



IGNORANTIA NOCET

Otezla[®] (apremilast) w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.2

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Celgene Europe Ltd

Warszawa, 26 września 2016 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9 września 2016 r. analiza została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie PLR.4600.1293.2016.3.MKR z dnia 19 sierpnia 2016 r. Pierwotnie analiza została zakończona 31 maja 2016 r.

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

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDACTED]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Celgene Europe Ltd, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Indeks skrótów | 7 |
| Streszczenie | 9 |
| 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej..... | 16 |
| 2. Strategia analityczna..... | 18 |
| 3. Perspektywa | 19 |
| 4. Horyzont czasowy | 19 |
| 5. Ocena wyników zdrowotnych..... | 20 |
| 5.1. Skuteczność kliniczna | 20 |
| 5.2. Profil bezpieczeństwa | 22 |
| 5.3. Jakość życia..... | 23 |
| 5.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej..... | 23 |
| 5.3.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w <i>Analizie klinicznej</i> | 23 |
| 5.4. Jakość życia w modelu..... | 23 |
| 6. Technika analityczna..... | 28 |
| 7. Analiza kosztów..... | 28 |
| 7.1. Koszt leków..... | 30 |
| 7.1.1. Dawkowanie leków..... | 30 |
| 7.1.2. Ceny leków | 31 |
| 7.2. Koszt podania leków | 34 |

| | |
|---|-----------|
| 7.3. Koszt monitorowania | 35 |
| 7.4. Koszt BSC..... | 37 |
| 7.5. Całkowity koszt różniący | 38 |
| 8. Modelowanie..... | 39 |
| 8.1. Struktura modelu..... | 39 |
| 8.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu | 42 |
| 8.2.1. Odpowiedź PsARC | 44 |
| 8.2.2. Odpowiedź ACR20..... | 45 |
| 8.2.3. Odpowiedź PASI | 45 |
| 8.2.4. Korelacja pomiędzy prawdopodobieństwami uzyskania odpowiedzi PsARC i PASI-75 | 46 |
| 8.2.5. Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia | 48 |
| 8.2.6. Prawdopodobieństwo zgonu | 49 |
| 8.2.7. Podsumowanie..... | 50 |
| 8.3. Założenia i dane wejściowe..... | 59 |
| 8.4. Dyskontowanie..... | 61 |
| 8.5. Walidacja modelu..... | 61 |
| 9. Wyniki analizy..... | 61 |
| 9.1. Analiza kosztów-użyteczności | 66 |
| 9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji | 69 |
| 9.3. Analiza CUR | 71 |
| 10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości..... | 71 |

| | |
|--|------------|
| 10.1. Analiza wartości skrajnych | 71 |
| 10.2. Analiza scenariuszy | 93 |
| 11. Analiza progowa | 96 |
| 11.1. Analiza progowa scenariuszy | 107 |
| 12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości | 110 |
| 12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej | 112 |
| 12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej) | 113 |
| 13. Ograniczenia i założenia | 120 |
| 14. Podsumowanie i wnioski końcowe | 123 |
| 15. Dyskusja | 123 |
| 16. Załączniki | 127 |
| 16.1. Tablice trwania życia | 127 |
| 16.2. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych | 131 |
| 16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych | 131 |
| 16.2.2. Strategia wyszukiwania | 131 |
| 16.2.3. Selekcja badań | 132 |
| 16.2.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy | 134 |
| 16.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych | 134 |
| 16.3. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą | 137 |
| 16.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych | 137 |

| | |
|---|------------|
| 16.3.2. Strategia wyszukiwania | 138 |
| 16.3.3. Selekcja badań..... | 139 |
| 16.3.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy | 140 |
| 16.3.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych..... | 141 |
| 16.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej. | 142 |
| 16.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> | 143 |
| 17. Spis tabel | 147 |
| 18. Spis rysunków | 151 |
| 19. Bibliografia..... | 153 |

Indeks skrótów

| Skrót | Rozwinięcie |
|---------|--|
| ACR | ang. <i>American College of Rheumatology</i> – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne |
| ACR20 | odsetek chorych, którzy uzyskali co najmniej 20% poprawy według kryteriów ACR |
| ADA | adalimumab |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| APR | apremilast |
| APR20 | apremilast 20 mg |
| APR30 | apremilast 30 mg |
| BASDAI | ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> - wskaźnik aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa |
| BID | łac. <i>bis in die</i> – dwa razy dziennie |
| BSA | ang. <i>body surface area</i> – procent zajęcia powierzchni ciała |
| BSC | ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające |
| DLQI | ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych |
| CCA | ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji |
| CEAR | ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności |
| CRD | ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia |
| CUA | ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności |
| DIC | ang. <i>deviance information criterion</i> – kryterium informacyjne stosowane w estymacji bayesowskiej |
| EQ-5D | ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach |
| ETN | etanercept |
| GOL | golimumab |
| HR | ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny |
| ICUR | ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności |
| INF | infliksymbab |
| i.v. | łac. <i>intravenous</i> – dożylnie |
| LMPCh | leki modyfikujące przebieg choroby |
| ŁZS | łuszczycowe zapalenie stawów |
| MZ | Minister Zdrowia |
| NICE | ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NMA | ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa |
| PASI | ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> - wskaźnik zasięgu i ciężkości procesu chorobowego w łuszczycy |
| PASI-50 | odsetek chorych, którzy uzyskali co najmniej 50% redukcji w wyniku PASI |
| PASI-75 | odsetek chorych, którzy uzyskali co najmniej 75% redukcji w wyniku PASI |
| PASI-90 | odsetek chorych, którzy uzyskali co najmniej 90% redukcji w wyniku PASI |
| PKB | Produkt Krajowy Brutto |

| Skrót | Rozwinięcie |
|----------|--|
| PLC | placebo |
| p. | perspektywa |
| p.o. | łac. <i>per os</i> – doustnie |
| PsARC | ang. <i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i> – kryteria odpowiedzi łuszczycowego zapalenia stawów |
| QALY | ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość |
| QoL | ang. <i>quality of life</i> – jakość życia |
| █ | ██ |
| s.c. | ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnie |
| SD | ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe |
| TNF alfa | ang. <i>tumor necrosis factor alfa</i> - czynnik martwicy nowotworu alfa |
| WHO | ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia |

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce apremilastu (Otezla®) w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę.

METODYKA

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

Lek Otezla® podawany w monoterapii lub łącznie z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) jest wskazany do leczenia aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie LMPCh, lub u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu LMPCh.

Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w *Analizie klinicznej*, brak jest obecnie refundowanego lub nier refundowanego komparatora dla apremilastu. Wskazano w niej, iż apremilast stanowi dodatkową opcję terapeutyczną w aktualnie stosowanej ścieżce terapeutycznej, która może u części chorych odroczyć w czasie włączenie do leczenia biologicznego. Nie odstępując od tego założenia w ramach *Analizy klinicznej*, w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.1293.2016.3.MKR z dnia 19 sierpnia 2016 r., przeprowadzono formalnie porównanie apremilastu z lekami biologicznymi oraz dokonano interpretacji wyników dla takich porównań.

Dodatkowym argumentem za tym, iż lek nie ma obecnie komparatora jest to, iż apremilast, będący inhibitorem fosfodiesterazy 4 (PDE4), jest lekiem innowacyjnym, którego mechanizm działania ukierunkowany jest nie na pojedynczy czynnik zapalny (jak to ma miejsce w przypadku leków biologicznych), a na przywrócenie równowagi pomiędzy czynnikami prozapalnymi oraz przeciwzapalnymi, poprzez oddziaływanie na redukcję ekspresji indukowalnej syntazy tlenu azotu, TNF-alfa, IL-23 oraz wzrost IL-10.

W celu wykazania korzyści ze stosowania apremilastu jako dodatkowej opcji na ścieżce terapeutycznej, umiejscowionej przed rozpoczęciem leczenia biologicznego (adalimumab - ADA, etanercept - ETN, infliksymab - INF lub golimumab - GOL), podjęto decyzję o przeprowadzeniu w ramach analizy porównania dla dwóch ścieżek terapeutycznych:

- aktualnej: **leki biologiczne (ADA, ETN, INF, GOL) → BSC**
- nowej, powstałej po wprowadzeniu do praktyki klinicznej apremilastu:
apremilast → leki biologiczne (ADA, ETN, INF, GOL) → BSC

Zgodnie z raportem przygotowanym przez Polskie Towarzystwo Reumatologiczne najczęstszym lekiem biologicznym pierwszego wyboru jest adalimumab, z kolei najczęściej jako drugi lek biologiczny po niepowodzeniu pierwszego stosuje się etanercept. Stąd w analizie podstawowej niniejszej analizy przyjęto porównanie następujących ścieżek terapeutycznych:

- aktualnej: **ADA → ETN → BSC,**
- nowej, powstałej po wprowadzeniu do praktyki klinicznej apremilastu:
apremilast → ADA → ETN → BSC.

Uznano, iż w przypadku oceny opcji terapeutycznej mającej na celu wydłużenie schematu leczenia chorych, analiza ścieżek terapeutycznych jest bardziej zasadna niż przedstawienie porównania z pojedynczym komparatorem. Zaproponowanie takiego podejścia wymaga przeprowadzenia metaanalizy sieciowej dla porównania apremilastu względem leków biologicznych. W *Analizie klinicznej*, w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.1293.2016.3.MKR z dnia 19 sierpnia 2016 r., przeprowadzono interpretację wyników dla porównania z lekami biologicznymi, natomiast w niniejszej analizie wyniki metaanalizy sieciowej posłużyły wyłącznie do porównania ścieżek terapeutycznych. W związku z tym, iż apremilast będzie stanowił dodatkową opcję terapeutyczną w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów, w niniejszej analizie zdecydowano się na porównanie dwóch alternatywnych ścieżek terapeutycznych.

W analizie wykorzystano technikę syntezy danych dotyczących skuteczności poszczególnych interwencji za pomocą metaanalizy sieciowej, w której wzięto pod uwagę wyniki badań wszystkich rozpatrywanych technologii medycznych w porównaniu z placebo¹.

¹ Przegląd systematyczny badań dla leków biologicznych w populacji chorych z ŁZS, stosujących uprzednio LMPCh został opisany w *Analizie klinicznej*. Od Zamawiającego otrzymano dane do badań

Wykorzystując wyniki porównań pośrednich pomiędzy wszystkimi interwencjami w ramach metaanalizy sieciowej (gdzie za wspólną referencję przyjęto placebo) możliwe stało się porównanie leczenia sekwencyjnego apremilastem i lekami biologicznymi (adalimumab, infliksymab, etanercept lub golimumab) z sytuacją występującą obecnie (leczenie wyłącznie lekami biologicznymi). Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie dla poszczególnych interwencji stosowanych na ścieżce leczenia przypisano w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej. Jest to podejście zgodne z tym, przyjętym w modelu globalnym dostarczonym przez Zamawiającego. Synteza wyników skuteczności leków została przeprowadzona zgodnie z metodyką zalecaną przez NICE.

Na podstawie wskazania rejestracyjnego dla technologii wnioskowanej określono, iż apremilast będzie stosowany po niepowodzeniu lub nietolerancji wcześniejszego standardowego leczenia z wykorzystaniem leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh), lecz przed leczeniem biologicznym, dostępnym w Polsce w ramach programu lekowego *Leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)*. Takie pozycjonowanie apremilastu w całej ścieżce leczenia ŁZS pozwala uznać za zasadne porównywanie ze sobą sekwencji leczenia.

Na podstawie wyników przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wykazano różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego (leczenie sekwencyjne z udziałem apremilastu w I linii i lekami biologicznymi w II linii) a postępowaniem alternatywnym (leczenie sekwencyjne z wykorzystaniem jedynie leków biologicznych). Wyniki zdrowotne porównywanych terapii wyrażono w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), stąd w analizie ekonomicznej oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* oraz *Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych* (zwanych dalej *Wytycznymi AOTM*) dodatkowo opracowano analizę kosztów - konsekwencji.

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Odnaleziono badania, w których bezpośrednio porównano apremilast vs. placebo, a także badania, w których porównano każdy z leków biologicznych dostępnych w ramach programu lekowego ŁZS, tj. adalimumab, etanercept, infliksymab i golimumab z placebo. Nie odnaleziono natomiast badań, w których dokonano bezpośredniego porównania apremilast vs. którykolwiek z leków biologicznych. W wyniku analizy homogeniczności odnalezionych badań uznano, że przeprowadzenie metaanalizy sieciowej, w której wspólną grupę referencyjną dla wszystkich porównywanych technologii stanowi placebo, jest jak najbardziej uprawnione.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) wykorzystano dostarczony przez Zamawiającego kohortowy model Markowa. W modelu Markowa dostosowano dane kosztowe do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Do wyznaczenia QALY skorzystano z danych o użyteczności stanów zdrowia oszacowanych za pomocą metod zalecanych w *Wytycznych AOTMiT*.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w obliczeniach (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie zapisów programu lekowego *Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40,5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)*. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r.* (zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*). Cenę jednostkową apremilastu uzyskano od Zamawiającego.

[REDACTED]

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

W analizie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (oraz z perspektywy wspólnej) uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

1. koszty leków podawanych w ramach leczenia sekwencyjnego, 2. koszty przepisania i podania leków, 3. koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, 4. koszt BSC (ang. *best supportive care* - najlepsze leczenie wspomagające).

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

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

WYNIKI

Wyniki analizy ekonomicznej dla schematu APR → ADA → ETN → BSC vs. ADA → ETN → BSC:

Średnia długość życia chorych skorygowana jego jakością w uwzględnionym horyzoncie czasowym oszacowana w modelu wynosi 7,83 QALY w sekwencji z APR oraz 7,26 QALY w sekwencji bez APR.

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego w sekwencji z APR [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania sekwencji z APR zamiast sekwencji bez APR [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla leku Otezla[®] w opakowaniu zawierającym 690 mg apremilastu, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora jest równy założonemu progowi opłacalności, [REDACTED]

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla leku Otezla[®] w opakowaniu zawierającym 1 680 mg apremilastu, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora jest równy założonemu progowi opłacalności, [REDACTED]

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego w sekwencji z APR [REDACTED]

Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania substancja zamiast komparator [REDACTED]

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla leku Otezla[®] w opakowaniu zawierającym 690 mg apremilastu, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora jest równy założonemu progowi opłacalności, [REDACTED]

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla leku Otezla[®] w opakowaniu zawierającym 1 680 mg apremilastu, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania

technologii wnioskowanej zamiast komparatora jest równy założonemu progowi opłacalności,

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania sekwencji leczenia z APR z sekwencją leczenia bez APR ma zmiana wartości wskaźnika HAQ w cyklu u chorych leczonych BSC po zakończeniu leczenia biologicznego. Reszta parametrów nie wpływa znacząco na zmianę wyniku analizy.

Wyniki przeprowadzonej analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania sekwencji leczenia z APR z sekwencją leczenia bez APR ma skrócenie horyzontu czasowego, wprowadzenie alternatywnej funkcji mapującej użyteczność w modelu oraz obniżenie skuteczności pierwszego leku biologicznego po niepowodzeniu stosowania apremilastu.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie sekwencji leczenia z APR zamiast sekwencji leczenia bez APR jest droższe, co wynika z różnic w liczbie przyjmowanych przez chorego interwencji oraz dłuższym okresie stosowania farmakoterapii złożonej z APR i leków biologicznych.

W analizie wykazano, że

Finansowanie APR w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) w ramach kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu ŁZS. Ponadto, finansowanie APR wpłynie na wydłużenie stosowania terapii pozwalającej rozszerzyć okres z odpowiedzią na leczenie oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce apremilastu (nazwa handlowa Otezla®) w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów, finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę. Obecnie apremilast nie jest finansowany przez płatnika publicznego.

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

Populacja:

- ⊗ dorośli chorzy na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCh nie jest rozważane, uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi².

Interwencja:

- ⊗ apremilast (APR) stosowany przed leczeniem biologicznym: apremilast → leki biologiczne (ADA, ETN, INF, GOL) → BSC.

Komparator³:

- ⊗ adalimumab (ADA), etanercept (ETN), infliksymab (INF) lub golimumab (GOL) stosowane sekwencyjnie: leki biologiczne (ADA, ETN, INF, GOL) → BSC.

Wyniki:

- ⊗ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊗ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊗ odpowiedź na leczenie PsARC (ang. *Psoriatic Arthritis Response Criteria*),

² Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, w analizie uwzględniono populację docelową, zawężoną w stosunku do wskazań rejestracyjnych ujętych w ChPL Otezla®

³ W ramach *Analizy klinicznej* [26], w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.1293.2016.3.MKR z dnia 19 sierpnia 2016 r., przeprowadzono formalnie porównanie APR z lekami biologicznymi, co pozostaje bez wpływu w niniejszej analizie na koncepcję zestawienia ze sobą dwóch alternatywnych ścieżek terapeutycznych.

- ⊗ odpowiedź na leczenie PASI-75 (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*),
- ⊗ lata życia skorygowane o jakość.

Kryterium odpowiedzi PsARC jest powszechnie stosowanym narzędziem oceny skuteczności leczenia łuszczycowego zapalenia stawów, zalecanym przez NICE. Odpowiedź PsARC jest definiowana jako poprawa co najmniej 2 z 4 kryteriów:

- ⊗ aktywność choroby według chorego (mierzona w skali Likerta od 0 do 5, gdzie 0 to minimalna aktywność choroby);
- ⊗ aktywność choroby według lekarza (jak wyżej);
- ⊗ liczba bolesnych stawów;
- ⊗ liczba obrzękniętych stawów;

przy czym poprawa rozumiana jest jako zmniejszenie aktywności choroby według chorego lub lekarza o co najmniej jeden punkt w skali oraz spadek o co najmniej 30% liczby bolesnych bądź obrzękniętych stawów. Odpowiedź PsARC występuje tylko wtedy, gdy z co najmniej dwóch kryteriów ulegających poprawie jeden dotyczy stawów [16].

Z kolei kryterium stanowiące adekwatną odpowiedź na leczenie w programie lekowym jest (w przypadku zajęcia stawów obwodowych) zmniejszenie o przynajmniej 30% liczby bolesnych lub obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie w skali Likerta o przynajmniej jedną jednostkę aktywności choroby według chorego, jak i lekarza. Należy uznać, iż kryteria odpowiedzi klinicznej na podstawie składowych wskaźnika PsARC są nie w pełni zgodne z oryginalnymi kryteriami dla tego wskaźnika [39].

Pomimo tego, iż kryterium PsARC jest oceną charakterystyczną dla ŁZS, nie uwzględnia ona wpływu leczenia na zmiany łuszczycowe manifestujące się na skórze chorego. Odpowiedź na leczenie PASI-75, definiowana jako spadek o 75% wartości indeksu mierzącego powierzchnię łuszczycowych zmian skórnych, jest powszechnie stosowanym kryterium do oceny towarzyszącej chorym na ŁZS łuszczycy. W analizie uwzględniono prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI-75 w odniesieniu do oceny jakości życia chorego (patrz rozdział 5.4. i rozdział 8.2.4.).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów [26].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [26]. W *Analizie klinicznej*, w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.1293.2016.3.MKR z dnia 19 sierpnia 2016 r., przeprowadzono formalnie porównanie APR z lekami biologicznymi. Niemniej *Analiza kliniczna* opiera się na podejściu, zgodnie z którym wnioskowanym miejscem stosowania apremilastu w schemacie terapeutycznym jest moment przed rozpoczęciem leczenia biologicznego. Jako komparator dla sekwencji leczenia biologicznego z udziałem apremilastu wskazano więc sekwencje leczenia biologicznego bez udziału apremilastu. W scenariuszu bazowym niniejszej analizy porównano ze sobą następujące sekwencje leczenia:

- ⊗ sekwencja leczenia z apremilastem: apremilast (APR) → adalimumab (ADA) → etanercept (ETN) → BSC,
- ⊗ sekwencja leczenia bez apremilastu: ADA → ETN → BSC.

Ścieżkę leczenia w scenariuszu bazowym analizy ustalono na podstawie programu lekowego, w którym określono możliwość leczenia sekwencyjnego, czyli zastosowania kolejnego inhibitora TNF-alfa w przypadku nieskuteczności lub braku tolerancji na pierwszy (maksymalnie w ramach programu można zastosować 2 inhibitory TNF-alfa). Zgodnie z raportem przygotowanym przez Polskie Towarzystwo Reumatologiczne [36] najczęstszym lekiem biologicznym pierwszego wyboru jest adalimumab, z kolei najczęściej jako drugi lek biologiczny po niepowodzeniu pierwszego stosuje się etanercept.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich kohortowym modelu Markowa (model otrzymano od Zamawiającego), w którym uwzględniono wyniki porównania dla leczenia sekwencyjnego z wykorzystaniem apremilastu względem leczenia sekwencyjnego bez apremilastu w aktywnym łuszczycowym zapaleniu stawów. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na wynikach metaanalizy sieciowej przedstawionej w ramach *Analizy klinicznej* [26] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w *Analizie klinicznej* [26] apremilast powinien być umiejscowiony w procesie leczenia ŁZS po niepowodzeniu terapii LMPCh. Wskazano, że apremilast (biorąc pod uwagę ograniczone możliwości terapeutyczne dostępne dla chorych,

u których terapia tradycyjnymi LMPCh była nieskuteczna) stanowi dodatkową opcję terapeutyczną w aktualnie stosowanej ścieżce terapeutycznej, która może u części chorych odroczyć w czasie włączenie do leczenia leków biologicznych.

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

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu)*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, niniejsza analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [43])
- oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [40].

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM)* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 40].

W analizie uwzględniono 40-letni horyzont czasowy. Uzasadnieniem przyjęcia dożywotniego horyzontu czasowego jest specyfika ŁZS, które charakteryzuje się zmiennym przebiegiem, z okresami zaostrzeń i remisji, jest chorobą prowadzącą do stopniowego narastającego ograniczenia ruchomości stawów.

Ponieważ jest to choroba przewlekła, prowadząca do zniekształcenia stawów i niesprawności, której głównym celem leczenia jest długoterminowe utrzymywanie możliwie jak najwyższej jakości życia zależnej od stanu zdrowia oraz zapobieganie zmian strukturalnych, wpływ leczenia na życie i funkcjonowanie pacjenta ujawnia się zatem w ciągu całego życia chorego.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności apremilastu +/- LMPCh względem placebo +/- LMPCh w populacji docelowej została oceniona na podstawie badania *PALACE 1* (publikacja *Kavanaugh 2014* [22]), badania *PALACE 3* (publikacja *Edwards 2016* [15]) oraz danych dostarczonych przez Zamawiającego. Analiza została przeprowadzona dla okresu obserwacji wynoszącego 16 tygodni.

W publikacjach pełnotekstowych dla badań *PALACE 1* i *PALACE 3* dla populacji docelowej, tj. dla podgrupy chorych wcześniej nieleczonych lekami biologicznymi przedstawiono jedynie wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego – 20% odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR (ACR20).

Ponadto przedstawiono również wyniki dla następujących punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC;
- odpowiedź PASI;
- ocena jakości życia;
- ocena jakości życia w zależności od odpowiedzi uzyskanej przez chorych zgodnie z kryteriami PsARC.

Wyjątkowo, ze względu na jedyne dostępne dane dla populacji docelowej, wyniki na podstawie dokumentacji udostępnionej przez Zamawiającego zaprezentowano zbiorczo, w postaci metaanalizy danych z trzech badań (*PALACE 1*, *PALACE 2* i *PALACE 3*).

Wynik metaanalizy badań *PALACE 1-3* wskazuje, że w subpopulacji chorych nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi, w grupie stosujących APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 16 tygodni istotnie statystycznie częściej odnotowywano odpowiedź ACR20 niż w przypadku chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh. Ten sam wniosek wysnuto w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi ACR50, natomiast nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między częstością występowania odpowiedzi ACR70 [26].

W podgrupie chorych nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi na leczenie ocenianej zgodnie z kryteriami PsARC oraz w zakresie częstości występowania redukcji wyniku względem wartości początkowych w skali PASI-50, PASI-75 i PASI-90 [26].

Zgodnie z wynikiem metaanalizy badań *PALACE 1-3*, w podgrupie chorych nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi wśród osób leczonych APR w dawce 30 mg +/- LMPCh w czasie 16 tygodni odnotowano istotnie statystycznie większą zmianę wyniku w skali HAQ-DI niż w przypadku chorych otrzymujących PLC +/- LMPCh. Zmianę wyniku w skali HAQ-DI u chorych nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi po 16 tygodniach leczenia odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh zarówno w przypadku chorych z odpowiedzią zgodnie z kryteriami PsARC, jak i u chorych, u których nie stwierdzono tej odpowiedzi [26].

W ramach analizy zdecydowano o przedstawieniu porównania dla dwóch ścieżek terapeutycznych na podstawie metaanalizy sieciowej (NMA, ang. *network meta-analysis*). Od Zamawiającego otrzymano dodatkowe dane do badań *PALACE 1-3* dotyczące porównania skuteczności apremilastu w dawce 30 mg oraz placebo dla okresu obserwacji wynoszącego 16 tygodni w podgrupie chorych na ŁZS niestosujących uprzednio leków biologicznych. Metodyka NMA wymaga włączenia do sieci badań zbieżnych pod względem populacji, komparatora, metodyki, punktów końcowych i okresów obserwacji. W celu odnalezienia badań dla leków anty-TNF zdecydowano o wykonaniu przeglądu systematycznego badań dla adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu w populacji chorych na ŁZS, stosujących uprzednio LMPCh, lecz nie poddanych terapii lekami biologicznymi (przeglądu dokonano w ramach *Analizy klinicznej*). W wyniku przeprowadzonej selekcji zidentyfikowano łącznie 10 publikacji spełniających kryterium populacji i interwencji określone w *Analizie klinicznej* (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*):

- dla porównania ADA vs PLC włączono 2 badania (3 publikacje): badanie ADEPT (publikacja *Mease 2005* i *Gladman 2007a*) oraz badanie *Genovese 2007* [27, 18, 17];
- dla porównania ETN vs PLC włączono 2 badania (3 publikacje): badanie *Mease 2000* (wraz z publikacją *Fransen 2006⁴*) oraz badanie *Mease 2004* [28, 16, 29];
- dla porównania INF vs PLC włączono 2 badania (3 publikacje): badanie *IMPACT* (publikacja *Antoni 2005* wraz z publikacją *Fransen 2006*) oraz badanie *IMPACT 2* (publikacja *Antoni 2005a*) [3, 4];
- dla porównania GOL vs PLC włączono 1 badanie (2 publikacje): badanie *GO-REVEAL* (publikacja *Kavanaugh 2009*, publikacja *Kavanaugh 2013a*) [23, 24].

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono również publikację *Rodgers 2011* [37], spełniającą kryteria włączenia, w której przedstawiono dodatkowe dane dla badań włączonych do metaanalizy sieciowej, dotyczące zmiany wyniku HAQ-DI w zależności od odpowiedzi PsARC w populacji docelowej.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikiem metaanalizy badań *PALACE 1* i *PALACE 3* zdarzenia niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane ogółem (bez ciężkich) w czasie 24 tygodni występowały istotnie statystycznie częściej u chorych w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh niż w grupie PLC +/- LMPCh. W oparciu o wynik metaanalizy badań *PALACE 1-3* nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic między grupami dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem występowały w badaniu *PALACE 1* nieznacznie częściej w grupie APR w dawce 30 mg +/- LMPCh niż w grupie PLC +/- LMPCh, ale różnica między grupami nie była istotna statystycznie [26].

Należy podkreślić, że obserwowane zdarzenia niepożądane charakteryzowały się nasileniem od łagodnego do umiarkowanego i w większości nie prowadziły do zakończenia udziału w badaniu [26].

Zgodnie z przesłankami zawartymi w *Analizie klinicznej* stosowanie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa związane jest z ryzykiem wystąpienia (bardzo często) m.in. takich zdarzeń niepożądanych jak zakażenia dróg oddechowych, leukopenii, niedokrwistości, zwiększenia stężenia lipidów, bólu głowy, bólu brzucha, nudności i wymiotów, wysypki, bóli mięśniowo-

⁴ publikacja *Fransen 2006* zawiera wyniki dla ETN i INF

szkieletowych oraz odczynów w miejscu infuzji. Należy również zwrócić szczególną uwagę na zaburzenia serca oraz zaburzenia naczyniowe, które często występują u chorych poddanych terapii inhibitorami TNF-alfa, natomiast nie pojawiają się u chorych leczonych apremilastem. Zestawienie profili bezpieczeństwa przedstawione w *Analizie klinicznej* wskazuje, iż APR jest lekiem bezpieczniejszym niż inhibitory TNF-alfa. Należy także zauważyć, że ma on dogodniejszą formę podania (tabletki doustne vs iniekcja).

5.3. Jakość życia

5.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej

W wykonanym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych odnaleziono ostatecznie pięć publikacji raportujących dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym. Badania te opisano w rozdziale 16.2.5.

5.3.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w *Analizie klinicznej*

W przeglądzie systematycznym wykonanym w *Analizie klinicznej* nie odnaleziono badań, w których oceniano jakość życia chorych.

5.4. Jakość życia w modelu

Jakość życia w modelu określona została na podstawie danych zawartych w publikacji *Rodgers 2011* [37] oraz opisanych w niej metod. Dane zebrane w publikacji *Rodgers 2011* umożliwiają najlepsze dopasowanie do ram konstrukcyjnych modelu globalnego dlatego zostały przyjęte w niniejszej analizie. Na jej podstawie określono wskaźniki HAQ i PASI dla chorych poddawanych różnym typom leczenia oraz będących w różnym stadium zaawansowania choroby.

Publikacja ta jest raportem oceny technologii medycznych dla etanerceptu, infliksymabu oraz adalimumabu w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów. W raporcie wartość jakości życia przedstawiono w postaci funkcyjnej jako zależność oczekiwanej jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D od wskaźnika zaawansowania choroby PASI oraz wskaźnika HAQ.

Zależność tę otrzymano poprzez zastosowanie prostego modelu regresji liniowej, wykorzystując dane z badań klinicznych pozyskanych od podmiotów odpowiedzialnych.

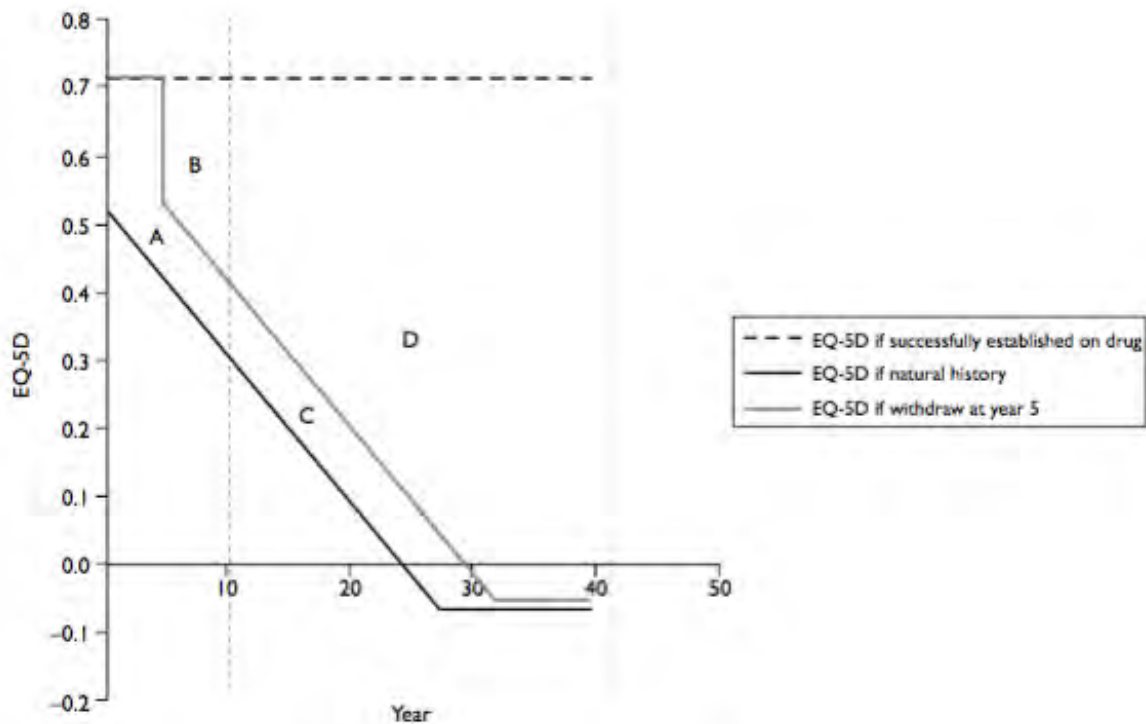
Wspomniana zależność funkcyjna przyjmuje następującą postać:

$$\text{Oczekiwana użyteczność} = 0.897 - 0.298 * \text{HAQ} - 0.004 * \text{PASI}$$

Chorzy poddawani leczeniu biologicznemu charakteryzują się wyższą jakością życia z uwagi na redukcję wartości wskaźników HAQ oraz PASI. Autorzy publikacji zakładają, że efekt ten utrzymuje się. W przypadku chorych niepoddawanych leczeniu biologicznemu jakość życia pogarsza się stopniowo aż do osiągnięcia wartości minimalnej mniejszej od 0, co oznacza, że w przypadku długotrwałego braku terapii objawy choroby postrzegane są w populacji generalnej jako tożsame ze śmiercią. W przypadku chorych, którzy rezygnują z leczenia po 5 latach, jakość życia powraca do wartości początkowej.

Rysunek 1.

Jakość życia w modelu określona na podstawie modelu regresji liniowej



W modelu zaimplementowano początkowe wartości HAQ i PASI (*baseline*), które wyniosły odpowiednio 1,178 oraz 8,02 (wartości pochodzą z badania *PALACE*). Wartość początkowa jakości życia chorych została przyjęta na poziomie 0,514 (wartość określona na podstawie wykorzystanej zależności funkcyjnej zaprezentowanej w publikacji *Rodgers 2011*).

W modelu wykorzystano wyniki przeprowadzonej metaanalizy wyników HAQ oraz analizy wyników PASI (opartej na zależności zaprezentowanej w publikacji *Rodgers 2011*) dla średniego wyniku oraz średniej zmiany wskaźników HAQ oraz PASI w okresie leczenia dla apremilastu oraz leków biologicznych. Zastosowanie takiego podejścia pozwoliło na wykorzystanie i zaimplementowanie wyników HAQ i PASI dla osób odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie w zależności funkcyjnej w celu otrzymania szacunkowych wyników jakości życia dla ocenianej interwencji i komparatorów. Wartości wskaźników HAQ dla każdej z rozpatrywanej interwencji oszacowano w ramach metaanalizy sieciowej. Średnie zmiany wskaźników HAQ w stosunku do wartości początkowej w zależności od obserwowanej odpowiedzi na leczenie zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Całkowita zmiana wyniku w skali HAQ-DI u chorych z odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na leczenie PsARC

| Zastosowane leczenie | Średnia zmiana wskaźnika HAQ-DI u chorych z odpowiedzią PsARC | Średnia zmiana wskaźnika HAQ-DI u chorych bez odpowiedzi PsARC |
|----------------------|---|--|
| Adalimumab | ■ | ■ |
| Etanercept | ■ | ■ |
| Inflixymab | ■ | ■ |
| Golimumab* | ■ | ■ |
| Apremilast | ■ | ■ |

*z uwagi na brak danych klinicznych dla golimumabu przyjęto dla tej interwencji wartości stanowiące średnią arytmetyczną liczoną dla pozostałych leków biologicznych

Wartości współczynników PASI zostały oszacowane na podstawie wyników metaanalizy sieciowej prezentującej wyniki odpowiedzi PASI-50, PASI-75 i PASI-90 dla każdej z rozpatrywanych technologii medycznych oraz na podstawie bazowej wartości PASI (8,02). Brzegowe wartości prawdopodobieństwa odpowiedzi PASI można oszacować za pomocą następujących wzorów:

$$P(PASI < 50) = 1 - P(PASI \geq 50)$$

$$P(50 \leq PASI < 75) = P(PASI \geq 50) - P(PASI \geq 75)$$

$$P(75 \leq PASI < 90) = P(PASI \geq 75) - P(PASI \geq 90)$$

Średnie wartości PASI w zależności od uzyskania odpowiedzi PASI-75 zostały skalkulowane w następujący sposób:

$$E[PASI|PASI \geq 75] = PASI_0 - PASI_0 * \left[\frac{0,75 * P(75 \leq PASI < 90) + 0,9 * P(PASI \geq 90)}{P(PASI \geq 75)} \right]$$

$$E[PASI|PASI < 75] = PASI_0 - PASI_0 * \left[\frac{0 * P(PASI < 50) + 0,5 * P(50 \leq PASI < 75)}{1 - P(PASI \geq 75)} \right]$$

gdzie $PASI_0$ to bazowa wartość PASI.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości jakości życia mierzonej w skali EQ-5D dla apremilastu oraz leków biologicznych w podziale na pozytywną i negatywną odpowiedź PsARC na zastosowane leczenie oraz kolejno ze względu na odpowiedź i brak odpowiedzi na leczenie w każdej z wymienionych podgrup.

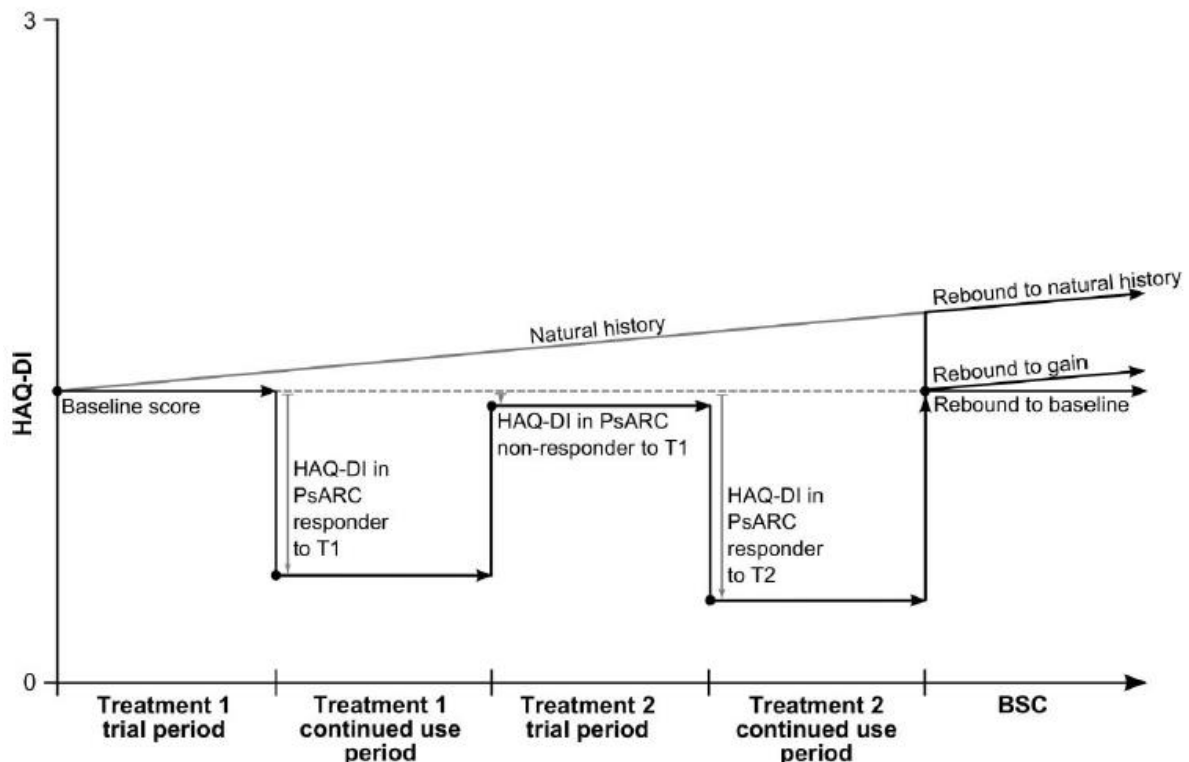
Tabela 2.
Wartości QoL (ang. *quality of life*, jakość życia) dla poszczególnych grup chorych wykorzystane w modelu

| Zastosowane leczenie | Odpowiedź PsARC, odpowiedź PASI-75 | Odpowiedź PsARC, brak odpowiedzi PASI-75 | Brak odpowiedzi PsARC, odpowiedź PASI-75 | Brak odpowiedzi PsARC, brak odpowiedzi PASI-75 |
|----------------------|------------------------------------|--|--|--|
| Adalimumab | 0.67 | 0.65 | 0.58 | 0.56 |
| Etanercept | 0.73 | 0.70 | 0.60 | 0.57 |
| Infliksymab | 0.74 | 0.72 | 0.60 | 0.58 |
| Golimumab | 0,71 | 0,69 | 0,59 | 0,57 |
| Apremilast | 0.64 | 0.62 | 0.56 | 0.54 |

Powyższe oszacowania wskazują na to, że ocena jakości życia mierzona wskaźnikiem HAQ i PASI poprawia się w chwili zakończenia początkowego okresu leczenia. W modelu założono, że wartości te nie ulegają zmianie u chorych, u których choroba jest kontrolowana (chorym kontynuującym leczenie, które wywołało odpowiedź przypisuje się tę samą, niezmienną wartość jakości życia). Chorzy, którzy w późniejszym okresie zakończą leczenie wskutek braku skuteczności leczenia lub wystąpienia działań niepożądanych przechodzą do następnej opcji leczenia, mając przypisaną wartość jakości życia odpowiednią dla braku odpowiedzi PsARC po początkowym okresie leczenia. Średnie zmiany wskaźników HAQ i PASI są specyficzne dla każdej interwencji.

Chorzy, dla których jedyną opcją leczenia pozostaje BSC, doświadczają w trakcie jego stosowania progresji choroby mierzonej systematycznym wzrostem wskaźnika HAQ-DI, aż do maksymalnej wartości dla tego wskaźnika równej 3. W analizie podstawowej założono scenariusz (ang. *rebound to initial gain*), w którym chory otrzymujący BSC uzyskuje wartości jakości życia taką, jak przed rozpoczęciem całej sekwencji leczenia (wartość bazowa), a następnie wartość ta systematycznie spada w zależności od wzrostu wskaźnika HAQ. Tempo wzrostu wskaźnika HAQ (maksymalnie do wartości równej 3) określono na podstawie publikacji *Rodgers 2011*. Założono, że chory przyjmujący BSC doświadcza stałej progresji choroby równej wzrostowi wskaźnika HAQ o 0,006 na cykl (trwający 28 dni). W analizie scenariuszy testowano inne wartości wzrostu tego wskaźnika, a także inną wartość początkową wskaźnika HAQ dla chorych rozpoczynających leczenie BSC, związaną z naturalnym przebiegiem choroby (ang. *rebound to natural history*). Założono w nim, iż wartość PASI, będąca składową funkcji mapującej, nie zmienia się w stosunku do wartości bazowej u chorych stosujących BSC. Wykorzystane w analizie koncepcje przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 2.
Jakość życia chorych przyjmujących BSC



W przypadku wystąpienia zgonu, w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*⁵ (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [40, 44].

W analizie wykorzystane wyniki metaanalizy sieciowej przypisując uzyskane dzięki niej prawdopodobieństwa odpowiedzi klinicznej do interwencji stosowanych w obu porównywanych ścieżkach leczenia, tj. APR → ADA → ETN → BSC vs. ADA → ETN → BSC zgodnie z opisem przedstawionym w rozdziale 8.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi AOTMiT* [1, 40], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

7. Analiza kosztów

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

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

W analizie ekonomicznej rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie najistotniejszych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania

⁵ Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

technologii medycznych: koszt leków, koszt podania leków, koszt kwalifikacji chorego do *Programu lekowego*, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszt leczenia objawowego.

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*), w analizie z perspektywy płatnika publicznego (oraz z perspektywy wspólnej) uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszty leków podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia;
- ⊗ koszty przepisania i podania leku;
- ⊗ koszt kwalifikacji chorego do *Programu lekowego*;
- ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊗ koszt leczenia objawowego (BSC) po zakończeniu aktywnego leczenia.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 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.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w obliczeniach (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie zapisów programu lekowego *Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40,5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)*.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych substancji wraz z kosztami podania leków i monitorowania chorych) przeprowadzono na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r.*, *Zarządzenia nr 36/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 lipca 2015 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)* oraz *Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne*.

Cenę jednostkową apremilastu uzyskano od Zamawiającego [13].

7.1. Koszt leków

7.1.1. Dawkowanie leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie ich dawki.

APREMILAST

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Otezla® określono, że w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym apremilast podawany jest w dawce 30 mg dwa razy na dobę. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach klinicznych.

Dawkowanie leku Otezla® w pierwszych 14 dniach wyniesie 690 mg uwzględniając dostosowanie dawki w pierwszych 5 dniach leczenia apremilastem, zgodnie z ChPL Otezla® (od szóstego dnia dawka dzienna wynosi 60 mg). W analizie scenariuszy przyjęto odpowiednio zmniejszoną liczbę przyjmowanych miligramów leku Otezla® w pierwszym cyklu leczenia (trwającym 4 tygodnie).

INFLIKSYMAB

Na podstawie *Programu lekowego Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40,5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)* określono, że w leczeniu pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym infliksymab podawany jest w dawce 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej w dniach 0, 14 i 42, a następnie co 8 tygodni.

ADALIMUMAB

Na podstawie *Programu lekowego Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40,5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)* określono, że w leczeniu pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym adalimumab podawany jest w dawce 40 mg podskórnie co drugi tydzień.

ETANERCEPT

Na podstawie *Programu lekowego Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40,5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)* określono, że w leczeniu pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym etanercept podawany jest w dawce 50 mg raz w tygodniu.

GOLIMUMAB

Na podstawie *Programu lekowego Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40,5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)* określono, że w leczeniu pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym golimumab podawany jest w dawce 50 mg podskórnie, raz na miesiąc tego samego dnia każdego miesiąca.

Tabela 3.
Dawkowanie leków uwzględnionych w modelu

| Substancja | Dawka leku w cyklu – 28 dni (mg) | | | |
|------------|----------------------------------|------------|----------------|------------------------|
| | Pierwszy cykl | Drugi cykl | Trzeci cykl | Czwarty cykl i kolejne |
| APR* | 1 530 | 1 680 | 1 680 | 1 680 |
| INF** | 1 000 | 500 | 0 ⁶ | 250 |
| ADA | 80 | 80 | 80 | 80 |
| ETN | 200 | 200 | 200 | 200 |
| GOL | 50 | 50 | 50 | 46 ⁷ |

*Uwzględniono schemat dostosowania dawki apremilastu w pierwszych dniach przyjmowania leku zgodnie z ChPL Otezla®

**Przyjęto średnią wagę chorego równą 85,65 kg (średnia ważona z badań klinicznych dla apremilastu) oraz wastage (zużycie pełnych opakowań leku)

7.1.2. Ceny leków

APREMILAST

Obecnie lek Otezla® nie jest finansowany z budżetu płatnika publicznego. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania apremilastu w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii

⁶ W 3. cyklu terapii infliksymab nie jest podawany.

⁷ Średnia dawka golimumabu od 4. cyklu włącznie jest niższa niż w pierwszych 3 cyklach. W związku z tym, że miesiąc ma średnio ok. 30,44 dni, a cykl 28 dni, w niektórych cyklach dawka golimumabu nie zostanie podana – w każdym cyklu (licząc od 4. cyklu włącznie) średnia dawka wyniesie zatem ok. 46 mg.

dostępności lek dostępny w aptece na receptę. W analizie uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 16.4. Rozważono poziom odpłatności leku zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany za odpłatnością ryczałtową [44].

Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową oraz cenę detaliczną leku (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej) [44].

Tabela 4.
Ceny leku Otezla® uwzględnione w modelu (PLN)

LEKI BIOLOGICZNE

Infliksymab, adalimumab, etanercept i golimumab są finansowane w ramach *Programu lekowego leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40,5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)* i wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie. Cenę leków biologicznych zaczerpnięto z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*.

Wyznaczone ceny substancji oraz wysokość opłaty przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Ceny leków uwzględnionych w modelu (PLN)

| Substancja | Prezentacja | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa | Limit finansowania |
|------------|---|------------------|---------------------|--------------|--------------------|
| INF | Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg (1 fiol.) | 1 330,00 | 1 436,40 | 1 508,22 | 1 508,22 |
| | Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g (1 fiol. 20 ml) | 1 957,22 | 2 113,80 | 2 219,49 | 1 508,22 |
| | Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg (1 fiol.) | 1 330,00 | 1 436,40 | 1 508,22 | 1 508,22 |
| ADA | Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 amp.-strz. (+2 gaziki)) | 3 848,00 | 4 155,84 | 4 363,63 | 4 363,63 |
| ETN | Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg (4 amp.-strz. po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem) | 3 700,00 | 3 996,00 | 4 195,80 | 4 195,80 |
| | Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg (4 wstrz. po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem) | 3 700,00 | 3 996,00 | 4 195,80 | 4 195,80 |
| | Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml (4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików) | 1 850,00 | 1 998,00 | 2 097,90 | 2 097,90 |
| GOL | Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 wstrz. | 3 423,00 | 3 696,84 | 3 881,68 | 3 881,68 |

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na dawkę oraz w cyklu (28 dni). Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie, z perspektywy płatnika publicznego w 28-dniowym cyklu (PLN)

| Substancja | Koszt w cyklu (PLN) | | | |
|------------|---------------------|------------|-------------|------------------------|
| | Pierwszy cykl | Drugi cykl | Trzeci cykl | Czwarty cykl i kolejne |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |

| Substancja | Koszt w cyklu (PLN) | | | |
|------------|---------------------|------------|-------------|------------------------|
| | Pierwszy cykl | Drugi cykl | Trzeci cykl | Czwarty cykl i kolejne |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| INF | 15 082,20 | 7 541,10 | 0,00 | 3 770,55 |
| ADA | 4 363,63 | 4 363,63 | 4 363,63 | 4 363,63 |
| ETN | 4 195,80 | 4 195,80 | 4 195,80 | 4 195,80 |
| GOL | 3 881,68 | 3 881,68 | 3 881,68 | 3 583,09 |

7.2. Koszt podania leków

Częstość podań leków biologicznych uwzględnionych w analizie ustalono na podstawie dawkowania leków opisanego w *Programie lekowym*. Koszt podania dla leku Otezla® przyjęto na poziomie zerowym (podanie leku w ramach monitorowania).

Tabela 7.
Częstość podania leków biologicznych w kolejnych 28-dniowych cyklach

| Substancja | Częstość podań | | | |
|------------|----------------|------------|-------------|------------------------|
| | Pierwszy cykl | Drugi cykl | Trzeci cykl | Czwarty cykl i kolejne |
| APR p.o. | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| INF i.v. | 2,0 | 1,0 | 0,0 | 0,5 |
| ADA s.c. | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 |
| ETN s.c. | 4,0 | 4,0 | 4,0 | 4,0 |
| GOL s.c. | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 0,9 |

Na podstawie *Zarządzenia nr 27/2016/DGL Prezesa NFZ* [46] infuzję dożylną wykonuje się w ramach *Hospitalizacji związanej z wykonaniem programu*, której wartość punktowa wynosi 9 pkt, a koszt punktu równa się 52,00 PLN [21]. Koszt ten przypisano do terapii infliksymabem, który zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [9] powinien być podawany w infuzji dożylny trwającej 2 godziny, po której należy obserwować pacjentów przez 1-2 godziny. Z kolei podanie podskórne leku odbywa się w ramach *Przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu*, którego wartość punktowa wynosi 2 pkt, a koszt punktu równa się 52,00 PLN. Koszt podania leków uwzględnianych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Koszt podania leków biologicznych w kolejnych 28-dniowych cyklach (PLN)

| Substancja | Koszt w cyklu (PLN) | | | |
|------------|---------------------|------------|-------------|------------------------|
| | Pierwszy cykl | Drugi cykl | Trzeci cykl | Czwarty cykl i kolejne |
| APR | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| INF | 936,00 | 468,00 | 0,00 | 234,00 |
| ADA | 208,00 | 208,00 | 208,00 | 208,00 |
| ETN | 416,00 | 416,00 | 416,00 | 416,00 |
| GOL | 104,00 | 104,00 | 104,00 | 96,00 |

7.3. Koszt monitorowania

Wycena monitorowania i diagnostyki w programie lekowym leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym określona została na podstawie wyceny obowiązującej w aktualnie realizowanym programie lekowym, zgodnie z obowiązującym *Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 27/2016/DGL*. Pełne koszty badań w tym programie ujęte zostały w ramach rocznej wyceny ryczałtowej, rozliczanej w częściach odpowiadających okresowi realizacji świadczeń w programie. Zestawienie danych dotyczących kosztów leczenia w ramach obowiązującego programu lekowego zestawiono w tabeli poniżej. W analizie przyjęto, że diagnostyka i monitorowanie terapii rozliczane są proporcjonalnie do liczby cykli leczenia, co pozwoliło na przypisanie stałego kosztu badań diagnostycznych do 1 cyklu w modelu.

Tabela 9.
Diagnostyka w programie lekowym Leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym

| Świadczenie | Wycena punktowa | Wartość punktu ⁸ | Roczny koszt świadczenia (PLN) | Koszt na cykl (1 miesiąc) (PLN) |
|--|-----------------|-----------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Diagnostyka w programie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym | 14,40 | 52,00 | 748,00 | 57,40 |

⁸ Wartość na podstawie Informatora o umowach NFZ [21]

Do kosztu monitorowania i diagnostyki w pierwszym cyklu leczenia z wykorzystaniem wszystkich uwzględnianych w analizie terapii biologicznych zaliczono także świadczenie *Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych* na podstawie załącznika nr 1 do Zarządzenia nr 36/2015/DGL Prezesa NFZ, ujętego w ramach rocznej wyceny ryczałtowej.

Tabela 10.
Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych

| Świadczenie | Wycena punktowa | Wartość punktu ⁹ | Roczny koszt świadczenia (PLN) | Koszt w pierwszym cyklu (PLN) |
|---|-----------------|-----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych | 6,25 | 52,00 | 325,00 | 325,00 |

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego¹⁰ w ramach kwalifikacji chorego do leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej apremilast wykonuje się podstawowe badania, wymienione w opisie programu lekowego dla leczenia biologicznego w ŁZS (z wyjątkiem testu na obecność antygeny wirusa HIV). Wszystkim badaniom wykonywanym w ramach monitorowania leczenia przyporządkowano koszty w oparciu o wycenę świadczeń wykonywanych w ramach Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej (AOS). W poniższej tabeli przedstawiono wycenę, regulowaną Zarządzeniem Nr 109/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2015 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [45]. Wszystkie badania zakwalifikowano w ramach W12 Świadczenia specjalistycznego 2-go typu, wycena punktowa świadczenia zgodnie z załącznikiem nr 5a do Zarządzenia Nr 109/2015/BP wynosi 7. Koszt punktu na podstawie Informatora o umowach wynosi 9 PLN [21]. Zgodnie z informacjami przekazanymi w drodze wywiadu klinicznego badania odbywać się będą 2 razy w ciągu miesiąca przez pierwsze 3 miesiące leczenia oraz raz na 3 miesiące po wstępnym okresie. Całkowity koszt badań zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Koszt badań obserwacyjnych wykonywanych w chorych leczonych apremilastem

⁹ Wartość na podstawie Informatora o umowach NFZ [21]

¹⁰

| Badanie | Świadczenie specjalistyczne | Wartość punktowa | Koszt punktu (PLN) | Łączny koszt świadczenia (PLN) |
|--|-----------------------------|------------------|--------------------|--------------------------------|
| Morfologia krwi 8-parametrowa | W12 | 7,00 | 9,00 | 63,00 |
| Płytki krwi (PLT) | | | | |
| Odczyn Biernackiego (OB) | | | | |
| Aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) | | | | |
| Aminostransferaza alaninowa (AIAT) | | | | |
| Stężenie kreatyniny w surowicy | | | | |
| Białko C-reaktywne | | | | |
| Badanie ogólne moczu | | | | |
| Próba tuberkulinowa | | | | |
| Obecność czynnika reumatoidalnego (RF) | | | | |
| Obecność antygenu HBs | | | | |
| Przeciwciała HCV | | | | |
| RTG klatki piersiowej | | | | |

Koszt monitorowania w poszczególnym cyklu leczenia z podziałem na analizowane terapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Koszt monitorowania w kolejnych 28-dniowych cyklach (PLN)

| Substancja | Koszt w cyklu (PLN) | | | |
|------------|---------------------|------------|-------------|------------------------|
| | Pierwszy cykl | Drugi cykl | Trzeci cykl | Czwarty cykl i kolejne |
| APR | 252,00 | 252,00 | 252,00 | 38,77 |
| INF | 382,40 | 57,40 | 57,40 | 57,40 |
| ADA | 382,40 | 57,40 | 57,40 | 57,40 |
| ETN | 382,40 | 57,40 | 57,40 | 57,40 |
| GOL | 382,40 | 57,40 | 57,40 | 57,40 |

7.4. Koszt BSC

Koszt BSC w analizie został określony na podstawie



[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | | |

7.5. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli (Tabela 14).

Tabela 14.
Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN) oraz częstość ich występowania w cyklu (28 dni)

| Kategoria kosztu | Koszt w pierwszym cyklu | Koszt w drugim cyklu | Koszt w trzecim cyklu | Koszt w czwartym cyklu i kolejnych |
|----------------------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------------------|
| Perspektywa płatnika publicznego | | | | |
| Apremilast [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| Apremilast [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| Adalimumab | 4 954,03 | 4 629,03 | 4 629,03 | 4 629,03 |

| Kategoria kosztu | Koszt w pierwszym cyklu | Koszt w drugim cyklu | Koszt w trzecim cyklu | Koszt w czwartym cyklu i kolejnych |
|----------------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------------------|
| Etanercept | 4 994,20 | 4 669,20 | 4 669,20 | 4 669,20 |
| Infliksymab | 16 400,60 | 8 066,50 | 57,40 | 4 061,95 |
| Golimumab | 4 368,08 | 4 043,08 | 4 043,08 | 3 736,49 |
| BSC | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Perspektywa wspólna | | | | |
| Apremilast ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Apremilast ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Adalimumab | 4 954,03 | 4 629,03 | 4 629,03 | 4 629,03 |
| Etanercept | 4 994,20 | 4 669,20 | 4 669,20 | 4 669,20 |
| Infliksymab | 16 400,60 | 8 066,50 | 57,40 | 4 061,95 |
| Golimumab | 4 368,08 | 4 043,08 | 4 043,08 | 3 736,49 |
| BSC | ■ | ■ | ■ | ■ |

8. Modelowanie

Analiza opiera się na kohortowym modelu Markowa dostarczonym przez Zamawiającego. Założono w nim iż chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie apremilastem (uzyskanie odpowiedzi PsARC po 16 tygodniach terapii) nie przechodzą do kolejnej linii leczenia, w której otrzymywaliby leki biologiczne. Chorzy ci przyjmują apremilast do momentu stwierdzenia nieskuteczności leczenia lub wystąpienia działań niepożądanych. Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie apremilastem po 16 tygodniach przechodzą do leczenia z wykorzystaniem leków biologicznych i jeśli odpowiedzą na to leczenie, przyjmują je do momentu stwierdzenia wtórnej nieskuteczności leczenia lub wystąpienia działań niepożądanych. Po wyczerpaniu opcji leczenia chorzy nieodpowiadający na żadną z dotychczasowych terapii przyjmują BSC (ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające). Ten sam schemat leczenia obowiązuje w ramieniu komparatora (monoterapia bądź sekwencja leczenia lekami biologicznymi zakończona leczeniem z użyciem BSC).

Skuteczność kliniczna porównywanych terapii określona została na podstawie populacji chorych wcześniej nie leczonych lekami biologicznymi (*biologic-naive patients*) wyodrębnionej w badaniach klinicznych.

8.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTM 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 [1]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w 40-letnim horyzoncie czasowym. W związku z tym, iż średni wiek chorego z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów oszacowany na podstawie zagregowanej grupy chorych włączonych do badań PALACE 1 – 3 wynosi 50,3 lat, horyzont czasowy można przyjąć za dożywotni.

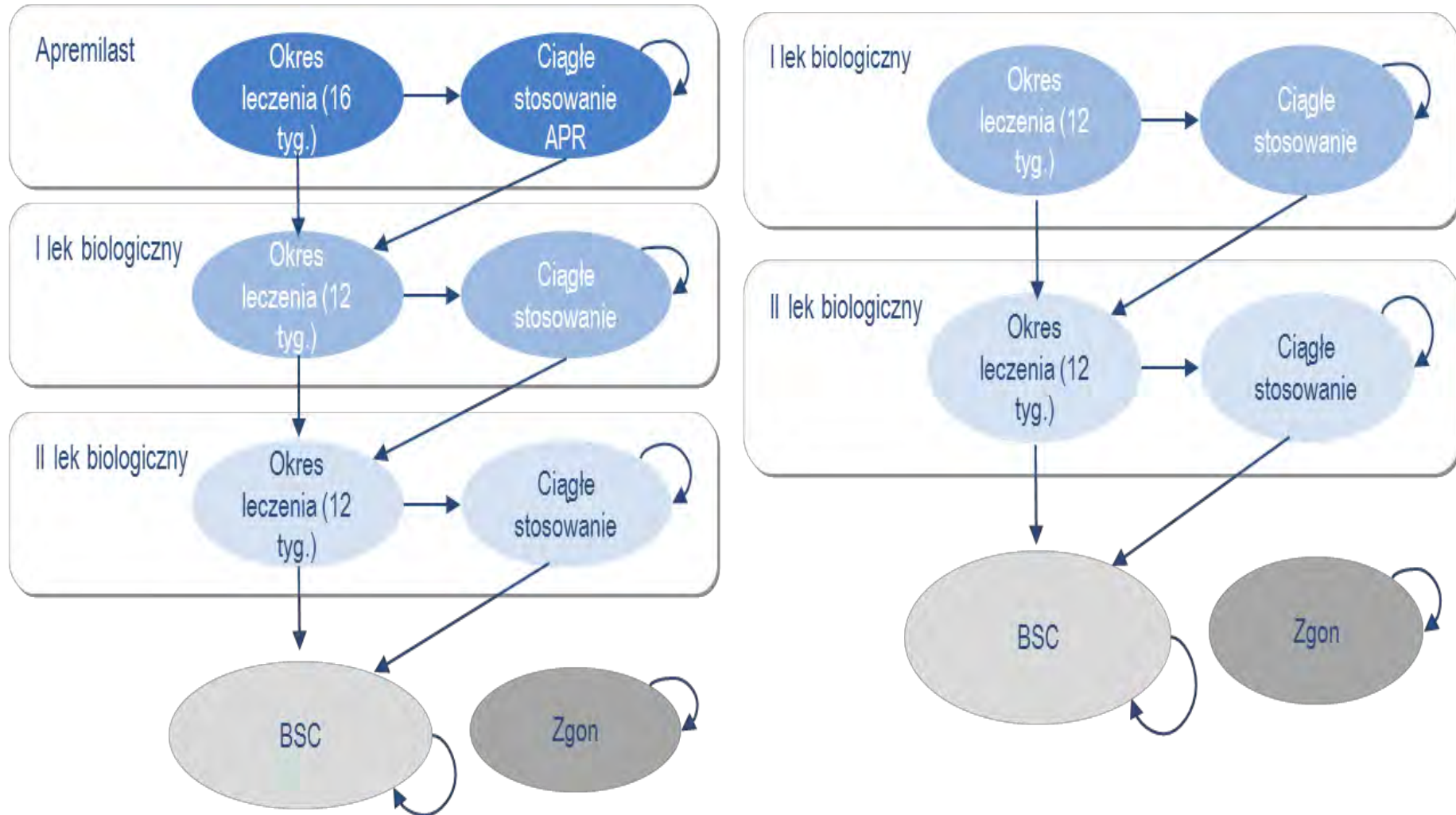
Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2010.

W modelu porównano ze sobą dwie sekwencje leczenia. Ścieżka leczenia chorego rozpoczynająca się od przyjmowania apremilastu została porównana ze ścieżką leczenia, w której chory rozpoczyna leczenie od pierwszego leku biologicznego. Każde leczenie w ramach sekwencji potraktowano jako osobny stan, w którym może znaleźć się chory. W scenariuszu bazowym chory rozpoczynający sekwencję leczenia z udziałem apremilastu może przyjąć maksymalnie 4 występujące bezpośrednio po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opcje leczenia, tj. apremilast, 2 różne leki biologiczne w ramach programu lekowego ŁZS oraz BSC. Chory zaś stosujący sekwencję leczenia bez udziału apremilastu może przyjąć maksymalnie 3 terapie i rozpoczyna leczenie od stosowania pierwszego leku biologicznego (stan początkowy).

Tak skonstruowany model pozwala na wyszczególnienie różnych możliwości przejścia pomiędzy stanami dla chorego odpowiadającego lub nieodpowiadającego na leczenie.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 3.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej – porównywane sekwencje leczenia



Zmiana pomiędzy stanami zachodzić może po okresie leczenia każdą technologią medyczną, a także w cyklach 28-dniowych w przypadku początkowej odpowiedzi na leczenie na koniec okresu leczenia. Brak odpowiedzi na leczenie jest zdarzeniem, które może nastąpić tylko po 16-tygodniowym okresie leczenia APR (odpowiednio po 12-tygodniowym okresie leczenia biologicznego¹¹) bądź na koniec 28-dniowych cykli poza okresem leczenia (ryzyko dyskontynuacji w późniejszej fazie leczenia). Z uwagi na krótką długość cyklu nie uwzględniono w modelu korekty połowy cyklu.

W modelu założono 28-dniową długość cyklu z uwagi na możliwość łatwego dopasowania i porównania oceny skuteczności leków przy różnych okresach leczenia przyjętych dla APR i dla leków biologicznych (patrz rozdział 8.2.).

Wpływ leczenia na progresję choroby określoną wskaźnikiem HAQ-DI został przedstawiony w rozdziale 5.4.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

8.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie PsARC dla APR i leków biologicznych zostały oszacowane na podstawie przedstawionej w *Analizie klinicznej* metaanalizy sieciowej (NMA) [26]. Okres leczenia, po którym określano odpowiedź na leczenie APR w badaniach PALACE 1–3 wynosił 16 tygodni [26]. Chory z prawdopodobieństwem odpowiedzi PsARC po 16 tygodniach stosowania APR, oszacowanym w ramach NMA, będzie w dalszym ciągu przyjmował lek w tej samej dawce. Moment oceny odpowiedzi na leczenie biologiczne wynosi natomiast 12 tygodni od przyjęcia pierwszej dawki leku. Okres ten różni się nieznacznie od tych, określonych w badaniach klinicznych dla niektórych leków biologicznych włączonych do NMA, tj. infliksymabu (14 tygodni) i golimumabu (14 tygodni).

Odpowiednie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie uwzględnianymi preparatami zostały również oszacowane w ramach *Analizy klinicznej*. Zgodnie z kryteriami i

¹¹ Również w praktyce chory w pewnych interwałach czasowych na wizytę kontrolną, stąd stwierdzenie odpowiedzi na leczenie jest możliwe tylko w określonych momentach

warunkami zmiany terapii w programie lekowym *Leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS)* brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na pierwszy zastosowany inhibitor TNF-alfa po 12 tygodniach terapii jest podstawą do zamiany terapii na leczenie inną, wymienioną w programie substancją czynną. Stąd po 12 tygodniach terapii pierwszym lekiem biologicznym chory może rozpocząć leczenie kolejnym lekiem biologicznym z prawdopodobieństwem dotyczącym braku uzyskania odpowiedzi PsARC po tym okresie. Natomiast z prawdopodobieństwem odpowiedzi PsARC po 12 tygodniach, oszacowanym w ramach NMA, stosowania leku biologicznego chory będzie w dalszym ciągu przyjmował lek w tej samej dawce. Z kolei zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu lekowego ŁZS brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na drugi zastosowany inhibitor TNF alfa po 12 tygodniach terapii jest podstawą do zaprzestania leczenia chorego w ramach programu. Chory, który nie uzyska odpowiedzi PsARC po tym okresie przechodzi na leczenie w ramach BSC. Natomiast z prawdopodobieństwem odpowiedzi PsARC po 12 tygodniach stosowania leku biologicznego, oszacowanym w ramach NMA, chory będzie w dalszym ciągu przyjmował lek w tej samej dawce.

W analizie założono, iż chory, który nie odpowiedział na drugi lek biologiczny będzie przyjmował BSC do końca życia. Chory będzie doświadczał stopniowego pogorszenia stanu zdrowia modelowanego za pomocą współczynnika HAQ-DI (ang. *Health assessment questionnaire – disability index*) co będzie miało wpływ na jego jakość życia (patrz rozdział 5.4.).

Metaanaliza sieciowa została wykonana w programie WinBUGS służącym do estymacji bayesowskiej. Wykonano w nim zarówno model z efektem stałym (ang. *fixed effect*, FE), jak i model z efektem zmiennym (ang. *random effect*, RE). W modelu z efektem stałym (FE) zakłada się, że wyniki wszystkich badań opisują tę samą, rzeczywistą wartość efektu, a różnice w obserwowanych efektach wynikają z błędu próby. Inaczej mówiąc, wszystkie czynniki, które mogą wpłynąć na wartość efektu są jednakowe w analizowanych badaniach, w związku z czym efekt jest dla wszystkich badań wspólny. W tym przypadku efekt łączny jest wyznaczany na podstawie średniej ważonej efektów, przy czym wagi są wyznaczane jako odwrotności wariancji odpowiednich badań.

W modelu z efektem zmiennym (RE) uwzględnia się sytuację, w której nieznaną, rzeczywistą efekty różnią się między badaniami. Zwykle zakłada się, że pochodzą one z rozkładu normalnego. Na obserwowaną wartość efektu będzie się zatem składał ogólny średni efekt, odchylenie rzeczywistego efektu w badaniu od średniego efektu i odchylenie wartości

obserwowanej od rzeczywistego efektu, związane z błędem próby. Również w tym modelu efekt łączny jest wyznaczany na podstawie średniej ważonej efektów poszczególnych badań, z tym, że wagi są wyznaczane jako odwrotności wariancji wewnątrz badań, powiększonej o wariancję pomiędzy badaniami.

Szczegółowe wyniki metaanalizy sieciowej wykonanej w obu rozpatrywanych modelach przedstawiono w *Analizie klinicznej*. Dla wszystkich uwzględnianych kryteriów odpowiedzi na leczenie dokonano analizy konwergencji oraz skalkulowano statystyki pozwalające ocenić jakość dopasowania modeli FE i RE do danych zawartych we włączonych do metaanalizy badań. Procedura ta została przeprowadzona zgodnie z rekomendacjami NICE [14]. Na podstawie wartości parametru DIC (ang. *Deviance Information Criterion*) ustalono, który model (FE lub RE) w sposób bardziej precyzyjny szacuje wyniki NMA dla poszczególnych kryteriów odpowiedzi na leczenie. Wyniki modelu, który charakteryzuje się mniejszym błędem dopasowania zostały wykorzystane w analizie podstawowej, z kolei dla modelu z większym błędem dopasowania przeprowadzono analizę wrażliwości.

Dla zmiennych dychotomicznych, przyjmujących tylko dwie wartości: sukces lub porażka tj. PsARC, ACR i PASI, porównania pośrednie w ramach NMA są przedstawione jako prawdopodobieństwa bezwzględne. Dla zmiennych o charakterze ciągłym, tj. HAQ-DI zaprezentowano wyniki w formie średniej bezwzględnej w porównaniu do wartości początkowej. Wszystkie wyniki zostały oszacowane łącznie z 95-procentowym przedziałem ufności (95% CI).

8.2.1. Odpowiedź PsARC

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej określonej prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi PsARC (podstawowe kryterium oceny odpowiedzi na leczenie przyjęte w analizie) w odpowiednim okresie leczenia dla wszystkich leków uwzględnionych w niniejszej analizie. Uwzględniono wyniki modelu FE z uwagi na niższą wartości parametru DIC w porównaniu do modelu RE (FE DIC = 113,341; RE DIC = 114,317)

Tabela 15.
Prawdopodobieństwo odpowiedzi PsARC dla terapii uwzględnionych w modelu

| Terapia | Okres leczenia* | P-stwo uzyskania odpowiedzi PsARC po okresie leczenia |
|---------|-----------------|---|
| APR | 16 tygodni | ■ |
| ADA | 12 tygodni | ■ |

| Terapia | Okres leczenia* | P-stwo uzyskania odpowiedzi PsARC po okresie leczenia |
|---------|-----------------|---|
| ETN | 12 tygodni | ██████ |
| INF | 12 tygodni | ██████ |
| GOL | 12 tygodni | ██████ |

*istnieją rozbieżności w faktycznych początkowych okresach leczenia uwzględnionych w badaniach klinicznych dla leków biologicznych w stosunku do ujednoczonych przyjętych w niniejszej analizie, przedstawione w *Analizie klinicznej* [26]

8.2.2. Odpowiedź ACR20

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej określonej prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi ACR20 (dodatkowe kryterium oceny odpowiedzi na leczenie przyjęte jako wariant alternatywny w analizie scenariuszy) w odpowiednim okresie leczenia dla wszystkich leków uwzględnionych w niniejszej analizie. Uwzględniono wyniki modelu FE z uwagi na niższą wartość parametru DIC w porównaniu do modelu RE (FE DIC = 210,578; RE DIC = 211,049)

Tabela 16.
Prawdopodobieństwo odpowiedzi ACR20 dla terapii uwzględnionych w modelu

| Terapia | Okres leczenia* | P-stwo uzyskania odpowiedzi ACR20 po okresie leczenia |
|---------|-----------------|---|
| APR | 16 tygodni | ██████ |
| ADA | 12 tygodni | ██████ |
| ETN | 12 tygodni | ██████ |
| INF | 12 tygodni | ██████ |
| GOL | 12 tygodni | ██████ |

*istnieją rozbieżności w faktycznych początkowych okresach leczenia uwzględnionych w badaniach klinicznych dla leków biologicznych w stosunku do ujednoczonych przyjętych w niniejszej analizie, przedstawione w *Analizie klinicznej* [26]

8.2.3. Odpowiedź PASI

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej określonej prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi PASI-50, PASI-75 oraz PASI-90 w odpowiednim okresie leczenia dla wszystkich leków uwzględnionych w niniejszej analizie. Uwzględniono wyniki modelu FE z uwagi na niższą wartości parametru DIC w stosunku do modelu RE (FE DIC = 188,744; RE DIC = 190,333)

Tabela 17.
Prawdopodobieństwo odpowiedzi PASI dla terapii uwzględnionych w modelu

| Terapia | Okres leczenia* | P-stwo uzyskania odpowiedzi PASI-50 po okresie leczenia | P-stwo uzyskania odpowiedzi PASI-75 po okresie leczenia | P-stwo uzyskania odpowiedzi PASI-90 po okresie leczenia |
|---------|-----------------|---|---|---|
| APR | 16 tygodni | ██████ | ██████ | ██████ |
| ADA | 12 tygodni | ██████ | ██████ | ██████ |
| ETN | 12 tygodni | ██████ | ██████ | ██████ |
| INF | 12 tygodni | ██████ | ██████ | ██████ |
| GOL | 12 tygodni | ██████ | ██████ | ██████ |

*istnieją rozbieżności w faktycznych początkowych okresach leczenia uwzględnionych w badaniach klinicznych dla leków biologicznych w stosunku do ujednoczonych przyjętych w niniejszej analizie, przedstawione w *Analizie klinicznej* [26]

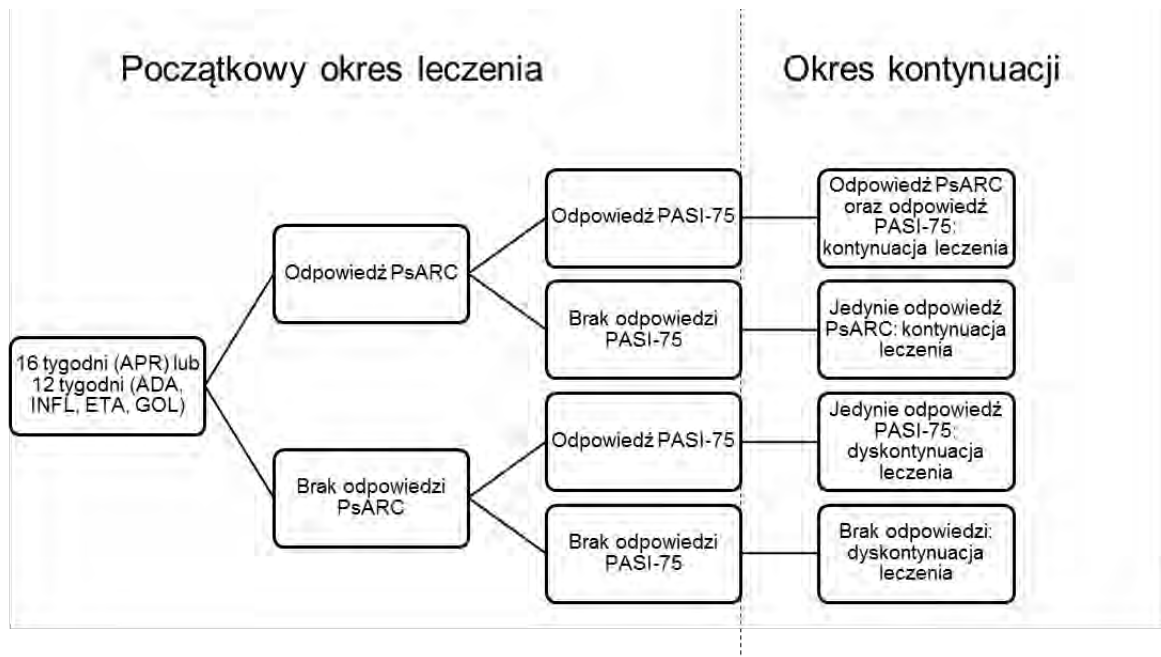
Uzyskanie przez chorego jedynie odpowiedzi PASI (50, 75 lub 90) jest niewystarczającym kryterium pozwalającym kontynuować terapię po 16 tygodniach (12 tygodniach) stosowania apremilastu (lub leków biologicznych). Niemniej uzyskanie odpowiedzi PASI ma wpływ na jakość życia chorego.

8.2.4. Korelacja pomiędzy prawdopodobieństwami uzyskania odpowiedzi PsARC i PASI-75

Średnie wartości użyteczności przypisane do poszczególnych stanów w modelu Markowa zostały oszacowane poprzez łączną ocenę odpowiedzi PsARC i PASI oraz współczynnika HAQ-DI.

Mimo, iż prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia po początkowym (16- lub 12-tygodniowym) okresie terapii jest utożsamione w modelu z prawdopodobieństwem uzyskania po tym czasie odpowiedzi PsARC, wpływ leczenia na rozwój zmian skórnych został uwzględniony w ocenie jakości życia chorych. Na podstawie publikacji *Rodgers 2011* [37] przyjęto, iż odpowiedzi na leczenie łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów są ze sobą skorelowane; współczynnik korelacji (ρ) pomiędzy prawdopodobieństwem odpowiedzi PsARC a prawdopodobieństwem odpowiedzi PASI-75 wynosi 0,436. Zarówno chory, który uzyskał odpowiedź PsARC po początkowym okresie terapii jak i chory, który takiej odpowiedzi nie uzyskał jest przypisywany do dwóch możliwych, wykluczających się stanów: odpowiedź PASI-75 oraz brak odpowiedzi PASI-75. Poniższy rysunek obrazuje, jakie 4 wzajemnie wykluczające się stany są możliwe do osiągnięcia przez chorego po początkowym okresie leczenia.

Rysunek 4.
Kryteria odpowiedzi na leczenie



Prawdopodobieństwa uzyskania jednej z czterech wyżej wymienionych odpowiedzi są opisane przez poniższe równania:

$$\begin{aligned}
 P(PsARC, PASI_{75}) & \\
 &= P(PsARC)P(PASI_{75}) \\
 &+ \rho\sqrt{P(PsARC)P(PASI_{75})(1 - P(PsARC))(1 - P(PASI_{75}))}
 \end{aligned}$$

gdzie $P(PsARC)$ to prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC w początkowym okresie leczenia, $P(PASI_{75})$ to prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI-75 w początkowym okresie leczenia, ρ to współczynnik korelacji pomiędzy odpowiedziami PsARC i PASI-75, a $P(PsARC, PASI_{75})$ to łączne prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi PsARC i PASI-75 w początkowym okresie leczenia;

$$P(PsARC, nPASI_{75}) = P(PsARC) - P(PsARC, PASI_{75})$$

gdzie $P(PsARC)$ to prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC w początkowym okresie leczenia, $P(nPASI_{75})$ to prawdopodobieństwo braku uzyskania odpowiedzi PASI-75 w początkowym okresie leczenia, $P(PsARC, PASI_{75})$ to łączne prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi PsARC i PASI-75, a $P(PsARC, nPASI_{75})$ to łączne

prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi PsARC i braku wystąpienia odpowiedzi PASI-75 w początkowym okresie leczenia;

$$P(nPsARC, PASI_{75}) = P(PASI_{75}) - P(PsARC, PASI_{75})$$

gdzie $P(nPsARC)$ to prawdopodobieństwo braku uzyskania odpowiedzi PsARC w początkowym okresie leczenia, $P(PASI_{75})$ to prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI-75 w początkowym okresie leczenia, $P(nPsARC, PASI_{75})$ to łączne prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi PASI-75 i braku wystąpienia odpowiedzi PsARC, a $P(PsARC, PASI_{75})$ to łączne prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi PsARC i PASI-75 w początkowym okresie leczenia;

$$P(nPsARC, nPASI_{75}) = 1 - P(PsARC) - P(nPsARC, PASI_{75})$$

gdzie $P(PsARC)$ to prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC w początkowym okresie leczenia, $(nPAsARC, nPASI_{75})$ to łączne prawdopodobieństwo braku wystąpienia odpowiedzi PASI-75 i braku wystąpienia odpowiedzi PsARC, a $P(nPsARC, PASI_{75})$ to łączne prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi PASI-75 i braku wystąpienia odpowiedzi PsARC w początkowym okresie leczenia.

8.2.5. Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia

Ponadto w modelu globalnym założono (na podstawie innych analiz ekonomicznych dla leków biologicznych [37]) pewne stałe w czasie prawdopodobieństwo (16,5% rocznie) dyskontynuacji leczenia apremilastem lub lekami biologicznymi po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie i tym samym przejścia w późniejszym czasie do leczenia w ramach kolejnej linii leczenia z udziałem leków biologicznych lub do leczenia w ramach BSC. Stałość w czasie założono z uwagi na brak długookresowych wyników skuteczności dla leków biologicznych. Założono jednakowe prawdopodobieństwo dla apremilastu i wszystkich leków biologicznych z uwagi na brak odpowiednich doniesień naukowych dla APR. Porównywalne profile bezpieczeństwa uzasadniają zrównanie prawdopodobieństw dla leków biologicznych i apremilastu. Powodem dyskontynuacji jest brak skuteczności leczenia (ang. *secondary non-response*) lub możliwość wystąpienia działań niepożądanych. Model zatem nie uwzględnia różnic w występowaniu działań niepożądanych związanych z leczeniem apremilastem, lekami biologicznymi lub BSC w związku z brakiem możliwości porównania profili bezpieczeństwa wspomnianych terapii na podstawie badań włączonych do NMA.

Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia w cyklu równym 28 dni oszacowano według poniższego wzoru:

$$P_c = 1 - e^{\left(-\frac{P_R}{13}\right)}$$

gdzie P_c to prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia w cyklu, P_R to roczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia równe 16,5%, a liczba 13 reprezentuje liczbę 28-dniowych cykli w roku.

Założono, iż prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia jest stałe w czasie dla wszystkich rozpatrywanych opcji leczenia.

8.2.6. Prawdopodobieństwo zgonu

Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego.

Przeżycie chorego zostało oszacowane na podstawie tablicy trwania życia publikowanej przez Główny Urząd Statystyczny (GUS), w której przedstawiono roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji generalnej w zależności od wieku (z podziałem na kobiety i mężczyzn, pełne dane w załączniku 16.1.).

Ponadto w modelu założono zwiększoną umieralność z powodu łuszczycowego zapalenia stawów na podstawie wartości standardowej współczynnika umieralności (ang. *standardised mortality rate*, SMR) odzyskanej w literaturze naukowej (SMR = 1,36) [2].

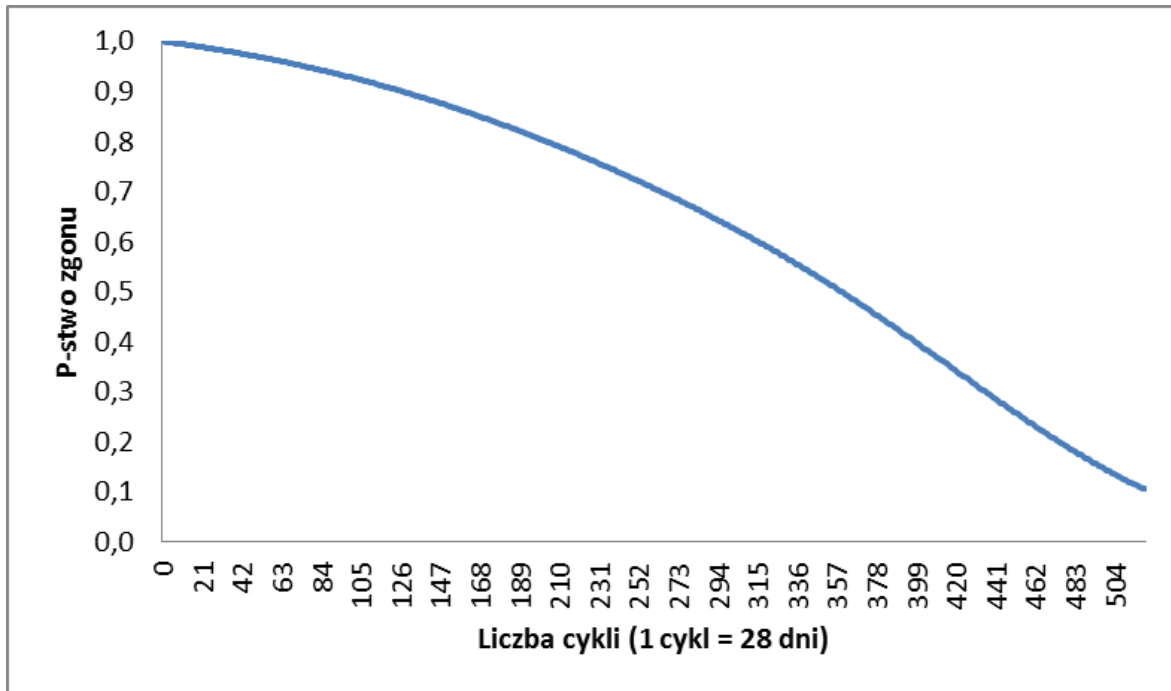
Prawdopodobieństwo zgonu na cykl oszacowano według poniższego wzoru:

$$P_{D_c} = 1 - e^{\ln(1-P_{D_R}) * SMR / 13}$$

gdzie P_{D_c} to prawdopodobieństwo zgonu na cykl, P_{D_R} to roczne prawdopodobieństwo zgonu w zależności od wieku (na podstawie tablic trwania życia), a SMR to standardowy współczynnik umieralności. Prawdopodobieństwo zgonu w cyklu jest stałe w obrębie danego roku i zależy jedynie od wieku chorego (przy założeniu stałego w czasie współczynnika umieralności związanej z łuszczycowym zapaleniem stawów). Średni wiek wejścia chorego do modelu wynosi 50,3 lat, na podstawie zbiorczych danych z badań *PALACE 1-3*.

Na poniższym rysunku przedstawiono funkcję przeżycia oszacowaną według założeń przedstawionych w tym podrozdziale.

Rysunek 5.
Funkcja przeżycia przyjęta w modelu



Przejście do stanu ZGON jest możliwe ze wszystkich innych przyjętych stanów zdefiniowanych przyjmowanym leczeniem.

8.2.7. Podsumowanie

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie przyjętych w modelu stanów.

Tabela 18.
Definicje stanów użytych w analizie

| Stan | Definicja |
|---------------------------|---|
| Początkowy okres leczenia | 16 tygodni dla APR, 12 tygodni dla leków biologicznych, po których określana jest odpowiedź na leczenie oparta na kryterium PsARC (oraz PASI-75) |
| Okres kontynuacji | Nieprzerwane stosowanie leku po uzyskaniu pozytywnej odpowiedzi na leczenie. Chory jest narażony na ryzyko dyskontynuacji leczenia w późniejszym okresie z uwagi na nieskuteczność leczenia lub wystąpienie działań niepożądanych |
| BSC | Ostatnia opcja leczenia po nieskuteczności wcześniejszych terapii |
| Zgon | Przeżycie zaczerpnięte z populacji generalnej, skorygowane o ryzyko zgonu związane z ŁZS |

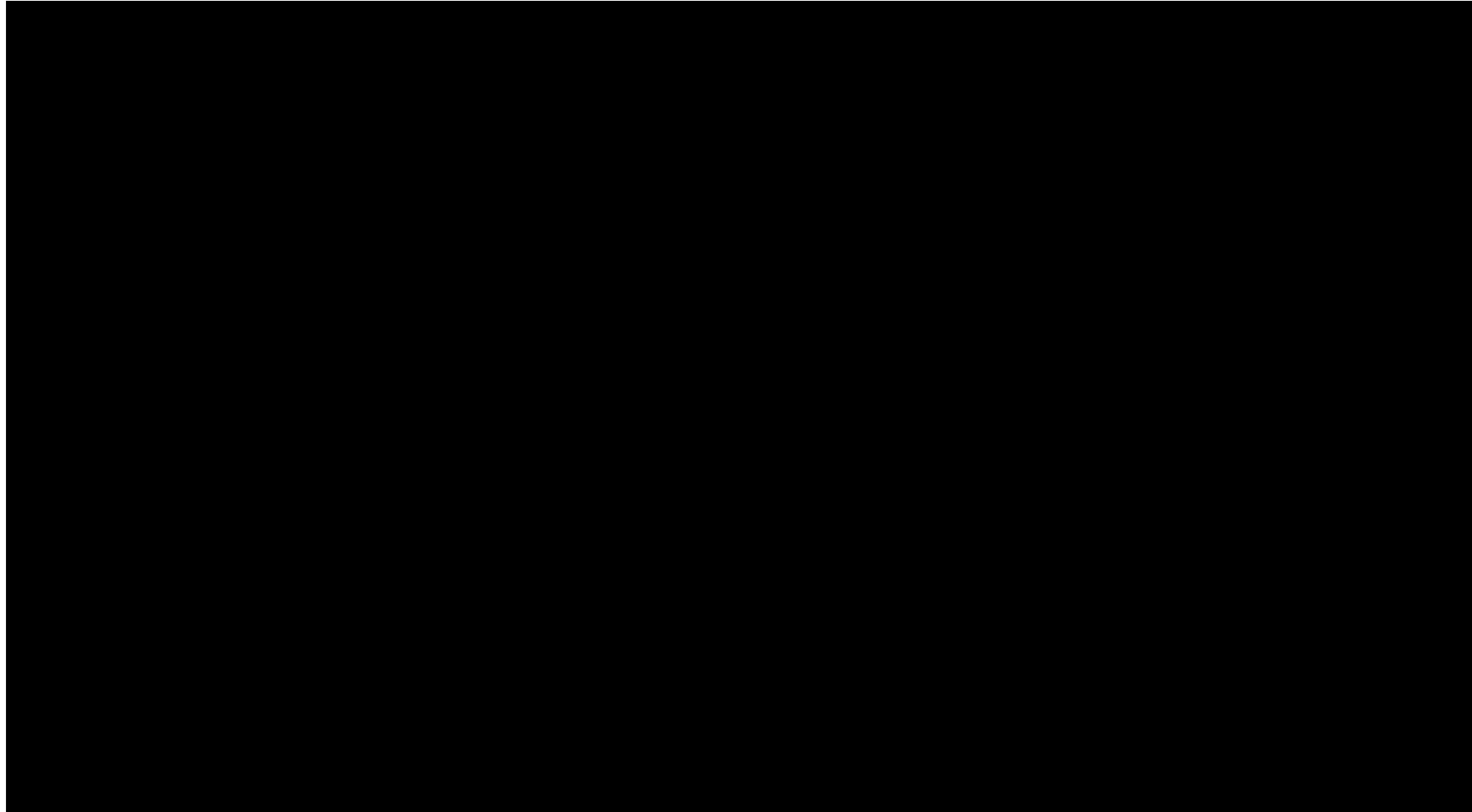
Na poniższym wykresie (Rysunek 6.) przedstawiono krzywe określające prawdopodobieństwo stosowania poszczególnych technologii wraz z prawdopodobieństwem zgonu w horyzoncie dożywotnim w sekwencji leczenia z udziałem APR. Wykres zaczyna się w 10 cyklu tj. po etapie początkowego leczenia składającego się ze stosowania APR przez 4 cykle (16 tyg.), I leku biologicznego przez 3 cykle (12 tyg.) oraz II leku biologicznego stosowanego przez 3 cykle. Prawdopodobieństwa pozostania w poszczególnych stanach w okresie pierwszych 10 cykli przedstawiono w tabeli (Tabela 19.).

Tabela 19.
Prawdopodobieństwo pozostania w poszczególnych stanach w okresie pierwszych 10 cykli – sekwencja leczenia z udziałem APR

| Cykl | P-stwo stosowania APR | P-stwo stosowania I leku biol. | P-stwo stosowania II leku biol. | P-stwo stosowania BSC | P-stwo zgonu | Suma w wierszu |
|------|-----------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------|--------------|----------------|
| 0 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 100,00% |
| 1 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 100,00% |
| 2 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 100,00% |
| 3 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 100,00% |
| 4 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 100,00% |
| 5 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 100,00% |
| 6 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 100,00% |
| 7 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 100,00% |
| 8 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 100,00% |
| 9 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 100,00% |
| 10 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | 100,00% |

*kolorem jasnoszarym zaznaczono okres kontynuacji leczenia po początkowym okresie leczenia utrzymujący się do końca horyzontu czasowego analizy

Rysunek 6.
Prawdopodobieństwo stosowania poszczególnych interwencji w sekwencji z APR



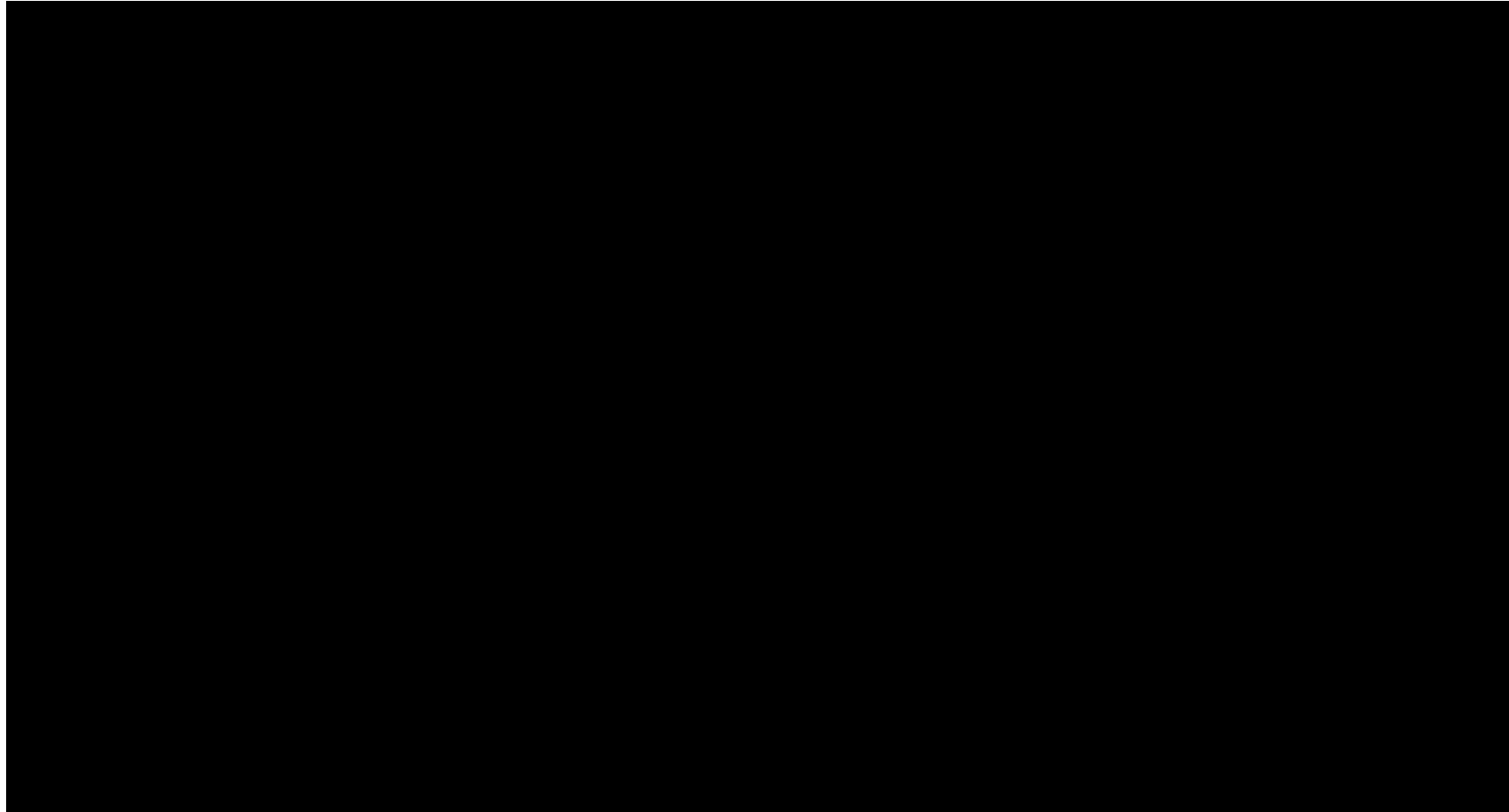
Na poniższym wykresie (Rysunek 7.) przedstawiono krzywe określające prawdopodobieństwo stosowania poszczególnych technologii wraz z prawdopodobieństwem zgonu w horyzoncie dożywotnym w sekwencji leczenia bez udziału APR. Wykres zaczyna się w 6 cyklu tj. po etapie początkowego leczenia składającego się ze stosowania I leku biologicznego przez 3 cykle (12 tyg.) oraz II leku biologicznego stosowanego przez 3 cykle. Prawdopodobieństwo pozostania w poszczególnych stanach w okresie pierwszych 6 cykli przedstawiono w tabeli (Tabela 20.).

Tabela 20.
Prawdopodobieństwo pozostania w poszczególnych stanach w okresie pierwszych 10 cykli – sekwencja leczenia bez udziału APR

| Cykl | P-stwo stosowania I leku biol. | P-stwo stosowania II leku biol. | P-stwo stosowania BSC | P-stwo zgonu | Suma w wierszu |
|------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------|--------------|----------------|
| 0 | █ | █ | █ | █ | 100,00% |
| 1 | █ | █ | █ | █ | 100,00% |
| 2 | █ | █ | █ | █ | 100,00% |
| 3 | █ | █ | █ | █ | 100,00% |
| 4 | █ | █ | █ | █ | 100,00% |
| 5 | █ | █ | █ | █ | 100,00% |
| 6 | █ | █ | █ | █ | 100,00% |

*kolorem jasnoszarym zaznaczono okres kontynuacji leczenia po początkowym okresie leczenia utrzymujący się do końca horyzontu czasowego analizy

Rysunek 7.
Prawdopodobieństwo stosowania poszczególnych interwencji w sekwencji bez APR

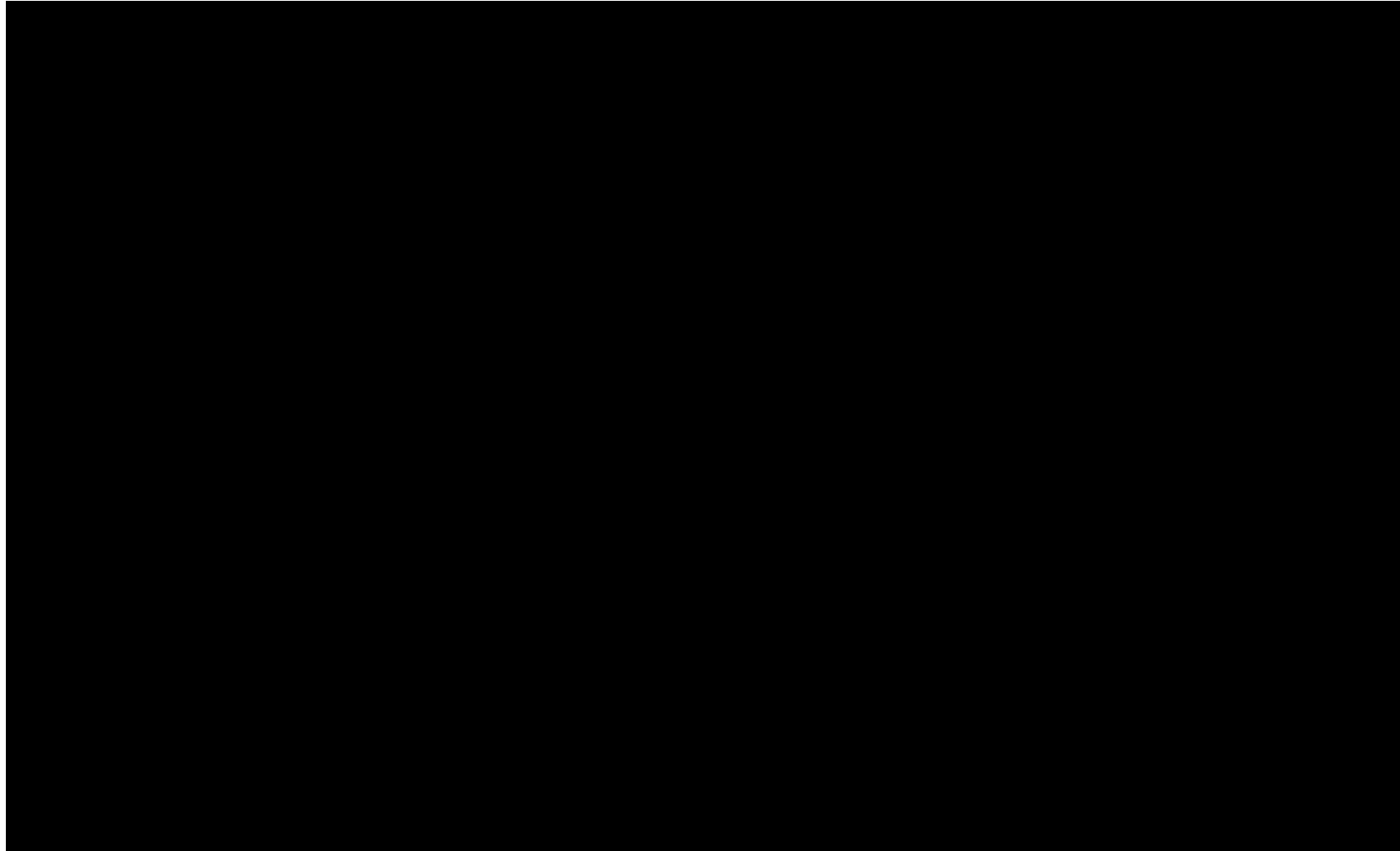


Na poniższym wykresie (Rysunek 8.) przedstawiono krzywe określające prawdopodobieństwo pozostania z odpowiedzią PsARC, PASI-75 oraz łączną odpowiedzią PsARC i PASI-75 w sekwencji leczenia z udziałem APR. Wykres zaczyna się w 10 cyklu tj. po etapie początkowego leczenia składającego się ze stosowania APR przez 4 cykle (16 tyg.), I leku biologicznego przez 3 cykle (12 tyg.) oraz II leku biologicznego stosowanego przez 3 cykle. Prawdopodobieństwo pozostania z odpowiedzią PsARC, PASI-75 oraz łączną PsARC i PASI-75 w okresie pierwszych 10 cykli przedstawiono w tabeli (Tabela 21.).

Tabela 21.
Prawdopodobieństwo pozostania z odpowiedzią PsARC, PASI-75 oraz łączną PsARC i PASI-75 w okresie pierwszych 10 cykli – sekwencja leczenia z udziałem APR

| Cykl | P-stwo pozostania z odpowiedzią PsARC | P-stwo pozostania z odpowiedzią PASI-75 | P-stwo pozostania z odpowiedzią PsARC i PASI-75 łącznie |
|------|---------------------------------------|---|---|
| 0 | ██████ | ██████ | ██████ |
| 1 | ██████ | ██████ | ██████ |
| 2 | ██████ | ██████ | ██████ |
| 3 | ██████ | ██████ | ██████ |
| 4 | ██████ | ██████ | ██████ |
| 5 | ██████ | ██████ | ██████ |
| 6 | ██████ | ██████ | ██████ |
| 7 | ██████ | ██████ | ██████ |
| 8 | ██████ | ██████ | ██████ |
| 9 | ██████ | ██████ | ██████ |
| 10 | ██████ | ██████ | ██████ |

Rysunek 8.
Prawdopodobieństwo pozostania z odpowiedzią PsARC, PASI-75 oraz łączną PsARC i PASI-75 w sekwencji z APR



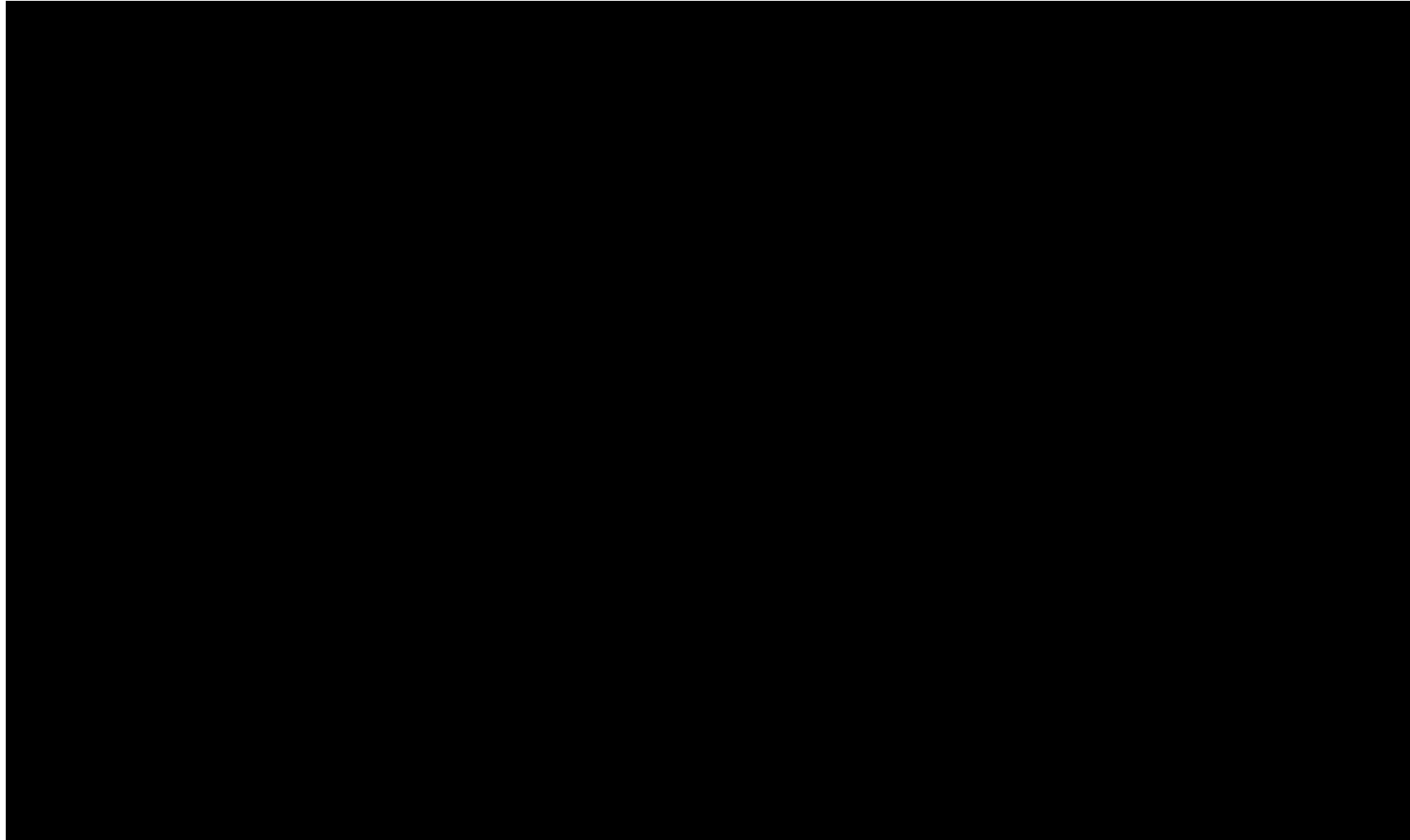
Na poniższym wykresie (Rysunek 9.) przedstawiono krzywe określające prawdopodobieństwo pozostania z odpowiedzią PsARC, PASI-75 oraz łączną odpowiedzią PsARC i PASI-75 w sekwencji leczenia bez udziału APR. Wykres zaczyna się w 6 cyklu tj. po etapie początkowego leczenia składającego się ze stosowania I leku biologicznego przez 3 cykle (12 tyg.) oraz II leku biologicznego stosowanego przez 3 cykle. Prawdopodobieństwo pozostania z odpowiedzią PsARC, PASI-75 oraz łączną PsARC i PASI-75 w okresie pierwszych 6 cykli przedstawiono w tabeli (Tabela 22.).

Tabela 22.
Prawdopodobieństwo pozostania z odpowiedzią PsARC, PASI-75 oraz łączną PsARC i PASI-75 w okresie pierwszych 6 cykli – sekwencja leczenia bez udziału APR

| Cykl | P-stwo pozostania z odpowiedzią PsARC | P-stwo pozostania z odpowiedzią PASI-75 | P-stwo pozostania z odpowiedzią PsARC i PASI-75 łącznie |
|------|---------------------------------------|---|---|
| 0 | ██████ | ██████ | ██████ |
| 1 | ██████ | ██████ | ██████ |
| 2 | ██████ | ██████ | ██████ |
| 3 | ██████ | ██████ | ██████ |
| 4 | ██████ | ██████ | ██████ |
| 5 | ██████ | ██████ | ██████ |
| 6 | ██████ | ██████ | ██████ |

Rysunek 9.

Prawdopodobieństwo pozostania z odpowiedzią PsARC, PASI-75 oraz łączną PsARC i PASI-75 w sekwencji bez APR



8.3. Założenia i dane wejściowe

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

Tabela 23.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

| Parametr | | Wartość | Źródło |
|---|-----|------------|--|
| Horyzont czasowy | | 40 lat | Założenie |
| Długość cyklu w modelowaniu | | 28 dni | Założenie |
| Średni wiek chorego wchodzącego do modelu | | 50,3 lat | Dane zbiorcze z badań PALACE 1-3 (na podstawie łącznej liczby chorych ze wszystkich trzech badań) [15, 22] |
| Średnia waga chorego | | 85,65 | |
| Początkowa wartość HAQ-DI | | 1,178 | |
| Początkowa wartość PASI | | 8,020 | |
| Początkowa wartość użyteczności (<i>baseline utility</i>) | | 0,514 | Rodgers 2011 [37] |
| Początkowy okres leczenia, po którym następuje ocena odpowiedzi | APR | 16 tygodni | Badania dla APR i leków biologicznych włączone do NMA [26] |
| | ADA | 12 tygodni | |
| | ETN | 12 tygodni | |
| | INF | 12 tygodni | |
| | GOL | 12 tygodni | |
| Odpowiedź PsARC | APR | ██████ | NMA |
| | ADA | ██████ | |
| | ETN | ██████ | |
| | INF | ██████ | |
| | GOL | ██████ | |
| Odpowiedź PASI-50 | APR | ██████ | NMA |
| | ADA | ██████ | |
| | ETN | ██████ | |
| | INF | ██████ | |
| | GOL | ██████ | |
| Odpowiedź ACR20 | APR | ██████ | NMA |
| | ADA | ██████ | |
| | ETN | ██████ | |
| | INF | ██████ | |
| | GOL | ██████ | |
| Odpowiedź | APR | ██████ | NMA |

| Parametr | | Wartość | Źródło |
|---|-----|--|-----------------------------------|
| PASI-75 | ADA | ██████ | |
| | ETN | ██████ | |
| | INF | ██████ | |
| | GOL | ██████ | |
| Odpowiedź PASI-90 | APR | ██████ | NMA |
| | ADA | ██████ | |
| | ETN | ██████ | |
| | GOL | ██████ | |
| Zmiana w skali HAQ dla chorych z odpowiedzią PsARC | APR | ██████ | NMA |
| | ADA | ██████ | |
| | ETN | ██████ | |
| | GOL | ██████ | |
| Zmiana w skali HAQ dla chorych z brakiem odpowiedzi PsARC | APR | ██████ | NMA |
| | ADA | ██████ | |
| | ETN | ██████ | |
| | GOL | ██████ | |
| Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia (roczne) dla leków biologicznych i APR | | 16,5% | Rodgers 2011 [37] |
| Współczynnik korelacji pomiędzy odpowiedzią PsARC i PASI-75 | | 0,436 | Rodgers 2011 [37] |
| Ryzyko zgonu z powodu ŁZS (HR) | | 1,36 | Ali 2007 [2] |
| Funkcja mapująca EQ-5D | | $0,897 + HAQ^*(-0,298) + PASI^*(-0,004)$ | Rodgers 2011 [37] |
| Wzrost HAQ-DI na cykl po zakończeniu aktywnego leczenia | | 0,006 na cykl | Rodgers 2011 [37] |
| Dawkowanie APR | | 30 mg dwa razy dziennie (z uwzględnieniem dostosowania dawki w pierwszych dniach leczenia, zgodnie z ChPL) | ChPL Otezla [11] |
| Dawkowanie ADA | | 40 mg raz na dwa tygodnie | ChPL Humira [8], Program lekowy |
| Dawkowanie ETN | | 50 mg raz w tygodniu | ChPL Enbrel [7], Program lekowy |
| Dawkowanie INF | | 5 mg/kg m.c. w tygodniu 0., 2. i 6., następnie co 8 tygodniu | ChPL Remicade [9], Program lekowy |
| Dawkowanie GOL | | 50 mg raz w miesiącu | ChPL Simponi [10], Program lekowy |
| Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego | | 0,035 | AOTMiT [1] |

| Parametr | Wartość | Źródło |
|------------------------|---------|------------|
| Stopa dyskonta kosztów | 0,05 | AOTMiT [1] |

8.4. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie do 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 obecnie. 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 [1].

8.5. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 9.3.

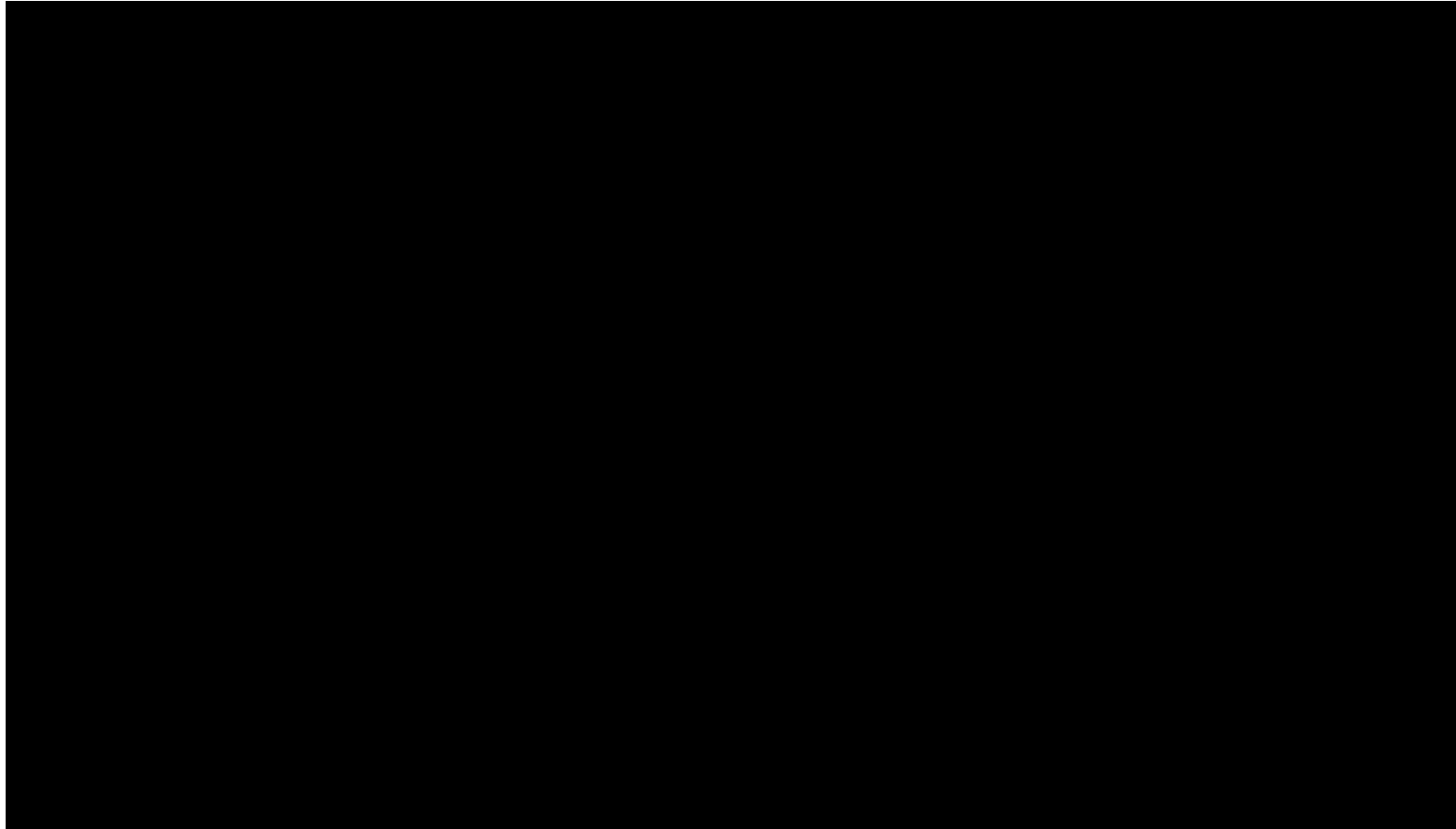
W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Do wyników tych analiz odniesiono się w dyskusji.

9. Wyniki analizy

Na poniższych wykresach (Rysunek 10. i Rysunek 11.) przedstawiono udział poszczególnych interwencji w całkowitym koszcie sekwencji leczenia w horyzoncie analizy w ramieniu z APR oraz bez APR z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED]. Wartości w perspektywie wspólnej są bardzo zbliżone. Podane liczby są wartościami po zdyskontowaniu.

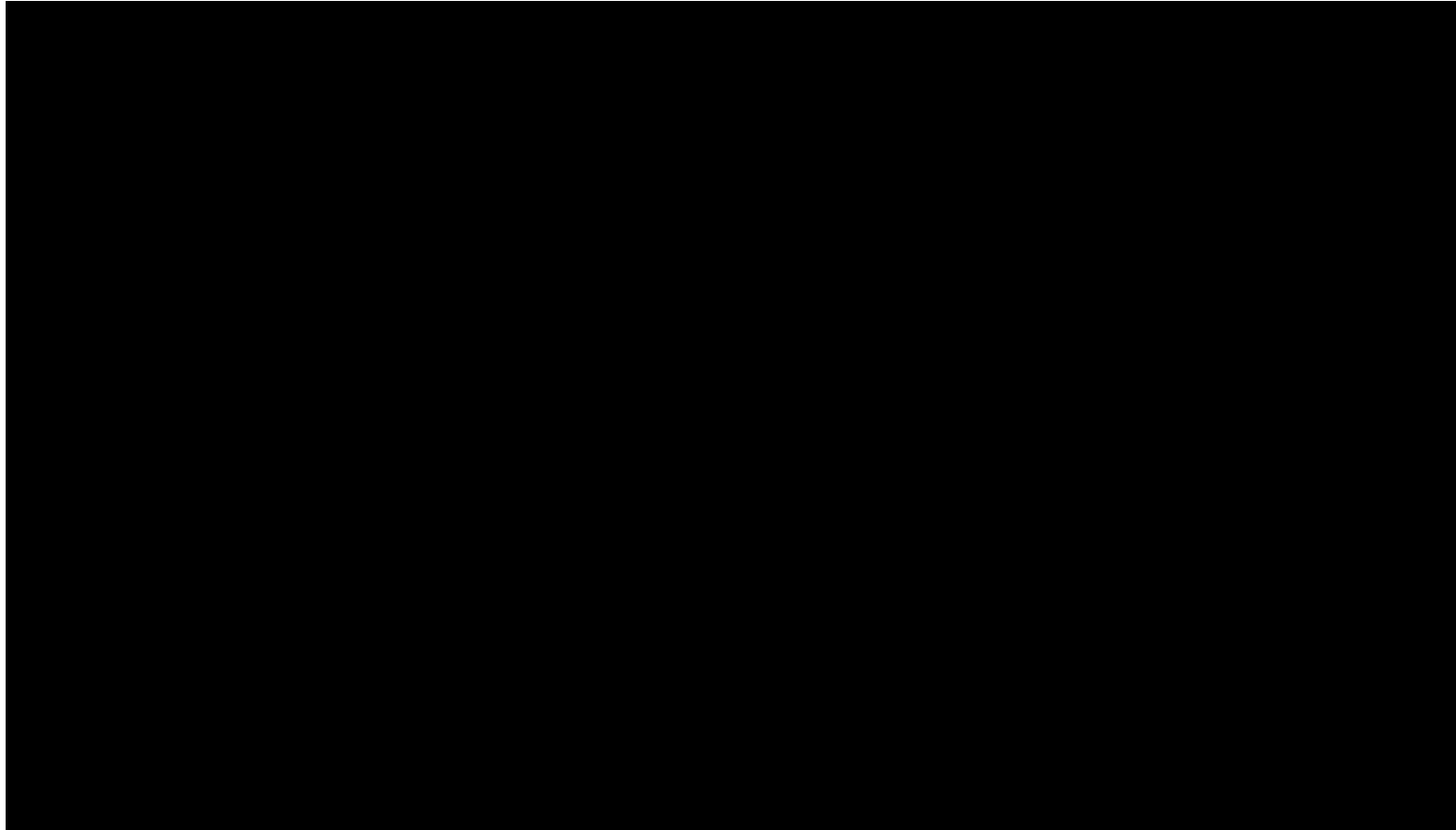
Rysunek 10.

Wpływ kosztowy poszczególnych interwencji na całą sekwencję leczenia w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED] (PLN)



Rysunek 11.

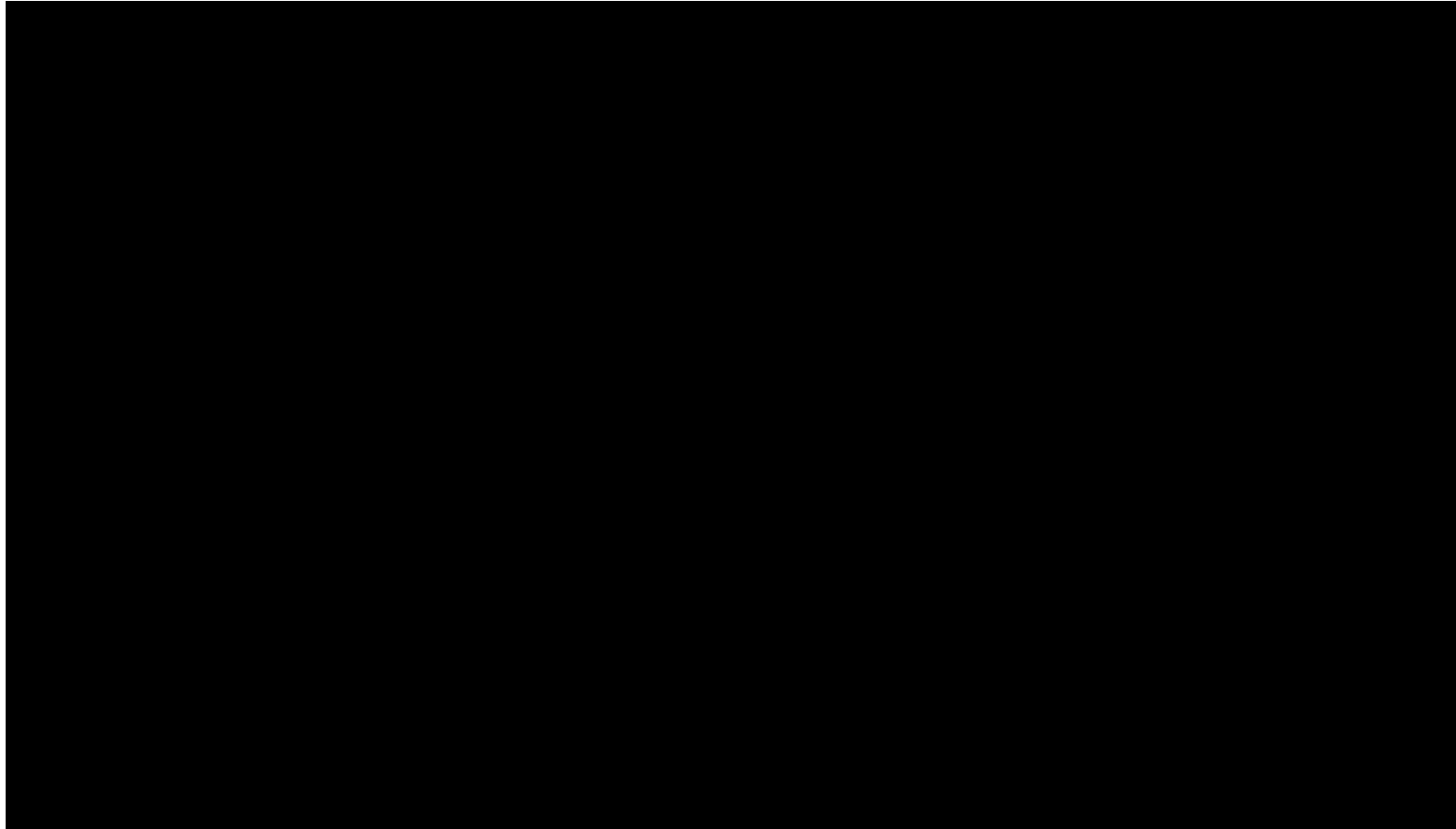
Wpływ kosztowy poszczególnych interwencji na całą sekwencję leczenia w perspektywie płatnika publicznego (PLN)



Na poniższym wykresie przedstawiono udział poszczególnych interwencji w całkowitym efekcie zdrowotnym (w jednostkach QALY) sekwencji leczenia w horyzoncie analizy w ramieniu z APR oraz bez APR. Podane liczby są wartościami po zdyskontowaniu.

Rysunek 12.

Udział efektów zdrowotnych poszczególnych interwencji w całej sekwencji leczenia



9.1. Analiza kosztów-użyteczności

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli. W tabeli przedstawiono również koszty związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, uwzględniane w niniejszej analizie. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED]. Dodatkowo w tabeli zaprezentowano czas jaki chory spędza w trakcie leczenia uzyskując odpowiedź na leczenie PsARC, PASI-75 i łączną PsARC i PASI-75.

Tabela 24.
Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu

| | Sekwencja leczenia z APR | Sekwencja leczenia bez APR |
|--|--------------------------|----------------------------|
| Wartość QALY | 7,83 | 7,26 |
| Okres z odpowiedzią PsARC (w latach) | 9,62 | 7,51 |
| Okres z odpowiedzią PASI-75 (w latach) | 4,22 | 3,40 |
| Okres z odpowiedzią PsARC i PASI-75 łącznie (w latach) | 4,08 | 3,29 |
| [REDACTED] | | |
| Perspektywa płatnika publicznego | | |
| Całkowity koszt różniący (PLN) | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Koszt leków (PLN) | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Koszt podania leków i monitorowania chorych (PLN) | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Koszt BSC (PLN) | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Perspektywa wspólna | | |
| Całkowity koszt różniący (PLN) | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Koszt leków (PLN) | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Koszt podania leków i monitorowania chorych (PLN) | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Koszt BSC (PLN) | [REDACTED] | [REDACTED] |

| | Sekwencja leczenia z APR | Sekwencja leczenia bez APR |
|---|--------------------------|----------------------------|
| ██████████ | | |
| Perspektywa płatnika publicznego | | |
| Całkowity koszt różniący (PLN) | ██████████ | ██████████ |
| Koszt leków (PLN) | ██████████ | ██████████ |
| Koszt podania leków i monitorowania chorych (PLN) | ██████████ | ██████████ |
| Koszt BSC (PLN) | ██████████ | ██████████ |
| Perspektywa wspólna | | |
| Całkowity koszt różniący (PLN) | ██████████ | ██████████ |
| Koszt leków (PLN) | ██████████ | ██████████ |
| Koszt podania leków i monitorowania chorych (PLN) | ██████████ | ██████████ |
| Koszt BSC (PLN) | ██████████ | ██████████ |

Wartości kosztów inkrementalnych oraz inkrementalnych wartości QALY dla poszczególnych opcji terapeutycznych przedstawiono w poniższej tabeli. Dodatkowo przedstawiono inkrementalne wartości czasu spędzonego z odpowiedzią PsARC, PASI-75 oraz PsARC i PASI-75 łącznie. Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości QALY.

Tabela 25.
Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym

| | Sekwencja leczenia z APR vs Sekwencja leczenia bez APR |
|--|--|
| Inkrementalna wartość QALY | 0,57 |
| Inkrementalny okres z odpowiedzią PsARC (w latach) | 2,11 |
| Inkrementalny okres z odpowiedzią PASI-75 (w latach) | 0,82 |
| Inkrementalny okres z odpowiedzią PsARC i PASI-75 łącznie (w latach) | 0,78 |
| ██████████ | |

| | | Sekwencja leczenia z APR vs Sekwencja leczenia bez APR |
|---|--|---|
| Perspektywa płatnika publicznego | | |
| Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w całkowitych kosztach różniących (PLN) | | ████████ |
| Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w koszcie leków (PLN) | | ████████ |
| Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w koszcie podania leków i monitorowania chorych (PLN) | | ████████ |
| Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w koszcie BSC (PLN) | | ████████ |
| Wartość współczynnika ICUR (PLN/QALY) | | ████████ |
| Perspektywa wspólna | | |
| Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w całkowitych kosztach różniących (PLN) | | ████████ |
| Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w koszcie leków (PLN) | | ████████ |
| Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w koszcie podania leków i monitorowania chorych (PLN) | | ████████ |
| Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w koszcie BSC (PLN) | | ████████ |
| Wartość współczynnika ICUR (PLN/QALY) | | ████████ |
| ████████ | | |
| Perspektywa płatnika publicznego | | |
| Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w całkowitych kosztach różniących (PLN) | | ████████ |
| Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w koszcie leków (PLN) | | ████████ |
| Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w koszcie podania leków i monitorowania chorych (PLN) | | ████████ |
| Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w koszcie BSC (PLN) | | ████████ |
| Wartość współczynnika ICUR (PLN/QALY) | | ████████ |
| Perspektywa wspólna | | |
| Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w całkowitych kosztach różniących (PLN) | | ████████ |

| | Sekwencja leczenia z APR vs Sekwencja leczenia bez APR |
|---|---|
| Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w koszcie leków (PLN) | ██████████ |
| Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w koszcie podania leków i monitorowania chorych (PLN) | ██████████ |
| Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w koszcie BSC (PLN) | ██████████ |
| Wartość współczynnika ICUR (PLN/QALY) | ██████████ |

Zastosowanie u chorych apremilastu wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia (chorzy zyskują 0,57 roku życia w pełnym zdrowiu). Ponadto, chorzy zyskują 2,11 lat spędzonych z odpowiedzią PsARC, 0,82 lata spędzonych z odpowiedzią PASI-75 oraz 0,78 lat spędzonych z łączną odpowiedzią PsARC i PASI-75. Koszt zastosowania sekwencji leczenia z APR jest wyższy niż koszt sekwencji leczenia bez APR w perspektywie płatnika publicznego ██████████

██████████ Współczynnik ICUR w perspektywie płatnika publicznego ██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

Wnioskowanie dla perspektywy wspólnej ██████████ jest analogiczne.

9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu ██████████.

Tabela 26.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną

| Parametr | Sekwencja z APR | | Sekwencja bez APR | |
|---|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| | wartość z analizy podstawowej | zakres zmienności (min; max) | wartość z analizy podstawowej | zakres zmienności (min; max) |
| Wynik zdrowotny QALY | 7,83 | 6,97 10,82 | 7,26 | 6,30 9,76 |
| ██████████ | | | | |
| Perspektywa płatnika publicznego | | | | |
| Całkowity koszt różniący (PLN) | ██████████ | ██████████ ██████████ | ██████████ | ██████████ ██████████ |
| Perspektywa wspólna | | | | |
| Całkowity koszt różniący (PLN) | ██████████ | ██████████ ██████████ | ██████████ | ██████████ ██████████ |
| ██████████ | | | | |
| Perspektywa płatnika publicznego | | | | |
| Całkowity koszt różniący (PLN) | ██████████ | ██████████ ██████████ | ██████████ | ██████████ ██████████ |
| Perspektywa wspólna | | | | |
| Całkowity koszt różniący (PLN) | ██████████ | ██████████ ██████████ | ██████████ | ██████████ ██████████ |

9.3. Analiza CUR

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, obliczono wartości współczynniki kosztów-użyteczności dla obu porównywanych ścieżek terapeutycznych.

Dane wejściowe i założenia w analizie CUR są zgodne z założeniami analizy kosztów-użyteczności. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Wartości CUR w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie (PLN)

Poniżej przedstawiono oszacowanie ceny z art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji*.

Tabela 28.
Wartości ceny z art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji* (PLN)

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

10.1. Analiza wartości skrajnych

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*),

która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

| Parametr | | Wariant | Wartość dla zakresu zmienności | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródło danych do zakresu zmienności |
|-------------------|-----|---|--------------------------------|--|-------------------------------------|
| Stopa dyskonta | | 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych | | Wytyczne AOTMiT | Wytyczne AOTMiT [1] |
| | | 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych | | | |
| | | 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów | | | |
| Odpowiedź PASI-50 | APR | Min | ██████ | 95% CI wyników NMA | Wyniki NMA [26] |
| | | Max | ██████ | | |
| | ADA | Min | ██████ | | |
| | | Max | ██████ | | |
| | ETN | Min | ██████ | | |
| | | Max | ██████ | | |
| Odpowiedź PASI-75 | APR | Min | ██████ | 95% CI wyników NMA | Wyniki NMA [26] |
| | | Max | ██████ | | |
| | ADA | Min | ██████ | | |
| | | Max | ██████ | | |
| | ETN | Min | ██████ | | |
| | | Max | ██████ | | |
| Odpowiedź PASI-90 | APR | Min | ██████ | 95% CI wyników NMA | Wyniki NMA [26] |
| | | Max | ██████ | | |
| | ADA | Min | ██████ | | |
| | | Max | ██████ | | |
| | ETN | Min | ██████ | | |
| | | Max | ██████ | | |

| Parametr | | Wariant | Wartość dla zakresu zmienności | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródło danych do zakresu zmienności |
|--|-----|---------|--------------------------------|--|---|
| Odpowiedź PsARC | APR | Max | ████ | 95% CI wyników NMA | Wyniki NMA [26] |
| | | Min | ████ | | |
| | ADA | Max | ████ | | |
| | | Min | ████ | | |
| | ETN | Max | ████ | | |
| | | Min | ████ | | |
| Ryzyko dyskontynuacji leczenia (w cyklu) po początkowym okresie leczenia | APR | Min | 0,95% | ±25% | Konwencja przyjęta na podstawie Rodgers 2011 [37] |
| | | Max | 1,58% | | |
| | ADA | Min | 0,95% | | |
| | | Max | 1,58% | | |
| | ETN | Min | 0,95% | | |
| | | Max | 1,58% | | |
| Zmiana w skali HAQ u chorych z odpowiedzią PsARC | APR | Min | ████ | 95% CI wyników NMA | Wyniki NMA [26] |
| | | Max | ████ | | |
| | ADA | Min | ████ | | |
| | | Max | ████ | | |
| | ETN | Min | ████ | | |
| | | Max | ████ | | |
| Zmiana w skali HAQ u chorych z brakiem odpowiedzi | APR | Min | ████ | 95% CI wyników NMA | Wyniki NMA [26] |
| | | Max | ████ | | |
| | ADA | Min | ████ | | |
| | | Max | ████ | | |

| Parametr | | Wariant | Wartość dla zakresu zmienności | Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności | Źródło danych do zakresu zmienności |
|---|-------------------------|---------|--------------------------------|---|---------------------------------------|
| PsARC | ETN | Min | ████ | | |
| | | Max | ████ | | |
| Koszt BSC (na cykl) (PLN) | | Min | ████ | ±25% | Konwencja przyjęta w modelu globalnym |
| | | Max | ████ | | |
| Współczynnik korelacji (rho) pomiędzy odpowiedzią PsARC i PASI-75 | | Min | 0,362 | 95% CI zakładając rozkład normalny | Rodgers 2011 [37] |
| | | Max | 0,510 | | |
| Zmiana w skali HAQ na cykl u chorych leczonych BSC | | Min | 0,001 | 95% CI zakładając rozkład normalny | Rodgers 2011 [37] |
| | | Max | 0,010 | | |
| Ryzyko zgonu z powodu ŁZS (HR) | | Min | 1,12 | 95% CI | Ali 2007 [2] |
| | | Max | 1,64 | | |
| Współczynniki funkcji mapującej użyteczność | Wyraz wolny (Intercept) | Min | 0,820 | 95% CI na podstawie próby klinicznej PALACE 1-3 | Na podstawie PALACE 1-3 [15, 22] |
| | | Max | 0,883 | | |
| | HAQ | Min | -0,169 | | |
| | | Max | -0,119 | | |
| | PASI | Min | -0,004 | | |
| | | Max | 0,001 | | |
| Wartość masy ciała (kg) | | Min | 70,0 | Wartość alternatywna | Rodgers 2011 [37] |

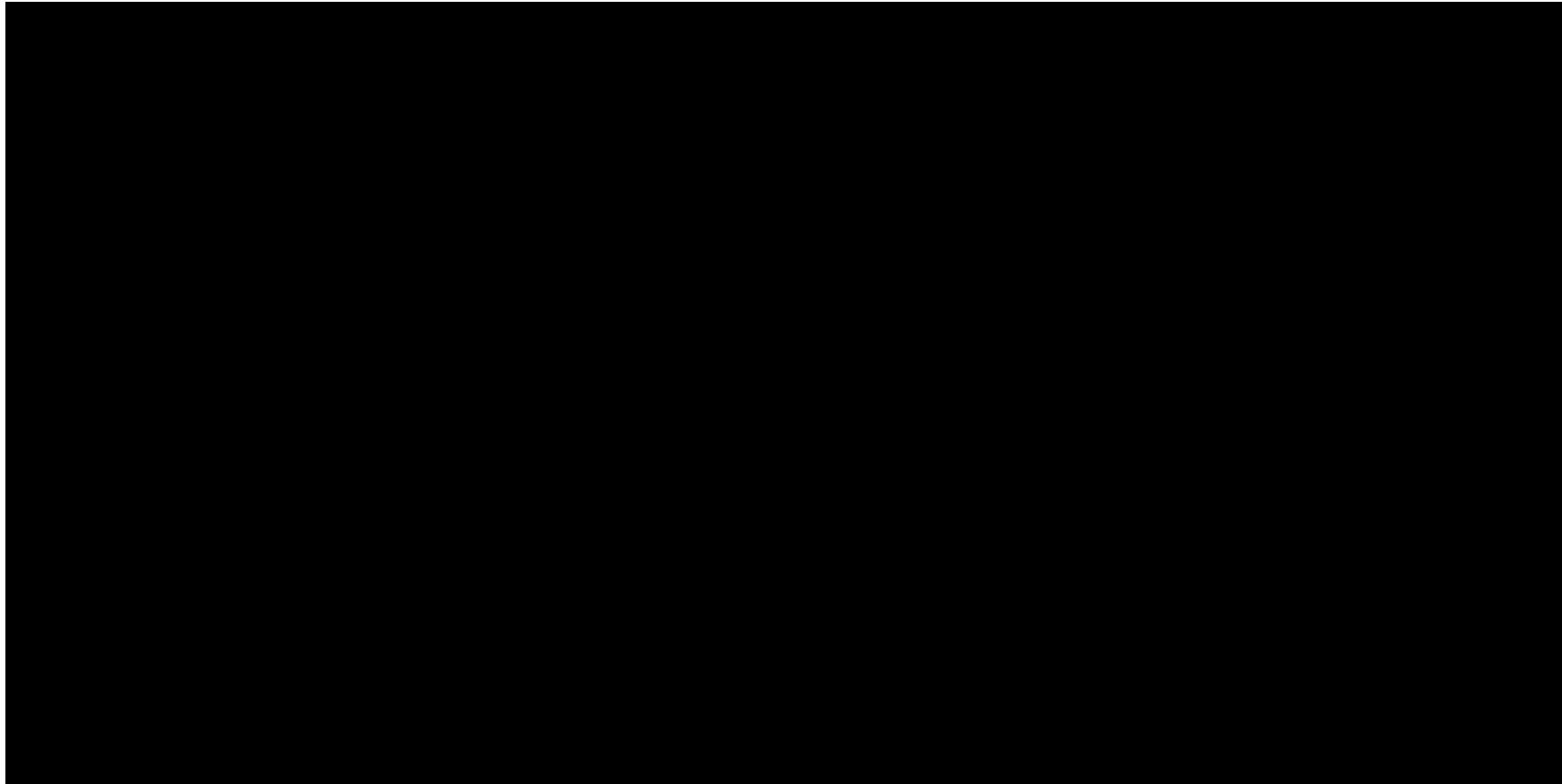
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-
użyteczności oraz kosztów-konsekwencji [REDACTED]
[REDACTED] zebrano w poniższych tabelach.

| Kategoria | | Wiek | Ciepota | Ciepota | Ciepota | | Ciepota | |
|-----------|--|------|---------|---------|---------|------|---------|------|
| | | | | | Wiek | Wiek | Wiek | Wiek |
| | | | | | | | | |
| Kategoria | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| Kategoria | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| Kategoria | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| Kategoria | | | | | | | | |

Na poniższych rysunkach (Rysunek 13., Rysunek 14.) zaprezentowano parametry, które mają największy wpływ na wyniki analizy (w kolejności malejącej). Poniższe diagramy prezentują wyniki dla analizy z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] [REDACTED]. Podobny wpływ parametrów można zaobserwować dla analizy z perspektywy wspólnej.

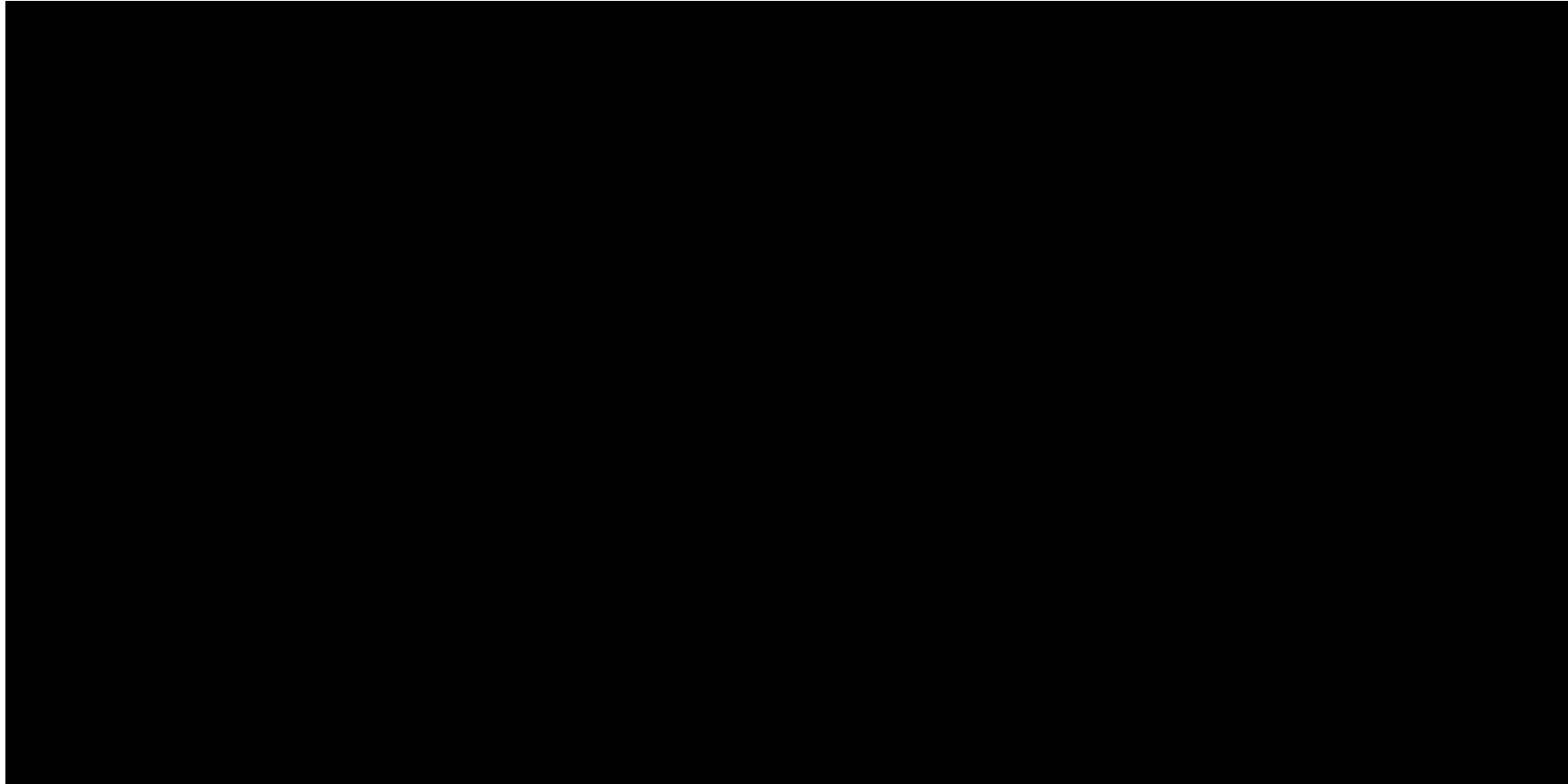
Rysunek 13.

Diagram TORNADO – perspektywa płatnika publicznego, [REDACTED]



Rysunek 14.

Diagram TORNADO – perspektywa płatnika publicznego, [REDACTED]



10.2. Analiza scenariuszy

W tym rozdziale uwzględniono dodatkowe scenariusze, do których realizacji zachodzi potrzeba zmiany kilku parametrów jednocześnie. Szczegółowe informacje zawiera poniższa tabela.

Tabela 34.
Opis dodatkowych scenariuszy uwzględnianych w analizie

| Scenariusz | Opis testowanego scenariusza | Uzasadnienie przyjętego scenariusza | Źródło danych |
|--|---|---|---------------|
| Skuteczność kliniczna mierzona odpowiedzią ACR20 | Ocena odpowiedzi klinicznej przeprowadzona z wykorzystaniem wskaźnika ACR20 | Wskaźnik ACR20 został zastosowany jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach klinicznych dla apremilastu | NMA |
| Wyniki skuteczności uzyskane za pomocą modeli RE | Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie zostały oszacowane za pomocą metaanalizy danych przeprowadzonej z użyciem modelu RE | Jeden z dwóch modeli wykorzystywanych do przeprowadzenia metaanalizy danych metodą bayesowską (obok FE) | NMA |
| Zmiana kolejności stosowania leków biologicznych | Zmiana kolejności stosowania leków biologicznych analizowanych w podstawowej ścieżce leczenia biologicznego | W polskiej praktyce istnieje dowolność w wyborze leku na kolejnych liniach leczenia (decydują względy medyczne) | Założenie |
| Inne leki biologiczne stosowane w sekwencji | A: ADA → INF → BSC | W polskiej praktyce istnieje dowolność w wyborze leku na kolejnych liniach leczenia (decydują względy medyczne) | Założenie |
| | B: ADA → GOL → BSC | | |
| | C: ETN → INF → BSC | | |
| | D: ETN → GOL → BSC | | |
| | E: INF → GOL → BSC | | |
| Jeden lek biologiczny w sekwencji | A: ADA → BSC | Możliwość wykazania nadwrażliwości na pozostałe leki biologiczne | Założenie |
| | B: ETN → BSC | | |
| | C: INF → BSC | | |
| | D: GOL → BSC | | |

| Scenariusz | Opis testowanego scenariusza | Uzasadnienie przyjętego scenariusza | Źródło danych |
|--|---|---|---|
| Obniżona skuteczność drugiego leku biologicznego | <p>Przyjęcie czynnika ograniczającego skuteczność drugiego leku biologicznego po niepowodzeniu stosowania pierwszego leku biologicznego przez 12 tygodni (ang. <i>primary non-responders</i>). Dla chorych, którzy nie odpowiedzieli na początkowe leczenie z wykorzystaniem pierwszego leku biologicznego, odpowiedź PsARC na drugi lek biologiczny uległa korekcie o współczynnik hazardu równy 2,7 [37] według wzoru:</p> $P(\text{PsARC})_{\text{kor.}} = \frac{\text{odds}(\text{PsARC})/\text{HR}}{1 + \text{odds}(\text{PsARC})/\text{HR}}$ <p>gdzie $\text{odds}(\text{PsARC}) = \frac{P(\text{PsARC})}{1 - P(\text{PsARC})}$.</p> <p>Ryzyko dyskontynuacji leczenia drugim lekiem biologicznym w cyklu zostało również skorygowane za pomocą wzoru: $\text{RD}_{\text{kor.}} = \text{RD} * 36\% * \text{HR} + \text{RD} * 64\%$</p> <p>gdzie RD to ryzyko dyskontynuacji z analizy podstawowej wynoszące 1,26% na cykl, odsetek 36% odnosi się do tej części chorych, którzy zakończą leczenie w uwagi na brak skuteczności, pozostała część kończy leczenie z innych przyczyn [37].</p> | Możliwość wytworzenia się przeciwciał przeciwko cząsteczkom leku co jest jednym z czynników odpowiadających za wtórną nieskuteczność leczenia biologicznego | Założenie modelu globalnego |
| Obniżona skuteczność pierwszego leku biologicznego | Obniżona skuteczność pierwszego leku biologicznego o 20% po nieskuteczności leczenia apremilastem | Możliwość obniżonej skuteczności leczenia biologicznego po niepowodzeniu wcześniejszej terapii | Założenie |
| Horyzont czasowy | A: Skrócenie horyzontu czasowego do 10 lat | Testowanie arbitralnie przyjętych założeń | Założenie modelu globalnego |
| | B: Skrócenie horyzontu do długości zgodnej z horyzontem badania klinicznego PALACE 1-3 | | |
| Progresja choroby u chorych na BSC | Wybór scenariusza zgodnie z opisem zamieszczonym w rozdziale 5.4. ang. <i>rebound to natural history</i> | Testowanie arbitralnie przyjętych założeń | Założenie modelu globalnego |
| Alternatywne funkcje mapujące użyteczność | A: $u = 0,851 - 0,144 * \text{HAQ} - 0,001 * \text{PASI}$ | Testowanie arbitralnie przyjętych założeń | Model liniowej regresji wieloczynnikowej zastosowany w pracy <i>Rodgers 2011</i> [37], dopasowany do zbiorczych danych z badań klinicznych dla APR – PALACE 1-3 |
| | B: $u = 0,914 - 0,251 * \text{HAQ} - 0,036 * (\ln(\text{PASI} + 0,5))$ | | Równanie Abbotta [32] |

| Scenariusz | Opis testowanego scenariusza | Uzasadnienie przyjętego scenariusza | Źródło danych |
|---|---|---|-------------------------------|
| | $C: u = 0,644 - 0,161*sHAQ - 0,038*sPASI - 0,005*sPASI^2 + 0,005*sHAQ^2$ <p>gdzie</p> $sHAQ = (HAQ - 0,857)/0,665$ $sPASI = (PASI - 5,135)/7,307$ | | Równanie Schering-Plough [32] |
| Ryzyko zgonu z powodu ŁZS | Brak uwzględnienia zwiększonego ryzyka zgonu spowodowanego ŁZS | Uwzględnienie przeżywalności zgodnej z populacją generalną | Założenie |
| Ceny leków biologicznych na podstawie komunikatów DGL | Uwzględnienie cen leków biologicznych na podstawie komunikatów DGL | Próba oszacowania rzeczywistego kosztu jaki ponosi płatnika na rzecz leczenia biologicznego | Komunikat DGL [25] |

Wyniki analizy scenariuszy, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności, ■
■ zbrano w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Wyniki analizy scenariuszy

| ■ | ■ | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ■ | | ■ | |
| | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| | ■ | ■ | ■ | ■ |
| | ■ | ■ | ■ | ■ |
| | ■ | ■ | ■ | ■ |
| | ■ | ■ | ■ | ■ |

| | <input type="checkbox"/> | | | | |
|--|--------------------------|--|--|--|--|
| | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | | | | | |
| | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | <input type="checkbox"/> | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

11. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [40] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku

zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [44]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [42]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011—2013* [33] PKB per capita wyniosło w Polsce 41 985 PLN, a tym samym wysokość proggu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **125 955 PLN**.

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

Tabela 36.
Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej

| [Redacted] | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | | | |

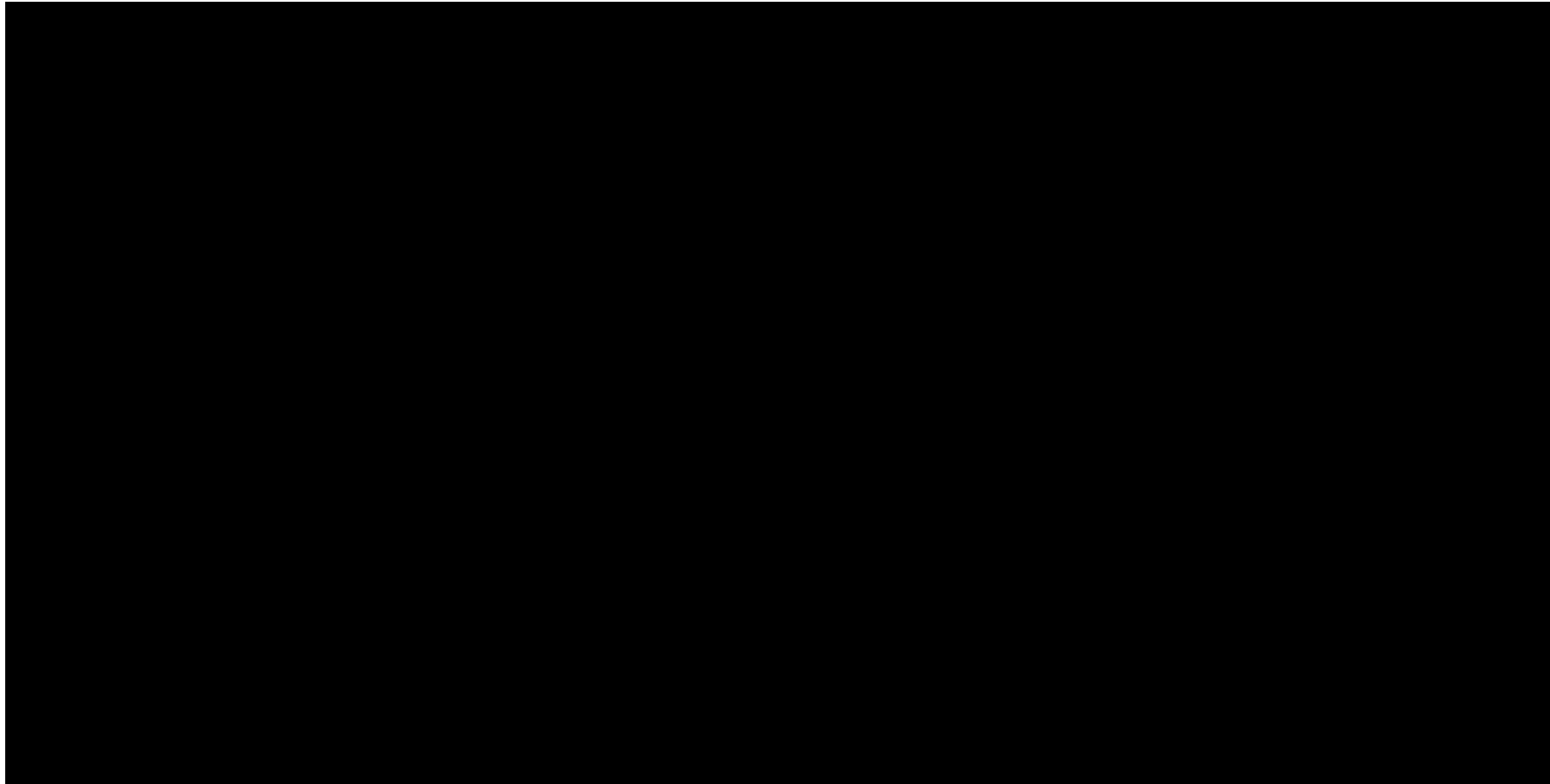
W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy kosztów-użyteczności w przypadku porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem.

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 9.3.

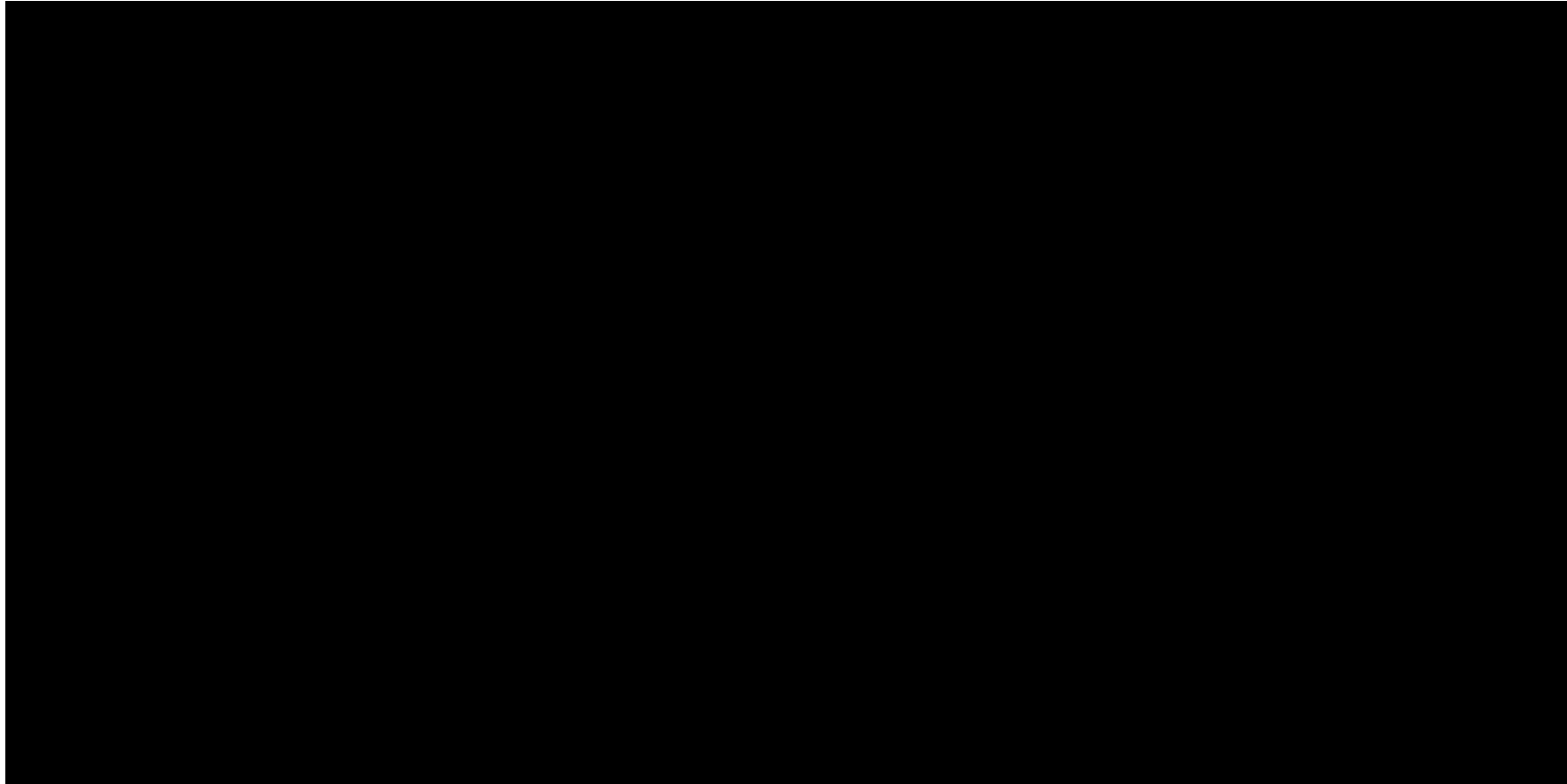
| | | | [REDACTED] | | [REDACTED] | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Na poniższych rysunkach (Rysunek 13., Rysunek 16.) zaprezentowano parametry, które mają największy wpływ na cenę progową (w kolejności malejącej) obu opakowań leku. Poniższe diagramy prezentują wyniki dla analizy z perspektywy płatnika publicznego ■■■■■. Podobny wpływ parametrów można zaobserwować dla analizy z perspektywy wspólnej ■■■■■.

Rysunek 15.
Diagram TORNADO – AP (opakowanie zawierające 690 mg apremilastu)



Rysunek 16.
Diagram TORNADO – AP (opakowanie zawierające 1 680 mg apremilastu)



11.1. Analiza progowa scenariuszy

Wyniki analizy progowej dla scenariuszy w perspektywie płatnika publicznego przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki w perspektywie wspólnej są bardzo zbliżone.

Tabela 39.
Wyniki analizy progowej scenariuszy – perspektywa płatnika publicznego

| [REDACTED] | [REDACTED] | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [REDACTED] | | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| [REDACTED] | [REDACTED] | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [REDACTED] | | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

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

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 40.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

| Zmienna | | Rozkład | Parametry rozkładu | | Źródło danych do określenia parametrów rozkładu |
|-------------------|-----|------------------|---------------------------------------|---|---|
| | | | Średnia (α dla rozkładu Beta) | Odch. stand. (β dla rozkładu Beta) | |
| Odpowiedź PASI-50 | APR | a-posteriori NMA | ████ | ████ | NMA |
| | ADA | | ████ | ████ | |
| | ETN | | ████ | ████ | |
| | INF | | ████ | ████ | |
| | GOL | | ████ | ████ | |
| Odpowiedź PASI-75 | APR | a-posteriori NMA | ████ | ████ | NMA |
| | ADA | | ████ | ████ | |
| | ETN | | ████ | ████ | |
| | INF | | ████ | ████ | |
| | GOL | | ████ | ████ | |
| Odpowiedź PASI-90 | APR | a-posteriori NMA | ████ | ████ | NMA |
| | ADA | | ████ | ████ | |
| | ETN | | ████ | ████ | |
| | INF | | ████ | ████ | |
| | GOL | | ████ | ████ | |
| Odpowiedź PsARC | APR | a-posteriori NMA | ████ | ████ | NMA |
| | ADA | | ████ | ████ | |

| Zmienna | | Rozkład | Parametry rozkładu | | Źródło danych do określenia parametrów rozkładu |
|--|-------------------|---------------------------------|---------------------------------------|---|---|
| | | | Średnia (α dla rozkładu Beta) | Odch. stand. (β dla rozkładu Beta) | |
| | ETN | | ██████ | ██████ | |
| | INF | | ██████ | ██████ | |
| | GOL | | ██████ | ██████ | |
| Prawdop. dyskont. po początkowym okresie leczenia | APR | Beta | 60,68 | 4 751,68 | Rodgers 2011 [37] |
| | ADA | | 379,29 | 29 703,18 | |
| | ETN | | 379,29 | 29 703,18 | |
| Zmiana wskaźnika HAQ-DI u chorych z odpowiedzią PsARC | APR | a-posteriori NMA | ██████ | ██████ | NMA |
| | ADA | | ██████ | ██████ | |
| | ETN | | ██████ | ██████ | |
| Zmiana wskaźnika HAQ-DI u chorych bez odpowiedzi PsARC | APR | a-posteriori NMA | ██████ | ██████ | NMA |
| | ADA | | ██████ | ██████ | |
| | ETN | | ██████ | ██████ | |
| Parametry funkcji użyteczności | Wyraz wolny | Normalny | 0,897 | 0,006 | Rodgers 2011 [37] |
| | Współczynnik HAQ | | -0,298 | 0,006 | |
| | Współczynnik PASI | | -0,004 | 0,0003 | |
| Zmiana wskaźnika HAQ w cyklu w trakcie BSC | | Normalny | 0,0059 | 0,0023 | Rodgers 2011 [37] |
| Koszt BSC w cyklu (PLN) | | Trójkątny (max/min $\pm 25\%$) | 84,52 | 140,86 | Założenie |
| Ryzyko zgonu spowodowane ŁZS | | Log-normalny | 0,305 | 0,071 | Ali 2007 [2] |

Wartości przyjmowane parametry odnoszące się do skuteczności klinicznej (PsARC, PASI-50, -75, -90, zmiana HAQ-DI względem wartości początkowej) modelowano przy wykorzystaniu rozkładu a-posteriori uzyskanemu z wykorzystaniem metaanalizy sieciowej.

Wartości przyjmowane przez zmienne modelowano także przy użyciu rozkładu normalnego. Wykorzystano tutaj twierdzenie, że średnia wartość wielu zmiennych losowych ma rozkład

normalny. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz odchylenie standardowe. Dla części parametrów, ze względu na ich specyfikę, przyjęto rozkład Beta lub rozkład log-normalny.

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono 5 000 symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) w perspektywie płatnika publicznego [redacted]

[redacted]

[redacted] Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla sekwencji leczenia z APR i sekwencji leczenia bez APR przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego

| | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Wyniki w perspektywie wspólnej w bardzo nieznacznym stopniu odbiegają od tych w perspektywie płatnika publicznego.

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

Na poniższych wykresach (Rysunek 17., Rysunek 18.) przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania sekwencji z udziałem APR i sekwencji bez udziału APR, w perspektywie płatnika ██████████

Przedstawiono na nich rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 5 000 symulacji. Na wykresach zaznaczono również elipsy zawierające w swoim obrębie 95% wyników. Do określenia punktów wyznaczających elipsę niezbędne było określenie wartości średnich kosztów i efektów zdrowotnych do wyznaczenia środka elipsy, odchyleń standardowych kosztów i efektów zdrowotnych wyznaczających rozpiętość elipsy wzdłuż dużej i małej osi, a także współczynnik korelacji pomiędzy wynikami inkrementalnych kosztów i efektów zdrowotnych. Odpowiednie wartości przedstawiono w poniższej tabeli (średnie wartości z AWW kosztów i QALY przedstawiono w poprzedniej tabeli - Tabela 41.).

Tabela 42.

Zmienne niezbędne do wyrysowania elipsy wokół wartości średnich inkrementalnych kosztów i efektów zdrowotnych – perspektywa płatnika publicznego

| ██████████ | | ██████████ | |
|------------|------------|------------|------------|
| ██████████ | | | |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | | | |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |

95% przedział ufności dla elipsy wyznacza region, w którym zawiera się 95% wyników symulacji wokół średniej. Zbiór punktów wyznaczających elipsę można oszacować za pomocą następujących wzorów:

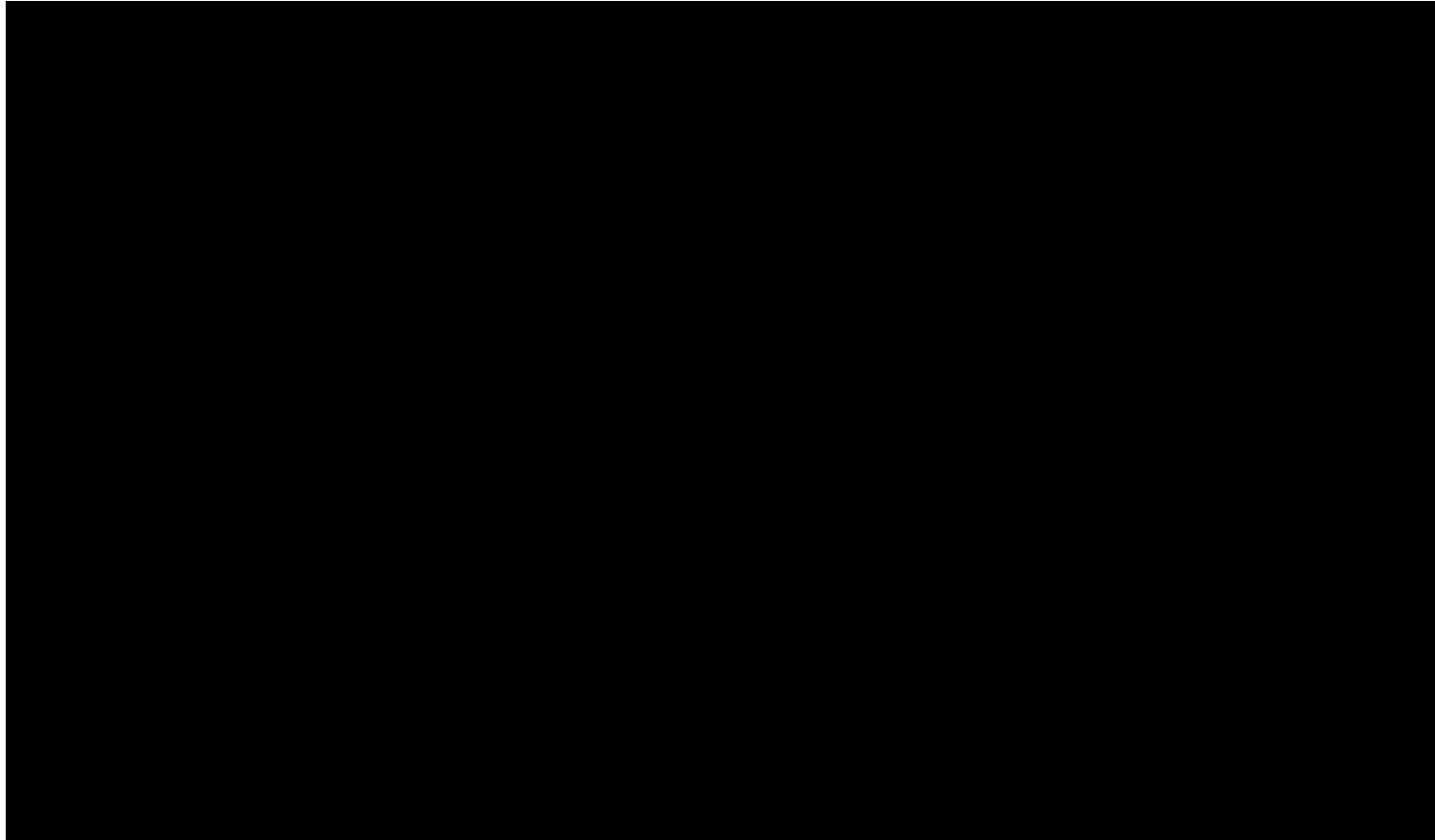
$$\Delta_c = \sqrt{-2 \ln(1 - \alpha)} \sigma_{\Delta_c} \cos\left(\theta - \frac{\arccos(\rho_{\Delta_{ce}})}{2}\right) + \mu_{\Delta_c}$$

$$\Delta_e = \sqrt{-2 \ln(1 - \alpha)} \sigma_{\Delta_e} \cos\left(\theta + \frac{\arccos(\rho_{\Delta_{ce}})}{2}\right) + \mu_{\Delta_e}$$

gdzie $\theta \in (0; 2\pi)$, $\alpha = 0,95$, σ_{Δ_c} i σ_{Δ_e} to odpowiednio odchylenie standardowe dla inkrementalnych kosztów i efektów zdrowotnych, $\rho_{\Delta_{ce}}$ to współczynnik korelacji, a μ_{Δ_c} i μ_{Δ_e} to odpowiednio średnie wartości inkrementalnych kosztów i efektów zdrowotnych wyznaczające środek elipsy.

Rysunek 17.

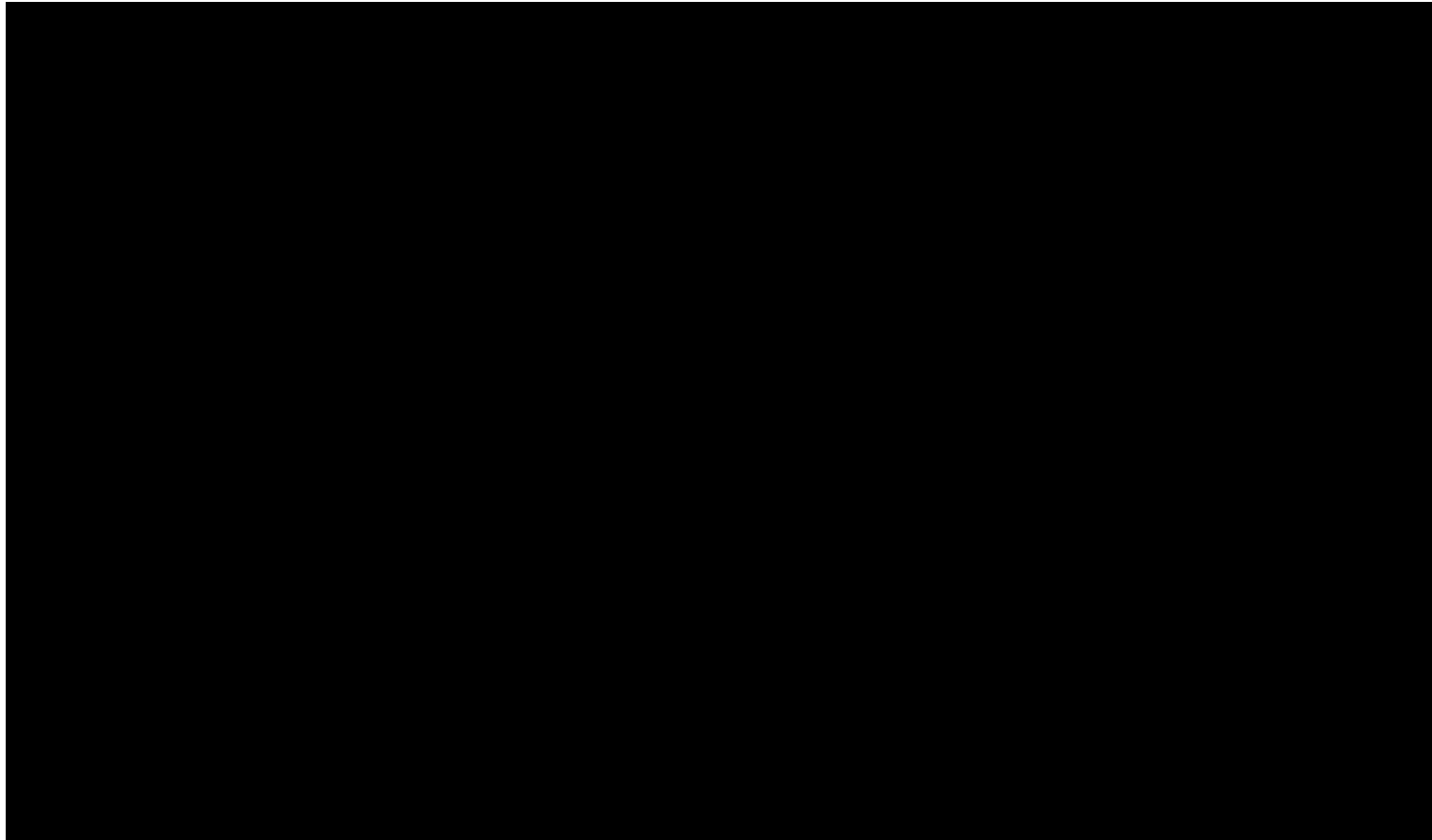
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości¹² - perspektywa płatnika publicznego, [REDACTED]



¹² [REDACTED]

Rysunek 18.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości¹³ - perspektywa płatnika publicznego, [REDACTED]



¹³ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

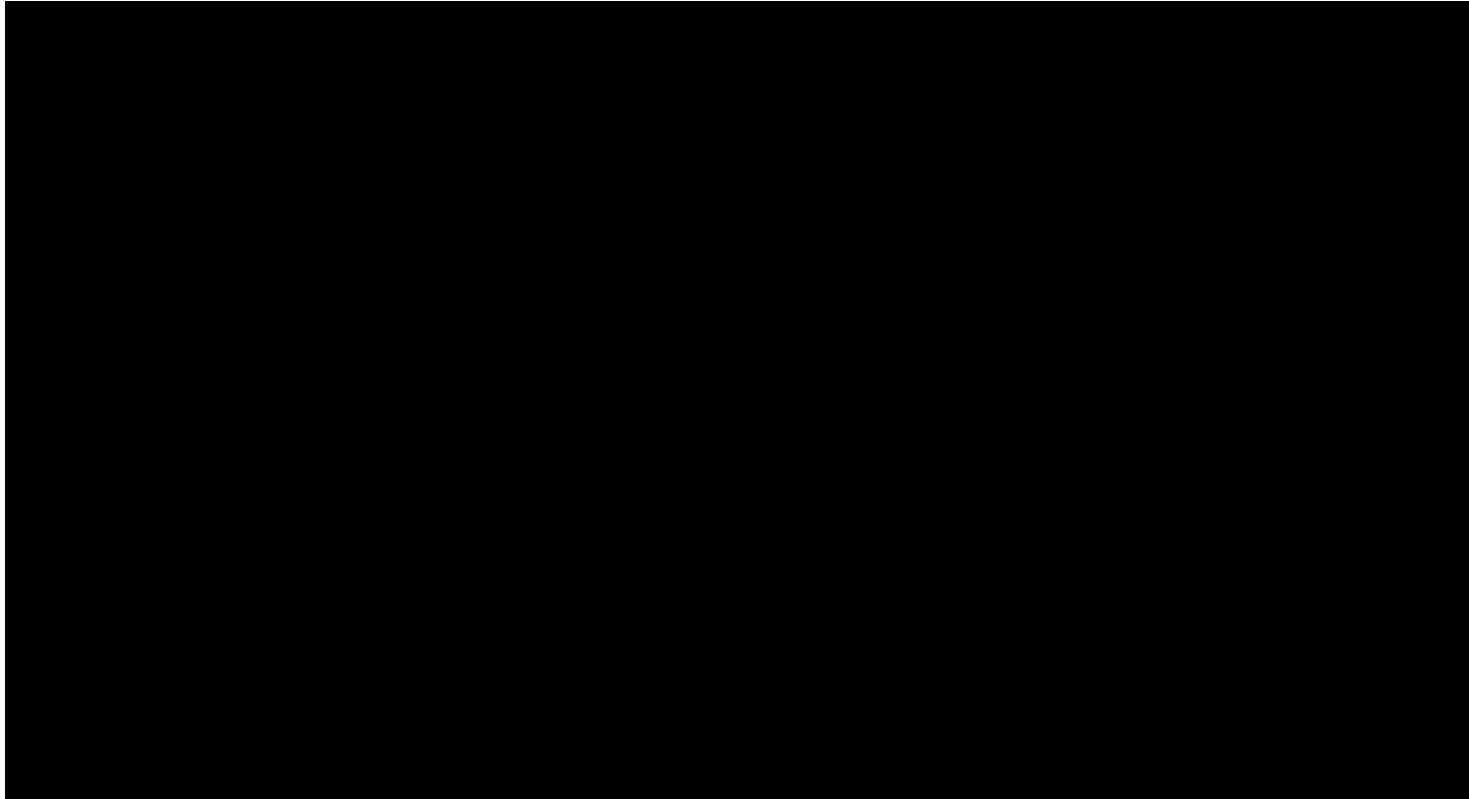
Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe CEAC (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), określające z jakim prawdopodobieństwem sekwencja z udziałem APR będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki w perspektywie wspólnej w bardzo nieznacznym stopniu odbiegają od tych w perspektywie płatnika publicznego.

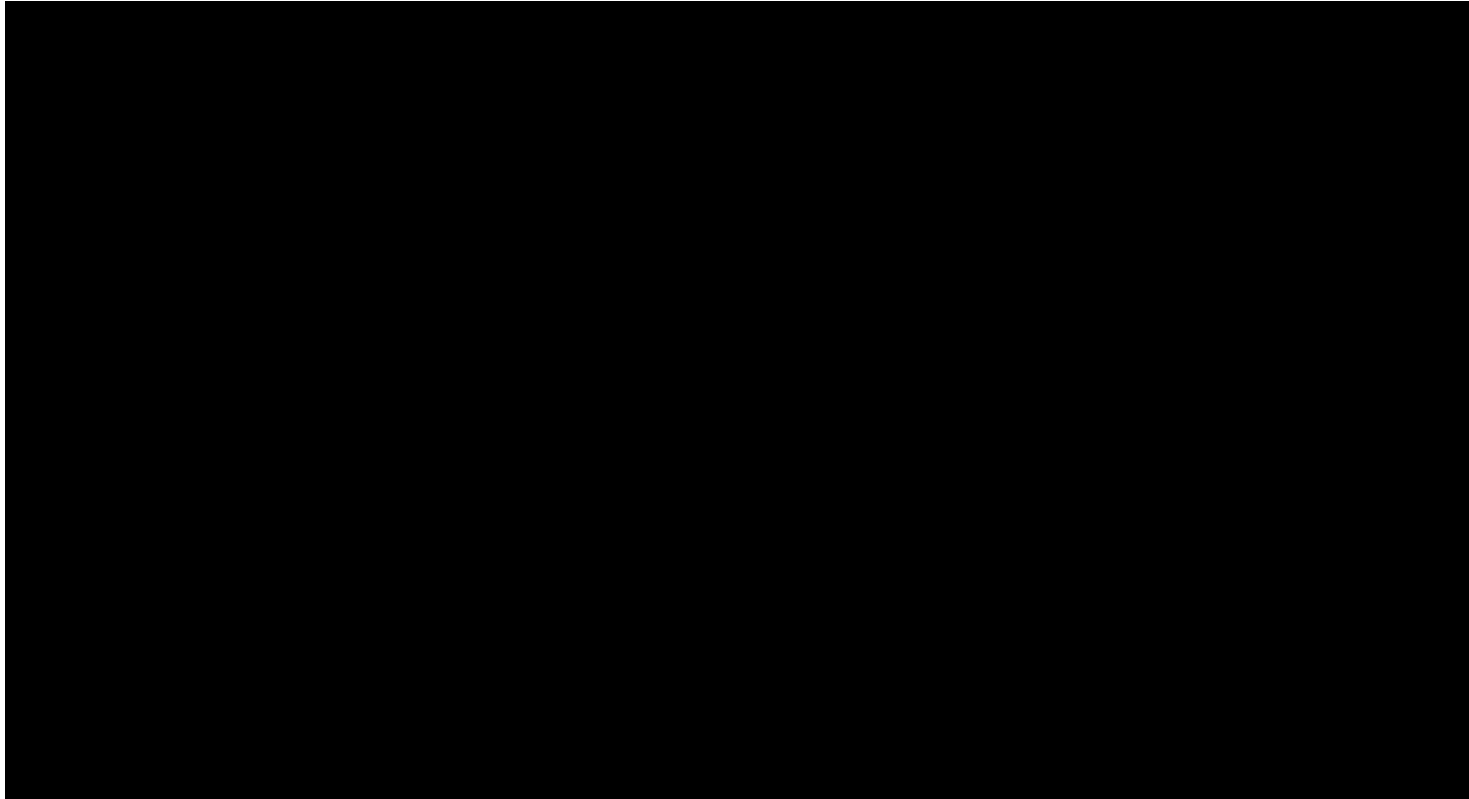
Rysunek 19.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla sekwencji z udziałem APR względem sekwencji bez udziału APR – perspektywa płatnika publicznego, [REDACTED]



Rysunek 20.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla sekwencji z udziałem APR względem sekwencji bez udziału APR – perspektywa płatnika publicznego, [REDACTED]



13. Ograniczenia i założenia

Z uwagi na brak porównań bezpośrednich apremilastu z lekami biologicznymi, prawdopodobieństwa odpowiedzi PsARC, PASI oraz zmiana wskaźnika HAQ w stosunku do wartości bazowej uwzględnione w modelu dla każdej z rozpatrywanych interwencji zostały oszacowane poprzez skonstruowanie metaanalizy sieciowej. Ocena skuteczności klinicznej dla apremilastu względem placebo została określona na podstawie łącznej populacji chorych nie stosujących wcześniej leczenia biologicznego ze wszystkich trzech prób klinicznych (tj. badań *PALACE 1-3*).

Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia w przypadku uzyskania odpowiedzi PsARC po początkowym okresie leczenia dla leków biologicznych zostało zaczerpnięte z metaanalizy opisaną w publikacji *Rodgers 2011* [37] porównującej ze sobą adalimumab, etanercept i infliksymab. Z powodu braku statystycznych różnic pomiędzy wszystkimi rozpatrywanymi lekami biologicznymi w ryzyku zakończenia leczenia założono jednakowy odsetek wynoszący 16,5% rocznie. Taki sam odsetek założono dla terapii z wykorzystaniem apremilastu i golimumabu. Stałość w czasie założono z uwagi na brak doniesień dokonujących oceny skuteczności leczenia dla leków biologicznych i apremilastu w długim okresie. Porównywalne profile bezpieczeństwa również uzasadniają zrównanie tych prawdopodobieństw dla leków biologicznych i apremilastu. W ramach dyskontynuacji leczenia wkomponowana jest niejako możliwość zakończenia leczenia w programie lekowym z uwagi na utrzymującą się przez 6 miesięcy małą aktywność choroby, jednak odsetek nie został zmieniony dla leków biologicznych z uwagi na brak informacji dotyczących skali zaprzestania leczenia z tej przyczyny.

Ścieżkę leczenia w scenariuszu bazowym analizy ustalono na podstawie programu lekowego, w którym określono możliwość leczenia sekwencyjnego, czyli zastosowania kolejnego inhibitora TNF-alfa w przypadku nieskuteczności lub braku tolerancji na pierwszy (maksymalnie w ramach programu można zastosować 2 inhibitory TNF-alfa). Zgodnie z raportem przygotowanym przez Polskie Towarzystwo Reumatologiczne [36] najczęstszym lekiem biologicznym pierwszego wyboru jest adalimumab, z kolei najczęściej jako drugi lek biologiczny po niepowodzeniu pierwszego stosuje się etanercept.

Jednym z ograniczeń niniejszej analizy jest wykorzystanie wyników skuteczności dla krótkich początkowych okresów leczenia (do 16 tygodni), a następnie ekstrapolacja tych wyników na okres kontynuacji leczenia. Tak krótkie okresy są niewystarczające do oceny radiograficznej

w odpowiedzi na leczenie, co powoduje niepewność we wprowadzonym założeniu co do braku progresji choroby rozumianej jako utrzymywanie się wskaźnika HAQ na stałym poziomie u chorych z odpowiedzią PsARC po początkowym okresie leczenia. Założono, iż prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie (PsARC, PASI-50, PASI-75, PASI-90, zmiana HAQ w stosunku do wartości bazowej) pozostają stałe w czasie bez względu na wiek chorego. Dodatkowo założono, iż owe prawdopodobieństwa w kolejnej linii terapii są identyczne jak we wcześniejszej linii w ramach sekwencji leczenia.

Wartości wskaźników HAQ i PASI będące zmiennymi funkcji mapującej użyteczność chorych w skali EQ-5D są zależne od odpowiedzi na leczenie specyficznych do konkretnych interwencji. Wartości w skali HAQ i PASI pozostają niezmiennione dla chorych z odpowiedzią PsARC po początkowym okresie leczenia aż do momentu zakończenia leczenia (dyskontynuacji). Wartość HAQ dla chorych, dla których jedyną opcją leczenia pozostaje BSC powraca do bazowej wartości wskaźnika i w stałym tempie ulega wzrostowi aż do uzyskania wartości maksymalnej równej 3. Dla tych chorych wskaźnik PASI przyjmuje wartość bazową i pozostaje niezmienny do momentu zgonu chorego. W modelu nie zaimplementowano wartości prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie wywołanej stosowaniem BSC.

Na podstawie publikacji Rodgers 2011 [37] przyjęto, iż odpowiedzi na leczenie łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów są ze sobą skorelowane; współczynnik korelacji (ρ) pomiędzy prawdopodobieństwem odpowiedzi PsARC a prawdopodobieństwem odpowiedzi PASI-75 wynosi 0,436.

Odpowiedź PsARC jest definiowana jako poprawa co najmniej 2 z 4 kryteriów:

- ⊗ aktywność choroby według chorego (mierzona w skali Likerta od 0 do 5, gdzie 0 to minimalna aktywność choroby);
- ⊗ aktywność choroby według lekarza (jak wyżej);
- ⊗ liczba bolesnych stawów;
- ⊗ liczba obrzękniętych stawów;

przy czym poprawa rozumiana jest jako zmniejszenie aktywności choroby według chorego lub lekarza o co najmniej jeden punkt w skali oraz spadek o co najmniej 30% liczby bolesnych bądź obrzękniętych stawów. Odpowiedź PsARC występuje tylko wtedy, gdy z co najmniej dwóch kryteriów ulegających poprawie jeden dotyczy stawów.

Z kolei kryterium stanowiące adekwatną odpowiedź na leczenie w programie lekowym jest (w przypadku zajęcia stawów obwodowych) zmniejszenie o przynajmniej 30% liczby bolesnych lub obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie w skali Likerta o przynajmniej jedną jednostkę aktywności choroby według chorego, jak i lekarza. Należy uznać, iż kryteria odpowiedzi klinicznej na podstawie składowych wskaźnika PsARC są nie w pełni zgodne z oryginalnymi kryteriami dla tego wskaźnika [39].

Obowiązujące obecnie w programie lekowym kryteria kwalifikacji, oceny skuteczności i kontynuacji leczenia są w wielu miejscach niezgodne z rekomendacjami towarzystw naukowych, rejestracją leków oraz wytycznymi opublikowanymi przez konsultanta krajowego ds. reumatologii w Polsce w 2013 r. Najważniejszym odstępstwem od aktualnie obowiązujących rekomendacji opartych na badaniach naukowych jest wymóg zakończenia leczenia w przypadku utrzymywania się przez 6 miesięcy poprawy > 50% każdej z 4 składowych PsARC [39]. Z uwagi na to, iż raport opiera się na założeniach przyjętych w modelu globalnym, nie uwzględniono tego wymogu w ramach modelowania. W modelu globalnym przyjęto, iż chory będzie stosował lek biologiczny do momentu wykazania nieskuteczności bądź wystąpienia działań niepożądanych.

O ile takie podejście wydaje się być jedynym uzasadnionym, o tyle w Polsce jest trudne do zastosowania i należy je określić mianem pewnego ograniczenia modelu ekonomicznego. Program lekowy pozwala na stosowanie leków biologicznych w sposób ograniczony. Po 6 miesiącach z małą aktywnością choroby chory przyjmuje ponownie leki z grupy LMPCh. W przypadku, gdy nie uzyskano odpowiedniego obniżenia aktywności choroby chory w kolejnym etapie leczenia przyjmuje leki określane jako BSC.

Wpływ działań niepożądanych został w modelu uwzględniony jedynie w sposób pośredni poprzez zwiększenie ryzyka dyskontynuacji leczenia po uprzednim uzyskaniu odpowiedzi na leczenie PsARC. Stąd obniżki jakości życia spowodowane działaniami niepożądanymi oraz koszty nie zostały zaimplementowane do modelu.

W modelu założono zwiększoną umieralność z powodu łuszczycowego zapalenia stawów na podstawie wartości standardowej współczynnika umieralności (ang. *standardised mortality rate*, SMR) odszukanej w literaturze naukowej (SMR = 1,36) [2].

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie sekwencji leczenia z APR zamiast sekwencji leczenia bez APR jest droższe, co wynika z różnic w liczbie przyjmowanych przez chorego interwencji oraz dłuższym okresie stosowania farmakoterapii złożonej z APR i leków biologicznych.

W analizie wykazano, że przy uwzględnieniu proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu sekwencji z APR zamiast sekwencji bez APR [REDACTED]

Finansowanie APR w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) w ramach kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu ŁZS. Ponadto, finansowanie APR wpłynie na wydłużenie stosowania terapii pozwalającej rozszerzyć okres z odpowiedzią na leczenie oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

15. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 16.3. W przeglądzie odnaleziono 3 publikacje w formie abstraktów: *Capri 2015* [6], *Gonzalez 2015* [19] i *Mughal 2015* [30].

Celem analizy *Mughal 2015* było ocena efektywności kosztowej sekwencji leczenia z udziałem apremilastu stosowanego przed leczeniem biologicznym względem sekwencji leczenia z wykorzystaniem jedynie leków biologicznych u chorych, którzy nie odpowiedzieli na 2 lub więcej konwencjonalnych LMPCh z perspektywy płatnika publicznego w Szkocji. Do

porównania obu sekwencji wykorzystano model globalny dostarczony przez Zamawiającego, który posłużył także do przeprowadzenia niniejszej analizy. W opracowaniu szkockim (przeprowadzonym w horyzoncie dożywotnim) porównano ze sobą następujące sekwencje leczenia:

- ⊗ APR → ADA → ETN → BSC;
- ⊗ ADA → ETN → BSC.

Charakterystyka modelowania była identyczna jak opisana w rozdziale 8. Wyniki skuteczności opracowano na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej. Nie ma także różnic pomiędzy przyjętym sposobem oszacowania użyteczności w konkretnych stanach, a także pomiędzy przyjętymi rodzajami kosztów. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 43.).

W publikacji *Gonzalez 2015* opisano analizę kosztów-użyteczności przeprowadzoną w sposób identyczny jak w opracowaniu szkockim, w tym wypadku z perspektywy płatnika publicznego w Hiszpanii. Wykorzystano w niej model globalny Markowa. Różnice pomiędzy opracowaniem szkockim i hiszpańskim polegają na tym, iż w tym drugim za horyzont analizy przyjęto okres 20 lat. Inne były również porównywane sekwencje, które w modelu hiszpańskim wyglądały następująco:

- ⊗ APR → ADA → INF → ETN → GOL → BSC vs.
- ⊗ ADA → INF → ETN → GOL → BSC.

Wyniki analizy zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 43.).

Identyczną charakterystykę, jak w przypadku opracowania szkockiego i hiszpańskiego posiada również analiza kosztów-użyteczności przedstawiona w publikacji *Capri 2015*, przygotowana z perspektywy płatnika publicznego we Włoszech. Pod względem metodyki analiza wyróżnia się następującymi cechami:

- ⊗ analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (40 lat);
- ⊗ porównywano ze sobą sekwencje APR → ADA → ETN → INF → BSC vs. ADA → ETN → INF → BSC.

Wyniki analizy zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 43.).

Tabela 43.
Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych

| Publikacja | Interwencja medyczna | Koszt inkrementalny | Inkrementalny efekt zdrowotny (QALY) | Współczynnik kosztów-efektywności |
|----------------------|---|----------------------------|--------------------------------------|--|
| <i>Mughal 2015</i> | [APR → ADA → ETN → BSC] vs. [ADA → ETN → BSC] | £11,695 (62 288 PLN*) | 0,71 | £16,507 (87 916 PLN*) |
| <i>Gonzalez 2015</i> | [APR → ADA → INF → ETN → GOL → BSC] vs. [ADA → INF → ETN → GOL → BSC] | -€8,791 (-37 262 PLN**) | 0,07 | Sekwencja [APR → ADA → INFL → ETA → GOL → BSC] jest strategią dominującą |
| <i>Capri 2015</i> | [APR → ADA → ETN → INF → BSC] vs. [ADA → ETN → INF → BSC] | €13,511 (57 269 PLN**) | 0,42 | €32,263 (136 753 PLN**) |

*biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 01.04.2016 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 GBP = 5,3260 PLN

**biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 01.04.2016 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 EUR = 4,2387 PLN

We wnioskach do wszystkich wymienionych analiz określono, iż pozycjonowanie apremilastu przed leczeniem biologicznym jest strategią kosztowo-efektywną w stosunku do sekwencji leczenia złożonej jedynie z leków biologicznych.

Dodatkowo, w analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

W przypadku porównania sekwencji leczenia z APR vs. sekwencja leczenia bez APR [REDACTED] na podstawie analizy wrażliwości stwierdzono, że w **perspektywie płatnika publicznego** największy wpływ na wartość współczynnika kosztów-użyteczności [REDACTED] Parametry, które mają największy wpływ na wartość współczynnika kosztów – użyteczności przedstawiono na diagramach TORNADO (Rysunek 13. i Rysunek 14.).

Wykonano analizę progową, która wykazała, że w perspektywie **płatnika publicznego** ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Otezla® zawierające 690 mg apremilastu jest niższa niż:

⊕ [REDACTED] porównującym sekwencję z APR vs sekwencję bez APR;

- ⊕ [REDACTED], porównującym sekwencję z APR vs sekwencję bez APR.

W przypadku **perspektywy wspólnej** analiza progowa wykazała, że ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Otezla[®] zawierające 690 mg apremilastu jest niższa niż:

- ⊕ [REDACTED], porównującym sekwencję z APR vs sekwencję bez APR;
- ⊕ [REDACTED], porównującym sekwencję z APR vs sekwencję bez APR.

W perspektywie **płatnika publicznego** ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Otezla[®] zawierające 1 680 mg apremilastu jest niższa niż:

- ⊕ [REDACTED], porównującym sekwencję z APR vs sekwencję bez APR;
- ⊕ [REDACTED], porównującym sekwencję z APR vs sekwencję bez APR.

W przypadku **perspektywy wspólnej** analiza progowa wykazała, że ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Otezla[®] zawierające 1 680 mg apremilastu jest niższa niż:

- ⊕ [REDACTED] porównującym sekwencję z APR vs sekwencję bez APR;
- ⊕ [REDACTED], porównującym sekwencję z APR vs sekwencję bez APR.

16. Załączniki

16.1. Tablice trwania życia

| Wiek | Liczba dożywających | Prawdopodobieństwo zgonu | Liczba zmarłych | Liczba dożywających | Prawdopodobieństwo zgonu | Liczba zmarłych | Odsetek dożywających | Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu | Sprawdzenie | Roczne prawdopodobieństwo zgonu |
|------|---------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|--------------------------|-----------------|-----------------------------|-------------------------------------|-------------|---------------------------------|
| | Mężczyźni ogółem | | | Kobiety ogółem | | | Łącznie mężczyźni i kobiety | | | |
| 0 | 100 000 | 0,0050 | 496 | 100 000 | 0,0042 | 418 | 100,00% | 0,0004 | 200 000 | 0,0046 |
| 1 | 99 504 | 0,0003 | 27 | 99 582 | 0,0003 | 26 | 99,54% | 0,0000 | 199 086 | 0,0003 |
| 2 | 99 478 | 0,0002 | 21 | 99 556 | 0,0002 | 19 | 99,52% | 0,0000 | 199 034 | 0,0002 |
| 3 | 99 456 | 0,0002 | 17 | 99 537 | 0,0001 | 13 | 99,50% | 0,0000 | 198 993 | 0,0002 |
| 4 | 99 439 | 0,0001 | 14 | 99 524 | 0,0001 | 10 | 99,48% | 0,0000 | 198 963 | 0,0001 |
| 5 | 99 425 | 0,0001 | 12 | 99 513 | 0,0001 | 9 | 99,47% | 0,0000 | 198 938 | 0,0001 |
| 6 | 99 414 | 0,0001 | 11 | 99 505 | 0,0001 | 8 | 99,46% | 0,0000 | 198 919 | 0,0001 |
| 7 | 99 403 | 0,0001 | 11 | 99 497 | 0,0001 | 8 | 99,45% | 0,0000 | 198 900 | 0,0001 |
| 8 | 99 392 | 0,0001 | 11 | 99 489 | 0,0001 | 8 | 99,44% | 0,0000 | 198 881 | 0,0001 |
| 9 | 99 381 | 0,0001 | 11 | 99 481 | 0,0001 | 9 | 99,43% | 0,0000 | 198 862 | 0,0001 |
| 10 | 99 370 | 0,0001 | 12 | 99 473 | 0,0001 | 10 | 99,42% | 0,0000 | 198 843 | 0,0001 |
| 11 | 99 358 | 0,0001 | 13 | 99 463 | 0,0001 | 11 | 99,41% | 0,0000 | 198 821 | 0,0001 |
| 12 | 99 345 | 0,0002 | 15 | 99 452 | 0,0001 | 13 | 99,40% | 0,0000 | 198 797 | 0,0001 |
| 13 | 99 330 | 0,0002 | 18 | 99 440 | 0,0002 | 15 | 99,39% | 0,0000 | 198 770 | 0,0002 |
| 14 | 99 312 | 0,0002 | 23 | 99 425 | 0,0002 | 17 | 99,37% | 0,0000 | 198 737 | 0,0002 |
| 15 | 99 288 | 0,0003 | 33 | 99 407 | 0,0002 | 21 | 99,35% | 0,0000 | 198 695 | 0,0003 |
| 16 | 99 255 | 0,0005 | 47 | 99 387 | 0,0002 | 23 | 99,32% | 0,0000 | 198 642 | 0,0004 |
| 17 | 99 208 | 0,0007 | 64 | 99 364 | 0,0003 | 25 | 99,29% | 0,0000 | 198 572 | 0,0004 |
| 18 | 99 144 | 0,0008 | 80 | 99 339 | 0,0003 | 25 | 99,24% | 0,0000 | 198 483 | 0,0005 |
| 19 | 99 065 | 0,0009 | 90 | 99 313 | 0,0003 | 25 | 99,19% | 0,0000 | 198 378 | 0,0006 |
| 20 | 98 974 | 0,0010 | 96 | 99 289 | 0,0002 | 23 | 99,13% | 0,0001 | 198 263 | 0,0006 |

| Wiek | Liczba dożywających | Prawdopodobieństwo zgonu | Liczba zmarłych | Liczba dożywających | Prawdopodobieństwo zgonu | Liczba zmarłych | Odsetek dożywających | Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu | Sprawdzenie | Roczne prawdopodobieństwo zgonu |
|------|---------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|--------------------------|-----------------|----------------------|-------------------------------------|-------------|---------------------------------|
| 21 | 98 878 | 0,0010 | 98 | 99 265 | 0,0002 | 22 | 99,07% | 0,0001 | 198 143 | 0,0006 |
| 22 | 98 780 | 0,0010 | 99 | 99 243 | 0,0002 | 22 | 99,01% | 0,0001 | 198 023 | 0,0006 |
| 23 | 98 682 | 0,0010 | 99 | 99 221 | 0,0002 | 22 | 98,95% | 0,0001 | 197 903 | 0,0006 |
| 24 | 98 582 | 0,0010 | 100 | 99 199 | 0,0002 | 22 | 98,89% | 0,0001 | 197 781 | 0,0006 |
| 25 | 98 482 | 0,0010 | 100 | 99 178 | 0,0002 | 23 | 98,83% | 0,0001 | 197 660 | 0,0006 |
| 26 | 98 382 | 0,0010 | 101 | 99 155 | 0,0002 | 24 | 98,77% | 0,0001 | 197 537 | 0,0006 |
| 27 | 98 281 | 0,0011 | 103 | 99 131 | 0,0003 | 25 | 98,71% | 0,0001 | 197 412 | 0,0007 |
| 28 | 98 178 | 0,0011 | 106 | 99 105 | 0,0003 | 27 | 98,64% | 0,0001 | 197 283 | 0,0007 |
| 29 | 98 072 | 0,0011 | 111 | 99 078 | 0,0003 | 29 | 98,58% | 0,0001 | 197 150 | 0,0007 |
| 30 | 97 961 | 0,0012 | 115 | 99 049 | 0,0003 | 31 | 98,51% | 0,0001 | 197 010 | 0,0007 |
| 31 | 97 846 | 0,0012 | 122 | 99 018 | 0,0003 | 34 | 98,43% | 0,0001 | 196 864 | 0,0008 |
| 32 | 97 725 | 0,0013 | 129 | 98 984 | 0,0004 | 37 | 98,35% | 0,0001 | 196 709 | 0,0008 |
| 33 | 97 595 | 0,0014 | 139 | 98 947 | 0,0004 | 40 | 98,27% | 0,0001 | 196 542 | 0,0009 |
| 34 | 97 457 | 0,0015 | 150 | 98 906 | 0,0005 | 44 | 98,18% | 0,0001 | 196 363 | 0,0010 |
| 35 | 97 307 | 0,0017 | 164 | 98 862 | 0,0005 | 49 | 98,08% | 0,0001 | 196 169 | 0,0011 |
| 36 | 97 143 | 0,0019 | 179 | 98 813 | 0,0006 | 54 | 97,98% | 0,0001 | 195 956 | 0,0012 |
| 37 | 96 964 | 0,0020 | 197 | 98 758 | 0,0006 | 61 | 97,86% | 0,0001 | 195 722 | 0,0013 |
| 38 | 96 767 | 0,0022 | 217 | 98 697 | 0,0007 | 68 | 97,73% | 0,0001 | 195 464 | 0,0015 |
| 39 | 96 550 | 0,0025 | 238 | 98 630 | 0,0008 | 76 | 97,59% | 0,0001 | 195 180 | 0,0016 |
| 40 | 96 312 | 0,0027 | 262 | 98 554 | 0,0009 | 85 | 97,43% | 0,0001 | 194 866 | 0,0018 |
| 41 | 96 050 | 0,0030 | 287 | 98 469 | 0,0010 | 95 | 97,26% | 0,0002 | 194 519 | 0,0020 |
| 42 | 95 763 | 0,0033 | 315 | 98 374 | 0,0011 | 107 | 97,07% | 0,0002 | 194 137 | 0,0022 |
| 43 | 95 447 | 0,0036 | 346 | 98 267 | 0,0012 | 120 | 96,86% | 0,0002 | 193 714 | 0,0024 |
| 44 | 95 102 | 0,0040 | 379 | 98 147 | 0,0014 | 135 | 96,62% | 0,0002 | 193 249 | 0,0027 |
| 45 | 94 722 | 0,0044 | 417 | 98 012 | 0,0016 | 152 | 96,37% | 0,0002 | 192 734 | 0,0029 |
| 46 | 94 306 | 0,0049 | 458 | 97 860 | 0,0017 | 170 | 96,08% | 0,0003 | 192 166 | 0,0033 |
| 47 | 93 848 | 0,0054 | 504 | 97 690 | 0,0020 | 191 | 95,77% | 0,0003 | 191 538 | 0,0036 |
| 48 | 93 344 | 0,0060 | 555 | 97 499 | 0,0022 | 213 | 95,42% | 0,0003 | 190 843 | 0,0040 |

| Wiek | Liczba dożywających | Prawdopodobieństwo zgonu | Liczba zmarłych | Liczba dożywających | Prawdopodobieństwo zgonu | Liczba zmarłych | Odsetek dożywających | Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu | Sprawdzenie | Roczne prawdopodobieństwo zgonu |
|------|---------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|--------------------------|-----------------|----------------------|-------------------------------------|-------------|---------------------------------|
| 49 | 92 789 | 0,0066 | 611 | 97 286 | 0,0024 | 238 | 95,04% | 0,0004 | 190 075 | 0,0045 |
| 50 | 92 178 | 0,0073 | 672 | 97 048 | 0,0027 | 265 | 94,61% | 0,0004 | 189 226 | 0,0049 |
| 51 | 91 506 | 0,0081 | 737 | 96 784 | 0,0030 | 294 | 94,15% | 0,0005 | 188 290 | 0,0055 |
| 52 | 90 769 | 0,0089 | 806 | 96 490 | 0,0034 | 326 | 93,63% | 0,0005 | 187 259 | 0,0060 |
| 53 | 89 964 | 0,0098 | 878 | 96 164 | 0,0037 | 360 | 93,06% | 0,0006 | 186 129 | 0,0067 |
| 54 | 89 086 | 0,0107 | 953 | 95 804 | 0,0042 | 397 | 92,45% | 0,0006 | 184 891 | 0,0073 |
| 55 | 88 133 | 0,0117 | 1 032 | 95 407 | 0,0046 | 437 | 91,77% | 0,0007 | 183 541 | 0,0080 |
| 56 | 87 101 | 0,0128 | 1 112 | 94 970 | 0,0051 | 480 | 91,04% | 0,0007 | 182 072 | 0,0087 |
| 57 | 85 989 | 0,0139 | 1 195 | 94 490 | 0,0056 | 525 | 90,24% | 0,0008 | 180 480 | 0,0095 |
| 58 | 84 794 | 0,0151 | 1 280 | 93 965 | 0,0061 | 573 | 89,38% | 0,0009 | 178 760 | 0,0104 |
| 59 | 83 514 | 0,0164 | 1 366 | 93 392 | 0,0067 | 624 | 88,45% | 0,0009 | 176 908 | 0,0112 |
| 60 | 82 148 | 0,0177 | 1 452 | 92 768 | 0,0073 | 677 | 87,46% | 0,0010 | 174 918 | 0,0122 |
| 61 | 80 696 | 0,0191 | 1 538 | 92 092 | 0,0079 | 731 | 86,39% | 0,0011 | 172 790 | 0,0131 |
| 62 | 79 158 | 0,0205 | 1 623 | 91 360 | 0,0086 | 788 | 85,26% | 0,0012 | 170 520 | 0,0141 |
| 63 | 77 535 | 0,0220 | 1 706 | 90 572 | 0,0094 | 847 | 84,05% | 0,0013 | 168 110 | 0,0152 |
| 64 | 75 829 | 0,0236 | 1 786 | 89 725 | 0,0101 | 907 | 82,78% | 0,0014 | 165 557 | 0,0163 |
| 65 | 74 043 | 0,0252 | 1 864 | 88 817 | 0,0109 | 969 | 81,43% | 0,0015 | 162 864 | 0,0174 |
| 66 | 72 179 | 0,0269 | 1 939 | 87 848 | 0,0118 | 1 033 | 80,01% | 0,0016 | 160 031 | 0,0186 |
| 67 | 70 241 | 0,0287 | 2 012 | 86 815 | 0,0127 | 1 100 | 78,53% | 0,0017 | 157 061 | 0,0198 |
| 68 | 68 229 | 0,0306 | 2 085 | 85 715 | 0,0137 | 1 170 | 76,97% | 0,0018 | 153 949 | 0,0211 |
| 69 | 66 144 | 0,0326 | 2 158 | 84 545 | 0,0147 | 1 245 | 75,34% | 0,0019 | 150 695 | 0,0226 |
| 70 | 63 986 | 0,0349 | 2 233 | 83 300 | 0,0160 | 1 328 | 73,64% | 0,0020 | 147 292 | 0,0242 |
| 71 | 61 753 | 0,0374 | 2 310 | 81 971 | 0,0174 | 1 422 | 71,86% | 0,0022 | 143 731 | 0,0260 |
| 72 | 59 443 | 0,0402 | 2 391 | 80 549 | 0,0190 | 1 530 | 70,00% | 0,0024 | 140 000 | 0,0280 |
| 73 | 57 052 | 0,0434 | 2 474 | 79 019 | 0,0209 | 1 655 | 68,04% | 0,0026 | 136 080 | 0,0303 |
| 74 | 54 578 | 0,0469 | 2 559 | 77 365 | 0,0233 | 1 800 | 65,97% | 0,0028 | 131 953 | 0,0330 |
| 75 | 52 019 | 0,0508 | 2 644 | 75 565 | 0,0260 | 1 968 | 63,79% | 0,0031 | 127 596 | 0,0362 |
| 76 | 49 374 | 0,0552 | 2 727 | 73 597 | 0,0293 | 2 158 | 61,49% | 0,0034 | 122 985 | 0,0397 |

| Wiek | Liczba dożywających | Prawdopodobieństwo zgonu | Liczba zmarłych | Liczba dożywających | Prawdopodobieństwo zgonu | Liczba zmarłych | Odsetek dożywających | Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu | Sprawdzenie | Roczne prawdopodobieństwo zgonu |
|------|---------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|--------------------------|-----------------|----------------------|-------------------------------------|-------------|---------------------------------|
| 77 | 46 648 | 0,0601 | 2 803 | 71 438 | 0,0332 | 2 369 | 59,04% | 0,0037 | 118 102 | 0,0438 |
| 78 | 43 845 | 0,0654 | 2 868 | 69 069 | 0,0376 | 2 597 | 56,46% | 0,0041 | 112 933 | 0,0484 |
| 79 | 40 977 | 0,0712 | 2 919 | 66 472 | 0,0427 | 2 835 | 53,72% | 0,0046 | 107 471 | 0,0536 |
| 80 | 38 058 | 0,0776 | 2 951 | 63 636 | 0,0483 | 3 075 | 50,85% | 0,0051 | 101 720 | 0,0593 |
| 81 | 35 106 | 0,0844 | 2 961 | 60 561 | 0,0546 | 3 308 | 47,83% | 0,0056 | 95 697 | 0,0655 |
| 82 | 32 145 | 0,0917 | 2 947 | 57 253 | 0,0615 | 3 523 | 44,70% | 0,0062 | 89 432 | 0,0724 |
| 83 | 29 198 | 0,0995 | 2 905 | 53 730 | 0,0691 | 3 712 | 41,46% | 0,0069 | 82 967 | 0,0798 |
| 84 | 26 294 | 0,1079 | 2 836 | 50 018 | 0,0773 | 3 864 | 38,16% | 0,0076 | 76 356 | 0,0878 |
| 85 | 23 458 | 0,1168 | 2 739 | 46 154 | 0,0861 | 3 973 | 34,81% | 0,0084 | 69 661 | 0,0964 |
| 86 | 20 718 | 0,1263 | 2 617 | 42 181 | 0,0956 | 4 033 | 31,45% | 0,0093 | 62 952 | 0,1057 |
| 87 | 18 101 | 0,1365 | 2 471 | 38 149 | 0,1059 | 4 038 | 28,13% | 0,0102 | 56 308 | 0,1157 |
| 88 | 15 630 | 0,1474 | 2 303 | 34 111 | 0,1169 | 3 988 | 24,87% | 0,0112 | 49 803 | 0,1265 |
| 89 | 13 327 | 0,1590 | 2 119 | 30 123 | 0,1288 | 3 881 | 21,73% | 0,0123 | 43 516 | 0,1381 |
| 90 | 11 208 | 0,1713 | 1 920 | 26 243 | 0,1416 | 3 715 | 18,73% | 0,0135 | 37 519 | 0,1505 |
| 91 | 9 288 | 0,1846 | 1 714 | 22 527 | 0,1555 | 3 502 | 15,91% | 0,0148 | 31 885 | 0,1639 |
| 92 | 7 574 | 0,1986 | 1 504 | 19 025 | 0,1702 | 3 239 | 13,30% | 0,0162 | 26 669 | 0,1783 |
| 93 | 6 070 | 0,2134 | 1 295 | 15 786 | 0,1860 | 2 936 | 10,93% | 0,0178 | 21 925 | 0,1935 |
| 94 | 4 775 | 0,2289 | 1 093 | 12 851 | 0,2026 | 2 604 | 8,81% | 0,0194 | 17 693 | 0,2097 |
| 95 | 3 682 | 0,2452 | 903 | 10 247 | 0,2202 | 2 256 | 6,96% | 0,0212 | 13 992 | 0,2268 |
| 96 | 2 779 | 0,2623 | 729 | 7 991 | 0,2387 | 1 907 | 5,39% | 0,0231 | 10 828 | 0,2448 |
| 97 | 2 050 | 0,2801 | 574 | 6 083 | 0,2581 | 1 570 | 4,07% | 0,0252 | 8 185 | 0,2635 |
| 98 | 1 476 | 0,2986 | 441 | 4 514 | 0,2783 | 1 256 | 3,00% | 0,0274 | 6 036 | 0,2835 |
| 99 | 1 035 | 0,3178 | 329 | 3 257 | 0,2994 | 975 | 2,15% | 0,0297 | 4 331 | 0,3038 |
| 100 | 706 | 0,3377 | 238 | 2 282 | 0,3212 | 733 | 1,49% | 1,0000 | 3 020 | 1,0000 |

16.2. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

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

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

Kryteria włączenia badań:

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

Kryteria wykluczenia badań:

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

16.2.2. Strategia wyszukiwania

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

| Nr | Zapytanie | Liczba trafień |
|----|-----------|----------------|
|----|-----------|----------------|

| Nr | Zapytanie | Liczba trafień |
|----|--|----------------|
| 1 | "quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR utility OR utilities OR QoL OR "quality of life" OR HRQoL OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR SF-6D OR SF6D OR VAS OR "visual analogue scale" OR HUI OR "health utilities index" | 451 131 |
| 2 | "psoriatic arthritis" | 6 876 |
| 3 | 1 AND 2 | 194 |

Data ostatniego wyszukiwania: 01.02.2016

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

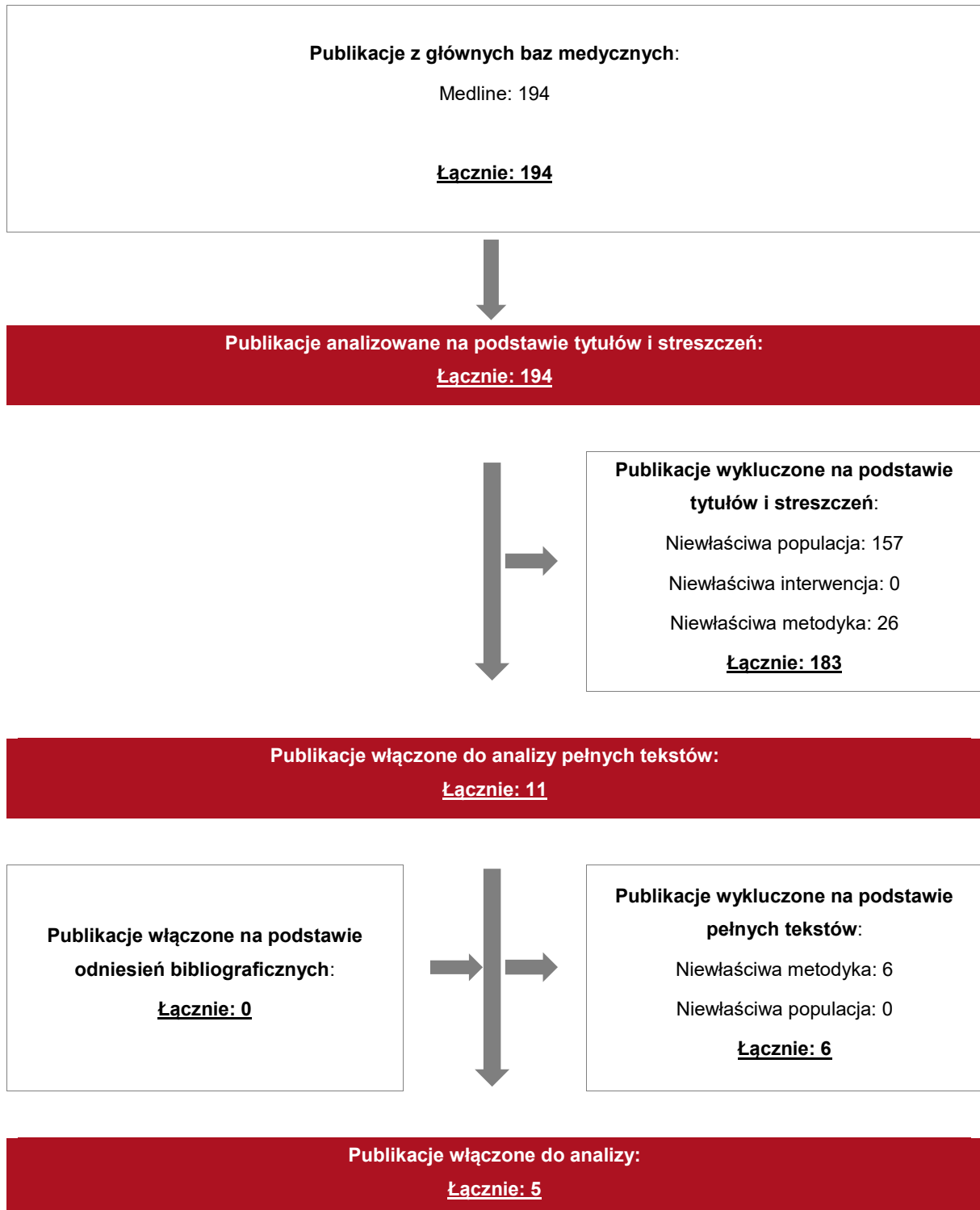
16.2.3. Selekcja badań

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

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

Rysunek 21.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 194 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

⊗ w bazie Medline odnaleziono 194 publikacje.

Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 5 publikacji do oceny jakości życia chorych.

16.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 5 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Brodzky* 2010, *Gratacós* 2014, *Rodgers* 2011, *Rosen* 2012, *Sokoll* 2001. Pozostałe publikacje nie zostały uwzględnione ze względu na niewłaściwą populację lub metodykę, tzn. okazały się być analizami ekonomicznymi, w których prezentowano jedynie wartość współczynnika QALY (bez bezpośredniego podania wartości jakości życia chorych).

Celem publikacji *Brodzky* 2010 [5] było porównanie instrumentów pomiaru jakości życia *Psoriatic Arthritis Quality ofLife* (PsAQoL), *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) oraz standardowego formularza EuroQoL (EQ-5D) w kwestii zdolności wykrycia różnic w stopniu zaawansowania choroby. Autorzy wyodrębnili różne stany zaawansowania łuszczycowego zapalenia stawów, dla których wyższy stopień zaawansowania powiązany był z istotnie gorszą jakością życia wyrażoną przy pomocy wspomnianych instrumentów. Kwestionariusze oceniono na podstawie zdolności do wykrycia różnic pomiędzy wyodrębnionymi stanami oraz pomiędzy określonymi typami chorych. Analizowano także korelacje pomiędzy wynikami pomiarów jakości życia dla poszczególnych instrumentów ze wskazanymi charakterystykami klinicznymi chorych.

Dla instrumentów PsAQoL oraz HAQ wyższe wartości określały stan większego zaawansowania choroby, natomiast w przypadku kwestionariusza EQ-5D niższe wartości wskazywały na ostrzejszy przebieg choroby. Badanie przeprowadzono wśród 183 chorych na łuszczycowe zapalenie stawów.

W poniższej tabeli podsumowano informacje o średnim wyniku pomiaru jakości życia dla trzech wspomnianych instrumentów wraz z medianą. W badaniu określono także średni stopień nasilenia choroby wyrażony w skali PASI.

Tabela 44.
Wartości QoL raportowane w badaniu Brodsky 2010

| Instrument | Wynik średni | Mediana |
|------------|--------------|---------|
| EQ-5D | 0.5 | 0.587 |
| PsAQoL | 7.7 | 7.0 |
| HAQ | 1.0 | 0.88 |
| PASI | 6.5 | 2.4 |

Autorzy analizowali wartości pomiarów jakości życia także w zależności od poszczególnych charakterystyk chorych. Chorzy, którzy zostali przyjęci do szpitala w związku z rozwojem choroby oraz chorzy korzystający z pomocy domowej charakteryzowali się niższymi wskaźnikami jakości życia.

Autorzy publikacji *Gratacós 2014* [20] skupili się na ocenie jakości życia u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w Hiszpanii. Oceniono parametry jakości życia u 287 chorych w 18 centrach badawczych. Stopień zaawansowania choroby określano na podstawie parametru PASI, liczby obrzękniętych stawów oraz instrumentu *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), stopień zaawansowania choroby określany był jednocześnie przez dermatologa i reumatologa. Jakość życia została zmierzona przy użyciu standardowego kwestionariusza EQ-5D oraz *Visual Analog Scale* (VAS) oraz kwestionariusza *Short-Form 36*. Chorzy w badaniu podzieleni zostali na przyjmujących i nieprzyjmujących infliksymab (24% ogółu chorych przyjmowało lek).

W badaniu 30% chorych wskazało, że podczas minionego miesiąca wystąpiły dni, podczas których mieli oni problemy z wykonywaniem podstawowych codziennych czynności. Wskazano, że średnia liczba takich dni wynosi 12.8 (9 godzin w ciągu dnia). 21% chorych przyznało, że wymaga pomocy lub opieki rodziny przy wykonywaniu codziennych czynności. Dodatkowo, odpowiednio 68% i 79% chorych przyjmujących i nieprzyjmujących infliksymab skarżyło się na umiarkowany lub dokuczliwy ból.

W poniższej tabeli podsumowano wyniki pomiaru jakości życia w skali EQ-5D wraz z odpowiadającym im wskaźnikiem zaawansowania choroby PASI.

Tabela 45.
Wartości QoL raportowane w badaniu Gratacós 2014

| Parametr | Przyjmujący infliksymab | Nieprzyjmujący infliksymabu | Ogółem |
|----------|-------------------------|-----------------------------|--------|
| EQ-5D | 0.64 | 0.68 | 0.67 |
| HAQ | 0.93 | 0.70 | 0.76 |
| PASI | 2.63 | 4.09 | 3.73 |

Publikacja *Rodgers* 2011 [37] jest raportem oceny technologii medycznych dla etanerceptu, infliksymabu oraz adalimumabu w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów. W raporcie wartość jakości życia przedstawiono w postaci funkcyjnej jako zależność oczekiwanej jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D od wskaźnika zaawansowania choroby PASI oraz wskaźnika HAQ. Zależność tę otrzymano poprzez zastosowanie prostego modelu regresji liniowej, wykorzystując dane z badania klinicznego pozyskane od podmiotu odpowiedzialnego.

Wspomniana zależność funkcyjna przyjmuje następującą postać:

$$\text{Oczekiwana użyteczność} = 0.897 - 0.298 * \text{HAQ} - 0.004 * \text{PASI}$$

Chorzy poddawani leczeniu biologicznemu charakteryzują się wyższą jakością życia z uwagi na redukcję wartości wskaźników HAQ oraz PASI. Autorzy publikacji zakładają, że efekt ten utrzymuje się. W przypadku chorych niepoddawanych leczeniu biologicznemu jakość życia pogarsza się stopniowo aż do osiągnięcia wartości minimalnej mniejszej od 0, co oznacza, że w przypadku długotrwałego braku terapii objawy choroby postrzegane są w populacji generalnej jako tożsame ze śmiercią. W przypadku chorych, którzy rezygnują z leczenia po 5 latach, jakość życia powraca do wartości początkowej.

Charakterystyka chorych w badaniu klinicznym wykorzystanym do estymacji parametrów regresji liniowej określona została dokładniej w rozdziale dotyczącym jakości życia w modelu.

W publikacji *Rosen* 2012 [38] autorzy analizowali jakość życia w grupach chorych na łuszczycowe zapalenie stawów oraz na łuszczycę (bez objawów zapalenia stawów). Hipoteza stawiana przez autorów sugeruje, że jakość życia w pierwszej grupie chorych jest niższa niż w przypadku chorych jedynie na łuszczycę. W badaniu wzięło udział 201 chorych na łuszczycę oraz taka sama liczba chorych na łuszczycowe zapalenie stawów. Jakość życia

oceniona została na podstawie wyniku EQ-5D. Autorzy analizowali także wartość wskaźnika zaawansowania choroby (PASI). Średnia jakość życia w grupie chorych na łuszczycowe zapalenie stawów wyniosła 0.8 i była istotnie niższa od jakości życia obserwowanej w grupie chorych na łuszczycę. Wartość wskaźnika PASI w grupie chorych na PsA wyniosła 3.9.

Autorzy publikacji Sokoll 2001 [41] analizowali jakość życia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów oraz na łuszczycowe zapalenie stawów. W badaniu wzięło udział po 47 chorych z każdej grupy, którzy zostali sparowani ze względu na długość trwania choroby. Mediana wskaźnika HAQ dla grupy chorych na łuszczycowe zapalenie stawów wyniosła 1.25, natomiast wartość jakości życia w skali EQ-5D 0.59 (zakres zmienności od -0.24 do 1.0). Autorzy operowali wielkościami mediany, nie wskazano średnich z uwagi na skośność rozkładów.

16.3. 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.

16.3.1. 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 aktywne łuszczycowe zapalenie stawów;
- ⊕ **interwencja:** apremilast (w sekwencji przed leczeniem biologicznym);
- ⊕ **komparatory:** sekwencja z wykorzystaniem leków biologicznych;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

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

16.3.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 46.

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

| Nr | Zapytanie | Liczba trafień |
|----|---|----------------|
| 1 | "cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost* | 897 785 |
| 2 | Otezla OR apremilast | 164 |
| 3 | 1 AND 2 | 16 |

Data ostatniego wyszukiwania: 04.04 2016

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR). Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane ze stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 47.

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

| Nr | Zapytanie | Liczba trafień CEAR |
|----|------------|---------------------|
| 1 | Otezla | 0 |
| 2 | Apremilast | 0 |

Data ostatniego wyszukiwania: 04.04 2016

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 (sekwencja leczenia z udziałem APR) względem zdefiniowanego komparatora (sekwencja leczenia bez APR).

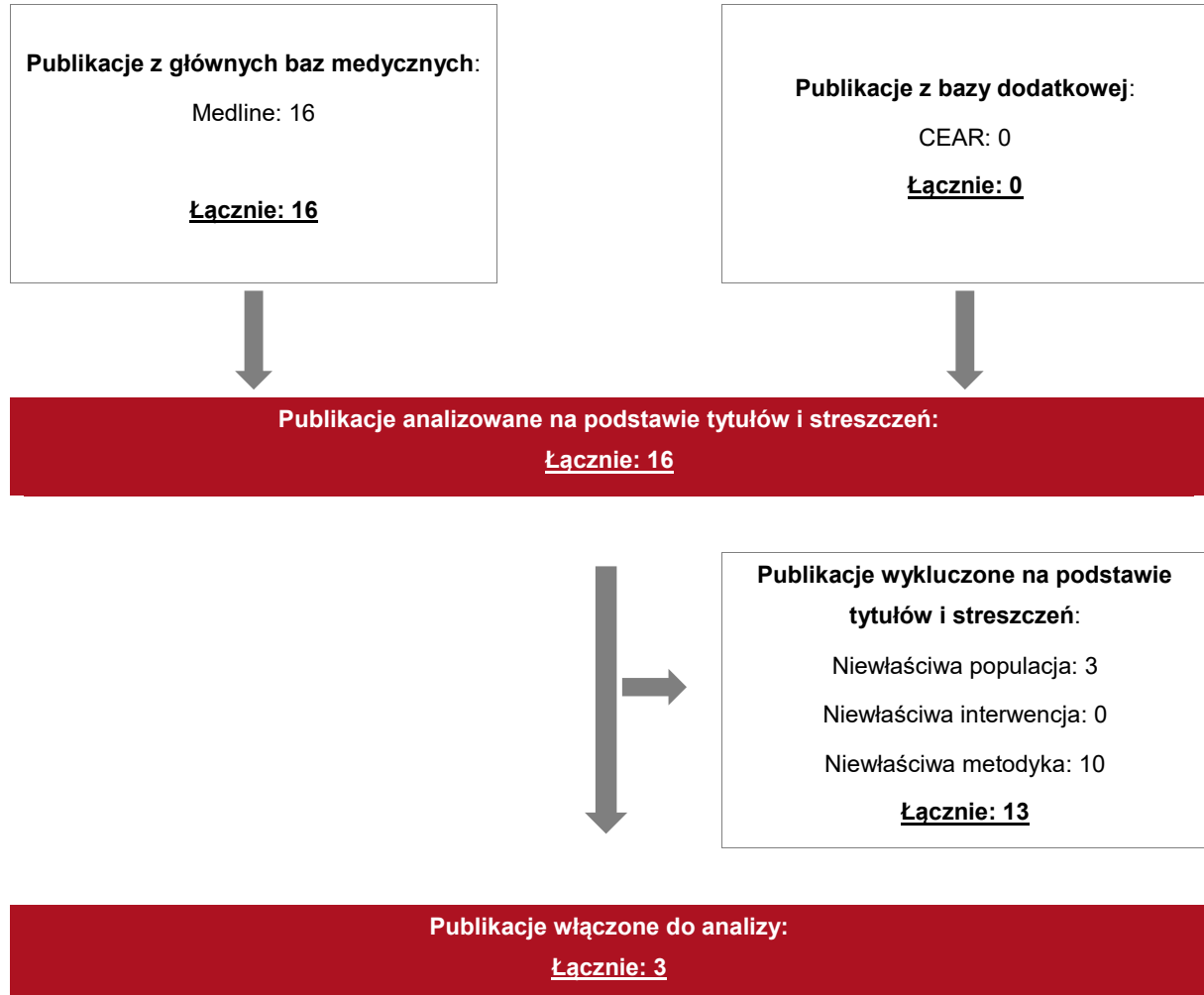
16.3.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.3.1.

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

Rysunek 22.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 16 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 16 publikacji;
- ⊗ w bazie CEAR odnaleziono 0 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje, prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym (wszystkie w formie abstraktów).

16.3.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono 3 inne analizy ekonomiczne, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania apremilastu w sekwencji przed leczeniem biologicznym w porównaniu z sekwencją z wykorzystaniem jedynie leków biologicznych w aktywnym łuszczykowym zapaleniu stawów.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 15).

16.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Otezla[®] nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [34]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu. Lek Otezla[®] ma również inną drogę podania (doustnie) niż pozostałe leki stosowane w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów po niepowodzeniu terapii złożonej ze standardowych leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh).

Różnice w mechanizmie działania apremilastu (Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA32) względem leków obecnie refundowanych w ramach *Programu lekowego* zaprezentowano poniżej:

- ⊗ apremilast – doustny małocząsteczkowy inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE4), działa wewnątrzkomórkowo modulując szlaki przekaźników pro- i przeciwzapalnych. PDE4 jest fosfodiesterazą cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP) i główną fosfodiesterazą w komórkach zapalnych. Obniżenie poziomu PDE4 prowadzi do wzrostu stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP, co wtórnie prowadzi do zmniejszenia odpowiedzi zapalnej poprzez modyfikację ekspresji TNF-alfa, IL-23, IL-17 i innych cytokin zapalnych. Cykliczny AMP moduluje również stężenie cytokin przeciwzapalnych, takich jak IL-10. Te przekaźniki pro- i przeciwzapalne pełnią również rolę w rozwoju łuszczycowego zapalenia stawów i łuszczycy [11];
- ⊗ adalimumab – wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC50 wynosi 0,1-0,2 nM) [8];

- ⊗ etanercept – większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia z TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF [7];
- ⊗ infliksymab – jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa), ale nie wiążącym się z limfotoksyną alfa (TNF-beta) [9];
- ⊗ golimumab – jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przezbłonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-alfa), zapobiegając wiązaniu się TNF-alfa z jego receptorami [10].

Objęcie refundacją apremilastu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Otezla® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

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

Tabela 48.

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 9. |

| Nr | Zadanie | Tak/Nie/nie dotyczy |
|------|---|---------------------|
| 2. | Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej | TAK, rozdział 9.3. |
| 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 16.3. |
| 3.2. | w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane) | n/d |
| 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 9.2. |
| 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 | TAK, rozdział 9.1. |
| 5.2. | dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) | n/d |
| 6. | Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności | TAK, rozdział 11. |
| 7. | Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną) | n/d |
| 7.1. | Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem | n/d |

| Nr | Zadanie | Tak/Nie/nie dotyczy |
|-------|---|---------------------|
| | stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero | |
| 8. | Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera: | n/d |
| 8.1. | oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia | n/d |
| 8.2. | oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych; | n/d |
| 8.3. | kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. | n/d |
| 9. | Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji | TAK, rozdział 8.3. |
| 10. | Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji | TAK, rozdział 1. |
| 11. | Dokument elektroniczny umożliwiający: | n/d |
| 11.1. | powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8. | TAK |
| 11.2. | przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii | TAK |
| 12. | Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby | TAK, rozdział 16.1. |
| 13. | Analiza wrażliwości zawiera: | n/d |

| Nr | Zadanie | Tak/Nie/nie dotyczy |
|-------|--|-----------------------------------|
| 13.1. | określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8. | TAK, rozdział 10.1. |
| 13.2. | uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności | TAK, rozdział 10.1. |
| 13.3. | oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej | TAK, rozdział 10.1., rozdział 11. |
| 14. | Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach: | n/d |
| 14.1. | z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | TAK |
| 14.2. | z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | TAK |
| 15. | <p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka | ■ |
| 16. | Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy | TAK |
| 17. | <p>Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych</p> <p>(jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)</p> | 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 |

17. Spis tabel

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Całkowita zmiana wyniku w skali HAQ-DI u chorych z odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na leczenie PsARC | 25 |
| Tabela 2. Wartości QoL (ang. <i>quality of life</i> , jakość życia) dla poszczególnych grup chorych wykorzystane w modelu | 26 |
| Tabela 3. Dawkowanie leków uwzględnionych w modelu | 31 |
| Tabela 4. Ceny leku Otezla® uwzględnione w modelu (PLN)..... | 32 |
| Tabela 5. Ceny leków uwzględnionych w modelu (PLN)..... | 33 |
| Tabela 6. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie, z perspektywy płatnika publicznego w 28-dniowym cyklu (PLN)..... | 33 |
| Tabela 7. Częstość podania leków biologicznych w kolejnych 28-dniowych cyklach | 34 |
| Tabela 8. Koszt podania leków biologicznych w kolejnych 28-dniowych cyklach (PLN)..... | 34 |
| Tabela 9. Diagnostyka w programie lekowym <i>Leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i> | 35 |
| Tabela 10. Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych .. | 36 |
| Tabela 11. Koszt badań obserwacyjnych wykonywanych w chorych leczonych apremilastem | 36 |
| Tabela 12. Koszt monitorowania w kolejnych 28-dniowych cyklach (PLN)..... | 37 |
| Tabela 13. Koszt BSC (PLN)..... | 38 |
| Tabela 14. Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN) oraz częstość ich występowania w cyklu (28 dni) | 38 |
| Tabela 15. Prawdopodobieństwo odpowiedzi PsARC dla terapii uwzględnionych w modelu..... | 44 |

| | |
|---|----|
| Tabela 16. Prawdopodobieństwo odpowiedzi ACR20 dla terapii uwzględnionych w modelu..... | 45 |
| Tabela 17. Prawdopodobieństwo odpowiedzi PASI dla terapii uwzględnionych w modelu ... | 46 |
| Tabela 18. Definicje stanów użytych w analizie | 50 |
| Tabela 19. Prawdopodobieństwo pozostania w poszczególnych stanach w okresie pierwszych 10 cykli – sekwencja leczenia z udziałem APR..... | 51 |
| Tabela 20. Prawdopodobieństwo pozostania w poszczególnych stanach w okresie pierwszych 10 cykli – sekwencja leczenia bez udziału APR..... | 53 |
| Tabela 21. Prawdopodobieństwo pozostania z odpowiedzią PsARC, PASI-75 oraz łączną PsARC i PASI-75 w okresie pierwszych 10 cykli – sekwencja leczenia z udziałem APR | 55 |
| Tabela 22. Prawdopodobieństwo pozostania z odpowiedzią PsARC, PASI-75 oraz łączną PsARC i PASI-75 w okresie pierwszych 6 cykli – sekwencja leczenia bez udziału APR..... | 57 |
| Tabela 23. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia | 59 |
| Tabela 24. Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu | 66 |
| Tabela 25. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym | 67 |
| Tabela 26. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną | 70 |
| Tabela 27. Wartości CUR w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie (PLN)..... | 71 |
| Tabela 28. Wartości ceny z art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (PLN)..... | 71 |
| Tabela 29. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych | 73 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania sekwencji z APR vs. sekwencja bez APR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - ██████████ w perspektywie płatnika publicznego | 77 |
| Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania sekwencji z APR vs. sekwencja bez APR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - ██████████ w perspektywie wspólnej..... | 80 |
| Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania sekwencji z APR vs. sekwencja bez APR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - ██████████ w perspektywie płatnika publicznego..... | 83 |
| Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania sekwencji z APR vs. sekwencja bez APR w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - ██████████ w perspektywie wspólnej | 86 |
| Tabela 34. Opis dodatkowych scenariuszy uwzględnianych w analizie | 93 |
| Tabela 35. Wyniki analizy scenariuszy | 95 |
| Tabela 36. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej..... | 97 |
| Tabela 37. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem – opakowanie APR zawierające 690 mg substancji | 98 |
| Tabela 38. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem – opakowanie APR zawierające 1 680 mg substancji | 101 |
| Tabela 39. Wyniki analizy progowej scenariuszy – perspektywa płatnika publicznego | 108 |
| Tabela 40. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości | 110 |
| Tabela 41. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego | 112 |
| Tabela 42. Zmienne niezbędne do wyrysowania elipsy wokół wartości średnich inkrementalnych kosztów i efektów zdrowotnych – perspektywa płatnika publicznego | 113 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 43. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych | 125 |
| Tabela 44. Wartości QoL raportowane w badaniu <i>Brodzky</i> 2010 | 135 |
| Tabela 45. Wartości QoL raportowane w badaniu <i>Gratacós</i> 2014 | 136 |
| Tabela 46. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych | 138 |
| Tabela 47. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych | 138 |
| Tabela 48. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> | 143 |

18. Spis rysunków

| | |
|---|-----|
| Rysunek 1. Jakość życia w modelu określona na podstawie modelu regresji liniowej..... | 24 |
| Rysunek 2. Jakość życia chorych przyjmujących BSC | 27 |
| Rysunek 3. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej – porównywane sekwencje leczenia..... | 41 |
| Rysunek 4. Kryteria odpowiedzi na leczenie..... | 47 |
| Rysunek 5. Funkcja przeżycia przyjęta w modelu..... | 50 |
| Rysunek 6. Prawdopodobieństwo stosowania poszczególnych interwencji w sekwencji z APR..... | 52 |
| Rysunek 7. Prawdopodobieństwo stosowania poszczególnych interwencji w sekwencji bez APR | 54 |
| Rysunek 8. Prawdopodobieństwo pozostania z odpowiedzią PsARC, PASI-75 oraz łączną PsARC i PASI-75 w sekwencji z APR..... | 56 |
| Rysunek 9. Prawdopodobieństwo pozostania z odpowiedzią PsARC, PASI-75 oraz łączną PsARC i PASI-75 w sekwencji bez APR..... | 58 |
| Rysunek 10. Wpływ kosztowy poszczególnych interwencji na całą sekwencję leczenia w perspektywie płatnika publicznego – ██████████ (PLN) | 62 |
| Rysunek 11. Wpływ kosztowy poszczególnych interwencji na całą sekwencję leczenia w perspektywie płatnika publicznego – ██████████ (PLN)..... | 63 |
| Rysunek 12. Udział efektów zdrowotnych poszczególnych interwencji w całej sekwencji leczenia | 65 |
| Rysunek 13. Diagram TORNADO – perspektywa płatnika publicznego, ██████████ | 91 |
| Rysunek 14. Diagram TORNADO – perspektywa płatnika publicznego, ██████████ | 92 |
| Rysunek 15. Diagram TORNADO – AP (opakowanie zawierające 690 mg apremilastu) | 105 |

| | |
|---|-----|
| Rysunek 16. Diagram TORNADO – AP (opakowanie zawierające 1 680 mg apremilastu) .106 | |
| Rysunek 17. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości - perspektywa płatnika publicznego, ██████████ | 115 |
| Rysunek 18. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości - perspektywa płatnika publicznego, ██████████ | 116 |
| Rysunek 19. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla sekwencji z udziałem APR względem sekwencji bez udziału APR – perspektywa płatnika publicznego, ██████████ | 118 |
| Rysunek 20. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla sekwencji z udziałem APR względem sekwencji bez udziału APR – perspektywa płatnika publicznego, ██████████ | 119 |
| Rysunek 21. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu | 133 |
| Rysunek 22. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą | 140 |

19. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. Ali Y., Tom B.D., Schentag C.T. i in., *Improved survival in psoriatic arthritis with calendar time*, *Arthritis Rheum.* 2007 Aug;56(8):2708-14
3. Antoni C., Krueger G.G., Vlam K., i in., *Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial*, *Annals of the rheumatic diseases* YR: 2005 VL: 64 NO: 8 PG: 1150-7
4. Antoni C.E., Kavanaugh A., Kirkham B., i in., *Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT)*, *Arthritis and rheumatism* YR: 2005 VL: 52 NO: 4 PG: 1227-36
5. Brodzky V., Pentek M., Balint P.V. i in., *Comparison of the Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQoL) questionnaire, the functional status (HAQ) and utility (EQ-5D) measures in psoriatic arthritis: results from a cross-sectional survey*, *Scand J Rheumatol* 2010;39;303-309
6. Capri S., Barbieri M., Oskar B., *Cost-Utility Analysis of Apremilast for the Treatment of Psoriatic Arthritis in the Italian Setting*, *Value In Health* 18 (2015) A335-A766
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Otezla® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
12. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (data dostępu: 12.12.2011 r.)

13. Dane dostarczone przez Zamawiającego
14. Dias S., Welton N.J., Sutton A.J. i in., *NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials*. Report by the Decision Support Unit, August 2011
15. Edwards C.J., Blanco F.J., Crowley J. i in., *Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3)*, *Ann Rheum Dis*. 2016, 2016;0:1–9.
16. Fransen J., Antoni C., Mease P.J. i in., *Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomized controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors*, *Ann Rheum Dis* 2006;65:1373-1378
17. Genovese M.C., Mease P.J., Thomson G.T., i in., *Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy*, *The Journal of rheumatology* YR: 2007 VL: 34 NO: 5 PG: 1040-50
18. Gladman D.D., Mease P.J., Cifaldi M.A., i in., *Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial*, *Annals of the rheumatic diseases* YR: 2007 VL: 66 NO: 2 PG: 163-8
19. Gonzalez C.M., Almodovar R., Caloto T. i in., *Cost-Utility Analysis of Apremilast for the Treatment of Psoriatic Arthritis in Spain*, *Value In Health* 18 (2015) A335-A766
20. Gratacos J., Dauden E., Gomez-Reino J. i in., *Health-related quality of life in psoriatic arthritis patients in Spain*, *Reumatol Clin*. 2014;10(1):25-31
21. Informator o umowach NFZ
22. Kavanaugh A., Mease P.J., Gomez-Reino J.J. i in., *Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor*, *Ann Rheum Dis*. 2014, 73(6):1020-1026
23. Kavanaugh A., McInnes I., Mease P., i in., *Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study*, *Arthritis and rheumatism* YR: 2009 VL: 60 NO: 4 PG: 976-86

24. Kavanaugh A., McInnes I.B., Krueger G.G., i in., *Patient-reported outcomes and the association with clinical response in patients with active psoriatic arthritis treated with golimumab: Findings through 2 years of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*, Arthritis Care and Research YR: 2013 VL: 65 NO: 10 PG: 1666-1673
25. Komunikat DGL: Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń 2015 – grudzień 2015), <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6839.html>
26. ██████████., *Otezla[®] (apremilast) w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów – analiza kliniczna i analiza problemu decyzyjnego*, Warszawa 2016
27. Mease P.J., Gladman D.D., Ritchlin C.T., i in., *Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*, Arthritis and rheumatism YR: 2005 VL: 52 NO: 10 PG: 3279-89
28. Mease P.J., Goffe B.S., Metz J., i in., *Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial*, Lancet (London, England) YR: 2000 VL: 356 NO: 9227 PG: 385-90
29. Mease P.J., Kivitz A.J., Burch F.X., i in., *Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression*, Arthritis and rheumatism YR: 2004 VL: 50 NO: 7 PG: 2264-72
30. Mughal F., Cawston H., Cure S. i in., *Cost-Effectiveness of Apremilast in Psoriatic Arthritis in Scotland*, Value In Health 18 (2015) A335-A766
31. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
32. National Institute for Health and Care Excellence. TA199. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis, August 2010, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta199/resources/guidance-etanercept-infliximab-and-adalimumab-for-the-treatment-of-psoriatic-arthritis-pdf>. (data dostępu: 19.12.2015 r.).
33. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w

-
- latach 2011–2013; M.P. 2015 poz. 1070,
<http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WMP20150001070>
34. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 roku, <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-z-dnia-25-kwietnia-2016-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-maja-2016/>
35. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.09.2011)
36. Raport: Leczenie Biologiczne w Chorobach Reumatycznych w Polsce, Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Listopad 2013, <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?raport-leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-2013,123>
37. Rodgers M., Epstein D., Bojke L. i in., *Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation*, Health Technology Assessment 2011; Vol. 15:No. 10
38. Rosen C.F., Mussani F., Chandran V. i in., Patients with psoriatic arthritis have worse quality of life than those with psoriasis alone, *Rheumatology* 2012;51:571-576
39. Stajszczyk M., *Raport: Leczenie Biologiczne w Chorobach Reumatycznych w Polsce*. Raport przygotowany i przedstawiony na Konferencji Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego: Forum Terapii Biologicznej w Chorobach Reumatycznych 2013, Warszawa, 30 listopada 2013, https://issuu.com/jackrobat/docs/zmiany_raport_a4_wersja_elektronicz
40. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625> (data dostępu: 12.12.2015 r.)
41. Sokoll K.B., Helliwell P.S., Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis, *The Journal of Rheumatology*, 2001;28;1842-1846
-

-
42. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 43. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 44. 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 z poz. zm.)
 45. Zarządzenie Nr 109/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
 46. Zarządzenie Nr 27/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 kwietnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
-