat	■	■	■
Sulfasalazyna	■	■	■

Wykorzystując powyższe udziały obliczono średni koszt cDMARDs w populacji docelowej. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki obliczeń:

Tabela 27. Przeciętny koszt cDMARDs w przeliczeniu na cykl

Perspektywa	Chorzy z ERA	Chorzy z MŁZS	Ogółem
Płatnika publicznego	■	■	■
Wspólna	■	■	■

W ramach analizy wrażliwości testowano 3 scenariusze:

- scenariusz z uwzględnieniem cyklosporyny w ramach cDMARDs,
- scenariusz, w którym stosowany jest tylko metotreksat,
- scenariusz, w którym stosowana jest tylko sulfasalazyna.



Koszty cDMARDs w tych scenariuszach wyznaczono analogicznie do metody opisanej w analizie podstawowej.

#### 1.4.4. Koszt kwalifikacji do programu lekowego

Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia sekukinumabem przyjęto na poziomie aktualnego świadczenia „Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności” (kod świadczenia: 5.08.07.0000023) z Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe [46]. Koszt jednostkowy świadczenia przedstawiono w rozdziale 1.4 (patrz Tabela 18).

#### 1.4.5. Koszty podania leków

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Cosentyx® po odpowiednim przeszkoleniu w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych pacjenci mogą samodzielnie podawać produkt leczniczy Cosentyx® lub lek może im być podawany przez opiekuna, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Dokładną instrukcję podawania leku zamieszczono w ulotce dołączonej do opakowania [12]. W związku z powyższym przyjęto, że koszt podania sekukinumabu będzie obejmować wydanie leku choremu raz na 3 miesiące i będzie finansowany w ramach świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” wycenionego zgodnie z Katalogiem świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe [20]. Koszt jednostkowy świadczenia przedstawiono w rozdziale 1.4 (patrz Tabela 18).

W przypadku konwencjonalnych leków modyfikujących przebieg choroby, takich jak : metotreksat i sulfasalazyna przyjęto, że koszt podania jest zerowy. Wynika to z drogi podania leków: sulfasalazyna jest dostępna w tabletkach, metotreksat jest dostępny w ampułko-strzykawkach, w związku z czym oba leki mogą być przyjmowane przez chorych samodzielnie lub podawane choremu przez ich opiekunów. Należy zwrócić uwagę, że założenia dotyczące kosztu podania leków są spójne z założeniami przyjętymi w ocenianej przez AOTMiT analizie dotyczącej stosowania adalimumabu w leczeniu MIZS [1].

#### 1.4.6. Koszty diagnostyki i monitorowania programu lekowego

Koszt diagnostyki i monitorowania programu lekowego przyjęto na poziomie aktualnego świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów” (5.08.08.0000042) z Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych [46]. Koszt jednostkowy świadczenia przedstawiono w rozdziale 1.4 (patrz Tabela 18). Koszt w przeliczeniu na cykl wyznaczono proporcjonalnie do długości cyklu modelowania względem roku.

Koszt monitorowania leczenia konwencjonalnego wyceniono przyjmując założenia dotyczące częstości monitorowania oraz realizowanych świadczeń analogiczne jak w ocenianym przez AOTMiT wniosku dla adalimumabu, ale uwzględniono aktualną wycenę świadczeń zgodną z Zarządzeniem Prezesa NFZ dotyczącym opieki ambulatoryjnej. Przyjęto, że monitorowanie chorego stosującego leczenie konwencjonalne odbywa się w ramach „Świadczenia specjalistyczne 2-go typu” W12 realizowanego raz na 3 miesiące. Koszt jednostkowy świadczenia przedstawiono w rozdziale 1.4 (patrz Tabela 18).

#### 1.4.7. Koszt zaostżeń MIZS

Leczenie zaostżeń MIZS wymaga konsultacji lekarskiej, polega na podawaniu leków przeciwbólowych (np. ibuprofen, naproksen) i może wiązać się z koniecznością fizjoterapii. Zalecane są też zimne okłady, aktywność i ćwiczenia [26]. Fizjoterapię rozpoczyna się od zabiegów fizykalnych zmniejszających ból: krioterapii, laseroterapii i jonoferezy. Po skończeniu tych zabiegów rozpoczyna się kinezyterapię, czyli ćwiczenia [24, 25].

Koszt zaostrzenia wyceniono uwzględniając, że chory odbywa jedną wizytę specjalistyczną oraz jeden cykl fizjoterapii. Przyjęto, że jeden cykl fizjoterapii prowadzonej na podstawie zlecenia wydanego przez lekarza trwa 10 dni zabiegowych [34]. Koszty jednostkowe zabiegów jonoferezy, krioterapii, laseroterapii oraz indywidualnej pracy z pacjentem przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ dotyczącego rehabilitacji leczniczej [47]. W analizie nie uwzględniono kosztu leków przeciwbólowych ze względu na niski koszt tych substancji. Koszty jednostkowe powyższych świadczeń przedstawiono w rozdziale 1.4 (patrz Tabela 18). W tabeli poniżej wyznaczono całkowity koszt leczenia zaostrzenia MIZS.

Tabela 28. Koszt zaostrzenia MIZS

Kategoria	Wartość
Długość rehabilitacji [dni]	10
Koszt dzienny zabiegów [PLN]	43
Koszt całkowity rehabilitacji [PLN]	430
Koszt porady lekarskiej [PLN]	44
Całkowity koszt zaostrzenia [PLN]	474

### 1.5. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 463, z późn. zm [45]) wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2021 r., poz. 151).

Mając na uwadze powyższe przepisy oraz najnowsze obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018, zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017-2019 w Polsce określona została na kwotę 55 586 PLN [37], wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 166 758 PLN (3 x 55 586 PLN), do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie.

### 1.6. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

W poniższej tabeli zestawiono parametry wejściowe modelu (w przypadku dużej ilości danych wskazano odwołanie do konkretnego miejsca w dokumencie) oraz wartości przyjęte w jednokierunkowej analizie wrażliwości (OWSA, ang. *one-way sensitivity analysis*).

Tabela 29. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Wynik	Wartość uwzględniona w analizie podstawowej	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Źródło
Horyzont czasowy (liczba lat)	6,00	n.d.	n.d.	n.d.	Horyzont czasowy wyznacza się automatycznie jako różnica pomiędzy wiekiem 18 lat a wiekiem początkowym
Długość cyklu (dni)	91,31	91,31	n.d.	n.d.	Założenie
Próg opłacalności	166 758	166 758	n.d.	n.d.	Obwieszczenie Prezesa GUS [37]
Stopy dyskonta efektów zdrowotnych; kosztów	3,5%; 5%	3,5%; 5%	0%; 0%	n.d.	Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań, Wytyczne AOTMIT [40]
VAT	8%	8%	n.d.	n.d.	Ustawa o refundacji [45]
Marża hurtowa	5%	5%	n.d.	n.d.	Ustawa o refundacji [45]
Cena zbytu netto Cosentyx® (150 mg x 2 amp-strz.)	█	█	n.d.	n.d.	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [38]
Cena zbytu netto Cosentyx® (150 mg x 2 amp-strz.) z RSS	█	█	n.d.	n.d.	Dane od Zamawiającego
<b>Charakterystyki początkowe</b>					
Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia	12,00	12,00	13,50	6,00	JUNIPERA [18], Program lekowy [18]
Odsetek kobiet	32%	32%	0%	100%	JUNIPERA [18], wartości skrajne
Odsetek ERA	68%	68%	59%	100%	Canovas 2020 [2], Jones 2020 [8], Listing 2018 [9], Milatz 2019 [10], Shoop 2021 [12], Żuber 2015 [13], JUNIPERA
Odsetek MZS	32%	32%	41%	0%	Canovas 2020 [2], Jones 2020 [8], Listing 2018 [9], Milatz 2019 [10], Shoop 2021 [12], Żuber 2015 [13], JUNIPERA
Przediętna masa ciała (kg)	55,39	47,43	55,39	62,11	GUS 2020 [20]
Przediętna powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	1,60	1,40	1,60	1,70	CCLG 2008 [16]
<b>Skuteczność</b>					
Skuteczność modelowana w oparciu o dane dla populacji	ERA i MZS	ERA i MZS	MZS	n.d.	Nie dotyczy (patrz rozdział 1.3.6)
	<b>Dawkowanie</b>				
Odsetek pacjentów stosujących dawkę SEK 150 mg	Obliczenia na podstawie GUS	Obliczenia na podstawie GUS	100%	0%	GUS 2020 [20], wartości skrajne
Liczba dawek SEK w I cyklu	7,00	7	n.d.	n.d.	ChPL Cosentyx® [12]
Liczba dawek SEK w II i kolejnych cyklach	3,00	3	n.d.	n.d.	ChPL Cosentyx® [12]
Średnia dawka metotretksatu (mg/m <sup>2</sup> p.c.)	12,50	12,50	10,00	15,00	ChPL Ebetrexat® [13]

Wynik	Wartość uwzględniona w analizie podstawowej	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Źródło
Średnia dawka sulfasalazyny (mg/kg mc)	25,00	25,00	20	30	ChPL Sulfasalazin EN Krka [15]
Średnia dawka cyklosporyny (mg/kg mc)	4,00	4,00	3	5	ChPL Equoral [14], Pal 2019 [39]
Skład cDMARDs					
Metotreksat stosowany w cDMARDs	■	■	■	n.d.	Ankieta
Sulfasalazyna stosowana w cDMARDs	■	■	■	n.d.	Ankieta
Cyklosporyna stosowana w cDMARDs	■	■	■	n.d.	Ankieta
Odstetek pacjentów stosujących poszczególne substancje w ramach cDMARDs					
Metotreksat (ERA)	■	■	■	■	Ankieta
Metotreksat (MłZS)	■	■	■	■	Ankieta
Sulfasalazyna (ERA)	■	■	■	■	Ankieta
Sulfasalazyna (MłZS)	■	■	■	■	Ankieta
Cyklosporyna (ERA)	■	■	■	■	Ankieta
Cyklosporyna (MłZS)	■	■	■	■	Ankieta
Użyteczności					
Źródło użyteczności	Roche	NICE	Boggs	NICE TA238 [36], AOTMIT 11/2018 [1]	
Koszty z RSS					
Koszt SEK (150 mg) bez RSS	■	n.d.	n.d.	n.d.	Dane od Zamawiającego [18]
Koszt SEK (150 mg) z RSS	■	n.d.	n.d.	n.d.	Dane refundacyjne NFZ [33]
Koszty związane z leczeniem w programie lekowym					
Koszt kwalifikacji (jednorazowy)	338,00	338,00	n.d.	n.d.	Zarządzenie Prezesa NFZ dot. programów lekowych [46]
Koszt podania leków biologicznych na cykl	108,16	108,16	n.d.	n.d.	Zarządzenie Prezesa NFZ dot. programów lekowych [46]
Koszt monitorowania w programie lekowym na cykl	194,69	194,69	n.d.	n.d.	Zarządzenie Prezesa NFZ dot. programów lekowych [46]
Koszt anty-TNF na cykl	1 391,39	1 391,39	n.d.	n.d.	Zarządzenie Prezesa NFZ dot. programów lekowych [46]
Koszty cDMARDs					
Koszt cDMARDs dla subpopulacji (ERA/MłZS)	Ogółem	ERA	MłZS	Ogółem	Nie dotyczy (patrz rozdział 1.4.3)

Wynik	Wartość uwzględniona w analizie podstawowej	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Źródło
w perspektywie płatnika publicznego	█	█	█	█	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [38], dane refundacyjne NFZ za 2021 r. [33], ankieta
w perspektywie wspólnej	█	█	█	█	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [38], dane refundacyjne NFZ za 2021 r. [33], ankieta
Koszt monitorowania w trakcie stosowania cDMARDs	75,00	75,00	n.d.	n.d.	Zarządzenie Prezesa NFZ dot. opieki ambulatoryjnej [48], JUNIPERA [18]
Odsetek pacjentów stosujących SEK niewymagających jednoczesnego podawania cDMARDs	32%	30%	35%	32%	JUNIPERA [18]
<b>Koszty zdarzeń niepożądanych</b>					
Koszt zaostżeń (koszt jednostkowy)	474,00	474,00	44,00	430	Zarządzenie Prezesa NFZ dot. rehabilitacji leczniczej [47], Zarządzenie Prezesa NFZ dot. opieki ambulatoryjnej [48]
Koszt zdarzeń niepożądanych SEK na cykl	61,78	61,78	n.d.	n.d.	JUNIPERA (dane od Zamawiającego) [18]
Koszt zdarzeń niepożądanych cDMARDs na cykl	46,91	46,91	n.d.	n.d.	JUNIPERA (dane od Zamawiającego) [18]

## 1.7. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz koszty stosowania porównywanych technologii zdrowotnych bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika ICUR. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

**Tabela 30. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania SEK±cDMARDs vs cDMARDs w perspektywie płatnika publicznego**

Wynik	SEK±cDMARDs			cDMARDs		
	Średnia	Min.	Maks.	Średnia	Min.	Maks.
QALY	3,06	2,35	5,31	2,17	0,72	1,29
Wersja z uwzględnieniem RSS						
Koszt całkowity				14 464,97	6 280,44	22 137,61
Koszt SEK				0,00	0,00	0,00
Wersja bez uwzględnienia RSS						
Koszt całkowity				14 464,97	6 280,44	22 137,61
Koszt SEK				0,00	0,00	0,00

**Tabela 31. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania SEK±cDMARDs vs cDMARDs w perspektywie wspólnej**

Wynik	SEK±cDMARDs			cDMARDs		
	Średnia	Min.	Maks.	Średnia	Min.	Maks.
QALY	3,06	2,35	5,31	2,17	0,72	1,29
Wersja z uwzględnieniem RSS						
Koszt całkowity				14 683,61	6 457,56	22 452,04
Koszt SEK				0,00	0,00	0,00
Wersja bez uwzględnienia RSS						
Koszt całkowity				14 683,61	6 457,56	22 452,04
Koszt SEK				0,00	0,00	0,00

## 1.8. Wyniki analizy użyteczności kosztów

### 1.8.1. Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla uwzględnionego w analizie horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

**Tabela 32. Wyniki analizy użyteczności kosztów w perspektywie płatnika publicznego**

Wynik	SEK±cDMARDs	cDMARDs	SEK±cDMARDs vs cDMARDs
QALY	3,06	2,17	0,89
Wyniki z uwzględnieniem RSS			
Koszt całkowity		14 464,97	
Koszt SEK		0,00	
CUR		6 660,07	
Cena progowa (150 mg x 2)		n.d.	
Wyniki bez uwzględnienia RSS			
Koszt całkowity		14 464,97	
Koszt leku		0,00	
CUR		6 660,07	
Cena progowa (150 mg x 2)		n.d.	

W wyniku przeprowadzonej analizy wykazano, że zastosowanie technologii wnioskowanej zamiast komparatora wiąże się z uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego równego 0,9 QALY. W perspektywie płatnika publicznego przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka koszt całkowity terapii z zastosowaniem SEK±cDMARDs wynosi ██████████, z zastosowaniem cDMARDs wynosi 14,5 tys. PLN. Zastosowanie technologii wnioskowanej zamiast komparatora wiąże się z wydatkami płatnika publicznego w wysokości ██████████. Inkrementalny współczynnik opłacalności wynosi ██████████

Wartość współczynnika ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności co świadczy o tym, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej zamiast komparatora jest ekonomicznie opłacalne.

Cena zbytu netto sekukinumabu, dla której współczynnik ICUR jest równy wartości progu opłacalności wynosi ██████████ za opakowanie 150 mg (2 amp-strz.).

**Tabela 33. Wyniki analizy użyteczności kosztów w perspektywie wspólnej**

Wynik	SEK±cDMARDs	cDMARDs	SEK±cDMARDs vs cDMARDs
QALY	3,06	2,17	0,89
<b>Wyniki z uwzględnieniem RSS</b>			
Koszt całkowity	██████████	14 683,61	██████████
Koszt SEK	██████████	0,00	██████████
CUR	██████████	6 760,74	██████████
Cena progowa (150 mg x 2)	██████████	n.d.	██████████
<b>Wyniki bez uwzględnienia RSS</b>			
Koszt całkowity	██████████	14 683,61	██████████
Koszt leku	██████████	0,00	██████████
CUR	██████████	6 760,74	██████████
Cena progowa (150 mg x 2)	██████████	n.d.	██████████

Interpretacja wyników bez uwzględnienia RSS oraz w perspektywie wspólnej jest analogiczna. Należy zwrócić uwagę, że w żadnym powyższym wariancie wnioskowanie z analizy nie uległo zmianie.

W związku z faktem, że część pacjentów stosować będzie dawkę sekukinumabu równą 75 mg oszacowano także koszt świadczeniodawców związany z zakupem niewykorzystanej substancji. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie kosztu ponoszonego przez świadczeniodawców:

**Tabela 34. Koszt świadczeniodawców związany z nabyciem niewykorzystanej części sekukinumabu**

Z RSS	bez RSS
██████████	██████████

Należy przy tym zwrócić uwagę, że powyższe koszty nie będą ponoszone w przypadku objęcia refundacją opakowania leku Cosentyx® 75 mg/0,5 ml, które zawiera dokładnie taką dawkę leku jakiej potrzebują niektórzy pacjenci. Wnioskodawca zadeklarował plan złożenia w przyszłości wniosku o objęcie refundacją również leku Cosentyx® 75 mg/0,5 ml.

## 1.8.2. Analiza wrażliwości

### 1.8.2.1. Deterministyczna analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów (szczegóły przedstawiono w rozdziale 1.6). Dla każdego scenariusza wykonano także analizę progową polegającą na wyznaczeniu ceny zbytu netto produktu leczniczego Cosentyx®, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz.; 2 wstrz., przy której współczynnik ICUR jest równy wysokości progu opłacalności. W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej w wersjach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego w wersji z uwzględnieniem RSS

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	SEK+cdMARDs			cdMARDs			SEK+cdMARDs vs cdMARDs		
			Koszt całkowity	Koszt sekukinumabu	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa (150 mg x 2)
Wynik analizy podstawowej											
Stopy dyskonta efektów zdrowotnych; kosztów	3,5%; 5%	0%; 0%	█	█	3,06	14 464,97	2,17	█	0,89	█	█
Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia	12,0	6,0	█	█	5,31	22 137,61	4,02	█	1,29	█	█
Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia	12,0	13,5	█	█	2,37	11 111,23	1,65	█	0,72	█	█
Odsetek kobiet	32%	0%	█	█	3,06	14 479,66	2,17	█	0,89	█	█
Odsetek kobiet	32%	100%	█	█	3,06	13 809,80	2,17	█	0,89	█	█
Odsetek ERA	68%	59%	█	█	3,06	14 684,44	2,17	█	0,89	█	█
Odsetek ERA	68%	100%	█	█	3,06	13 680,86	2,17	█	0,89	█	█
Przeciętna masa ciała (kg)	55,39	47,43	█	█	3,06	14 358,86	2,17	█	0,89	█	█
Przeciętna masa ciała (kg)	55,39	62,11	█	█	3,06	14 554,55	2,17	█	0,89	█	█



Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	SEK±cDMARDs			cDMARDs			SEK±cDMARDs vs cDMARDs		
			Koszt całkowity	Koszt sekukinumabu	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa (150 mg x 2)
Przeciętna powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	1,60	1,40	█	█	3,06	13 217,17	2,17	█	0,89	█	█
Przeciętna powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	1,60	1,70	█	█	3,06	15 088,86	2,17	█	0,89	█	█
Średnia dawka metotreksatu (mg/m <sup>2</sup> p.c.)	12,50	10,00	█	█	3,06	12 468,50	2,17	█	0,89	█	█
Średnia dawka metotreksatu (mg/m <sup>2</sup> p.c.)	12,50	15,00	█	█	3,06	16 461,43	2,17	█	0,89	█	█
Średnia dawka sulfasalazyny (mg/kg mc)	25,00	20,00	█	█	3,06	14 317,35	2,17	█	0,89	█	█
Średnia dawka sulfasalazyny (mg/kg mc)	25,00	30,00	█	█	3,06	14 612,58	2,17	█	0,89	█	█
Średnia dawka cyklosporyny (mg/kg mc)	4,00	3,00	█	█	3,06	14 464,97	2,17	█	0,89	█	█
Średnia dawka cyklosporyny (mg/kg mc)	4,00	500%	█	█	3,06	14 464,97	2,17	█	0,89	█	█

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	SEK±cDMARDs		cDMARDs		SEK±cDMARDs vs cDMARDs			Cena progowa (150 mg x 2)
			Koszt całkowity	Koszt sekukinumabu	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	
Odsetek pacjentów stosujących SEK niewymagających jednoczesnego podawania cDMARDs	■	■	■	■	3,06	14 464,97	2,17	■	0,89	■
Odsetek pacjentów stosujących SEK niewymagających jednoczesnego podawania cDMARDs	■	■	■	■	3,06	14 464,97	2,17	■	0,89	■
Metotreksat stosowany w cDMARDs	tak	nie	■	■	3,06	6 280,44	2,17	■	0,89	■
Sulfasalazyna stosowana w cDMARDs	tak	nie	■	■	3,06	17 825,09	2,17	■	0,89	■
Cyklosporyna stosowana w cDMARDs	nie	tak	■	■	3,06	14 550,98	2,17	■	0,89	■
Źródło użyteczności	Roche	NICE	■	■	2,61	14 464,97	1,64	■	0,97	■

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	SEK±cDMARDs			cDMARDs			SEK±cDMARDs vs cDMARDs		
			Koszt całkowity	Koszt sekukinumabu	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa (150 mg x 2)
Źródło użyteczności	Roche	Boggs	█	█	2,35	14 464,97	1,51	█	0,85	█	█
Skuteczność modelowana w oparciu o dane dla populacji	ERA i MLZS	MLZS	█	█	3,12	14 464,97	2,17	█	0,95	█	█

Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego w wersji bez uwzględnienia RSS

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	SEK±cDMARDs			cDMARDs			SEK±cDMARDs vs cDMARDs		
			Koszt całkowity	Koszt sekukinumabu	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa (150 mg x 2)
Wynik analizy podstawowej											
Stopy dyskonta efektów zdrowotnych; kosztów	3,5%; 5%	0%; 0%	█	█	3,35	16 526,39	2,39	█	0,96	█	█
Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia	12,0	6,0	█	█	5,31	22 137,61	4,02	█	1,29	█	█
Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia	12,0	13,5	█	█	2,37	11 111,23	1,65	█	0,72	█	█

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	SEK±cDMARDs				cDMARDs				SEK±cDMARDs vs cDMARDs			
			Koszt całkowity	Koszt sekukinumabu	QALY	Koszt całkowity	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa (150 mg x 2)
Odsetek kobiet	32%	0%	██████████	██████████	3,06	14 479,66	2,17	██████████	0,89	██████████	██████████	██████████		
Odsetek kobiet	32%	100%	██████████	██████████	3,06	13 809,80	2,17	██████████	0,89	██████████	██████████	██████████		
Odsetek ERA	68%	59%	██████████	██████████	3,06	14 684,44	2,17	██████████	0,89	██████████	██████████	██████████		
Odsetek ERA	68%	100%	██████████	██████████	3,06	13 680,86	2,17	██████████	0,89	██████████	██████████	██████████		
Przeciętna masa ciała (kg)	55,39	47,43	██████████	██████████	3,06	14 358,86	2,17	██████████	0,89	██████████	██████████	██████████		
Przeciętna masa ciała (kg)	55,39	62,11	██████████	██████████	3,06	14 554,55	2,17	██████████	0,89	██████████	██████████	██████████		
Przeciętna powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	1,60	1,40	██████████	██████████	3,06	13 217,17	2,17	██████████	0,89	██████████	██████████	██████████		
Przeciętna powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	1,60	1,70	██████████	██████████	3,06	15 088,86	2,17	██████████	0,89	██████████	██████████	██████████		
Srednia dawka metotreksatu (mg/m <sup>2</sup> p.c.)	12,50	10,00	██████████	██████████	3,06	12 468,50	2,17	██████████	0,89	██████████	██████████	██████████		
Srednia dawka metotreksatu (mg/m <sup>2</sup> p.c.)	12,50	15,00	██████████	██████████	3,06	16 461,43	2,17	██████████	0,89	██████████	██████████	██████████		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	SEK±CDMARDs			CDMARDs			SEK±CDMARDs vs cDMARDs		
			Koszt całkowity	Koszt sekukinumabu	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa (150 mg x 2)
Średnia dawka sulfasalazyny (mg/kg mc)	25,00	20,00	█	█	3,06	14 317,35	2,17	█	0,89	█	█
Średnia dawka sulfasalazyny (mg/kg mc)	25,00	30,00	█	█	3,06	14 612,58	2,17	█	0,89	█	█
Średnia dawka cyklosporyny (mg/kg mc)	4,00	3,00	█	█	3,06	14 464,97	2,17	█	0,89	█	█
Średnia dawka cyklosporyny (mg/kg mc)	4,00	0%	█	█	3,06	14 464,97	2,17	█	0,89	█	█
Odsetek pacjentów stosujących SEK niewymagających jednoczesnego podawania cDMARDs	█	█	█	█	3,06	14 464,97	2,17	█	0,89	█	█

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	SEK±cDMARDs		cDMARDs		SEK±cDMARDs vs cDMARDs		Cena progowa (150 mg x 2)	
			Koszt całkowity	Koszt sekukinumabu	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity		QALY
Odsetek pacjentów stosujących SEK niewymagających jednoczesnego podawania cDMARDs	█	█	█	█	3,06	14 464,97	2,17	█	0,89	█
Metotreksat stosowany w cDMARDs	tak	nie	█	█	3,06	6 280,44	2,17	█	0,89	█
Sulfasalazyna stosowana w cDMARDs	tak	nie	█	█	3,06	17 825,09	2,17	█	0,89	█
Cyklosporyna stosowana w cDMARDs	nie	tak	█	█	3,06	14 550,98	2,17	█	0,89	█
Źródło użyteczności	Roche	0,00	█	█	2,61	14 464,97	1,64	█	0,97	█
Źródło użyteczności	Roche	0,00	█	█	2,35	14 464,97	1,51	█	0,85	█
Skuteczność modelowana w oparciu o dane dla populacji	ERA i MŁZS	MŁZS	█	█	3,12	14 464,97	2,17	█	0,95	█

Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa wspólna w wersji z uwzględnieniem RSS

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	SEK+CDMARDs			CDMARDs			SEK+CDMARDs vs cDMARDs		
			Koszt całkowity	Koszt sekukinumabu	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa (150 mg x 2)
Wynik analizy podstawowej			█	█	3,06	14 683,61	2,17	█	0,89	█	█
Stopy dyskonta efektów zdrowotnych; kosztów	3,5%; 5%	0%; 0%	█	█	3,35	16 776,19	2,39	█	0,96	█	█
Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia	12,0	6,0	█	█	5,31	22 452,04	4,02	█	1,29	█	█
Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia	12,0	13,5	█	█	2,37	11 280,85	1,65	█	0,72	█	█
Odsetek kobiet	32%	0%	█	█	3,06	14 699,35	2,17	█	0,89	█	█
Odsetek kobiet	32%	100%	█	█	3,06	14 015,76	2,17	█	0,89	█	█
Odsetek ERA	68%	59%	█	█	3,06	14 904,20	2,17	█	0,89	█	█
Odsetek ERA	68%	100%	█	█	3,06	13 895,52	2,17	█	0,89	█	█
Przeciętna masa ciała (kg)	55,39	47,43	█	█	3,06	14 570,09	2,17	█	0,89	█	█
Przeciętna masa ciała (kg)	55,39	62,11	█	█	3,06	14 779,45	2,17	█	0,89	█	█

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	SEK:CDMARDs			CDMARDs			SEK:CDMARDs vs cDMARDs			Cena progowa (150 mg x 2)
			Koszt całkowity	Koszt sekukinumabu	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR		
Przeciętna powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	1,60	1,40	█	█	3,06	13 414,93	2,17	█	0,89	█	█	
Przeciętna powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	1,60	1,70	█	█	3,06	15 317,95	2,17	█	0,89	█	█	
Średnia dawka metotreksatu (mg/m <sup>2</sup> p.c.)	12,50	10,00	█	█	3,06	12 653,72	2,17	█	0,89	█	█	
Średnia dawka metotreksatu (mg/m <sup>2</sup> p.c.)	12,50	15,00	█	█	3,06	16 713,49	2,17	█	0,89	█	█	
Średnia dawka sulfasalazyny (mg/kg mc)	25,00	20,00	█	█	3,06	14 525,68	2,17	█	0,89	█	█	
Średnia dawka sulfasalazyny (mg/kg mc)	25,00	30,00	█	█	3,06	14 841,54	2,17	█	0,89	█	█	
Średnia dawka cyklosporyny (mg/kg mc)	4,00	3,00	█	█	3,06	14 683,61	2,17	█	0,89	█	█	
Średnia dawka cyklosporyny (mg/kg mc)	4,00	0%	█	█	3,06	14 683,61	2,17	█	0,89	█	█	



Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	SEK+cDMARDs		cDMARDs		SEK+cDMARDs vs cDMARDs			Cena progowa (150 mg x 2)		
			Koszt całkowity	Koszt sekukinumabu	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY		ICUR	
Odsetek pacjentów stosujących SEK niewymagających jednoczesnego podawania cDMARDs	█	█	█	█	3,06	█	14 683,61	2,17	56 367,30	0,89	63 537,39	7 257,73
Odsetek pacjentów stosujących SEK niewymagających jednoczesnego podawania cDMARDs	█	█	█	█	3,06	█	14 683,61	2,17	55 996,55	0,89	63 119,47	7 276,01
Metotreksat stosowany w cDMARDs	tak	nie	█	█	3,06	█	6 457,56	2,17	█	0,89	█	█
Sulfasalazyna stosowana w cDMARDs	tak	nie	█	█	3,06	█	18 060,78	2,17	█	0,89	█	█
Cyklosporyna stosowana w cDMARDs	nie	tak	█	█	3,06	█	14 772,61	2,17	█	0,89	█	█
Źródło użyteczności	Roche	0,00	█	█	2,61	█	14 683,61	1,64	█	0,97	█	█

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	SEK+CDMARDs			CDMARDs			SEK+CDMARDs vs CDMARDs		
			Koszt całkowity	Koszt sekukinumabu	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa (150 mg x 2)
Źródło użyteczności	Roche	0,00	█	█	2,35	14 683,61	1,51	█	0,85	█	█
Skuteczność modelowana w oparciu o dane dla populacji	ERA i MZS	MZS	█	█	3,12	14 683,61	2,17	█	0,95	█	█

Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa wspólna w wersji bez uwzględnienia RSS

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	SEK+CDMARDs			CDMARDs			SEK+CDMARDs vs CDMARDs		
			Koszt całkowity	Koszt sekukinumabu	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa (150 mg x 2)
Wynik analizy podstawowej	█	█	█	█	3,06	14 683,61	2,17	█	0,89	█	█
Stopy dyskonta efektów zdrowotnych; kosztów	3,5%; 5%	0%; 0%	█	█	3,35	16 776,19	2,39	█	0,96	█	█
Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia	12,0	6,0	█	█	5,31	22 452,04	4,02	█	1,29	█	█
Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia	12,0	13,5	█	█	2,37	11 280,85	1,65	█	0,72	█	█

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	SEK+CDMARDs				CDMARDs				SEK+CDMARDs vs CDMARDs			
		Nowa wartość parametru	Koszt całkowity	Koszt sekukinumabu	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	Cena progowa (150 mg x 2)
Odsetek kobiet	32%	0%	█	█	3,06	14 699,35	2,17	█	0,89	█	█	█	
Odsetek kobiet	32%	100%	█	█	3,06	14 015,76	2,17	█	0,89	█	█	█	
Odsetek ERA	68%	59%	█	█	3,06	14 904,20	2,17	█	0,89	█	█	█	
Odsetek ERA	68%	100%	█	█	3,06	13 895,52	2,17	█	0,89	█	█	█	
Przeciętna masa ciała (kg)	55,39	47,43	█	█	3,06	14 570,09	2,17	█	0,89	█	█	█	
Przeciętna masa ciała (kg)	55,39	62,11	█	█	3,06	14 779,45	2,17	█	0,89	█	█	█	
Przeciętna powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	1,60	1,40	█	█	3,06	13 414,93	2,17	█	0,89	█	█	█	
Przeciętna powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	1,60	1,70	█	█	3,06	15 317,95	2,17	█	0,89	█	█	█	
Średnia dawka metotreksatu (mg/m <sup>2</sup> p.c.)	12,50	10,00	█	█	3,06	12 653,72	2,17	█	0,89	█	█	█	
Średnia dawka metotreksatu (mg/m <sup>2</sup> p.c.)	12,50	15,00	█	█	3,06	16 713,49	2,17	█	0,89	█	█	█	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	SEK+CDMARDs			CDMARDs			SEK+CDMARDs vs CDMARDs			Cena progowa (150 mg x 2)
		Nowa wartość parametru	Koszt całkowity	Koszt sekukinumabu	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR	
Średnia dawka sulfasalazyny (mg/kg mc)	25,00	20,00	█	█	3,06	14 525,68	2,17	█	0,89	█	█
Średnia dawka sulfasalazyny (mg/kg mc)	25,00	30,00	█	█	3,06	14 841,54	2,17	█	0,89	█	█
Średnia dawka cyklosporyny (mg/kg mc)	4,00	3,00	█	█	3,06	14 683,61	2,17	█	0,89	█	█
Średnia dawka cyklosporyny (mg/kg mc)	4,00	0%	█	█	3,06	14 683,61	2,17	█	0,89	█	█
Odsetek pacjentów stosujących SEK niewymagających jednoczesnego podawania cDMARDs	█	█	█	█	3,06	14 683,61	2,17	█	0,89	█	█

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	SEK+CDMARDs			CDMARDs			SEK+CDMARDs vs CDMARDs			Cena progowa (150 mg x 2)
			Koszt całkowity	Koszt sekukinumabu	QALY	Koszt całkowity	QALY	Koszt całkowity	QALY	ICUR		
Odsetek pacjentów stosujących SEK niewymagających jednoczesnego podawania cDMARDs					3,06	14 683,61	2,17		0,89			
Metotreksat stosowany w cDMARDs	tak	nie			3,06	6 457,56	2,17		0,89			
Sulfasalazyna stosowana w cDMARDs	tak	nie			3,06	18 060,78	2,17		0,89			
Cyklosporyna stosowana w cDMARDs	nie	tak			3,06	14 772,61	2,17		0,89			
Źródło użyteczności	Roche	0,00			2,61	14 683,61	1,64		0,97			
Źródło użyteczności	Roche	0,00			2,35	14 683,61	1,51		0,85			
Skuteczność modelowana w oparciu o dane dla populacji	ERA i MŁZS	MŁZS			3,12	14 683,61	2,17		0,95			

### 1.8.2.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy deterministycznej opierają się na stałych, deterministycznych oszacowaniach dla każdego niepewnego parametru wejściowego. Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości testowano skuteczność porównywanych technologii medycznych, poprzez przyjęcie losowych wartości oszacowań parametrów macierzy przejścia (patrz rozdział 1.3.6.2). Macierz przejścia w niniejszej analizie jest to macierz 4x4 z parametrami a, b, c, d w postaci:

Tabela 39. Wzór macierzy przejścia

Parametr	ACR 0-30	ACR 30-50	ACR 50-70	ACR 70
ACR 0-30	1	0	0	0
ACR 30-50	a	1 - a	0	0
ACR 50-70	b	c	1 - b - c	0
ACR 70	0	d	e	1 - d - e

gdzie parametr e można wyznaczyć na podstawie oszacowania parametru d i danych z badania. Należy zwrócić uwagę, że wszystkie parametry reprezentują wartości z przedziału od 0 do 1. W związku z powyższym do ich obliczenia posłużono się wzorami:

$$a = \frac{\exp(\hat{a})}{1 + \exp(\hat{a})}$$

$$b = \frac{\exp(\hat{b})}{1 + \exp(\hat{b}) + \exp(\hat{c})}$$

$$c = \frac{\exp(\hat{c})}{1 + \exp(\hat{b}) + \exp(\hat{c})}$$

$$d = \frac{\exp(\hat{d})}{1 + \exp(\hat{d})} \left( 1 - \exp\left(\frac{\ln\left(\frac{L_1}{L_7}\right)}{7}\right) \right)$$

W celu wygenerowania losowych prawdopodobieństw przejścia wygenerowano losowe wartości parametrów  $\hat{a}$ ,  $\hat{b}$ ,  $\hat{c}$ ,  $\hat{d}$ . Oszacowania tych parametrów mają rozkład normalny z parametrami: średnią oraz odchyleniem standardowym. Należy zwrócić uwagę na fakt, że ze względu na dostępność danych dotyczących odpowiedzi na leczenie w tylko dwóch punktach odcięcia na początku oraz na końcu okresu obserwacji nie jest możliwe oszacowanie błędów standardowych dla oszacowań parametrów macierzy przejścia. W związku z powyższym testowano parametry przy założeniu, że odchylenie standardowe parametrów jest równe 25% średniej wartości.

W tabeli poniżej przedstawiono założenia dotyczące rozkładów testowanych parametrów.

Tabela 40. Parametry testowane w analizie wrażliwości

Parametr	Średnia	Odchylenie standardowe	Rozkład
Parametr macierzy przejścia cDMARDs ( $\hat{a}$ )	-1,33	0,33	Normalny
Parametr macierzy przejścia cDMARDs ( $\hat{b}$ )	-1,38	0,34	Normalny
Parametr macierzy przejścia cDMARDs ( $\hat{c}$ )	-4,00	1,00	Normalny
Parametr macierzy przejścia cDMARDs ( $\hat{d}$ )	-3,38	0,84	Normalny
Parametr macierzy przejścia SEK±cDMARDs ( $\hat{a}$ )	-3,26	0,81	Normalny
Parametr macierzy przejścia SEK±cDMARDs ( $\hat{b}$ )	-2,13	0,53	Normalny
Parametr macierzy przejścia SEK±cDMARDs ( $\hat{c}$ )	-2,14	0,54	Normalny

Parametr	Średnia	Odchylenie standardowe	Rozkład
Parametr macierzy przejścia SEK±cDMARDs ( $\hat{d}$ )	-2,65	0,66	Normalny

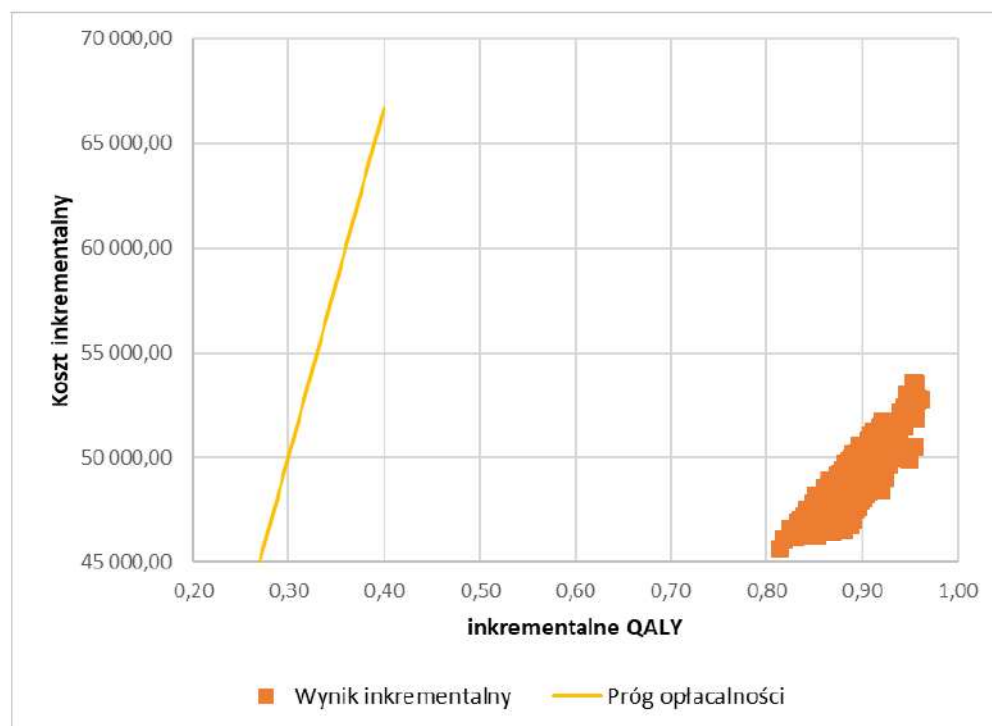
Poniżej zaprezentowano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 1 000 iteracji, dla wariantów z uwzględnieniem RSS w formie:

- tabeli zbiorczej zawierającej średnie wartości kosztów i efektów zdrowotnych dla ramion interwencji i komparatora wraz z miarą rozrzutu (SE, ang. *standard error*, błąd standardowy),
- wykresu (*incremental scatter plot*) przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji.

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla wariantu z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 41. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – wariant z RSS

Wynik	Wyniki inkrementalne		
	Koszt całkowity [PLN]	QALY	ICUR
Wynik analizy podstawowej		0,89	
Wynik analizy wrażliwości		0,89	
Odchylenie standardowe		0,02	
Prawdopodobieństwo opłacalności		100%	



## 1.9. Ograniczenia i dyskusja

### 1.9.1. Ograniczenia analizy

Model stanowi pewne uproszczenie rzeczywistości i w sposób przybliżony prognozuje schemat terapii biologicznej w ramach programu lekowego B.33 (bazując na wytycznych AOTMiT [1] zaleca się, aby model był możliwie prosty i przejrzysty), tym niemniej modelowanie przeprowadzono zgodnie z zasadami kontroli skuteczności leczenia przewidzianymi przez program. Z uwagi na fakt, że obecnie w ramach programu lekowego B.33 w części MIZS nie ma refundowanych leków we wskazaniach ERA i MŁZS w modelu nie brano pod uwagę możliwości zmiany leku biologicznego na inny. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych obecnie leczenie biologiczne chorych z ERA i MŁZS jest możliwe wyłącznie na podstawie indywidualnej zgody Zespołu Koordynacyjnego ds. leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych i tylko niewielki procent pacjentów (<10%) kontynuuje leczenie biologiczne po niepowodzeniu pierwszego leku. W związku z powyższym przyjęto, że przyjęte założenie o jednej linii leczenia biologicznego jest właściwe dla polskiej praktyki klinicznej.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem modelu Markowa bazującego na wynikach zidentyfikowanego badania *JUNIPERA* wskazującego na wyższą skuteczność w ERA i MŁZS terapii sekukinumabem stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z leczeniem konwencjonalnym w porównaniu do leczenia konwencjonalnego [18] w populacji dzieci i młodzieży. W badaniu tym, przez pierwsze 12 tygodni (okres 1.) wszyscy pacjenci stosowali sekukinumab. Od 12 tyg. (okres 2.) pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie zostali podzieleni na dwie grupy: sekukinumab oraz placebo. W związku z powyższym dostępne dane kliniczne dla porównania obu technologii nie obejmują pierwszego okresu leczenia. Z uwagi na fakt, że wyniki badania wskazują na bardzo szybką progresję choroby u pacjentów przypisanych do grupy placebo, oraz w związku z definicją populacji docelowej obejmującej pacjentów po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego, założono, że chorzy w ramieniu cDMARDs w pierwszym cyklu leczenia mają odpowiedź na leczenie na poziomie ACR 0-30. Odpowiedź na leczenie w ramieniu SEK±cDMARDs modelowano natomiast na podstawie danych z okresu 1.

Analizę wykonano w horyzoncie czasowym wykraczającym poza okres obserwacji w badaniach klinicznych. W związku z powyższym zaistniała konieczność ekstrapolacji wyników badania klinicznego. W tym celu wykorzystano stałą w czasie macierz przejścia Markowa, którą dopasowano do danych klinicznych. Należy zwrócić uwagę, że dostępne dane obejmują tylko dwa punkty w czasie: początek drugiego okresu oraz koniec drugiego okresu. W związku z tym nie jest możliwe oszacowanie błędów standardowych parametrów macierzy przejścia (do czego wymagane byłyby co najmniej 3 obserwacje). W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości testowano zatem macierz przejścia przyjmując arbitralnie odchylenie standardowe parametrów na poziomie 25% ich wartości.

Należy także zwrócić uwagę, że koniec okresu 2. w badaniu *JUNIPERA* mógł być różny dla różnych pacjentów. W badaniu okres 2. zakończono w 104. tygodniu lub w momencie stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie (ACR<30), jeżeli brak odpowiedzi wystąpił przed 104. tygodniem. W celu dopasowania macierzy przejścia założono, że okres obserwacji trwał dokładnie 7 cykli dla każdego pacjenta. Jest to założenie konserwatywne, ponieważ skuteczność w ramieniu komparatora była niższa i prawdopodobnie zakończenie okresu 2. w ramieniu komparatora nastąpiło szybciej.

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej zakończono w momencie osiągnięcia przez chorego pełnoletności. Jest to rozwiązanie stosowane w innych analizach ekonomicznych dotyczących MIZS. Należy zwrócić uwagę, że pacjenci z MIZS po osiągnięciu pełnoletności mogą być leczeni w innych programach lekowych, np. w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zapalenia błony naczyniowej oka,



łuszczycy plackowatej [60]. W związku z powyższym przyjęcie takiej długości horyzontu czasowego analizy ekonomicznej jest uzasadnione.

### 1.9.2. Dyskusja i wnioski

W niniejszej analizie wykonano szacunki kosztów i konsekwencji zdrowotnych wynikających z zastosowania sekukinumabu podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu z konwencjonalnym leczeniem modyfikującym przebieg choroby w horyzoncie czasowym obejmującym okres od rozpoczęcia leczenia do ukończenia 18 roku życia, a następnie porównano je z analogicznymi wynikami dla komparatora: konwencjonalnego leczenia modyfikującego przebieg choroby.

W wyniku przeprowadzonej analizy wykazano, że zastosowanie technologii wnioskowanej zamiast komparatora wiąże się z uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego równego 0,9 QALY. W perspektywie płatnika publicznego przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka koszt całkowity terapii z zastosowaniem SEK±cDMARDs wynosi ██████████, z zastosowaniem cDMARDs wynosi 14,5 tys. PLN. Zastosowanie technologii wnioskowanej zamiast komparatora wiąże się z wydatkami płatnika publicznego w wysokości ██████████. Inkrementalny współczynnik opłacalności wynosi ██████████

Wartość współczynnika ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności co świadczy o tym, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej zamiast komparatora jest ekonomicznie opłacalne.

W związku z faktem, że część pacjentów stosować będzie dawkę sekukinumabu równą 75 mg oszacowano także koszt świadczeniodawców związany z zakupem niewykorzystanej substancji. Przy uwzględnieniu RSS koszt ponoszony przez świadczeniodawcę w przeliczeniu na jednego pacjenta będzie wynosić ok. ██████████ w 6-letnim horyzoncie czasowym. Należy przy tym zwrócić uwagę, że powyższy koszt nie będzie ponoszony w przypadku objęcia refundacją opakowania leku Cosentyx® 75 mg/0,5 ml, które zawiera dokładnie taką dawkę leku jakiej potrzebują niektórzy pacjenci. Wnioskodawca zadeklarował plan złożenia w przyszłości wniosku o objęcie refundacją również leku Cosentyx® 75 mg/0,5 ml.

Należy także zwrócić uwagę na fakt, że obecnie w ramach programu lekowego B.33 w części MIZS nie ma dedykowanej terapii dla chorych z ERA i MŁZS. Stwarza to przeszkody w dostępie pacjentów do leków biologicznych. W związku z tym wielu pacjentów, z braku lepszej alternatywy, zmuszonych jest do leczenia przy pomocy konwencjonalnych leków modyfikujących przebieg choroby, które nie dają wystarczającej odpowiedzi. Nieleczone bądź niewłaściwie leczone MIZS może doprowadzić do trwałego kalectwa. W przypadku braku leczenia biologicznego można oczekiwać wystąpienia upośledzenia funkcji ciała (np. nieprawidłowości stawów, zaburzenia wzrostu) u co najmniej połowy pacjentów oraz poważnej niepełnosprawności niemal u 10% [30]. W literaturze opisano także przypadek, który można uznać za skrajny, w którym nieleczone MIZS doprowadziło do obustronnej destrukcyjnej choroby stawów biodrowych, wymagającej złożonej interwencji chirurgicznej, pomimo której w ciągu kolejnych trzech lat postępująca erozja kości stwarzała zagrożenie utraty zdolności chodzenia [8]. U chorych na MIZS niestosujących leków biologicznych z aktywną postacią MIZS stwierdzono obniżenie zawartości minerałów w kościach oraz masy beztłuszczowej w porównaniu ze zdrowymi osobami [7]. W niniejszej analizie, z uwagi na zakończenie projekcji efektów zdrowotnych w momencie osiągnięcia przez chorego pełnoletności, nie ujęto długookresowych konsekwencji choroby, z uwagi na brak długookresowych badań, niepewność ekstrapolacji oraz przede wszystkim zależność wyniku od przyszłego leczenia. Podejście takie należy uznać za podejście konserwatywne, jest bowiem prawdopodobne, że uwzględnienie tych efektów wiązałoby się z jeszcze większą poprawą wyników analizy na korzyść technologii wnioskowanej. Opisane powyżej źródła pozwalają bowiem wnioskować, że w dłuższej perspektywie czasowej terapia biologiczna sekukinumabem pozwoli ograniczyć koszty niepełnosprawności i koszty operacji ortopedycznych przynajmniej u części pacjentów z populacji docelowej.

Objęcie sekukinumabu refundacją w ramach proponowanego programu lekowego przyczyni się w sposób zdecydowany do poprawy dostępności leczenia biologicznego dla najmłodszych pacjentów i wpłynie pozytywnie na poprawę efektywności leczenia pacjentów z MIZS oraz stanowi szansę podwyższenia jakości ich życia, co niewątpliwie w sposób pozytywny może rzutować na przebieg choroby przynosząc tym samym dodatkowe korzyści zdrowotne w analizowanej grupie pacjentów.

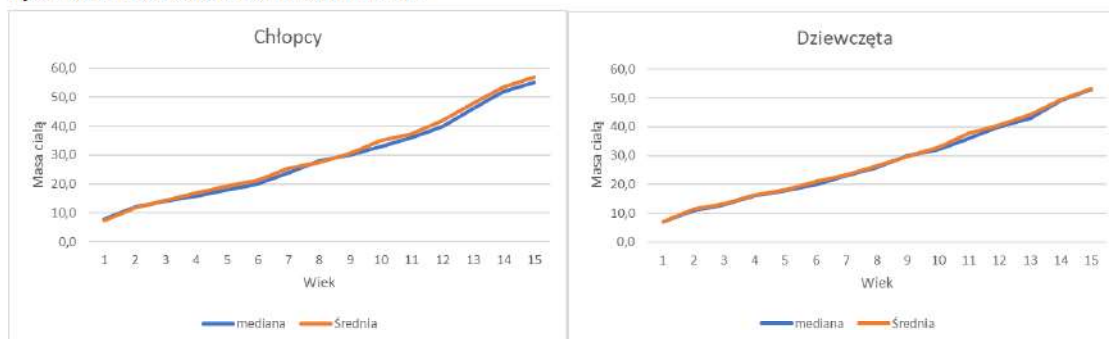
## 2. ZAŁĄCZNIKI

### 2.1. Dodatkowe obliczenia

#### 2.1.1. Przeciętna masa ciała

W opracowaniu GUS Waga osób w wieku 0-14 lat przedstawiono dane dotyczące średniej, mediany, oraz 25-tego i 75-tego percentyla masy ciała dla chłopców i dziewcząt. Dla każdej z tych miar estymowano w programie Excel przy pomocy funkcji „=FORECAST.LINEAR()” wartości dla kolejnych roczników od 15 do 18 r.ż. Z uwagi na fakt, że średnia i mediana masy ciała w analizowanym zbiorze danych są do siebie zbliżone (patrz Rysunek 4) założono, że masa ciała ma rozkład normalny.

Rysunek 4. Masa ciała w zależności od wieku



Następnie na podstawie różnicy pomiędzy 75-tym i 25-tym percentylem wyznaczono odchylenie standardowe przy założeniu rozkładu normalnego. W tym celu posłużono się wzorami:

$$\Phi\left(\frac{p_{25} - \mu}{\sigma}\right) = 0,25$$

$$\Phi\left(\frac{p_{75} - \mu}{\sigma}\right) = 0,75$$

gdzie:  $\mu$  – średnia,  $\sigma$  – odchylenie standardowe,  $p_{25}$  i  $p_{75}$  – odpowiednio 25-ty i 75-ty percentyl.

Odwracając obie formuły otrzymano dwa niezależne estymatory odchylenia standardowego, które nieznacznie różnią się od siebie ze względu na fakt, że empiryczny rozkład masy ciała nie jest idealnie symetryczny.

$$\sigma_{25} = \frac{p_{25} - \mu}{\Phi^{-1}(0,25)}$$

$$\sigma_{75} = \frac{p_{75} - \mu}{\Phi^{-1}(0,75)}$$

W związku z powyższym estymator odchylenia standardowego wyznaczono jako średnią arytmetyczną z obu wartości:

$$\tilde{\sigma} = \frac{\sigma_{25} + \sigma_{75}}{2}$$

W tabeli poniżej przedstawiono uzyskane wartości:

Tabela 42. Przeciętna masa ciała

Wiek	Średnia		SD	
	chłopcy	dziewczynki	chłopcy	dziewczynki
0	7,4	7,1	2,2	1,5
1	11,7	11,4	1,5	1,5
2	14,4	13,3	1,5	1,5
3	16,9	16,4	2,2	3,0
4	19,2	18,1	2,2	3,0
5	21,3	21,0	2,2	4,4
6	25,4	23,3	4,4	4,4
7	27,6	26,5	4,4	5,9
8	30,5	29,9	5,9	5,9
9	35,1	32,8	7,4	3,7
10	37,3	37,8	6,7	8,2
11	42,0	40,6	8,9	7,4
12	47,8	44,1	10,4	8,2
13	53,5	49,5	11,1	9,6
14	56,8	53,2	11,1	7,4
15	57,0	53,8	11,7	9,5
16	60,4	57,0	12,4	10,1
17	63,8	60,2	13,2	10,7
18	67,2	63,4	14,0	11,2

## 2.2. Przegląd analiz ekonomicznych

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [40] przeprowadzono przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [5] przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register).

Wyszukiwanie zakończono dnia 30.05.2022 r.

### 2.2.1. Metodyka wyszukiwania analiz ekonomicznych

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych oceniających sekukinumab w leczeniu MIZS włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria kwalifikacji.

Kryteria włączenia prac do przeglądu systematycznego:

- populacja: chorzy z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów spełniający kryteria rozpoznania zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgnistych lub łuszczycowego zapalenia stawów
- interwencja: sekukinumab;
- komparator: konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby;
- metodyka: analiza ekonomiczna, w ramach której przeprowadzono modelowanie kosztów oraz wyników zdrowotnych wynikających ze stosowania sekukinumabu;
- język publikacji: polski, angielski;
- rok publikacji: bez ograniczeń.

Kryteria wyłączenia prac z przeglądu systematycznego:

- populacja: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia;

- metodyka: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia;
- język: inny niż zdefiniowany kryteriami włączenia.

### 2.2.2. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższej tabeli przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania sekukinumabu w leczeniu MIZS.

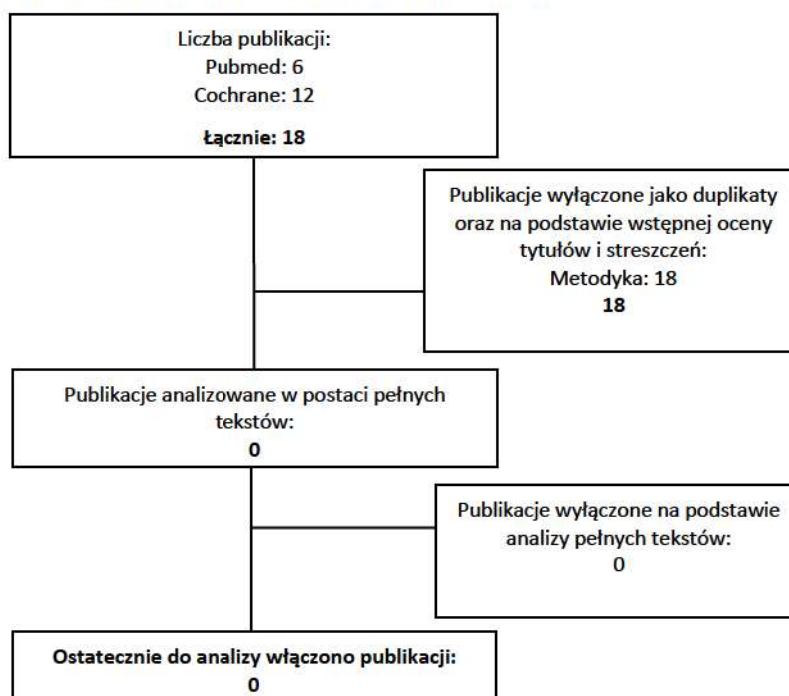
**Tabela 43. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed oraz w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 30.05.2022 r.)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania w bazie PubMed	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane
#1	secukinumab OR Cosentyx OR "AIN 457" OR AIN457 OR "AIN-457"	1664	1051
#2	"juvenile idiopathic arthritis" OR "Arthritis, Juvenile" OR "juvenile psoriatic arthritis" OR "enthesitis related arthritis" OR "enthesitis-related arthritis"	13251	868
#3	#1 AND #2	6	12

### 2.2.3. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

**Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne**



W przypadku braku identyfikacji analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania sekukinumabu względem komparatorów w analizowanej populacji docelowej zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [40] należy przeprowadzić wyszukiwanie w populacji szerszej niż wskazana we wniosku. Poza wskazaniem rozpatrywanym w niniejszej analizie (MIZS) sekukinumab jest stosowany:

- w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego;
- w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat, spełniających kryteria do wdrożenia leczenia ogólnego;
- w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) jest niewystarczająca;
- w leczeniu aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ang. *ankylosing spondylitis*, AS, postać spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi charakterystycznymi dla AS) u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca;
- w leczeniu aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS (nr-axSpA) z obiektywnymi objawami zapalenia, na które wskazuje zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i/lub wynik badania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Z uwagi na fakt, że w ocenie skuteczności leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów wykorzystuje się zaprojektowane specjalnie do tego celu kryteria ACR Pedi 30/60/70/90/100, nie jest możliwe porównanie przebiegu leczenia i struktury modelu z innym problemem zdrowotnym, w którym stosowany jest sekukinumab. Nie jest zatem możliwe wykorzystanie odnalezionych analiz ekonomicznych dla innych wskazań do walidacji struktury modelu i walidacji konwergencji wyników, czy też walidacji źródeł do oceny jakości życia. W związku z powyższym uznano, że dla analizowanego problemu zdrowotnego nie istnieje szersza populacja, w której uzasadnione byłoby wyszukiwanie analiz ekonomicznych.

## 2.3. Strategia wyszukiwania użyteczności

### 2.3.1. Metodyka wyszukiwania użyteczności

Zgodnie z *Wytycznymi HTA* [5] oraz Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań [40] przeprowadzony został przegląd systematyczny wartości użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie informacji medycznej *Medline* (przez *PubMed*).

Dodatkowo przeszukano bazę raportów NICE oraz AOTMiT w celu odnalezienia wartości użyteczności wykorzystywanych w ocenianych raportach dotyczących leczenia młodzieńczego zapalenia stawów.

Przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się w przedziale od wartości minimalnej 0 oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia.

W ramach przeglądu systematycznego włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria włączenia i wyłączenia.

Kryteria włączenia prac do przeglądu systematycznego:

- populacja: chorzy z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów;
- metodyka: badania pierwotne lub wtórne, w ramach których przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowia związanych z przebiegiem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów wyróżnionych w modelu, tj. badania, w których podano użyteczność związaną ze zdrowiem w zależności od stopnia odpowiedzi na leczenie ACR Pedi 30/50/70/90/100; wyszukiwanie przeprowadzono możliwie szeroko, bez zawężenia do specyficznych narzędzi pomiaru użyteczności;
- język publikacji: polski, angielski;

- rok publikacji: bez ograniczeń.

Kryteria wyłączenia prac z przeglądu systematycznego:

- populacja: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia;
- metodyka: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia, w szczególności: opisy pojedynczych przypadków, prace poglądowe, ocena jakości życia w skalach neodpowiadających użytecznościom.

### 2.3.2. Strategia wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia dla MIZS.

Tabela 44. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 14.07.2022 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	"quality adjusted" OR "cost utility" "cost utilities" OR "health utilities" OR "36-item short-form" OR "12-item short-form" OR "standard gamble" OR "time tradeoff" OR "time trade-off" OR QALY OR QALYs OR QOL OR "EQ 5D" OR EUROQOL OR "EURO QOL" OR OR HUI3 OR "SF-36" OR "SF-12"	106 539
#2	"juvenile idiopathic arthritis" OR "Arthritis, Juvenile" OR "juvenile psoriatic arthritis" OR "enthesitis related arthritis" OR "enthesitis-related arthritis"	13 384
#4	#1 AND #2	76

Przeszukanie bazy NICE przeprowadzono z poziomu strony internetowej. W tym celu wybrano sprawdzono sekcje choroby układu mięśniowo-szkieletowego. W tabeli poniżej wklejono adres strony zawierającej wyniki przeszukiwania:

Tabela 45. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie NICE (wyszukiwanie zakończone 15.07.2022 r.)

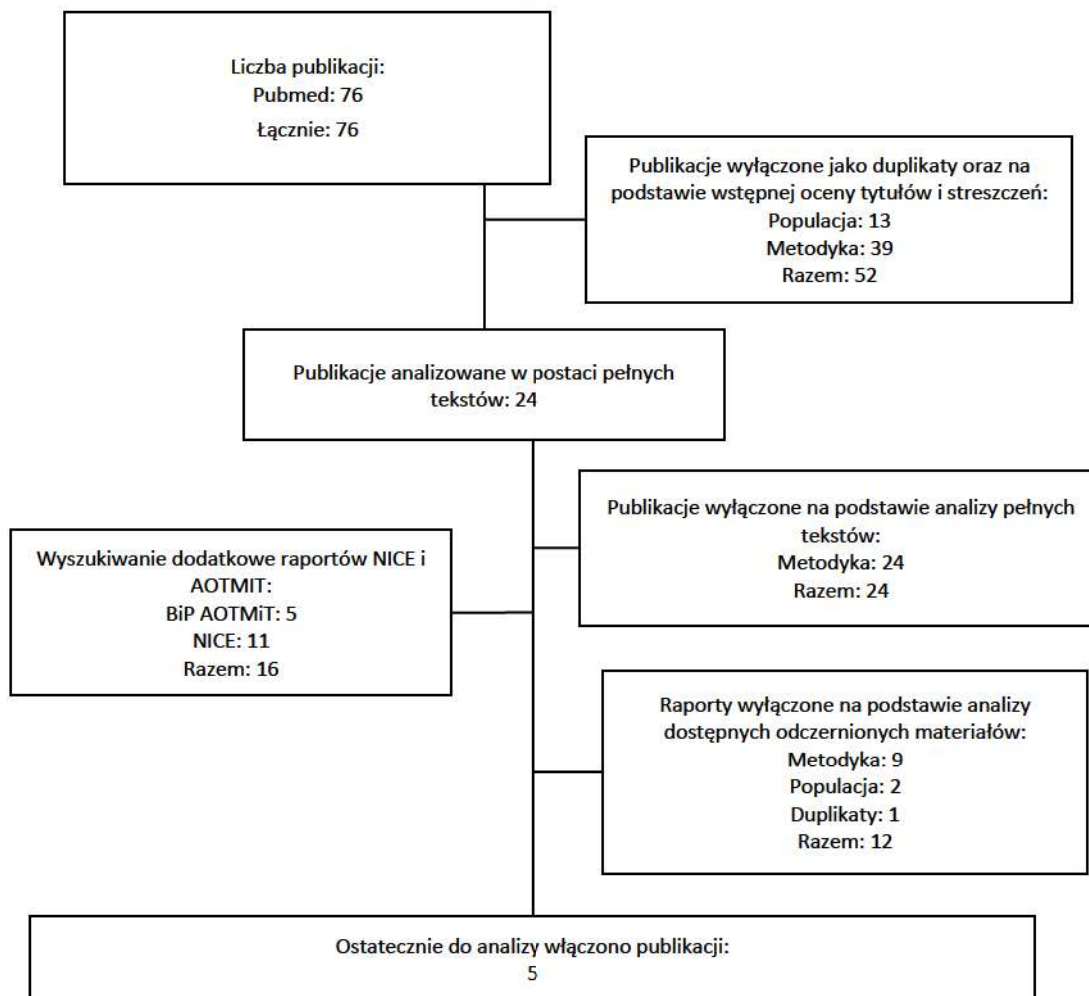
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	<a href="https://www.nice.org.uk/search?om=[%22ndt%22:%22Guidance%22]]&amp;ps=15&amp;q=juvenile+idiopathic+arthritis&amp;sp=on">https://www.nice.org.uk/search?om=[%22ndt%22:%22Guidance%22]]&amp;ps=15&amp;q=juvenile+idiopathic+arthritis&amp;sp=on</a>	11

Przeszukiwanie biuletynu informacji AOTMiT przeprowadzono ręcznie wyszukując raporty AOTMiT dotyczące MIZS. Odnaleziono 5 zleceń: 107/2021 (anakinra), 60/2018 (golimumab), 11/2018 (adalimumab), 202/2014 (adalimumab) i 106/2014 (tocilizumab).

### 2.3.3. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



#### 2.3.4. Opis wyników wyszukiwania użyteczności

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono łącznie 5 analiz, publikacji i raportów, w tym 1 publikację w bazie Pubmed, 1 analizę ocenianą przez NICE oraz 3 analizy oceniane przez AOTMiT.

W publikacji Kittiratchakool 2020 [4] przedstawiono opis analizy ekonomicznej dotyczącej stosowania tocilizumabu w leczeniu MIZS. W opisanym modelu ekonomicznym zdefiniowano stany zdrowia: aktywna choroba, choroba nieaktywna, remisja. Jakość życia została zmierzona przy pomocy instrumentu EQ-5D. Dane zostały zebrane w drodze wywiadu z użyciem zastępcy (ang. proxy) w celu określenia jakości życia pacjentów. W tabeli poniżej przedstawiono definicje stanów zdrowia oraz odpowiadające im użyteczności przyjęte w analizie:



Tabela 46. Użyteczności w badaniu Kittiratchakool 2020

Stan zdrowia	Definicja stanu	Użyteczność
Remisja	W trakcie leczenia: kryteria nieaktywnej choroby spełnione przez minimum 6 następujących po sobie miesięcy Po zakończeniu leczenia: : kryteria nieaktywnej choroby spełnione przez minimum 12 następujących po sobie miesięcy	0,937
Choroba nieaktywna	Brak aktywnie zajętych stawów, Brak aktywnego zapalenia błony naczyniowej oka Normalny poziom ESR i CRP Brak gorączki, wysypki, zapalenia błon surowiczych, splenomegalii lub uogólnionej limfadenopatii związanych z MIZS	0,886
Choroba aktywna	Inny niż powyższe	0,714

Oszacowania użyteczności w ocenianych przez AOTMiT analizach dotyczących stosowania adalimumabu (zlecenia nr. 202/2014 [3] i 60/2018 [1]) pokrywały się z użytecznościami wykorzystanymi w analizie NICE dla tocilizumabu (TA238 [36]) ponieważ zostały z niej zaczerpnięte. Użyteczności w analizie oszacowano za pomocą mapowania kwestionariusza CHAQ (ang. Childhood Health Assessment Questionnaire) na EQ-5D. W obu analizach przedstawiono 4 warianty użyteczności dla stanów zdrowia określonych za pomocą stopnia odpowiedzi ACR 30/50/70/90, różniące się metodą mapowania: wariant podstawowy z analizy wnioskodawcy przy użyciu formuły kwadratowej, wariant dodatkowy z analizy wnioskodawcy przy użyciu formuły liniowej, wariant preferowany przez NICE oraz wariant przy użyciu formuły z obecnie niedostępnego postera konferencyjnego Boggs 2002 [6]. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie użyteczności:

Tabela 47. Użyteczności w analizach ocenianych przez NICE i AOTMiT

ACR	Brak odpowiedzi	ACR 30-50	ACR 50-70	ACR 70-90	ACR 90-100
wariant podstawowy z przy użyciu formuły kwadratowej	0,4152	0,5674	0,6049	0,6736	0,715
wariant preferowany przez NICE	0,313	0,4736	0,5156	0,5961	0,648
wariant dodatkowy przy użyciu formuły liniowej	0,4016	0,5344	0,5722	0,6492	0,7026
Boggs 2002	0,2879	0,4207	0,4585	0,5355	0,5889

W ocenianej przez AOTMiT analizie dla anakinry (zlecenie nr 107/2021 [2]) wykorzystano te same użyteczności co powyżej, przy czym wykorzystano tylko 3 stany zdrowia: brak odpowiedzi, ACR 30 i ACR 90.

### 3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Humira, adalimumabum, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml, 2 amp.-strzyk. 0,4 ml 2 gaziki nasączone z alkoholem, kod EAN: 8054083011905; Humira, adalimumabum, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 zestawy (1 fiol. 0,8 ml 1 strzyk. 1 igła 1 nasadka na fiolkę 2 gaziki), kod EAN: 5909990005031; Humira, adalimumabum, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml 2 gaziki, kod EAN: 5909990005055; Humira, adalimumabum, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml, 2 wstrzykiwacze 2 gaziki, kod EAN: 8054083011912; w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08), <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5364-11-2018-zlc> [dostęp online: 30.06.2022]
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Kineret, anakinrum, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/0,67 ml, 7, amp.-strzyk. 0,67 ml z podziałką, kod EAN: 07350031442090 <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7460-107-2021-zlc> [dostęp online: 14.07.2022]
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz., EAN 5909990005055; Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 fiolki, EAN 5909990005031; w ramach programu lekowego " Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)" <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3309> [dostęp online: 14.07.2022]
4. Kittiratchakool N, Kulpokin D, Chanjam C, Vilaiyuk S, Charuvanij S, Phongsamart G, Khaosut P, Tanya M, Nanagara R, Nantapaisarn S, Leelahavarong P. Cost-utility and budget impact analysis of tocilizumab for the treatment of refractory systemic juvenile idiopathic arthritis in Thailand. *BMJ Open*. 2020 Sep 15;10(9):e037588. doi: 10.1136/bmjopen-2020-037588. PMID: 32933962; PMCID: PMC7493110.
5. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
6. Boggs R, Sengupta N, Ashraf T. Estimating health utility from a physical function assessment in rheumatoid arthritis (RA) patients treated with adalimumab (HUMIRA).-International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2002; abstract UT3.
7. Brabnikova Maresova K, Jarosova K, Pavelka K, Stepan JJ. The association between lean mass and bone mineral content in the high disease activity group of adult patients with juvenile idiopathic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Feb 21;15:51. doi: 10.1186/1471-2474-15-51. PMID: 24558956; PMCID: PMC3974111.
8. Calafi A, Skaggs AW, Shelton TJ, Haus BM. Bilateral Destructive Hip Disease from Untreated Juvenile Idiopathic Arthritis. *Case Rep Orthop*. 2019 Mar 6;2019:4593129. doi: 10.1155/2019/4593129. PMID: 30963013; PMCID: PMC6431357.
9. Cánovas R, Cobb J, Brozynska M, Bowes J, Li YR, Smith SL, Hakonarson H, Thomson W, Ellis JA, Abraham G, Munro JE, Inouye M. Genomic risk scores for juvenile idiopathic arthritis and its subtypes. *Ann Rheum Dis*. 2020 Dec;79(12):1572-1579. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217421. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32887683; PMCID: PMC7677485.
10. Cardoso I, Frederiksen P, Specht IO, Händel MN, Thorsteinsdottir F, Heitmann BL, Kristensen LE. Age and Sex Specific Trends in Incidence of Juvenile Idiopathic Arthritis in Danish Birth Cohorts from 1992 to 2002: A Nationwide Register Linkage Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Aug 6;18(16):8331. doi: 10.3390/ijerph18168331. PMID: 34444082; PMCID: PMC8394352.
11. Castagna I, Roszkowska AM, Alessandrello F, Oliverio GW, Tumminello G, Gallizzi R, Conti G, Aragona P. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: a retrospective analysis from a centre of South Italy. *Int Ophthalmol*. 2020 Feb;40(2):335-342. doi: 10.1007/s10792-019-01184-8. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31586268.
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab)
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebetrexat®
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Equoral®
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sulfasalazin EN Krka®
16. Chemoterapy Standarization Group 2008, Estimation of Body-Surface area in infants and children, <https://www.ouh.nhs.uk/oxparc/professionals/documents/Body-surfaceareaCCLGChart1.pdf> [dostęp online: 29.06.2022]

17. Costello R, McDonagh J, Hyrich KL, Humphreys JH. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in the United Kingdom, 2000-2018: results from the Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 May 30;61(6):2548-2554. doi: 10.1093/rheumatology/keab714. PMID: 34586398; PMCID: PMC9157126.
18. Dane dostarczone przez Wnioskodawcę.
19. Dąbkowska K., Wojdas M., Winsz-Szczotka K., Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne, *Farm Pol*, 2019, 75 (1): 34–43
20. Główny Urząd Statystyczny 2020, Waga osób w wieku 0-14 lat, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/waga-osob-w-wieku-0-14-lat,24.1.html> [dostęp online: 29.06.2022]
21. Główny Urząd Statystyczny Baza demografia: <https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Tables.aspx> [dostęp online: 21.02.2022]
22. Harrold LR, Salman C, Shoor S, Curtis JR, Asgari MM, Gelfand JM, Wu JJ, Herrinton LJ. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis among children in a managed care population, 1996-2009. *J Rheumatol*. 2013 Jul;40(7):1218-25. doi: 10.3899/jrheum.120661. Epub 2013 Apr 15. PMID: 23588938; PMCID: PMC5657479.
23. Jones AP, Clayton D, Nkhoma G, Sherratt FC, Peak M, Stones SR, Roper L, Young B, McErlane F, Moitt T, Ramanan AV, Foster HE, Williamson PR, Deepak S, Beresford MW, Baildam EM. Different corticosteroid induction regimens in children and young people with juvenile idiopathic arthritis: the SIRJIA mixed-methods feasibility study. *Health Technol Assess*. 2020 Jul;24(36):1-152. doi: 10.3310/hta24360. PMID: 32758350; PMCID: PMC7443738.
24. Koczwara A., *Rehabilitacja w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów*, <https://www.mp.pl/pacjent/pediatrica/rehabilitacja/79073,rehabilitacja-w-mlodzienczym-idiopatycznym-zapaleniu-stawow> [dostęp online: 30.06.2022]
25. Książkowska-Orłowska K., Żuk B., *Rehabilitacja dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów*, <https://www.przegladreumatologiczny.pl/rehabilitacja-dzieci-z-mlodzienczym-idiopatycznym-zapaleniem-stawow> [dostęp online: 30.06.2022]
26. Leeds children's hospital, A flare-up of Juvenile idiopathic arthritis, information for young people, parents and carers, <http://flipbooks.leedsth.nhs.uk/LN000935.pdf> [dostęp online: 30.06.2022]
27. Listing M, Mönkemöller K, Liedmann I, Niewerth M, Sengler C, Listing J, Foell D, Heiligenhaus A, Klein A, Horneff G, Ganser G, Haas JP, Klotsche J, Minden K. The majority of patients with newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis achieve a health-related quality of life that is similar to that of healthy peers: results of the German multicenter inception cohort (ICON). *Arthritis Res Ther*. 2018 May 30;20(1):106. doi: 10.1186/s13075-018-1588-x. PMID: 29848349; PMCID: PMC5977761.
28. ██████████, et al. Produkt leczniczy Cosentyx® (sekukinumab) w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana a Certara Company, 2021 (praca niepublikowana).
29. Milatz F, Klotsche J, Niewerth M, Geisemeyer N, Trauzeddel R, Weißbarth-Riedel E, Kallinich T, Peitz J, Hartmann M, Minden K. Participation in school sports among children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis in the German National Paediatric Rheumatologic Database, 2000-2015: results from a prospective observational cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019 Feb 11;17(1):6. doi: 10.1186/s12969-019-0306-9. PMID: 30744659; PMCID: PMC6371582.
30. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schöntube M, Zink A. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002 Sep;46(9):2392-401. doi: 10.1002/art.10444. PMID: 12355487.
31. ██████████, et al. Produkt leczniczy Cosentyx® (sekukinumab) w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów – analiza efektywności klinicznej. Instytut Arcana a Certara Company, 2021 (praca niepublikowana).
32. Modesto C, Antón J, Rodríguez B, Bou R, Arnal C, Ros J, Tena X, Rodrigo C, Rotés I, Hermosilla E, Barceló P. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). *Scand J Rheumatol*. 2010 Nov;39(6):472-9. doi: 10.3109/03009741003742722. Epub 2010 Sep 21. PMID: 20858139.
33. Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ. Uchwały Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r.: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/> [data dostępu: 11.07.2022]
34. Narodowy Fundusz Zdrowia, Rehabilitacja lecznicza, <http://www.nfz-warszawa.pl/dla-pacjenta/co-kazdy-pacjent-wiedziec-powinien/ehabilitacialecznicza/> [dostęp online: 30.06.2022]
35. Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> [data dostępu: 11.07.2022]

36. National Institute for Health and Care Excellence, Tocilizumab for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta238/history> [dostęp online: 01.07.2022]
37. Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018, Monitor Polski (M.P. z 2020 r., poz.1009).
38. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2022 r., poz. 65) [dostęp: 06.07.2022]
39. Pal P, Giri PP, Sinha R. Cyclosporine in Resistant Systemic Arthritis - A Cheaper Alternative to Biologics. *Indian J Pediatr.* 2019 Jul;86(7):590-594. doi: 10.1007/s12098-019-02912-9. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30937723.
40. 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 (Dz.U. z 2021 r., poz.74).
41. Ruperto, N., Foeldvari, I., Alexeeva, E., Ayaz, N. A., Calvo, I., Kasapcopur, O., Chasnyk, V., Hufnagel, M., Zuber, Z., Schulert, G., Ozen, S., Popov, A., Ramanan, A., Scott, C., Sozeri, B., Zholobova, E., Zhu, X., Whelan, S., Pricop, L., Ravelli, A., Martini, A., Lovell, D. J. and Brunner, H. Efficacy and safety of secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis in a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 study (Junipera). *Pediatric rheumatology.* Vol.19(SUPPL 1):2021-09-19 to 2021-09-21. 27th European Paediatric Rheumatology Congress.
42. Russo RA, Katsicas MM. Patients with very early-onset systemic juvenile idiopathic arthritis exhibit more inflammatory features and a worse outcome. *J Rheumatol.* 2013 Mar;40(3):329-34. doi: 10.3899/jrheum.120386. Epub 2013 Jan 15. PMID: 23322471.
43. Russo RA, Katsicas MM. Patients with very early-onset systemic juvenile idiopathic arthritis exhibit more inflammatory features and a worse outcome. *J Rheumatol.* 2013 Mar;40(3):329-34. doi: 10.3899/jrheum.120386. Epub 2013 Jan 15. PMID: 23322471.
44. Shoop-Worrall SJW, Hyrich KL, Wedderburn LR, Thomson W, Geifman N; CAPS the CLUSTER Consortium. Patient-reported wellbeing and clinical disease measures over time captured by multivariate trajectories of disease activity in individuals with juvenile idiopathic arthritis in the UK: a multicentre prospective longitudinal study. *Lancet Rheumatol.* 2020 Dec 4;3(2):e111-e121. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30269-1. Erratum in: *Lancet Rheumatol.* 2021 Mar 24;3(4):e250. PMID: 33554133; PMCID: PMC7843954.
45. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2022 r., poz. 463, z późn. zm.).
46. Zarządzenia Prezesa NFZ Zarządzenie Nr 77/2022/DGL z dnia 1 czerwca 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe wraz z załącznikami.
47. Zarządzenie Nr 65/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 09.04.2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką.
48. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 25/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
49. Żuber Z, Turowska-Heydel D, Sobczyk M, Chudek J. Prevalence of HLA-B27 antigen in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Reumatologia.* 2015;53(3):125-130. doi:10.5114/reum.2015.53133
50. Ferrara G, Mastrangelo G, Barone P, La Torre F, Martino S, Pappagallo G, Ravelli A, Taddio A, Zulian F, Cimaz R; Rheumatology Italian Study Group. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018 Jul 11;16(1):46. doi: 10.1186/s12969-018-0255-8. PMID: 29996864; PMCID: PMC6042421.

## 4. SPIS TABEL

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab) .....	12
Tabela 2. Charakterystyka początkowa populacji.....	15
Tabela 3. Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie w okresie indukcji .....	16
Tabela 4. Wzór macierzy przejścia .....	16
Tabela 5. Rozkład początkowy stanów zdrowia .....	17
Tabela 6. Rozkład końcowy stanów zdrowia .....	17
Tabela 7. Macierz przejścia dla SEK±cDMARDs (ERA i MŁZS) .....	17
Tabela 8. Macierz przejścia dla cDMARDs (ERA i MŁZS) .....	18
Tabela 9. Macierz przejścia dla SEK±cDMARDs (tylko ERA) .....	18
Tabela 10. Macierz przejścia dla cDMARDs (tylko ERA).....	18
Tabela 11. Prawdopodobieństwo zaostrzenia.....	19
Tabela 12. Ryzyko zgonu w populacji generalnej .....	19
Tabela 13. Użyteczność w zależności od ACR .....	20
Tabela 14. Rozkład odpowiedzi na leczenie (ACR 70/90) w zależności od stosowanej technologii .....	20
Tabela 15. Użyteczności wykorzystane w analizie podstawowej .....	20
Tabela 16. Alternatywne wartości użyteczności.....	20
Tabela 17. Wycena punktowa NFZ.....	21
Tabela 18. Wycena świadczeń gwarantowanych uwzględnionych w analizie.....	21
Tabela 19. Dawkowanie leków .....	22
Tabela 20. Koszty sekukinumabu .....	22
Tabela 21. Koszt jednostkowy sekukinumabu.....	23
Tabela 22. Koszt ponoszony przez świadczeniodawcę w związku z zakupem niewykorzystanego sekukinumabu .....	23
Tabela 23. Koszt jednostkowy konwencjonalnych leków modyfikujących przebieg choroby .....	23
Tabela 24. Koszt metotreksatu i sulfasalazyny w przeliczeniu na cykl .....	24
Tabela 25. Przeciętny odsetek pacjentów stosujących poszczególne substancje .....	24
Tabela 26. Udziały metotreksatu i sulfasalazyny w leczeniu ETA i MŁZS.....	24
Tabela 27. Przeciętny koszt cDMARDs w przeliczeniu na cykl.....	24
Tabela 28. Koszt zaostrzenia MIZS.....	26
Tabela 29. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu.....	27
Tabela 30. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania SEK±cDMARDs vs cDMARDs w perspektywie płatnika publicznego .....	30
Tabela 31. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania SEK±cDMARDs vs cDMARDs w perspektywie wspólnej .....	30
Tabela 32. Wyniki analizy użyteczności kosztów w perspektywie płatnika publicznego.....	30
Tabela 33. Wyniki analizy użyteczności kosztów w perspektywie wspólnej .....	31
Tabela 34. Koszt świadczeniodawców związany z nabyciem niewykorzystanej części sekukinumabu .....	31
Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego w wersji z uwzględnieniem RSS .....	32
Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego w wersji bez uwzględnienia RSS .....	35
Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa wspólna w wersji z uwzględnieniem RSS.....	39

Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa wspólna w wersji bez uwzględnienia RSS.....	42
Tabela 39. Wzór macierzy przejścia .....	46
Tabela 40. Parametry testowane w analizie wrażliwości .....	46
Tabela 41. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – wariant z RSS.....	47
Tabela 42. Przeciętna masa ciała.....	52
Tabela 43. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> oraz w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 30.05.2022 r.) .....	53
Tabela 44. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 14.07.2022 r.)	55
Tabela 45. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>NICE</i> (wyszukiwanie zakończone 15.07.2022 r.) .....	55
Tabela 46. Użyteczności w badaniu Kittiratchakool 2020 .....	57
Tabela 47. Użyteczności w analizach ocenianych przez <i>NICE</i> i <i>AOTMiT</i> .....	57

## 5. SPIS DIAGRAMÓW, RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne .....	53
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności .....	56
Rysunek 1. Ścieżka leczenia w populacji docelowej .....	13
Rysunek 2. Stany zdrowia w ramach ścieżki leczenia .....	13
Rysunek 3. Odsetek dzieci z masą ciała powyżej 50 kg w zależności od wieku .....	15
Rysunek 4. Masa ciała w zależności od wieku .....	51
Wykres 1. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych, wariant z RSS .....	47