



IGNORANTIA NOCET

Rinvoq[®] (upadacytynib) stosowany w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.2

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

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

Warszawa, 28.07.2023 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

Analiza została zaktualizowana 28 lipca 2023 roku w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.24.2023.2.KDe. Pierwotnie analiza została zakończona 30 stycznia 2023 roku.

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

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	14
2. Strategia analityczna.....	15
3. Perspektywa	16
4. Technika analityczna.....	17
5. Modelowanie.....	18
5.1. Struktura modelu.....	18
5.2. Oszacowania wskaźników śmiertelności	25
5.3. Horyzont czasowy w modelu	25
5.4. Dyskontowanie.....	26
6. Analiza kosztów.....	27
6.1. Koszty leków	28
6.1.1. Dawkowanie leków.....	28
6.1.2. Ceny leków	30
6.2. Koszty przepisania i podania leków.....	31
6.3. Podsumowanie kosztów różniących.....	32
7. Założenia i dane wejściowe	33
8. Wyniki analizy	41
8.1. Analiza minimalizacji kosztów	41

8.2. Analiza CUR	42
9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	43
10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	52
11. Walidacja modelu	53
11.1. Walidacja wewnętrzna.....	53
11.2. Walidacja konwergencji.....	55
11.3. Walidacja zewnętrzna	56
12. Ograniczenia i założenia	57
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	59
14. Dyskusja	60
15. Załączniki	62
15.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	62
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	62
15.1.2. Strategia wyszukiwania	62
15.1.3. Selekcja badań.....	63
15.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	65
15.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	65
15.2. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach istniejącej grupy limitowej	66

15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	66
16. Spis tabel	69
17. Spis rysunków	72
18. Bibliografia.....	73

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ASAS	ang. <i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i> – międzynarodowa grupa ekspertów w obszarze spondyloartropatii
AW	jednokierunkowa analiza wrażliwości
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
BASDAI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> – wskaźnik aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa
BASDAI 50	zmniejszenie wartości BASDAI $\geq 50\%$
BASFI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i> – skala służąca do oceny funkcjonowania
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CER	certolizumab pegol
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	ang. <i>cost-minimization analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ETA	etanercept
EULAR	ang. <i>The European League against Rheumatism</i> – Europejska Liga Antyreumatyczna
GBP	funty brytyjskie
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IKS	iksekizumab
IL	interleukina
JAK	ang. <i>Janus activated kinases</i> – inhibitory kinaz janusowych
m.c.	masa ciała
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy

Skrót	Rozwinięcie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
nr-axSpA	ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i> – spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
RM	rezonans magnetyczny
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SEK	sekukinumab
SF-36	ang. <i>Short Form 36 Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia
SpA	ang. <i>spondylarthritis</i> – spondyloartropatia
TNF-alfa	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa
UPA	upadacytynib
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY


Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Rinvoq® (upadacytyrib) w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).

Upadacytyrib jest wskazany w leczeniu czynnej nieradiograficznej spondyloartropatii osiowej u dorosłych pacjentów z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, o których świadczy podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (ang. C-reactive protein, CRP) i/lub wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (RM), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Rinvoq® jest ograniczona względem wskazania z Charakterystyki Produktu Leczniczego zawierającymi zapisami wnioskowanego *Projekt programu lekowego leczenia nr-axSpA*.

METODYKA

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

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w *Analizie problemu decyzyjnego* jako komparatory dla upadacytyribu wskazano leki finansowane obecnie w ramach *Programu lekowego leczenia nr-axSpA*, tj. certolizumab pegol, etanercept, iksekizumab i sekukinumab.

 przeprowadzeniu analizy ekonomicznej z wykorzystaniem **techniki minimalizacji kosztów** polegającej na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

W celu wyznaczenia kosztów wykonano model Markowa. W modelu uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących). Były to koszty leków oraz koszty podania leków. Ponadto w

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

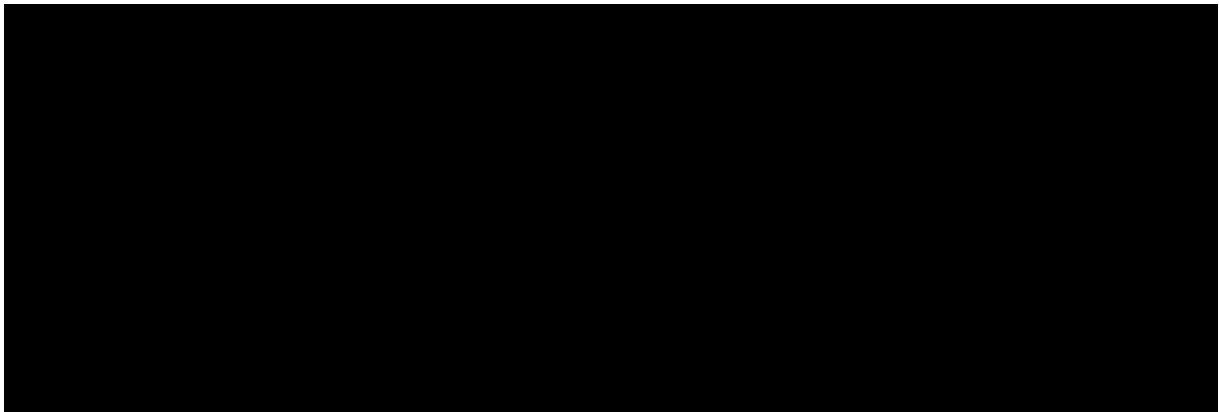
Analizy przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 2-letnim horyzoncie czasowym.

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

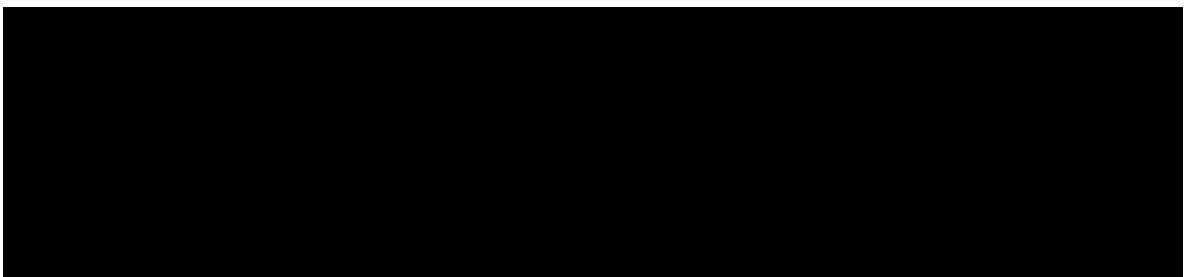
WYNIKI

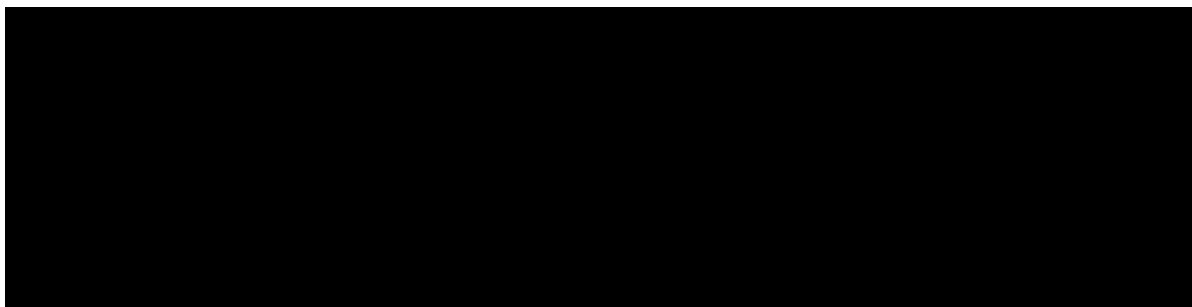
Wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CMA) dla porównania upadacytynib vs sekukinumab

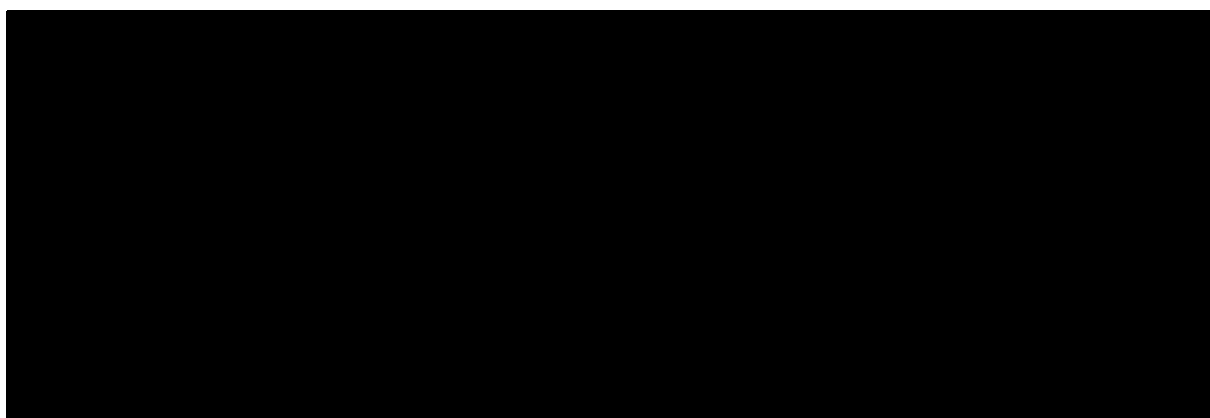


Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania upadacytynibu z sekukinumabem mają następujące parametry / scenariusze:

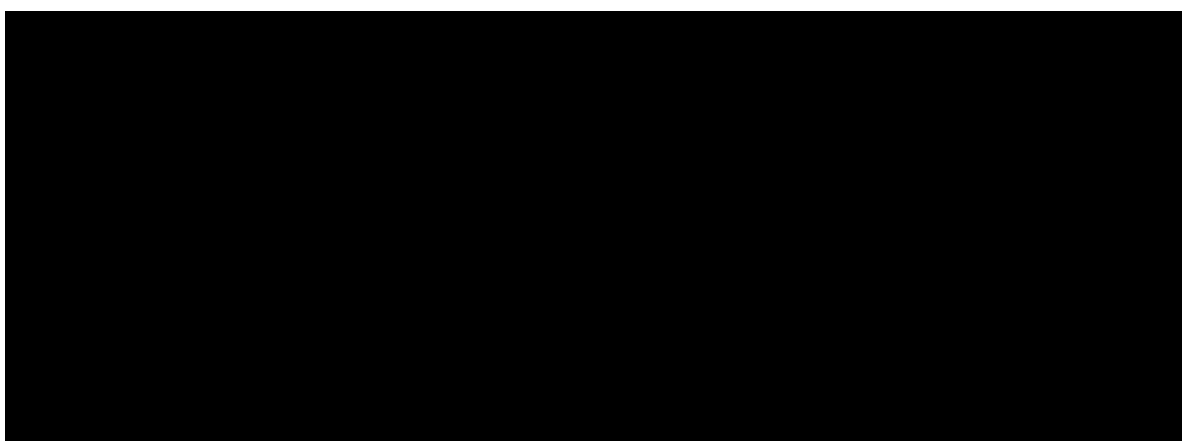




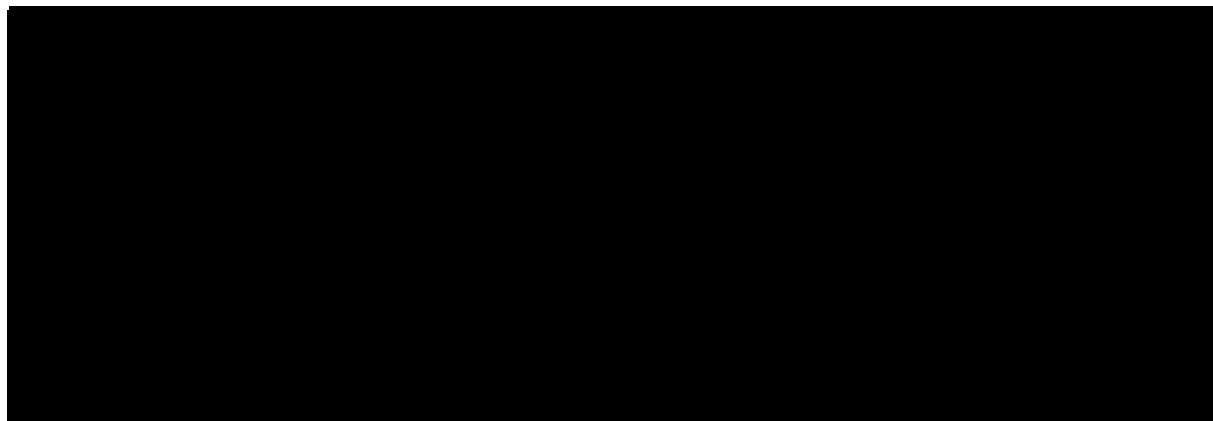
Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CMA) dla porównania upadacytynib vs iksekizumab



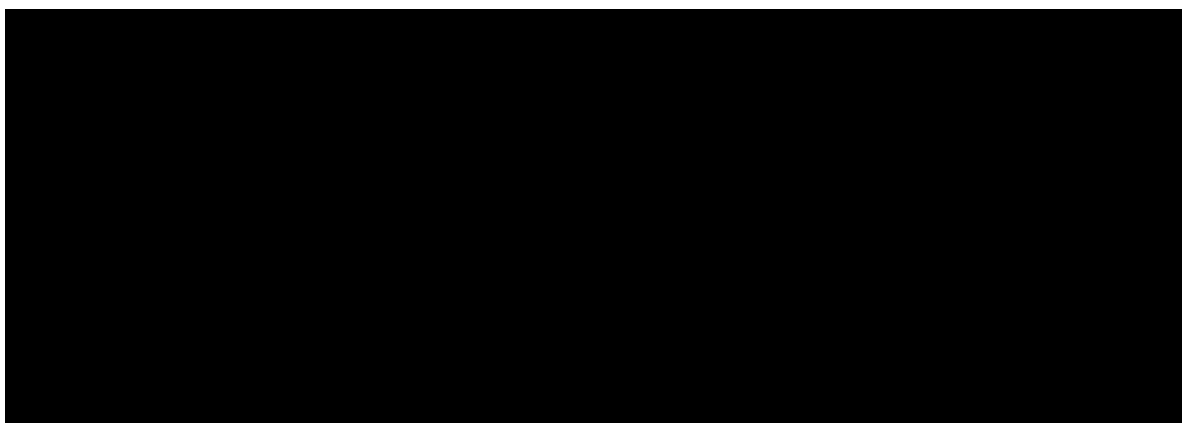
Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania upadacytynibu z iksekizumabem mają następujące parametry / scenariusze:



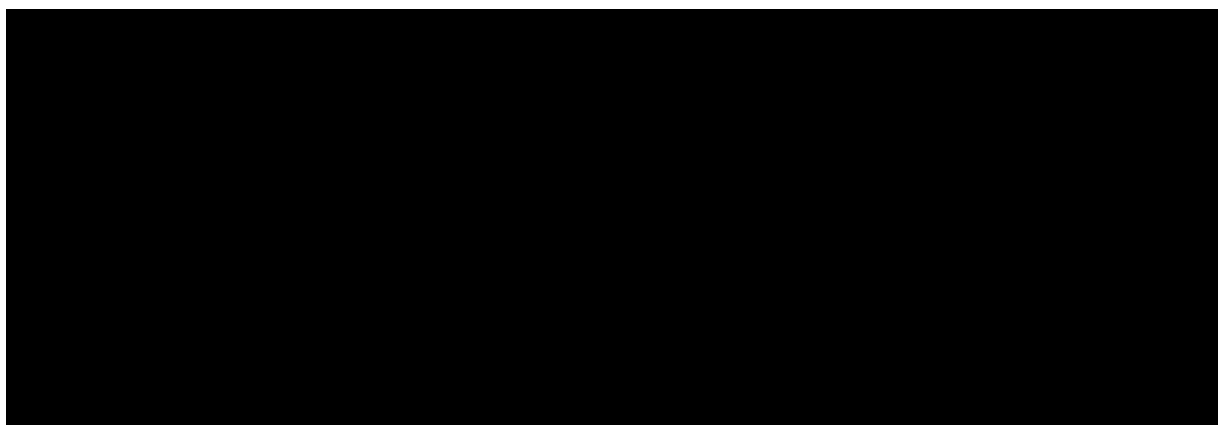
Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CMA) dla porównania upadacytynib vs certolizumab pegol



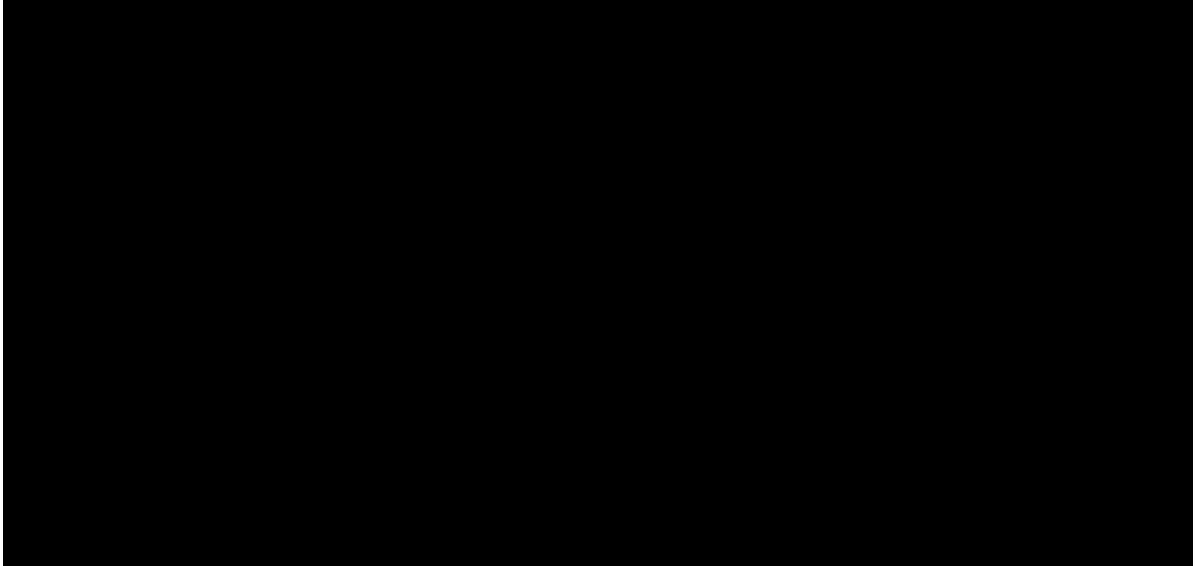
Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania upadacytynibu z certolizumabem pegol mają następujące parametry / scenariusze:



Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CMA) dla porównania upadacytynib vs etanercept



Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania upadacytynibu z etanerceptem mają następujące parametry / scenariusze:



PODSUMOWANIE I WNIOSKI

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

Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Rinvoq® będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych na spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas w ramach programu lekowego mogli stosować leczenie z wykorzystaniem inhibitorów TNF-alfa (certolizumabu pegol oraz etanerceptu) lub IL-17 (iksekizumabu i sekukinumabu), będą mogli również zastosować terapię z wykorzystaniem nowej klasy leków (inhibitorów JAK). Upadacytynib jest lekiem o innym mechanizmie działania, co jest szczególnie istotne w przypadku pacjentów z nietolerancją lub po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa lub IL-17.

W rozpatrywanej populacji chorych nadal występuje niezaspokojona potrzeba medyczna odnośnie dostępu chorych do nowych, skutecznych opcji terapeutycznych. Łączna liczba

chorych z chorobami zapalnymi stawów w Polsce może sięgać ok. 1 mln. Tymczasem dostęp do leczenia biologicznego w Polsce pozostaje na jednym z najniższych, jeśli nie najniższym poziomie w Europie. Bardzo ważne jest, aby chorzy w Polsce mogli być leczeni zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, co pozwoliłoby na uzyskanie i utrzymanie remisji u coraz większej liczby chorych, a w dłuższej perspektywie na dalsze ograniczanie pośrednich kosztów choroby.

Chorzy na nr-axSpA niezmiennie wykazują niezaspokojoną potrzebę odnośnie wprowadzania nowych i skutecznych opcji terapeutycznych, które pozwolą zmniejszyć ból, zmęczenie, sztywność stawów i obrzęki, spowolnić postęp choroby, poprawić mobilność, produktywność w pracy i zdolność do wykonywania codziennych czynności. Produkt leczniczy Rinvoq® może zatem stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu rozpatrywanej populacji chorych.

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

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

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce upadacytynibu (Rinvoq®, UPA) w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).

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

POPULACJA	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Chorzy na spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.
INTERWENCJA	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Upadacytynib (UPA).
KOMPARATORY	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Certolizumab pegol (CER); ⊕ Etanercept (ETA); ⊕ Iksekizumab (IKS); ⊕ Sekukinumab (SEK).
WYNIKI	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN); ⊕ efekty zdrowotne mierzone za pomocą: <ul style="list-style-type: none"> ○ lata życia skorygowane o jakość.

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

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

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki skuteczności we wnioskowanym wskazaniu. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz w przypadku analizy CUR na badaniu, które posłużyło do oszacowania jakości życia pacjentów w analizowanym wskazaniu.

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

3. Perspektywa

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

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

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

4. Technika analityczna

W analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów** (CMA) polegająca na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatorów przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

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

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

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

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

5. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej względem komparatorów w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano model Markowa dla analizy minimalizacji kosztów. W modelu tym uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie czy śmierci chorego nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

5.1. Struktura modelu

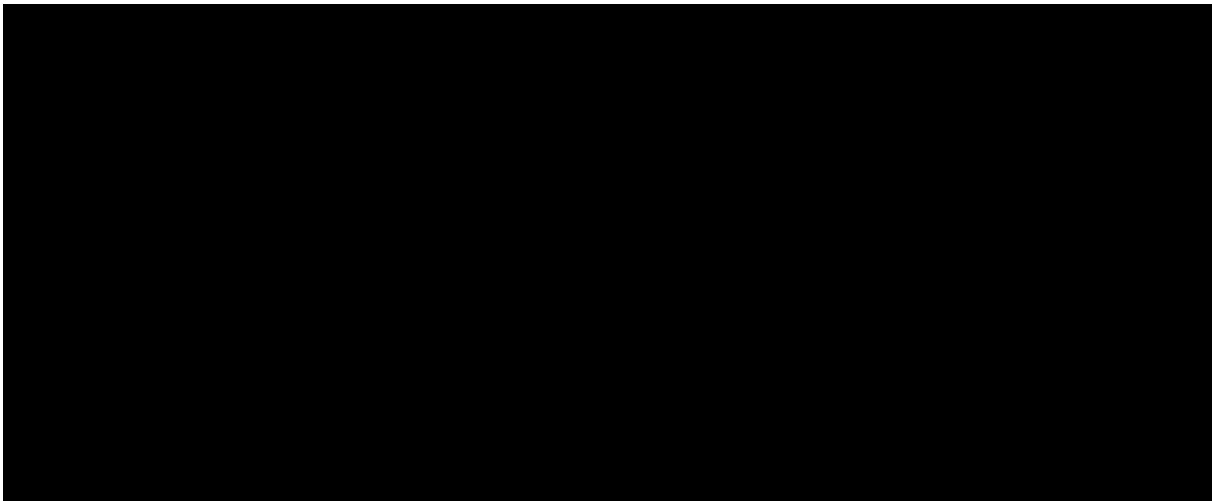
Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory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

Długość cyklu przyjęto na poziomie 3 miesięcy, która odpowiada częstotliwości monitorowania leczenia, po której dokonywana jest decyzja o kontynuacji lub zmianie terapii. W związku z tym, że w niniejszej analizie CMA po drugim cyklu modelu (6 miesiącach) następuje stabilizacja kosztów porównywanych terapii, w analizie podstawowej uwzględniono krótszy niż dożywotni horyzont czasowy równy 2 lata (tj. okres, na który wydawana jest decyzja refundacyjna w danym wskazaniu).

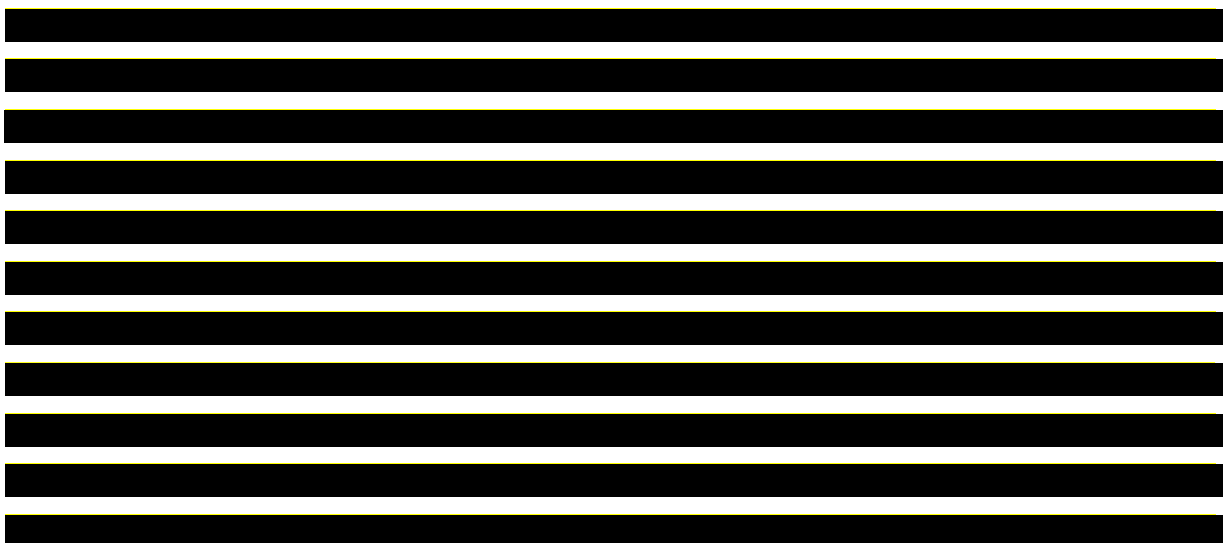
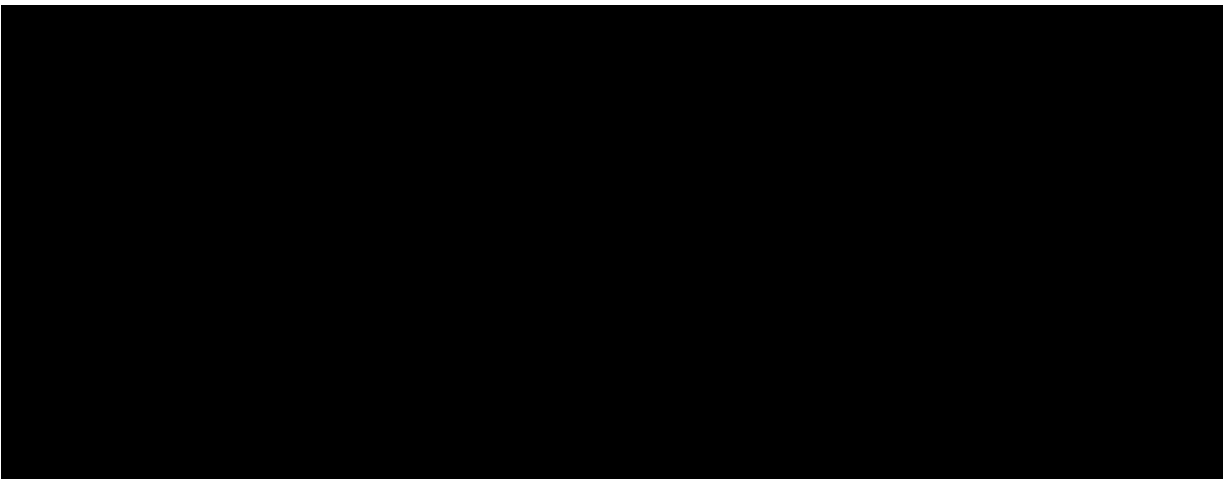
Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

W analizie uwzględniono brak korekty połowy cyklu, ponieważ w pierwszych cyklach modelu, w których generowany jest głównie koszt różniący terapii, chory może zmieniać linie leczenia po monitorowaniach, których częstotliwość jest spójna z długością cyklu w modelu (innymi słowy chory może kończyć bądź zmieniać terapię pomiędzy kolejnymi cyklami, a nie w środku cyklu; w związku z tym zastosowanie korekty połowy cyklu w analizie nie jest uzasadnione, ponieważ prowadziłoby do otrzymywania zaniżonych oszacowań kosztowych). Schemat przejść w modelu przedstawiono na poniższych rysunkach.

Rysunek 1.
Schemat działania modelu – I linia leczenia w programie lekowym



Rysunek 2.
Schemat działania modelu – II linia leczenia w programie lekowym



[REDACTED]

[REDACTED]

W każdym cyklu może nastąpić zgon chorego, co kończy działania modelu.

Zgodnie z zapisami programu lekowego B.82 w przypadku braku powodzenia leczenia chorzy mają możliwość zmiany dowolnej terapii na inną dostępną w programie lekowym. Teoretycznie można zatem pacjentom, w przypadku których nie uzyskano lub utracono adekwatną odpowiedź na leczenie inhibitorem TNF-alfa (CER lub ETA), przepisać inny lek z tej grupy o tym samym mechanizmie działania. Jednakże leczenie alternatywnym inhibitorem TNF-alfa po wcześniejszym braku odpowiedzi ma znacznie mniejsze prawdopodobieństwo powodzenia, dlatego preferowana jest zmiana terapii na lek o innym mechanizmie działania [NICE Rinvoq 2022]. Biorąc pod uwagę aktualne zapisy programu lekowego B.82, jedyną dostępną grupą leków o innym mechanizmie działania są leki z grupy inhibitorów IL-17, tj. SEK lub IKS.

W związku z powyższym w modelu uwzględniono dwie linie leczenia chorych. Założono, że po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF-alfa chorzy przechodzą na kolejną linię leczenia z wykorzystaniem inhibitora IL-17 (przyjęto równe prawdopodobieństwa przejścia na SEK oraz IKS), zaś po niepowodzeniu terapii inhibitorem IL-17 chorzy rozpoczynają leczenie z wykorzystaniem inhibitora TNF-alfa (uwzględniono równe prawdopodobieństwa przejścia na CER oraz ETA). W przypadku objęcia refundacją UPA w programie lekowym B.82 dostępny byłby przedstawiciel z grupy inhibitorów JAK, które podobnie jak inhibitory IL-17 są lekami nowej generacji w stosunku do inhibitorów TNF-alfa. W związku z tym przyjęto, że w modelu po niepowodzeniu terapii UPA chorzy przechodzą na kolejną linię leczenia z wykorzystaniem inhibitora TNF-alfa.

Biorąc pod uwagę kryteria odpowiedzi w *Programie lekowym leczenia nr-axSpA*, wyniki dostępnych badań klinicznych nie pozwalają na oszacowanie skuteczności wnioskowanej technologii oraz terapii dostępnych w programie lekowym B.82 na poszczególnych liniach leczenia. W badaniu *SELECT-AXIS 2*, stanowiącym źródło danych o skuteczności UPA, nieco ponad 30% chorych stosowało wcześniej leczenie biologiczne, jednakże wyniki w podgrupach (wcześniej leczonych i nieleczonych biologicznie) przedstawiono jedynie dla punktu końcowego ASAS40, który nie figuruje w programie lekowym B.82 jako kryterium odpowiedzi na leczenie. W odniesieniu do obowiązującego w programie kryterium BASDAI 50 skuteczność UPA w pełnej populacji po 14 tygodniach terapii wykazała ok. 42,3% chorych [*Deodhar 2022_supp*]. Co ciekawe, w przypadku badania *COAST-X* skuteczność iksekizumabu w zakresie kryterium BASDAI 50 wyniosła ok. 31,3% po 16 tygodniach leczenia [*EMA 2020*], pomimo że badanie to przeprowadzono w populacji nieleczonych wcześniej biologicznie, a więc można byłoby oczekiwać nawet wyższej skuteczności aktywnej terapii niż w populacji mieszanej. [REDACTED]

[REDACTED] wyniki badań *SELECT-AXIS 2* oraz *COAST-X* w zakresie odpowiedzi BASDAI przyjęto za pewne zakresy skrajne skuteczności terapii biologicznej w leczeniu nr-axSpA, natomiast do modelowania prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie w analizie podstawowej przyjęto wartości uśrednione z tych badań.

Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie w I cyklu oszacowano na podstawie średniego poziomu odpowiedzi BASDAI 50 po 14/16 tyg. Terapii z badań *SELECT-AXIS 2*

[Deodhar 2022_suppl] oraz COAST-X [EMA 2020] (jedno z kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie w trakcie I monitorowania w programie lekowym po 3 ± 1 miesiącach terapii).

Należy zauważyć, że w badaniach klinicznych obserwuje się utrzymywanie w długim okresie wyniku zdrowotnego w populacji odpowiadających na leczenie, na co zwrócono także uwagę w opracowaniu NICE w spondyloartropatii¹. W ramach niniejszej analizy założono, że parametry kliniczne uzyskane w trakcie I monitorowania (po 3 ± 1 miesiącach terapii) utrzymują się w czasie. W związku z brakiem odpowiednich danych dla okresu po 6 miesiącach leczenia do oszacowania prawdopodobieństwa adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w trakcie II monitorowania przyjęto odsetek chorych z wynikiem BASDAI < 3 w populacji chorych spełniających kryterium BASDAI 50 po ok. 3 miesiącach terapii (BASDAI < 3 to jedno z kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie w trakcie II monitorowania w programie lekowym po 6 ± 1 miesiącach terapii).

Obliczenia wykonano oddzielnie dla każdej spośród porównywanych terapii, przedstawiono je w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, a dane o rozkładzie początkowym wyników BASDAI ze źródłami danych w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Początkowe wartości BASDAI w badaniach dla poszczególnych terapii

Terapia	Źródło danych	BASDAI (średnia)	BASDAI (odchylenie standardowe)
UPA	Deodhar 2022 (badanie SELECT-AXIS 2)	6,8	1,3
IKS	Deodhar 2020 (badanie COAST-X)	7,0	1,5
SEK	Deodhar 2021 (badanie PREVENT)	7,08	1,33

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

Terapia	Źródło danych	BASDAI (średnia)	BASDAI (odchylenie standardowe)
CER	<i>Deodhar 2019 (badanie C-axSpAnd)</i>	6,88	1,40
ETA	<i>Dougados 2014 (badanie EMBARK)</i>	6,0	1,8

Obliczenia wykonano oddzielnie dla każdej spośród porównywanych terapii, przedstawiono je w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, a dane źródłowe w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Zmiany wartości BASDAI po 3 miesiącach leczenia w badaniach dla poszczególnych terapii

Terapia	Źródło danych	Średnia zmiana BASDAI	Odchylenie standardowe dla zmiany BASDAI ²
UPA	<i>NICE Rinvoq 2022 (badanie SELECT-AXIS 2)</i>	-2,86	2,06
IKS	<i>Deodhar 2020 (badanie COAST-X)</i>	-2,18	2,16
SEK	<i>Deodhar 2021 (badanie PREVENT)</i>	-2,35	2,72
CER			
ETA	<i>Dougados 2014 (badanie EMBARK)</i>	-2,00	3,07

² Wartości odchylenia standardowego zostały obliczone jako iloczyn błędu standardowego oraz pierwiastka liczebności populacji.

Podsumowanie tych oszacowań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie oszacowane na podstawie wyników badań klinicznych

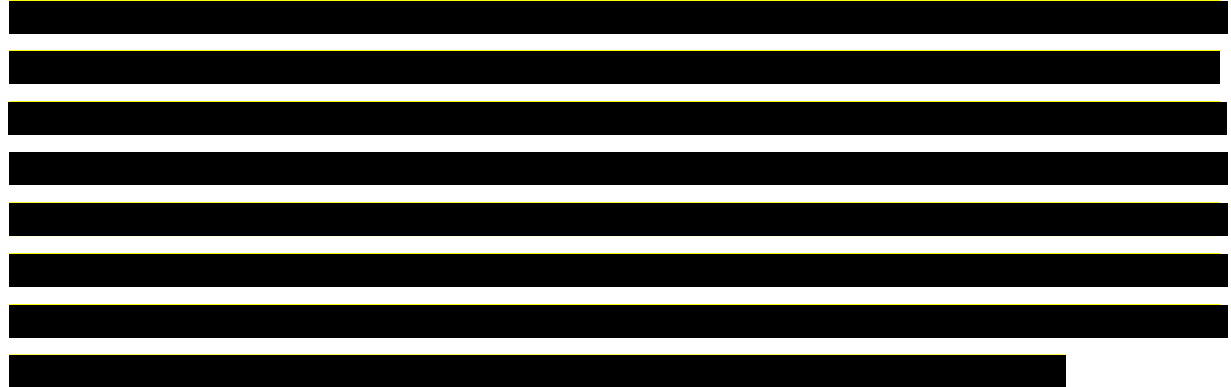
Terapia	Źródło danych	Odpowiedź BASDAI 50 (kryterium odpowiedzi w I cyklu modelu)	BASDAI <3 i odpowiedź BASDAI 50	BASDAI <3 w populacji z odpowiedzią BASDAI 50 (kryterium odpowiedzi w II cyklu modelu)
UPA	badanie <i>SELECT-AXIS 2</i>	42,3%		
IKS	badanie <i>COAST-X</i>	31,3%		
SEK	badanie <i>PREVENT</i>	37,3%		
CER	badanie <i>C-axSpAnd</i>	42,8%		
ETA	badanie <i>EMBARK</i>	43,8%		

W analizie podstawowej uwzględniono średnie wartości parametrów uzyskane na podstawie wyników badań *SELECT-AXIS 2* oraz *COAST-X* (w analizie scenariuszy testowano także alternatywne źródła danych z pozostałych badań).

Prawdopodobieństwo działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii w programie lekowym () obliczono na podstawie danych z badań *SELECT-AXIS 2* oraz *COAST-X* (w analizie scenariuszy testowano także alternatywne źródła danych). Szczegółowe dane dotyczące prawdopodobieństw odpowiedzi na leczenie oraz działań niepożądanych przyjętych w analizie

³ “The differences in BASDAI from baseline were assumed to remain constant over the longer-term horizon, for as long as patients continued on their initial treatment” [NICE Sekukinumab]

podstawowej oraz testowanych w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 7. (Tabela 13.).



5.2. Oszacowania wskaźników śmiertelności

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

Na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Exarchou 2015* oraz uwzględniając odsetek mężczyzn i kobiet w populacji chorych na nr-axSpA, przyjęto, że chorzy na spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK wykazują średnio 1,68 razy większe ryzyko zgonu niż osoby z populacji generalnej.

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

5.3. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* "w przypadku, gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego". W związku z tym, że w niniejszej analizie po drugim cyklu leczenia (6 miesiącach) następuje stabilizacja kosztów porównywanych terapii, w analizie podstawowej uwzględniono krótszy niż dożywotni horyzont czasowy równy 2 lata, co odpowiada ośmiu 3-miesięcznym cyklom w modelu. Wybrano taką długość horyzontu czasowego, ponieważ jest ona równa okresowi, na który wydawana jest pierwsza decyzja refundacyjna dla leku w danym wskazaniu. W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie 1-rocznego i 3-letniego horyzontu czasowego.

5.4. Dyskontowanie

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

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

6. Analiza kosztów

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

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

- ⊕ koszty leków (w tym UPA);
- ⊕ koszty podania leków;

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Należy zauważyć, że koszt kwalifikacji do programu lekowego i koszt monitorowania są kosztami nieróżniącymi, zatem nie zostały uwzględnione do oszacowania wydatków inkrementalnych analizy. Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich także uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

Tabela 4.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	Chorzy będą kwalifikowani do programu lekowego w takim samym stopniu zarówno w przypadku wnioskowanej interwencji jak i komparatorów.
Koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego	Chorzy będą monitorowani w takim samym stopniu zarówno w przypadku wnioskowanej interwencji jak i komparatorów.

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

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Danych NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)* oraz danych z *Przetargów publicznych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowego przyjęto w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ [*Zarządzenie programu lekowego*].

6.1. Koszty leków

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

6.1.1. Dawkowanie leków

Zgodnie z zapisami *Projekt programu lekowego leczenia nr-axSpA* upadacytynib należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w *ChPL Rinvoq®*, tj. 15 mg doustnie raz na dobę. Zgodnie z zapisami *Programu lekowego leczenia nr-axSpA CER, ETA, IKS i SEK* należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS. Dawkowanie wnioskowanej interwencji i komparatorów podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Dawkowanie substancji stosowanych w programie lekowym

Substancja	Źródło danych	Dawkowanie	Droga podania
UPA	<i>ChPL Rinvoq®</i>	Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę.	doustna
CER	<i>ChPL Cimzia</i>	Zalecana dawka początkowa produktu Cimzia u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią wynosi 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.	podskórna
ETA	<i>ChPL Enbrel</i>	Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub 50 mg raz w tygodniu.	podskórna
IKS	<i>ChPL Taltz</i>	Zalecana dawka to 160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0, a następnie 80 mg co 4 tygodnie	podskórna

Substancja	Źródło danych	Dawkowanie	Droga podania
SEK	ChPL Cosentyx	Zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące.	podskórna

W związku z odmiennym dawkowaniem zalecanym w okresie indukcji i leczenia podtrzymującego w przypadku rozważanych w niniejszej analizie substancji, w obliczeniach przyjęto odrębne wielkości zużycia leków dla pierwszego, drugiego i kolejnych cykli modelu. Ponadto biorąc pod uwagę długość cyklu (3 miesiące⁴) oraz niejednorodną częstotliwość podawania leków stosowanych w programie lekowym (codziennie, raz na tydzień, co 2 tygodnie, co 4 tygodnie, raz na miesiąc), określono dokładną (co do jedności, bez części ułamkowej) liczbę dawek rozważanych leków przyjmowanych w pierwszym oraz drugim cyklu leczenia z wykorzystaniem danej substancji, celem uzyskania jak najbardziej precyzyjnych wyników analizy (pierwszy i drugi cykl leczenia daną substancją wykazuje największy wpływ na wyniki analizy). W przypadku kolejnych cykli leczenia daną substancją liczbę dawek uwzględnionych w modelu obliczono jako iloraz długości cyklu przez częstotliwość podawania danej substancji (to rozwiązanie dopuszcza możliwość uzyskania liczby dawek w cyklu z częścią ułamkową). Szczegółowe oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Liczba wizyt związanych z podaniem leku oraz wielkość zużycia leków stosowanych w programie lekowym w przeliczeniu na cykl modelu

Substancja	I cykl		II cykl		Kolejne cykle	
	Dawka na cykl (mg)	Liczba wizyt związanych z podaniem leku	Dawka na cykl (mg)	Liczba wizyt związanych z podaniem leku	Dawka na cykl (mg)	Liczba wizyt związanych z podaniem leku
CER	2000,00	5,00	1200,00	3,00	1300,00	3,25
ETA	650,00	13,00	650,00	13,00	650,00	13,00
IKS	400,00	4,00	240,00	3,00	260,00	3,25
SEK	1050,00	7,00	450,00	3,00	450,00	3,00
UPA	1365,00	0,00	1365,00	0,00	1365,00	0,00

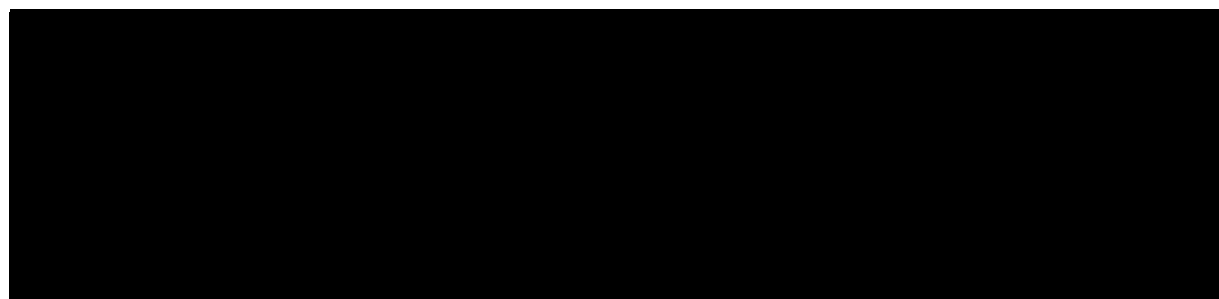
⁴ W związku z różnymi jednostkami, w których precyzuje się częstotliwość podawania leków (dni, tygodnie, miesiące) przyjęto upraszczające założenie, że długość cyklu (3 miesiące) jest równa 13 tygodniom oraz 91 dniom.

6.1.2. Ceny leków

Obecnie lek Rinvoq® nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w ramach programu lekowego i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 15.2. Przyjęto, że opakowanie leku *Rinvoq®*, 15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu będzie wyznaczało podstawę limitu w grupie.



Tabela 7.
Charakterystyka kosztowa leku Rinvoq® (PLN)



Uwzględnione w analizie komparatory są obecnie finansowane w *Programie lekowym leczenia nr-axSpA* i wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie. W rozdziale 7. (Tabela 13.) przedstawiono źródła danych dla oszacowania kosztu za 1 mg komparatorów refundowanych w ramach programu lekowego. Na podstawie cen leków i przyjętego dawkowania (Tabela 5. i Tabela 6.) oszacowano koszty leczenia w przeliczeniu na cykl modelu. Szczegółowe obliczenia oraz dane dotyczące cen leków zestawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, zaś w poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów leków stosowanych w programie lekowym w przeliczeniu na cykl modelu.

Tabela 8.
Koszty leków stosowanych w programie lekowym⁵

Substancja	Koszt leku w I cyklu podania danej substancji (PLN)	Koszt leku w II cyklu podania danej substancji (PLN)	Koszt leku w kolejnych cyklach (PLN)
UPA z RSS			
UPA bez RSS			
CER	8 758,26	5 254,96	5 692,87
ETA	2 463,24	2 463,24	2 463,24
IKS	11 519,98	6 911,99	7 487,99
SEK	10 780,22	4 620,09	4 620,09

Tabela 9.
Uśrednione koszty klas leków stosowanych na II linii leczenia^{5,6}

Klasa leków	Koszt w I cyklu podania danej substancji (PLN)	Koszt w II cyklu podania danej substancji (PLN)	Koszt w kolejnych cyklach (PLN)
TNF-alfa	5 610,75	3 859,10	4 078,06
IL-17	11 150,10	5 766,04	6 054,04

6.2. Koszty przepisania i podania leków

Zgodnie z *ChPL Rinvoq®* upadacytynib należy przyjmować doustnie w postaci tabletek. Założono, że chory przyjmuje lek samodzielnie, nie jest zatem generowany koszt związany z jego podaniem.

Zgodnie z Charakterystykami Produktu Leczniczego dla komparatorów, leki te podawane są we wstrzyknięciach podskórnych. Założono zatem, że terapia lekami podawanymi podskórnie będzie generować dodatkowe koszty związane z ich podaniem. W analizie podstawowej koszt podania przyjęto zgodnie z wyceną świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu na podstawie Zarządzenia programy lekowe*.

W rozdziale 7. (Tabela 13.) przedstawiono źródła danych oraz przyjęte koszty jednostkowe podania leków refundowanych w ramach programu lekowego. Na podstawie tych kosztów oraz przyjętego dawkowania (Tabela 5.) szacowano koszty podania w przeliczeniu na cykl modelu. Szczegółowe obliczenia zaprezentowano w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu,

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

⁶ Koszt wyznaczony na podstawie średniej arytmetycznej kosztów danej klasy leków refundowanych w programie lekowym dla odpowiednich okresów (I cykl, II cykl, kolejne cykle).

zaś w poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów podania leków w przeliczeniu na cykl modelu.

Tabela 10.
Koszt podania leków stosowanych w programie lekowym⁵

Substancja	Koszt podania w I cyklu leczenia daną substancją (PLN)	Koszt podania w II cyklu leczenia daną substancją (PLN)	Koszt podania w kolejnych cyklach leczenia daną substancją (PLN)
UPA	0,00	0,00	0,00
CER	540,80	324,48	351,52
ETA	1 406,08	1 406,08	1 406,08
IKS	432,64	324,48	351,52
SEK	757,12	324,48	324,48

Tabela 11.
Uśrednione koszty podania klas leków stosowanych na II linii leczenia^{5,6}

Klasa leków	Koszt podania w I cyklu leczenia (PLN)	Koszt podania w II cyklu leczenia (PLN)	Koszt podania w kolejnych cyklach leczenia (PLN)
TNF-alfa	973,44	865,28	878,80
IL-17	594,88	324,48	338,00

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

6.3. Podsumowanie kosztów różniących

Koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli. Przedstawione koszty dotyczą sytuacji, w której chorzy pozostają na aktywnej terapii.

Tabela 12.
Koszty różniące – podsumowanie

Kategoria kosztowa		Koszt w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)	
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Koszt leku w I cyklu podania danej substancji	UPA z RSS		
	UPA bez RSS		
	CER	8 758,26	
	ETA	2 463,24	
	IKS	11 519,98	
	SEK	10 780,22	

Kategoria kosztowa		Koszt w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)	
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Koszt leku w II cyklu podania danej substancji (PLN)	UPA z RSS		
	UPA bez RSS		
	CER		5 254,96
	ETA		2 463,24
	IKS		6 911,99
	SEK		4 620,09
Koszt leku w kolejnych cyklach podania danej substancji	UPA z RSS		
	UPA bez RSS		
	CER		5 692,87
	ETA		2 463,24
	IKS		7 487,99
	SEK		4 620,09
Koszt podania w I cyklu leczenia daną substancją	UPA		0,00
	CER		540,80
	ETA		1 406,08
	IKS		432,64
	SEK		757,12
Koszt podania w II cyklu leczenia daną substancją	UPA		0,00
	CER		324,48
	ETA		1 406,08
	IKS		324,48
	SEK		324,48
Koszt podania w kolejnych cyklach leczenia daną substancją	UPA		0,00
	CER		351,52
	ETA		1 406,08
	IKS		351,52
	SEK		324,48

7. Założenia i dane wejściowe

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

Tabela 13.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia w analizie

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry modelu					
Stopa dyskonta kosztów	5%	alter	0%	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%	n/d	n/d	n/d	Wytyczne AOTMiT
Horyzont czasowy (lata)	2	min	1	Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT "w przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego". W związku z tym, że w niniejszej analizie CMA po drugim cyklu modelu (6 miesiącach) następuje stabilizacja kosztów porównywanych terapii, w analizie podstawowej uwzględniono krótszy niż dożywotni horyzont czasowy równy 2 lata (okres, na który wydawana jest decyzja refundacyjna w danym wskazaniu). W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie 1-letniego i 3-letniego horyzontu czasowego	Założenie
		max	3		
Horyzont czasowy (cykle)	8	n/d	n/d	n/d	Założenie
Długość cyklu w modelu (miesiące)	3	n/d	n/d	Długość cyklu odpowiadająca częstotliwości monitorowania leczenia, po której dokonywana jest decyzja o kontynuacji lub zmianie leczenia	Założenie
Tygodni w roku	52	n/d	n/d	n/d	Założenie
Tygodni w cyklu	13	n/d	n/d	n/d	Założenie
Liczba dni w cyklu	91	n/d	n/d	n/d	Założenie

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Średni wiek wejścia do modelu (lata)	41,2	min	40,3	Analiza podstawowa: średni wiek notowany w badaniach <i>SELECT-AXIS 2</i> [Deodhar 2022] oraz <i>COAST-X</i> [Deodhar 2020] Wartość min: średni wiek notowany w badaniu <i>COAST-X</i> Wartość max: średni wiek notowany w badaniu <i>SELECT-AXIS 2</i>	Deodhar 2022, Deodhar 2020
		max	42,1		
Odsetek mężczyzn	51,2%	alter	41,5%	Analiza podstawowa: odsetek mężczyzn w populacji chorych leczonych w programie lekowym B.82 w latach 2017-2021 [Statystyki NFZ] Wartość alter: odsetek mężczyzn w badaniu <i>SELECT-AXIS 2</i> [Deodhar 2022]	Statystyki NFZ, Deodhar 2022
Ryzyko zgonu chorych na nr-axSpA względem populacji generalnej	1,68	min	1,43	Analiza podstawowa: średnia wartość z badania przy uwzględnieniu odsetka mężczyzn i kobiet w populacji chorych na nr-axSpA Wartość min: dolna granica 95% przedziału ufności Wartość max: górna granica 95% przedziału ufności	Exarchou 2015
		max	1,96		
Użyteczność chorych na nr-axSpA (EQ-5D)	0,834	n/d	n/d	Uwzględniono wartość dla chorych odpowiadających na leczenie, ponieważ ta grupa realnie została uwzględniona w modelowaniu.	Sieper 2016
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w I cyklu	36,8%	alter 1	31,3%	Analiza podstawowa: średni poziom odpowiedzi BASDAI 50 (jedno z kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie w trakcie I monitorowania w programie lekowym po 3 ± 1 miesiącach terapii) po 14/16 tyg. terapii UPA/IKS z badań <i>SELECT-AXIS 2</i> [Deodhar 2022_suppl] oraz <i>COAST-X</i> [EMA 2020] Wartość alter 1: poziom odpowiedzi BASDAI 50 po 16 tyg. terapii IKS z badania <i>COAST-X</i> [Deodhar 2022_suppl] Wartość alter 2: poziom odpowiedzi BASDAI 50 po 14 tyg. terapii UPA z badania <i>SELECT-AXIS 2</i> [EMA 2020] Wartość alter 3: poziom odpowiedzi BASDAI 50 po 16 tyg.	Deodhar 2022_suppl, EMA 2020, Deodhar 2021, Maksymowych 2021, Dougados 2014
		alter 2	42,3%		
		alter 3	37,3%		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
		alter 4	42,8%	terapii SEK z badania <i>PREVENT</i> [Deodhar 2021] Wartość alter 4: poziom odpowiedzi BASDAI 50 po 12 tyg. terapii CER z badania <i>C-axSpAnd</i> [Maksymowych 2021] Wartość alter 5: poziom odpowiedzi BASDAI 50 po 12 tyg. terapii ETA z badania <i>EMBARK</i> [Dougados 2014] Przyjęcie wartości alternatywnych testowano w ramach obszaru modelowanego jako "Źródło danych parametrów klinicznych"	
		alter 5	43,8%		
Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w II cyklu				Analiza podstawowa: średni poziom odpowiedzi BASDAI < 3 w populacji chorych spełniających kryterium BASDAI 50 po 14/16 tyg. terapii UPA/IKS z badań <i>SELECT-AXIS 2</i> [Deodhar 2022, NICE Rinvoq 2022] oraz <i>COAST-X</i> [Deodhar 2020] Wartość alter 1: poziom odpowiedzi po 16 tyg. terapii IKS z badania <i>COAST-X</i> [Deodhar 2022, NICE Rinvoq 2022] Wartość alter 2: poziom odpowiedzi po 14 tyg. terapii UPA z badania <i>SELECT-AXIS 2</i> [Deodhar 2020] Wartość alter 3: poziom odpowiedzi po 16 tyg. terapii SEK z badania <i>PREVENT</i> [Deodhar 2021] Wartość alter 4: poziom odpowiedzi po 12 tyg. terapii CER z badania <i>C-axSpAnd</i> [Deodhar 2019] [redacted] Wartość alter 5: poziom odpowiedzi po 12 tyg. terapii ETA z badania <i>EMBARK</i> [Dougados 2014] Przyjęcie wartości alternatywnych testowano w ramach obszaru modelowanego jako "Źródło danych parametrów klinicznych"	<i>Deodhar 2022, NICE Rinvoq 2022, Deodhar 2020, Deodhar 2021, Deodhar 2019, [redacted], Dougados 2014</i>
Prawdopodobieństwo działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii w programie lekowym w skali roku	5,0%	alter 1	1,4%	Analiza podstawowa: średnia wartość oszacowana dla chorych przyjmujących UPA/IKS w badaniach <i>SELECT-AXIS 2</i> [EMA 2022] oraz <i>COAST-X</i> [Deodhar 2020] Wartość alter 1: wartość dla chorych przyjmujących IKS z badania <i>COAST-X</i> [Deodhar 2020] Wartość alter 2: wartość dla chorych przyjmujących UPA z badania <i>SELECT-AXIS 2</i> [EMA 2022]	<i>EMA 2022, Deodhar 2020, Deodhar 2021, van der Heijde 2022</i>
		alter 2	8,5%		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
		alter 3	2,4%	Wartość alter 3: wartość dla chorych przyjmujących SEK z badania PREVENT [Deodhar 2021] Wartość alter 4: wartość dla chorych przyjmujących CER z badania C-axSpAnd [van der Heijde 2022] Przyjęcie wartości alternatywnych testowano w ramach obszaru modelowanego jako "Źródło danych parametrów klinicznych"	
		alter 4	2,1%		
Parametry kosztowe					
VAT	8%	n/d	n/d	Ustawa o refundacji	Ustawa o refundacji
Marża hurtowa	5%	n/d	n/d	Ustawa o refundacji	Ustawa o refundacji
Koszt CER za 1 mg (PLN)	4,38	n/d	n/d	n/d	Przetargi publiczne
Koszt ETA za 1 mg (PLN)	3,79	n/d	n/d	n/d	Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)
Koszt IKS za 1 mg (PLN)	28,80	n/d	n/d	n/d	Przetargi publiczne
Koszt SEK za 1 mg (PLN)	10,27	n/d	n/d	n/d	Przetargi publiczne

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt podskórnego podania leku w ramach PL (PLN)	108,16	n/d	n/d	Zgodnie z wyceną świadczenia <i>przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu</i>	<i>Zarządzenie programy lekowe</i>

Tabela 14.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywany w ramach analizy wrażliwości		Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Naliczanie kosztu podskórnego podania leku	wszystkie podania	alter	pierwsze podanie	<p>Analiza podstawowa: przyjęto, że każde podskórne podanie leku wymaga wizyty w placówce opieki zdrowotnej (każdorazowo naliczany jest koszt świadczenia <i>przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu</i>)</p> <p>Wariant alter: wariant, w którym chory samodzielnie podaje sobie lek po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych (stąd naliczany jest jedynie koszt przeszkolenia przy pierwszym podaniu leku)</p>	Założenie
Źródło danych parametrów klinicznych	średnia z badań	alter	badanie COAST-X	<p>W ramach modelowanego obszaru testowano alternatywne wartości parametrów "Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w I cyklu", "Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w II cyklu" i "Prawdopodobieństwo działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii w programie lekowym w skali roku"</p>	<p><i>Deodhar 2022_suppl, Deodhar 2022, NICE Rinvoq 2022, EMA 2022, Deodhar 2020, EMA 2020, Deodhar 2019, Maksymowych 2021, ██████████ Dougados 2014, van der Heijde 2022</i></p>
		alter	badanie SELECT-AXIS 2	<p>Analiza podstawowa: średnie wartości parametrów dla terapii UPA/IKS z badań <i>SELECT-AXIS 2</i> [Deodhar 2022_suppl, Deodhar 2022, NICE Rinvoq 2022, EMA 2022] oraz <i>COAST-X</i> [Deodhar 2020, EMA 2020]</p>	
		alter	badanie PREVENT	<p>Wariant alter 1: wartości parametrów dla terapii IKS z badania <i>COAST-X</i> [Deodhar 2022_suppl, Deodhar 2022, NICE Rinvoq 2022, EMA 2022]</p> <p>Wariant alter 2: wartości parametrów dla terapii UPA z badania <i>SELECT-AXIS 2</i> [Deodhar 2020, EMA 2020]</p> <p>Wariant alter 3: wartości parametrów dla terapii SEK z badania <i>PREVENT</i> [Deodhar 2021]</p>	
		alter	badanie C-axSpAnd	<p>Wariant alter 4: wartości parametrów dla terapii CER z badania <i>C-axSpAnd</i> [Deodhar 2019, Maksymowych 2021, ██████████ van der Heijde 2022]</p>	
		alter	badanie EMBARK	<p>Wariant alter 5: wartości parametrów dla terapii ETA z badania <i>EMBARK</i> [Dougados 2014] (w związku z brakiem odpowiednich danych pozwalających oszacować prawdopodobieństwo działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii w programie lekowym w skali roku, przyjęto wartość z analizy podstawowej)</p>	

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywany w ramach analizy wrażliwości		Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Terapia stosowana po niepowodzeniu leczenia inhibitorem TNF-alfa	średnia IL-17	alter	IKS	<p>Analiza podstawowa: zgodnie z wytycznymi przyjęto, że po niepowodzeniu leczenia komparatorem z grupy inhibitorów TNF-alfa (CER lub ETA) stosowany będzie lek o innym mechanizmie działania, a zatem jeden z inhibitorów IL-17 (w analizie podstawowej przyjęto średni koszt IKS i SEK)</p> <p>Wariant alter 1: wariant, w którym na kolejnej linii leczenia stosowany jest IKS</p> <p>Wariant alter 2: wariant, w którym na kolejnej linii leczenia stosowany jest SEK</p>	Założenie
		alter	SEK		
Dawkowanie sekukinumabu w leczeniu podtrzymującym	co miesiąc	alter	co 4 tygodnie	<p>Analiza podstawowa: zgodnie z <i>ChPL Cosentyx</i> przyjęto, że w przypadku SEK chory stosuje comiesięczne dawki podtrzymujące</p> <p>Wariant alter: na podstawie schematu dawkowania z badania <i>PREVENT</i> testowano wariant, w którym SEK przyjmowany jest co 4 tygodnie w fazie leczenia podtrzymującego [<i>Deodhar 2021</i>]</p>	<i>ChPL Cosentyx, Deodhar 2021</i>

8. Wyniki analizy

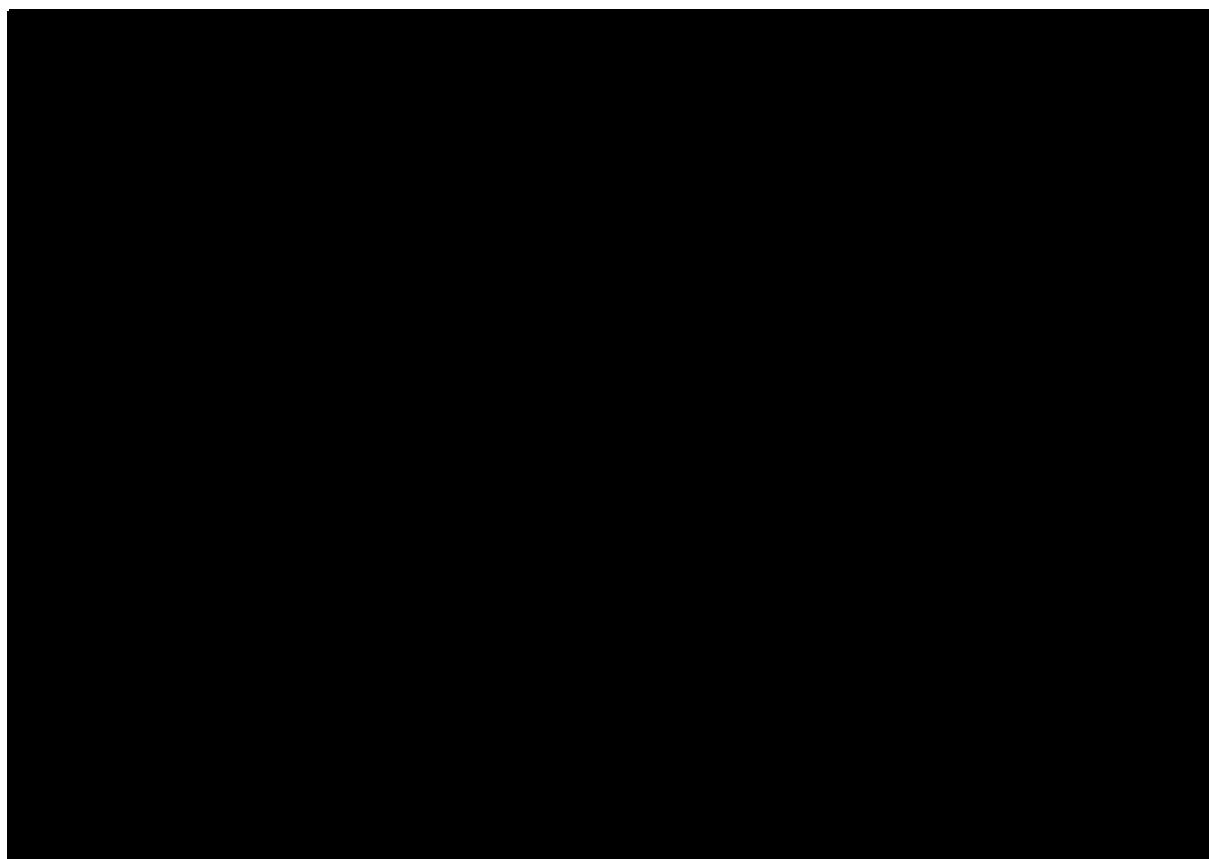
8.1. Analiza minimalizacji kosztów

Podstawowymi wynikami analizy minimalizacji kosztów są inkrementalny koszt całkowity oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Tabela 15.

Wyniki analizy CMA z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej

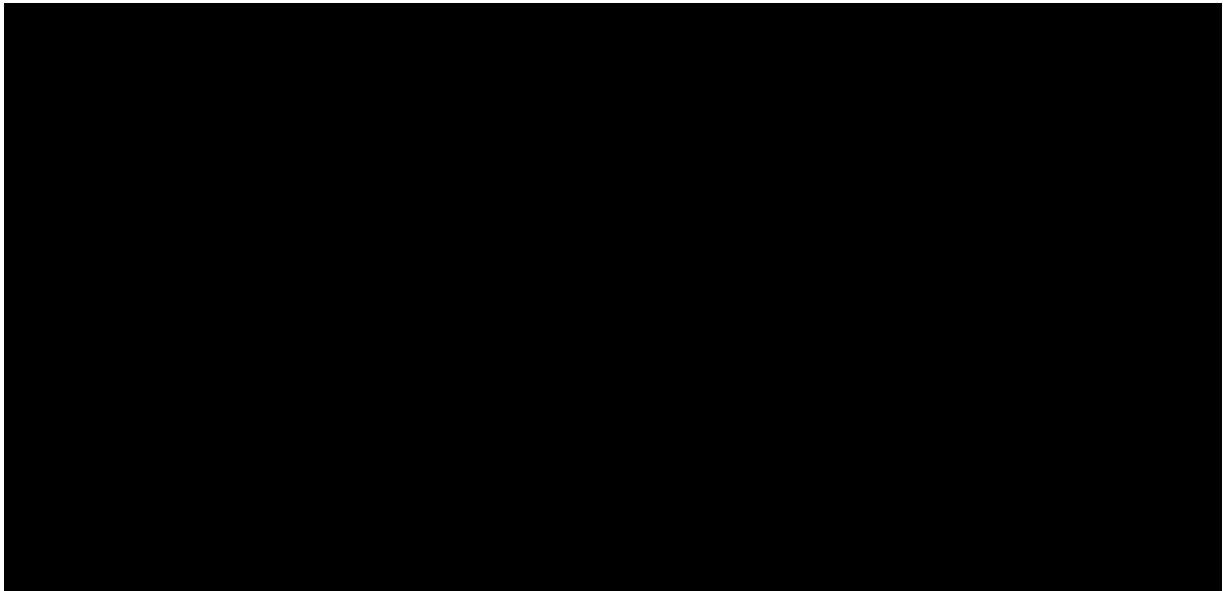


8.2. Analiza CUR

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

Wyniki analizy dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Wyniki analizy CUR zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej



9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

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

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

W poniższych tabelach przedstawiono także podsumowanie kosztów i konsekwencji związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu. Zakres zmienności został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów oraz zmiany długości horyzontu czasowego analizy⁷).

⁷ przyjęto, że parametry te mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

Tabela 17.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania UPA vs SEK – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie z uwzględnieniem RSS

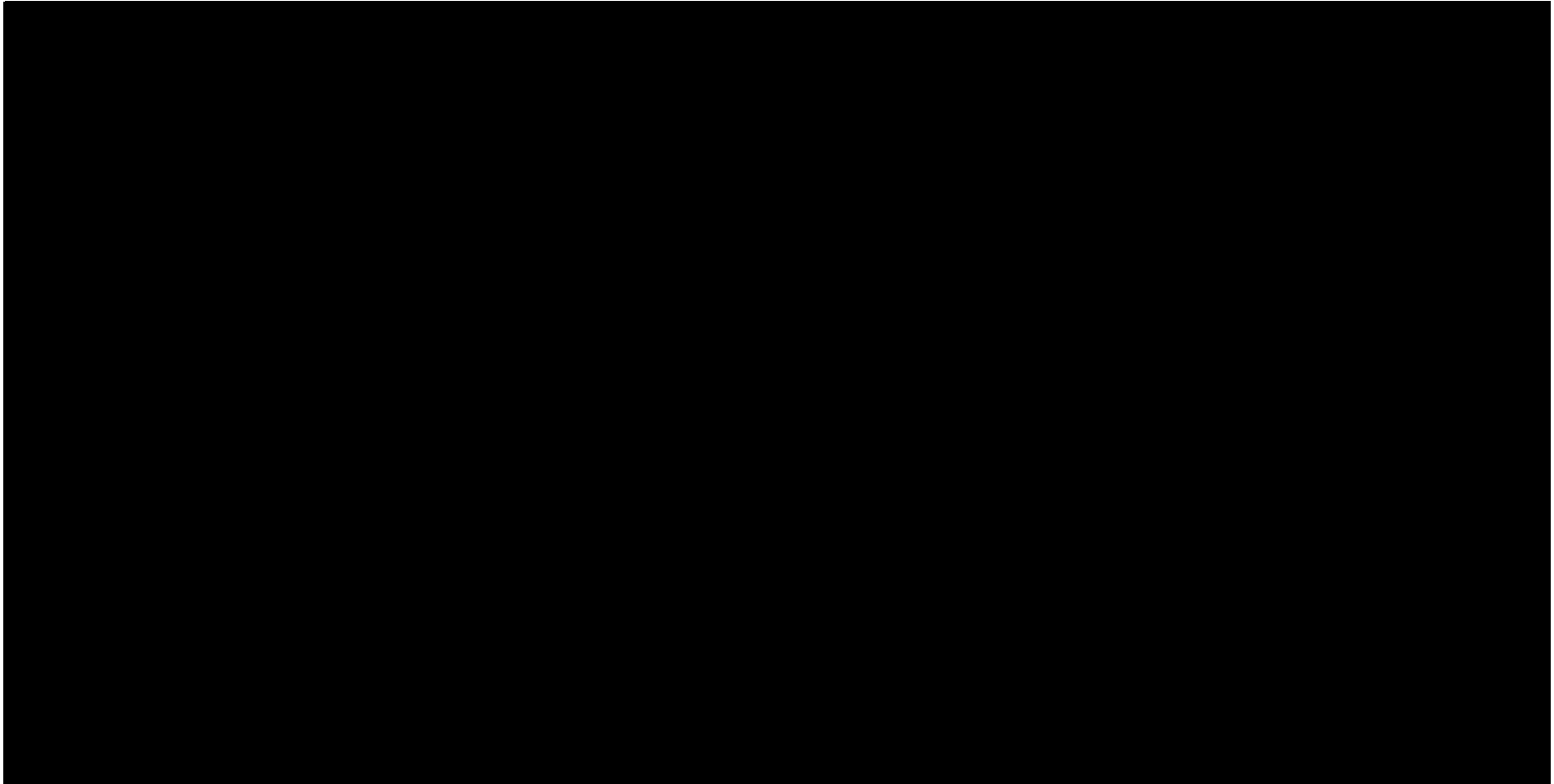


Tabela 18.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania UPA vs IKS – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariacie z uwzględnieniem RSS

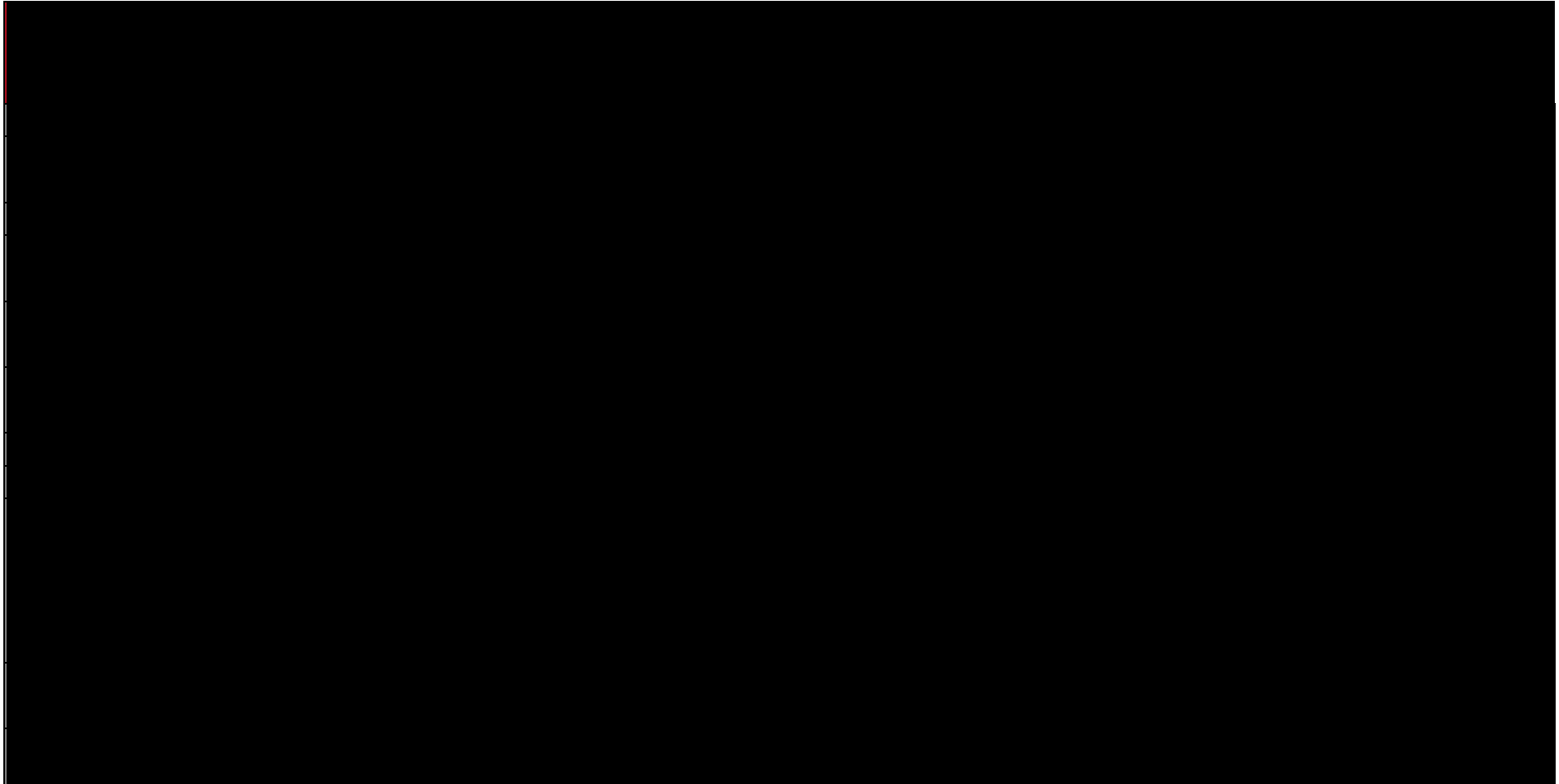


Tabela 19.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania UPA vs CER – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariacie z uwzględnieniem RSS

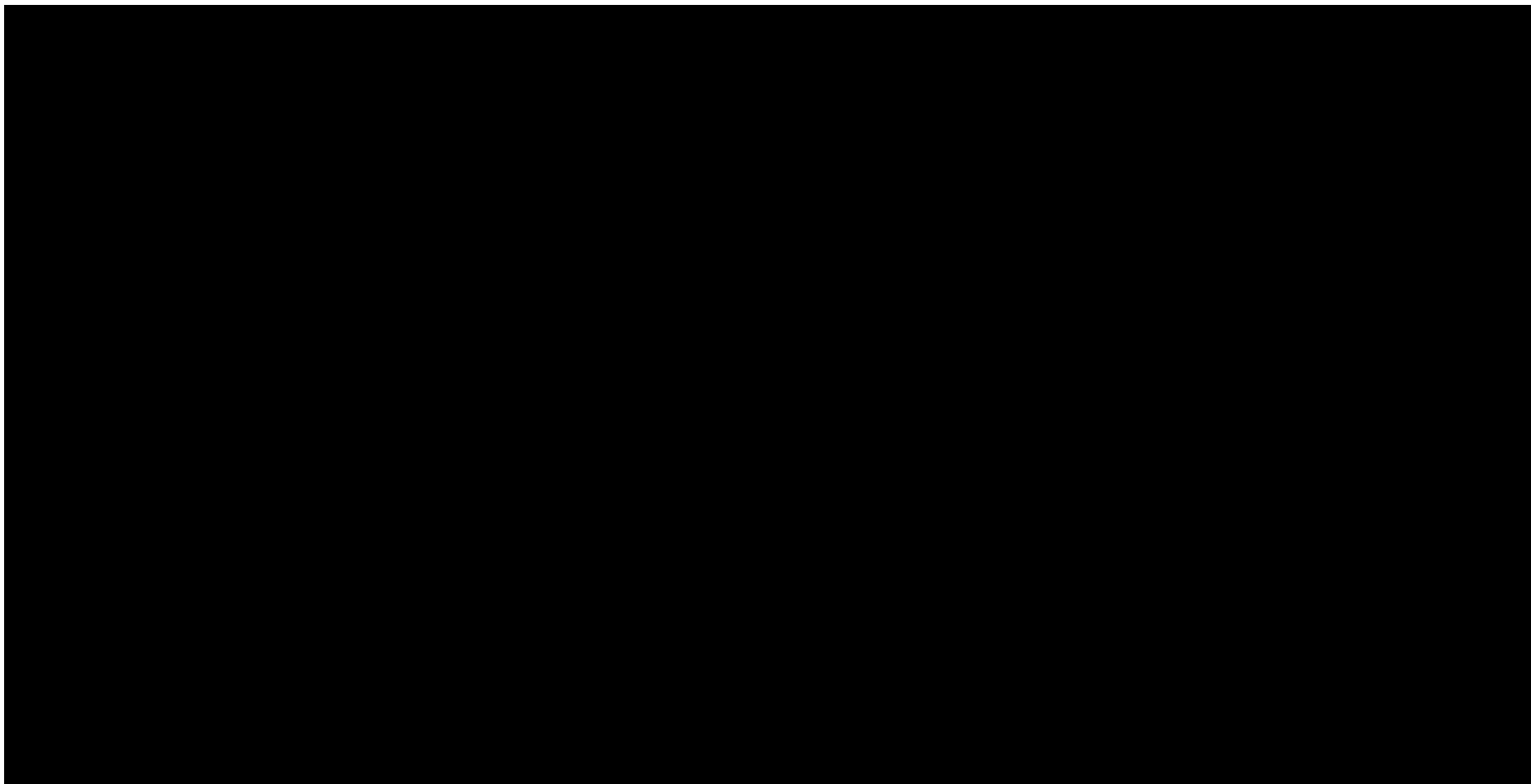


Tabela 20.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania UPA vs ETA – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie z uwzględnieniem RSS



Tabela 21.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania UPA vs SEK – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariacie bez uwzględnienia RSS

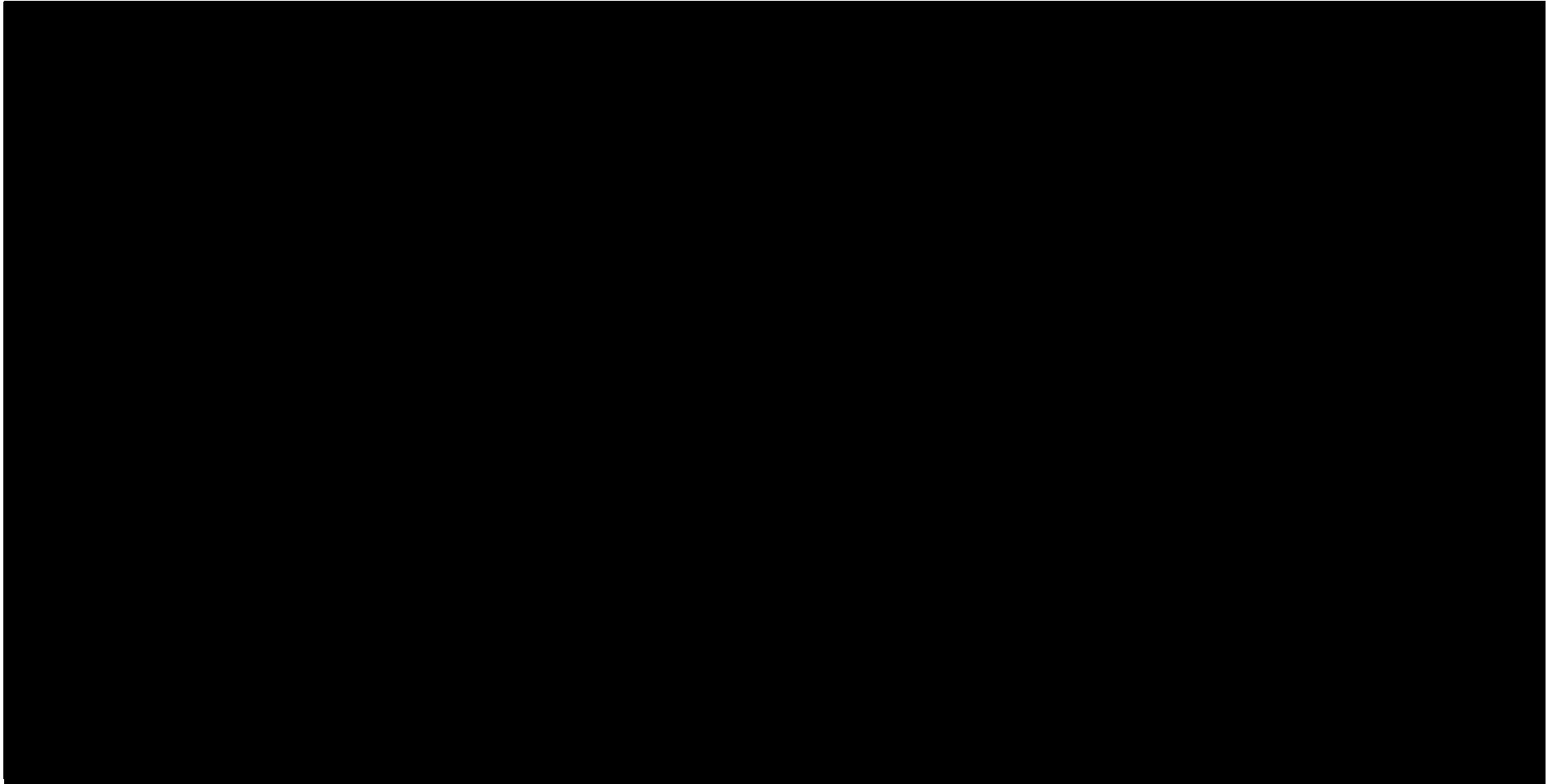


Tabela 22.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania UPA vs IKS – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariacie bez uwzględnienia RSS

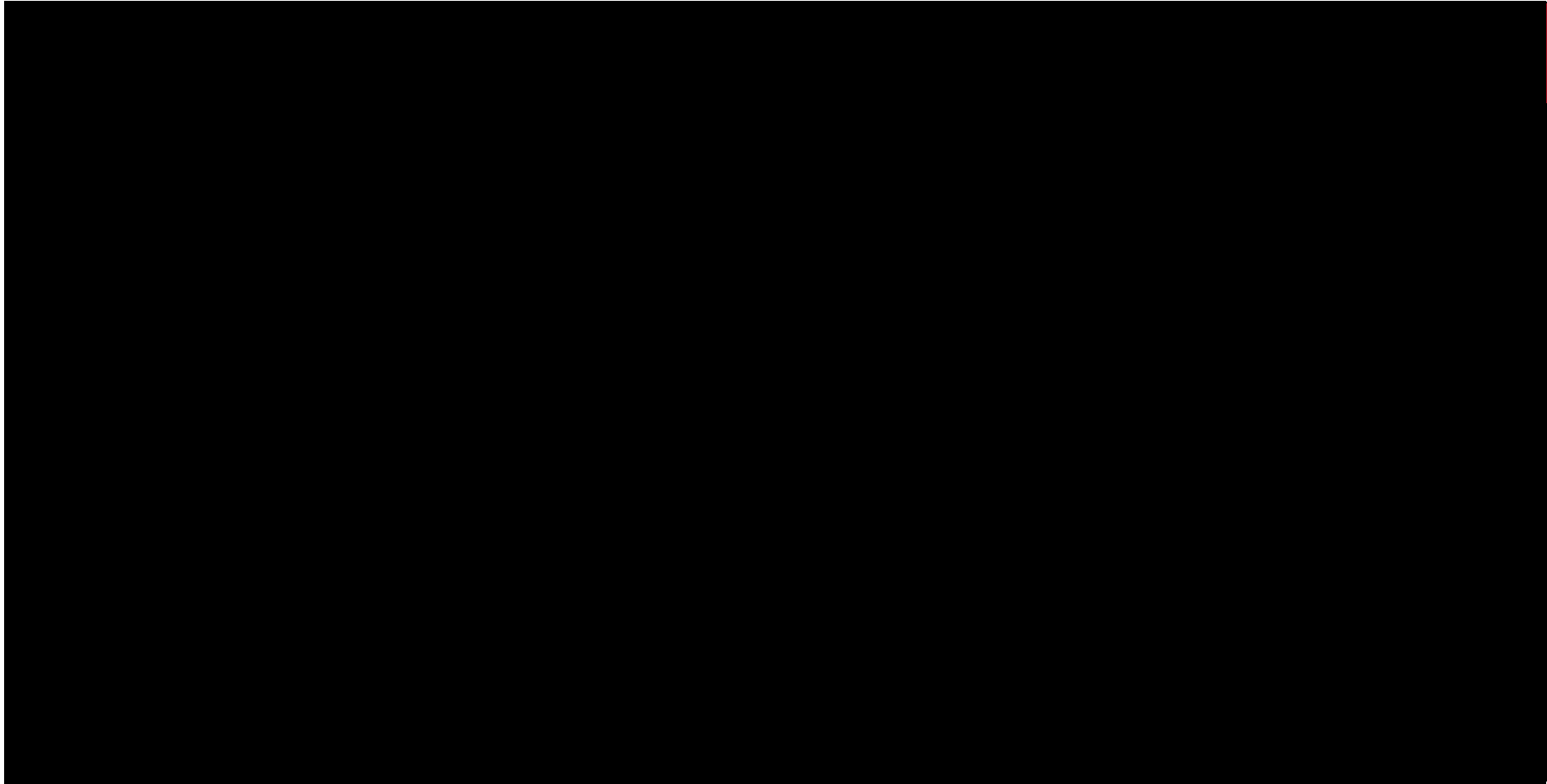


Tabela 23.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania UPA vs CER – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariacie bez uwzględnienia RSS

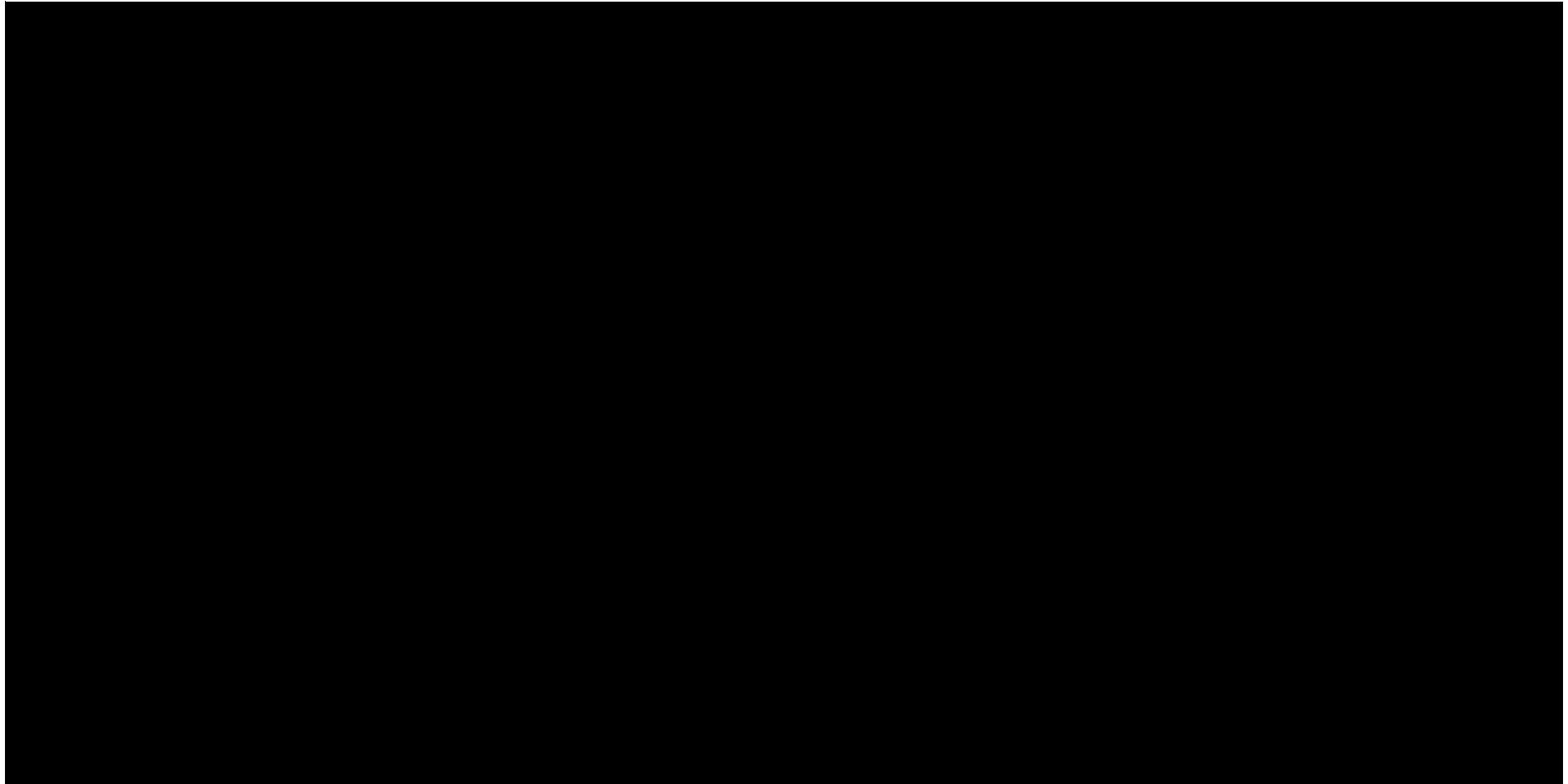
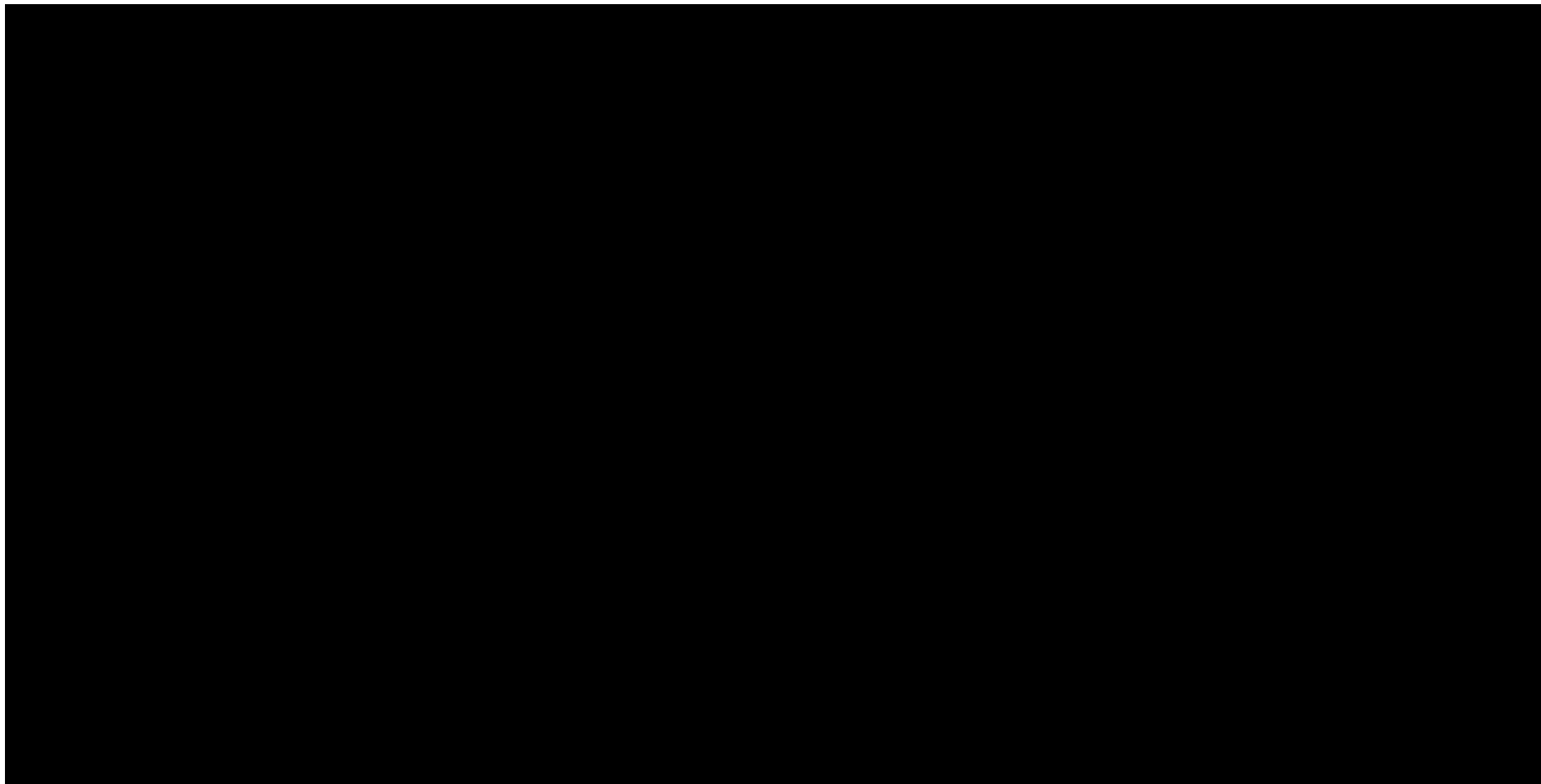


Tabela 24.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania UPA vs ETA – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie bez uwzględnienia RSS



10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

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

11. Walidacja modelu

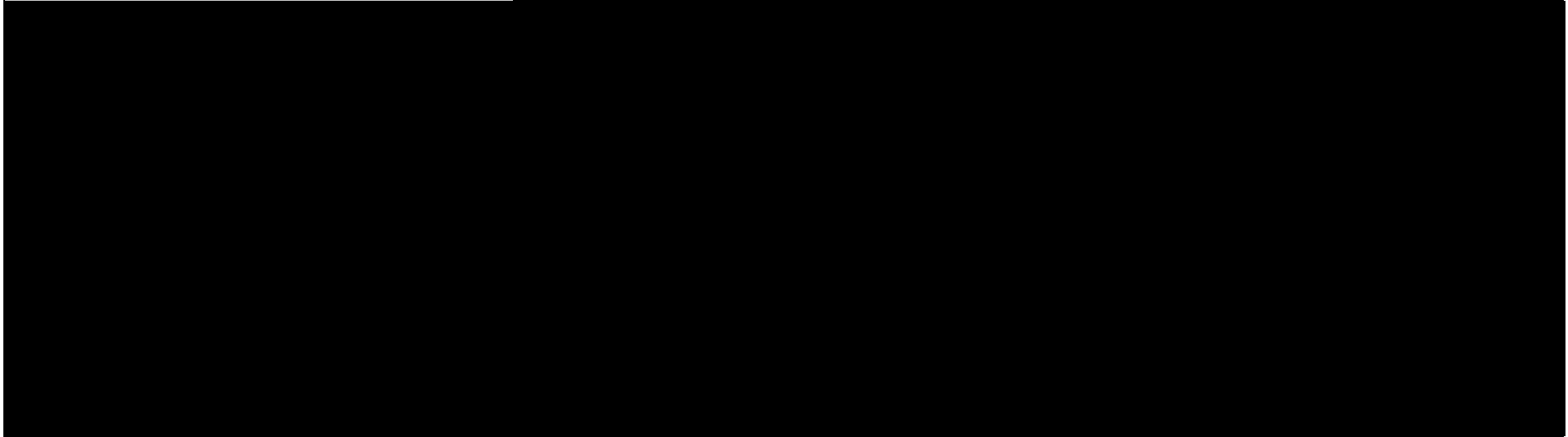
W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 9.

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

11.1. Walidacja wewnętrzna

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

Tabela 25.
Wyniki walidacji wewnętrznej⁸



⁸ Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego w wersji z RSS dla porównania UPA vs ETA

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równania:

- ⊕ odsetek chorych leczonych na I linii leczenia + skumulowany odsetek wykluczonych z leczenia na I linii + skumulowany odsetek zgonów w trakcie leczenia na I linii = 1;
- ⊕ odsetek chorych leczonych na I linii leczenia + skumulowany odsetek zgonów w trakcie leczenia na I linii + odsetek chorych leczonych na II linii leczenia + skumulowany odsetek wykluczonych z leczenia na II linii + skumulowany odsetek zgonów w trakcie leczenia na II linii = 1.

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

11.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisywanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach niniejszej analizy dla populacji wskazanej we wniosku (rozdział 15.1.) odnaleziono 1 analizę ekonomiczną w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji – leku Rinvog[®]. Wyniki zdrowotne i koszty związane z technologią wnioskowaną zostały utajnione. Pozostałe wyniki dotyczące komparatorów, udostępnione publicznie, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Charakterystyka opracowania NICE Rinvog 2022

Kategoria	Porównywany schemat leczenia	
	UPA vs IKS	UPA vs SEK
Populacja	chorzy z nr-axSpA, którzy nie odpowiedzieli wystarczająco na leczenie NLPZ oraz którzy nie mogą być leczeni inhibitorami TNF-alfa bądź ich stan nie jest dostatecznie kontrolowany w terapii inhibitorami TNF-alfa	
Technika analityczna	CMA	
Horyzont czasowy	5 lat	
Długość cyklu modelu	3 miesiące	
Perspektywa	Brytyjskiego płatnika publicznego	
Koszt całkowity komparatora (PLN)*	67 430 GBP (361 424 PLN)	36 293 GBP (194 530 PLN)
Inkrementalny koszt całkowity	utajniony	utajniony
Wynik analizy	opłacalność UPA	opłacalność UPA

*wyniki kosztowe podano przy założeniu kursu 1 GBP = 5,36 PLN

stosowanie UPA generuje oszczędności w porównaniu z SEK oraz IKS. Porównywanie konkretnych wartości liczbowych nie jest uprawnione, ponieważ w każdym kraju mogą obowiązywać inne warunki kosztowe, a ponadto przedstawione wyżej wyniki z analizy *NICE Rinvoq 2022* nie zostały zdyskontowane. Należy także pamiętać, że w analizie *NICE Rinvoq 2022* populacja została ograniczona do chorych, którzy nie mogą zastosować inhibitorów TNF-alfa bądź nieskutecznie leczonych lekami z tej grupy, co wpływa na zakres komparatorów dla UPA.

11.3. Walidacja zewnętrzna

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

Walidacja zewnętrzna w postaci zalecanej przez AOTMiT nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność analizowanej interwencji. Należy jednak podkreślić, że w analizie uwzględniono najlepsze dostępne dane, a ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy, w których testowano przyjęcie alternatywnych wartości parametrów określających skuteczność porównywanych interwencji, dowodzących stabilności uzyskanych wyników. W związku z powyższym można uznać, iż modelowanie przeprowadzone w ramach niniejszego raportu dobrze odzwierciedla długookresowe wyniki zdrowotne.

12. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych. Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy.

W ramach modelu uwzględniono szereg założeń porządkujących, które wymieniono w rozdziale 5.1. Biorąc pod uwagę te założenia przedstawiono potencjalne ścieżki leczenia chorych obowiązujące w ramieniu interwencji, jak i w ramieniu komparatora. W niniejszej analizie ograniczono się do modelowania 2 linii leczenia w programie lekowym.

W ramach analizy podstawowej przyjęto, iż po wykazaniu braku lub utracie odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej interwencji oraz komparatora na kolejnej linii stosowane są ściśle określone terapie. Założono, że po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF-alfa chorzy przechodzą na kolejną linię leczenia z wykorzystaniem inhibitora IL-17 (przyjęto równe prawdopodobieństwa przejścia na SEK oraz IKS), zaś po niepowodzeniu terapii upadacytytibem lub inhibitorem IL-17 chorzy rozpoczynają leczenie z wykorzystaniem inhibitora TNF-alfa (uwzględniono równe prawdopodobieństwa przejścia na CER oraz ETA). Założenie to stanowi pewne ograniczenie analizy, jednakże przyjęto najbardziej prawdopodobny i oparty na wytycznych wariant, w którym celem zwiększenia skuteczności terapii po niepowodzeniu leczenia daną substancją preferowana jest zmiana na lek o innym mechanizmie działania.

Kolejnym ograniczeniem jest fakt, że nie odnaleziono wyników badań klinicznych, które pozwoliłyby ocenić skuteczność terapii po 6 miesiącach leczenia zgodnie z kryteriami odpowiedzi w programie lekowym B.82. Dlatego też w ramach niniejszej analizy założono, że parametry kliniczne uzyskane w trakcie I monitorowania (po 3 ± 1 miesiącach terapii) utrzymują się w czasie. Do oszacowania prawdopodobieństwa adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w trakcie II monitorowania (po 6 ± 1 miesiącach terapii) przyjęto zatem odsetek chorych z wynikiem BASDAI < 3 w populacji chorych spełniających kryterium BASDAI 50 po ok. 3 miesiącach terapii (BASDAI < 3 to jedno z kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie w trakcie II monitorowania w programie lekowym po 6 ± 1 miesiącach terapii).

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

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

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

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania upadacytynibu w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Wykorzystano technikę minimalizacji kosztów polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

W celu wyznaczenia kosztów wykonano model Markowa. W modelu uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Koszt pozostałych leków stosowanych w programie lekowym oszacowano na podstawie *Danych NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)* oraz danych przetargowych [*Przetargi publiczne*]. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o odpowiednie Zarządzenia Prezesa NFZ.

Analizy przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 2-letnim horyzoncie czasowym.



Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Rinvoq® będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych na nr-axSpA. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli stosować leczenie z wykorzystaniem inhibitorów TNF-alfa (certolizumabu pegol oraz etanerceptu) lub IL-17 (iksekizumabu i sekukinumabu) będą mogli również zastosować terapię upadacytynibem będącym lekiem o innym mechanizmie działania niż dotychczas dostępne w programie lekowym B.82 substancje.

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej oraz komparatorów w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny przedstawiony w rozdziale 15.1. W przeglądzie odnaleziono jedną publikację: *NICE Rinvoq 2022*. Szczegóły dotyczące analizy w odnalezionej publikacji zostały przedstawione w rozdziale 11.2 (Tabela 26.).

W zakresie przyjętej metodyki zaobserwowano pewne rozbieżności względem odnalezionej analizy, które wynikały przede wszystkim z ograniczenia w opracowaniu *NICE Rinvoq 2022* populacji do chorych, którzy nie mogą zastosować inhibitorów TNF-alfa bądź nieskutecznie leczonych lekami z tej grupy. W związku z tym zakres komparatorów w publikacji NICE został zawężony do inhibitorów IL-17 (SEK oraz IKS), a w modelu porównywano sekwencje składające się z 1 linii leczenia (po niepowodzeniu terapii SEK, IKS lub UPA chorzy nie mogli przejść na inhibitory TNF-alfa ze względu na definicję populacji). Rozbieżności dotyczyły także parametrów skuteczności uwzględnionych w modelowaniu, co wynikało przede wszystkim z różnic w praktyce klinicznej leczenia w Polsce względem innych krajów. Zgodnie z zapisami programu lekowego B.82 w niniejszej analizie uwzględniono restrykcyjne punkty oceny odpowiedzi na leczenie po 3 i 6 miesiącach leczenia, które znacząco ograniczają odsetek populacji kontynuującej daną terapię, natomiast w opracowaniu *NICE Rinvoq 2022* przyjęto stałe roczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji terapii (6% w analizie podstawowej). Wpłynęło to także na długość horyzontu czasowego, który w przypadku opracowania *NICE Rinvoq 2022* ustalono na 5 lat (ponad 73% chorych kontynuujących daną terapię po 5 latach leczenia).

Podobieństwa pomiędzy analizami dotyczyły z kolei:

- ⊕ przyjętej techniki analitycznej (CMA);
- ⊕ długości cyklu w modelu (3 miesiące);
- ⊕ uwzględnionych kategorii kosztowych (w opracowaniu *NICE Rinvoq 2022* uwzględniono koszt monitorowania leczenia jako koszt nieróżniący).

W niniejszej analizie przeprowadzono walidację modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w przypadku

uwzględnienia alternatywnych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno kosztu inkrementalnego, jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

15. Załączniki

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

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

15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK;
- ⊕ **interwencja:** upadacytynib;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.1.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 27.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	„cost-effectiveness” OR „cost-utility” OR CEA OR CUA OR „budget impact” OR BIA OR Markov OR „decision tree” OR economic* OR cost*	1 664 747	111 812
#2	upadacitinib OR "Rinvoq" OR "ABT 494" OR "ABT-494" OR "ABT494"	454	607
#3	#1 AND #2	37	28

Data ostatniego wyszukiwania: 27.01.2023

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

Tabela 28.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	upadacitinib	14

Data ostatniego wyszukiwania: 27.01.2023

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

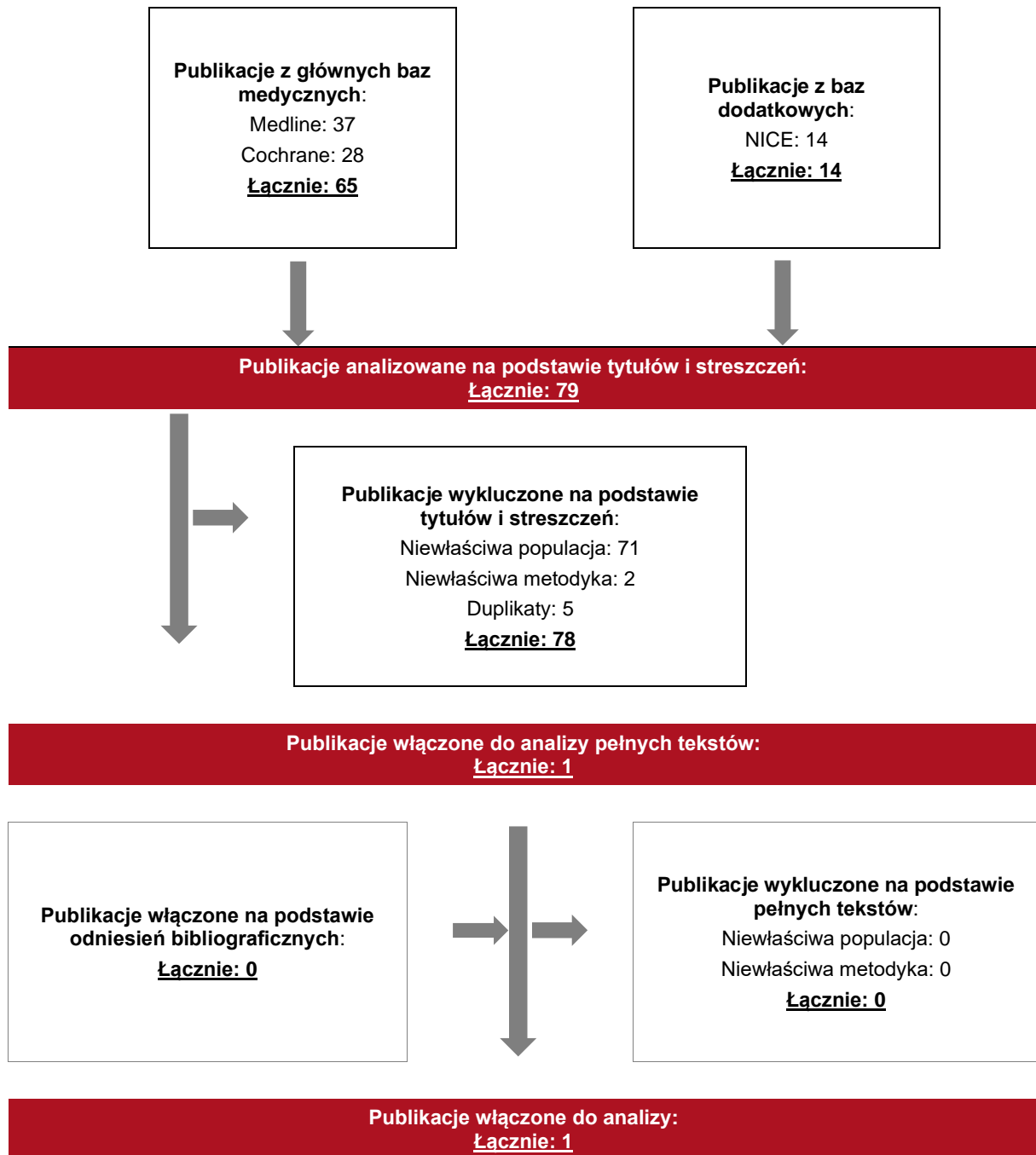
15.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.1.1.

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

Rysunek 3.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 79 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 37 publikacji;
- ⊕ w bazie Czochrane odnaleziono 28 publikacji;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 14 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 publikację: *NICE Rinvoq 2022*, prezentującą wyniki innej analizy ekonomicznej w omawianym problemie zdrowotnym.

15.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie odnaleziono 1 analizę ekonomiczną, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania upadacytynibu w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (we wnioskowanym wskazaniu czy też w postaci nr-axSpA zgodnej z *ChPL Rinvoq*).

15.2. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach istniejącej grupy limitowej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że lek Rinvoq® można zakwalifikować do finansowania w ramach obecnie istniejącej grupy limitowej 1244.0, *Upadacytyrib*. Lek ten spełnia kryteria kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 *Ustawy o refundacji*, ponieważ w grupie limitowej 1244.0, *Upadacytyrib* jest już dostępny lek o tej samej nazwie międzynarodowej, który posiada taką samą skuteczność w porównaniu do wnioskowanego produktu. Lek Rinvoq® jest już obecnie finansowany w grupie limitowej 1244.0, *Upadacytyrib* [Wykaz leków refundowanych].

Założono, że podstawę limitu w grupie limitowej stanowić będzie opakowanie leku *Rinvoq®*, 15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

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

Tabela 29.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 8.
2.	Analiza wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 9.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.1.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	TAK, rozdział 15.1.
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 8.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	n/d (analiza CMA)
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d (analiza CMA)
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości proggu opłacalności	n/d (analiza CMA)
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 8.1.
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	TAK, rozdział 8.1.
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	TAK, rozdział 8.2.
8.2.	oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych	TAK, rozdział 8.2.
8.3.	kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 8.2.
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 12.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	n/d
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8.	TAK, rozdział 7.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 7.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. I 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 9.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

16. Spis tabel

Tabela 1. Początkowe wartości BASDAI w badaniach dla poszczególnych terapii	22
Tabela 2. Zmiany wartości BASDAI po 3 miesiącach leczenia w badaniach dla poszczególnych terapii	23
Tabela 3. Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie oszacowane na podstawie wyników badań klinicznych.....	24
Tabela 4. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	27
Tabela 5. Dawkowanie substancji stosowanych w programie lekowym	28
Tabela 6. Liczba wizyt związanych z podaniem leku oraz wielkość zużycia leków stosowanych w programie lekowym w przeliczeniu na cykl modelu	29
Tabela 7. Charakterystyka kosztowa leku Rinvoq® (PLN).....	30
Tabela 8. Koszty leków stosowanych w programie lekowym	31
Tabela 9. Uśrednione koszty klas leków stosowanych na II linii leczenia ⁵	31
Tabela 10. Koszt podania leków stosowanych w programie lekowym ⁵	32
Tabela 11. Uśrednione koszty podania klas leków stosowanych na II linii leczenia ^{5,6}	32
Tabela 12. Koszty różniące – podsumowanie.....	32
Tabela 13. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia w analizie	34
Tabela 14. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości	39
Tabela 15. Wyniki analizy CMA z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej	41
Tabela 16. Wyniki analizy CUR zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej.....	42

Tabela 17. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania UPA vs SEK – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie z uwzględnieniem RSS.....	44
Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania UPA vs IKS – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie z uwzględnieniem RSS	45
Tabela 19. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania UPA vs CER – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie z uwzględnieniem RSS.....	46
Tabela 20. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania UPA vs ETA – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie z uwzględnieniem RSS.....	47
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania UPA vs SEK – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie bez uwzględnienia RSS.....	48
Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania UPA vs IKS – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie bez uwzględnienia RSS	49
Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania UPA vs CER – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie bez uwzględnienia RSS.....	50
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania UPA vs ETA – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie bez uwzględnienia RSS.....	51
Tabela 25. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	54
Tabela 26. Charakterystyka opracowania <i>NICE Rinvoq 2022</i>	55
Tabela 27. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	63

Tabela 28. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	63
Tabela 29. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	66

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat działania modelu – I linia leczenia w programie lekowym.....	19
Rysunek 2. Schemat działania modelu – II linia leczenia w programie lekowym.....	19
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	64

18. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	██████████ Rinvoq® (upadacytynib) stosowany w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Analiza kliniczna, MAHTA 2023
Analiza problemu decyzyjnego	██████████ Rinvoq® (upadacytynib) stosowany w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2023
ChPL Cimzia	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia
ChPL Cosentyx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx
ChPL Enbrel	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel
ChPL Taltz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz
ChPL Rinvoq®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 18.07.2023 r.)
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej
Dane GUS – tablice trwania życia	Tablice trwania życia GUS za 2021 r.
Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)	NFZ, Komunikaty DGL – Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2022 r.
Deodhar 2019	Deodhar A., Gensler L.S., Kay J. i in., <i>A Fifty-Two-Week, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Certolizumab Pegol in Nonradiographic Axial Spondyloarthritis</i> . <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2019 Jul;71(7):1101-1111.
Deodhar 2020	Deodhar A., van der Heijde D., Gensler L.S. i in., <i>Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial</i> . <i>Lancet.</i> 2020 Jan 4;395(10217):53-64.
Deodhar 2021	Deodhar A., Blanco R., Dokoupilova E. i in., <i>Improvement of Signs and Symptoms of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in Patients Treated With Secukinumab: Primary Results of a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study</i> . <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2021 Jan;73(1):110-120.
Deodhar 2022	Deodhar A., Van den Bosch F., Poddubnyy D. i in., <i>Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial</i> . <i>Lancet.</i> 2022 Jul 30;400(10349):369-379.
Deodhar 2022_suppl	Supplement to: Deodhar A., Van den Bosch F., Poddubnyy D. i in., <i>Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial</i> . <i>Lancet.</i> 2022 Jul 30;400(10349):369-379.
Dougados 2014	Dougados M., van der Heijde D., Sieper J. i in., <i>Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial</i> . <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2014 Aug;66(8):2091-102.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
EMA 2020	European Medicine Agency, Taltz, Assessment report, 2020, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/taltz-h-c-003943-ii-0030-epar-assessment-report-variation_en.pdf (data dostępu: 17.01.2023 r.)
EMA 2022	European Medicine Agency, Rinvoq, Assessment report, 2022, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0016-epar-assessment-report-variation_en.pdf (data dostępu: 17.01.2023 r.)
Exarchou 2015	Exarchou S, Lie E, Lindström U, I in., <i>Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study</i> . Ann Rheum Dis. 2016 Aug;75(8):1466-72.
Maksymowych 2021	Maksymowych W.P., Kumke T., Auteri S.E. i in., <i>Predictors of long-term clinical response in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis receiving certolizumab pegol</i> . Arthritis Res Ther. 2021 Oct 29;23(1):274.
NICE Rinvoq 2022	NICE, <i>Upadacitinib for treating active nonradiographic axial spondyloarthritis [ID3958]</i> , https://www.nice.org.uk/guidance/ta861/documents/committee-papers (data dostępu: 17.01.2023 r.)
NICE Sekukinumab	NICE, <i>Secukinumab for the treatment of active ankylosing spondylitis in adults who have responded inadequately to conventional therapy [ID719]</i> , https://www.nice.org.uk/guidance/ta407/documents/committee-papers (data dostępu: 19.01.2023 r.)
Program lekowy leczenia nr-axSpA	Program lekowy „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)” regulowany załącznikiem B.82 do <i>Wykazu leków refundowanych</i>
Projekt programu lekowego leczenia nr-axSpA	Projekt programu lekowego „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”
Przetargi publiczne	Przetargi publiczne: https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email_104291_0ba3915d4c2e57d8369c3b8af46991bb.html (data dostępu: 20.01.2023 r.)
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sieper 2016	Sieper J., Holbrook T., Black C.M. i in., <i>Burden of illness associated with non-radiographic axial spondyloarthritis: a multiperspective European cross-sectional observational study</i> . Clin Exp Rheumatol. 2016 Nov-Dec;34(6):975-983.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Statystyki NFZ	Statystyki NFZ dostępne na stronie https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms (data dostępu 20.01.2023 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
van der Heijde 2022	van der Heijde D., Gensler L.S., Maksymowych W.P., <i>Long-term safety and clinical outcomes of certolizumab pegol treatment in patients with active non-radiographic axial spondyloarthritis: 3-year results from the phase 3 C-axSpAnd study</i> . RMD Open. 2022 Mar;8(1):e002138
WHO	https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (data dostępu: 20.01.2023 r.)
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 160/2022/DGL Prezesa NFZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe