

Cosentyx® (sekukinumab) w leczeniu aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Analiza ekonomiczna



Warszawa

październik 2016

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy:

- [REDACTED] wyszukiwanie informacji, opracowanie modelu, przygotowanie i edycja dokumentu
- [REDACTED] kierownictwo prac, opracowanie modelu, konsultacje merytoryczne, kontrola ostatecznej wersji raportu
- [REDACTED] konsultacje merytoryczne

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Spis treści

Streszczenie	5
Skróty i akronimy	7
1 Cel opracowania	8
2 Wprowadzenie	9
2.1 Populacja.....	9
2.2 Perspektywa analizy.....	9
2.3 Interwencja	9
2.4 Komparatory.....	9
2.5 Typ analizy ekonomicznej.....	10
2.6 Horyzont czasowy.....	11
2.7 Dyskontowanie	11
3 Ogólna metodologia analizy ekonomicznej	13
3.1 Opis modelu	13
3.2 Parametry kliniczne.....	13
3.3 Dane demograficzne	17
3.4 Koszty terapii sekukinumabem.....	19
3.4.1 Koszty substancji czynnej.....	19
3.4.2 Koszty monitorowania.....	19
3.4.3 Koszty kwalifikacji do programu lekowego.....	20
3.4.4 Koszty podania sekukinumabu.....	20
3.5 Użyteczności	21
4 Analiza minimalizacji kosztów (CMA)	24
4.1 Koszty terapii inhibitorami TNF-alfa	24
4.1.1 Koszty substancji czynnych.....	24
4.1.2 Koszty monitorowania.....	25
4.1.3 Koszty kwalifikacji do programu lekowego.....	25
4.1.4 Koszty podania inhibitorów TNF-alfa.....	25
4.2 Analiza progowa i CER.....	26
5 Analiza kosztów -użyteczności (CUA)	27

5.1 Koszty	27
5.2 Użyteczności	27
5.3 Analiza progowa.....	28
6 Zakres analizy wrażliwości.....	29
7 Walidacja mode lu.....	30
8 Wyniki.....	31
8.1 Analiza minimalizacji kosztów	31
8.1.1 Analiza podstawowa.....	31
8.1.2 Analiza wrażliwości	32
8.2 Analiza kosztów-użyteczności.....	35
8.2.1 Analiza podstawowa.....	35
8.2.2 Analiza wrażliwości	35
9 Ograniczenia.....	38
10 Podsumowanie i wnioski.....	39
11 Aneks 1. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa seku kinumabu.....	41
12 Aneks 2. Cena punktu świadczenia w poszczególnych województwach w szpitalach o najwyższej wartości umowy	46
13 Aneks 3. Koszt substancji czynnych komparatorów.....	48
14 Aneks 4. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	49
15 Aneks 5. Przegląd systematyczny użyteczności.....	53
Spis tabel.....	72
Spis rycin	74
Piśmiennictwo	75

Streszczenie

Cel

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie wyników analizy ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab) w leczeniu aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca. Oceny dokonano w porównaniu z dostępnymi w Polsce, refundowanymi w ww. wskazaniu lekami – inhibitorami TNF-alfa oraz z terapią standardową (placebo) po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

Metodyka

W celu porównania sekukinumabu z inhibitorami TNF-alfa przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA), zaś w przypadku porównania z placebo analizę użyteczności kosztów (CUA). Dobór metody analitycznej wynikał z rezultatów analizy klinicznej.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, w praktyce tożsamej perspektywie wspólnej z uwagi na pomijalne koszty ponoszone przez pacjenta. Horyzont czasowy analizy wynosi 72 tygodnie, co wynika z przyjętej struktury modelu i parametrów – zdecydowana większość pacjentów kończy leczenie w tym horyzoncie. W modelu zastosowano czterotygodniowe cykle i przyjęto założenie, że rok kalendarzowy składa się z 52 tygodni. Koszty i efekty zdrowotne w 2. roku dyskontowano (w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki bez dyskontowania).

Modele CMA i CUA były od siebie bardzo zbliżone, przede wszystkim z powodu konieczności wyznaczenia współczynnika CER dla inhibitorów TNF-alfa (co oznaczało konieczność obliczenia liczby lat skorygowanych o jakość, tj. QALY). Rozważano następujące stany zdrowia wynikające z zapisów programu lekowego: aktywna choroba, odpowiedź/brak odpowiedzi na leczenie, uzyskanie niskiej aktywności choroby trwającej nieprzerwanie pół roku, przerwanie leczenia z innych powodów oraz zgon.

Głównym założeniem opracowanego modelu było jak najbardziej rzeczywiste odzwierciedlenie leczenia pacjentów w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”. Dlatego prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia wyznaczono na podstawie wyników ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych. Alternatywnie, opracowano parametryzację na podstawie wyników badań klinicznych, którą testowano w ramach analizy wrażliwości.

W modelu w każdym cyklu naliczane były koszty związane z terapią sekukinumabem i aktywnymi komparatorami, uwzględniające koszty substancji czynnych, monitorowania, podania leku oraz kwalifikacji do programu. W przypadku placebo uwzględniono wyłącznie koszty monitorowania. Wartości użyteczności występujących w modelu stanów zdrowia (i służących do oszacowania QALY) przyjęto na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań.

Jako wynik CMA uzyskano cenę progową sekukinumabu, przy której koszt terapii tym lekiem jest równy terapii najtańszym inhibitorem TNF-alfa. Z kolejnym wynikiem CUA był inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR), który następnie został porównany z obowiązującym obecnie w Polsce progiem opłacalności, wynoszącym (do dnia 31.10.2016 r.) 125 955 PLN/QALY.

Wyniki

Analiza minimalizacji kosztów

[Redacted content]

[Redacted text block]

Analiza kosztów-użyteczności

[Redacted text block]

Podsumowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CER	Współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>cost-effectiveness ratio</i>)
CH	Cena hurtowa
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimisation analysis</i>)
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DMARD	Leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Disease-modifying antirheumatic drugs</i>)
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ	Niesteroidowe Leki Przeciwzapalne
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PLN	Polski złoty
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing schema</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakośń (ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
ZZSK	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie wyników analizy ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab) w leczeniu aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca. Oceny dokonano w porównaniu z dostępnymi w Polsce, refundowanymi w ww. wskazaniu lekami - inhibitorami TNF-alfa oraz z terapią standardową (placebo) po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

2 Wprowadzenie

2.1 Populacja

Populacją uwzględnioną w analizie są dorośli pacjenci z aktywną postacią ZZSK, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca. W pierwszej kolejności rozważana jest populacja pacjentów, którzy przy obecnych uwarunkowaniach mogą stosowania inhibitory TNF-alfa w ramach programu lekowego. Dodatkowo rozważani są pacjenci po niepowodzeniu terapii dwoma inhibitorami TNF-alfa, którzy w świetle obecnych zapisów zostają wyłączeni z programu lekowego.

2.2 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. W przypadku finansowania leku w ramach programu lekowego świadczeniobiorca nie ponosi dodatkowych kosztów. Dodatkowo założono, że wydatki ponoszone przez pacjenta niefinansowane w ramach programu a związane z przedmiotowym problemem zdrowotnym są niewielkie (a dodatkowo zbliżone dla sekukinumabu i komparatorów). Tak więc perspektywy płatnika i wspólna są w praktyce tożsame i nie wyróżniano tej drugiej.

2.3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest sekukinumab (Cosentyx) w formie 2 ampułko-strzykawk (2 x 150 mg), podawany raz w miesiącu we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 150 mg, z uwzględnieniem dawek początkowych w tygodniu 0, 1, 2, 3 i 4.

2.4 Komparatory

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o dodanie sekukinumabu do istniejącego obecnie programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa [ZZSK] (ICD-10 M45” jako kolejnej opcji terapeutycznej. Wynika z tego, że komparatorami będą wszystkie leki refundowane obecnie w rozważanym programie lekowym:

- adalimumab,
- etanercept,
- golimumab,
- infliksymab,

w dawkowaniu wynikającym z zapisów programu (por. [APD 2016]).

Dodatkowo, w przypadku zastosowania sekukinumabu po niepowodzeniu terapii dwoma kolejnymi inhibitorami TNF-alfa (w którym to przypadku obecnie pacjent zostałby wyłączony z udziału w programie lekowym) jako komparator można przyjąć placebo, czyli leczenie standardowe.

Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów omówiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego [APD 2016].

2.5 Typ analizy ekonomicznej

Zgodnie z art. 5 ust. 3 rozporządzenia MZ 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: „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawianie oszacowania różnicy pomiędzy kosztami stosowania technologii wnioskowanej a kosztami stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.” [Rozporządzenie MZ].

Wyniki analizy klinicznej [AKL 2016] pozwalają wnioskować o podobnym profilu bezpieczeństwa oraz skuteczności dla sekukinumabu i inhibitorów TNF-alfa. Aneks 1 zawiera zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku.

W związku z powyższym dla porównania z wybranymi komparatorami zdecydowano się przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów (por. rozdz. 4), zwaną dalej CMA (ang. *cost-minimisation analysis*). Dla tego porównania nie przeprowadzono zatem analiz:

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (art. 5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (art. 5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ).

W CMA nie przeprowadzono również oszacowania, które wynika z tych analiz, tj.: „oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy” [Rozporządzenie MZ].

Zgodnie z art. 5 ust. 4 rozporządzenia MZ: „Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawianie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawiania oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.” [Rozporządzenie MZ]. W ramach CMA przeprowadzono zatem analizę progową z równującą całkowity koszt terapii sekukinumabem i inhibitorami TNF-alfa.

W przypadku wyżej wymienionych komparatorów zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji leków (...) [Ustawa], tj. *analiza kliniczna (...) nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. Wówczas urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.* W niniejszej analizie przedstawiono oszacowania CER (ang. *cost-effectiveness ratio*) i wyznaczono cenę, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania refundowanego komparatora o najniższym CER. Takie postępowanie było *de facto* równoważne z wyznaczeniem ceny progowej opisanej powyżej.

Z uwagi na fakt, że w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania seku kinumabu w porównaniu do placebo, wystąpiły istotne statystycznie różnice (por. Aneks 1 oraz [AKL 2016]), dla tego porównania przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, zwaną dalej CUA (ang. *cost-utility analysis*), zgodnie z art. 5 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia MZ z 2 kwietnia 2012 r. (por. rozdz. 5).

2.6 Horyzont czasowy

Horyzont czasowy w obu modelach trwał 72 tygodnie, co wynikało przede wszystkim z przyjętych założeń dotyczących momentu zakończenia obserwacji pacjentów (por. rozdz. 3)¹. Dodatkowo warto zauważyć, że w modelach przy tak określonym horyzontie czasowym w programie lekowym pozostało zaledwie <10% pacjentów leczonych aktywnie.

2.7 Dyskontowanie

W analizie wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości - zgodnie z najnowszymi wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] - testowano wpływ braku dyskontowania na wyniki.

Współczynnik dyskontujący obliczono osobno dla pierwszego i drugiego roku (pomimo że horyzont czasowy obejmował tylko 20 tygodni drugiego roku) wg wzoru:

$$\frac{1}{(1+r)^{t-1}}$$

¹ Modelowanie zakończono, kiedy grupa pacjentów wyłączonych z programu lekowego z powodu trwającej nieprzerwanie pół roku niskiej aktywności choroby przestała utrzymywać stan remisji i teoretycznie - w przypadku ponownego doświadczenia aktywnej choroby - mogłaby wrócić do leczenia w ramach programu.

gdzie: r - stopa dyskontowa, t - rok. W przypadku pierwszego roku wyniósł on zatem 0, a w przypadku drugiego 0,966.

3 Ogólna metodyka analizy ekonomicznej

3.1 Opis modelu

W niniejszym rozdziale opisano główne założenia opracowanych CMA i CUA. Z powodu konieczności przedstawienia wartości CUR w ramach CMA (por. rozdz. 2.5) oba modele (tj. porównanie sekukinumabu z inhibitorami TNF-alfa oraz z placebo) są do siebie bardzo zbliżone. Elementy różniące modele opisano szczegółowo w rozdz. 4 (CMA) i rozdz. 5 (CUA).

Głównym założeniem opracowanego modelu było jak najbardziej rzeczywiste odzwierciedlenie leczenia pacjentów w ramach programu lekowego B. 36. „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”. Wykorzystany model można traktować jako model Markowa z prawdopodobieństwami przejścia zmieniającymi się w zależności od etapu i wyników leczenia w programie lekowym. W modelu zastosowano czterotygodniowe cykle i przyjęto założenie, że rok kalendarzowy składa się z 52 tygodni.

Pacjenci z aktywną chorobą rozpoczynają leczenie w ramach 1 cyklu, po czym w 16. tygodniu (a w przypadku aktywnych komparatorów w 12. tygodniu) zostaje oceniona u nich odpowiedź na leczenie. W przypadku braku odpowiedzi pacjenci są wykluczani z dalszej terapii w ramach programu lekowego. Jeżeli zaś wystąpiła u nich odpowiedź kontynuują leczenie. Założono, że już w 16./12. tygodniu część pacjentów spełnia równocześnie kryteria niskiej aktywności choroby. U kolejnej grupy pacjentów takie kryteria odnotowuje się przy następnej wizycie monitorującej (odbywającej się co 12. tygodni), tj. w 28./24. tygodniu. W przypadku obu grup pacjentów założono, że niska aktywność choroby utrzyma się u wszystkich przez kolejne pół roku (przyjęto 24 tygodnie, czyli 6 cykli), po czym pacjenci zostają wyłączeni z programu lekowego i pozostają przez określony czas w stanie remisji. Pozostali pacjenci, u których w 16./12. tygodniu odnotowano odpowiedź na leczenie, a jednocześnie nie stwierdzono niskiej aktywności choroby, kontynuują leczenie w ramach programu lekowego. Dodatkowo pacjenci mogą przerwać leczenie z innych powodów lub mogą (zarówno w programie, jak i poza) umrzeć. Modelowanie kończy się, kiedy grupa pacjentów wyłączonych z programu lekowego z powodu trwającej nieprzerwanie 6 miesięcy niskiej aktywności choroby przestaje utrzymywać stan remisji i teoretycznie - w przypadku ponownego doświadczenia aktywnej - choroby mogłaby wrócić do aktywnego leczenia.

Do niniejszego opracowania załączono plik MS Excel umożliwiający powtórzenie i zweryfikowanie wszystkich przeprowadzonych obliczeń.

3.2 Parametry kliniczne

W analizie uwzględniono parametry kliniczne wpływające na czas terapii lekami biologicznymi, zdefiniowane w programie lekowym, tj.:

- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie w 12./16 tygodniu od rozpoczęcia terapii,
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby trwającej nieprzerwanie przez 6 miesięcy,
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn,
- czas trwania remisji po osiągnięciu utrzymującej się nieprzerwanie przez pół roku niskiej aktywności choroby,
- prawdopodobieństwo zgonu.

Dla wszystkich rozpatrywanych leków przyjęto takie same wartości parametrów, ponieważ w przeprowadzonej analizie klinicznej (por. [AKL 2016]) nie wykazano znaczących różnic w skuteczności i bezpieczeństwie między aktywnymi terapiami. Należy jednak zaznaczyć jedną różnicę między sekuinumabem a inhibitorami TNF-alfa: w przypadku przedmiotowego produktu leczniczego ocena odpowiedzi następuje po 16 a nie po 12 tygodniu od rozpoczęcia terapii.

Parametryzacja na podstawie danych z badań klinicznych prowadziłaby do rozbieżności uzyskiwanych wyników w porównaniu do danych z Protokołów z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, analizowanych w ramach Analizy wpływu na budżet [BIA 2016]. Z protokołów wynika, że bardzo mały odsetek pacjentów jest wykluczany z rozważanego programu lekowego, zaś przyjmując parametry na podstawie badania klinicznego po roku w programie pozostawał ok. 1% leczonych. [REDACTED]

Z powyższych powodów, aby wyniki analizy ekonomicznej odpowiadały realiom procesu klinicznego w Polsce, zdecydowano się na przeprowadzenie ankiety wśród ekspertów klinicznych: [REDACTED]

[REDACTED] Wypełnione ankiety załączono w dokumentacji HTA. Należy jednak wyraźnie zaznaczyć, że wiele odpowiedzi zostało do precyzowanych i reinterpretowanych w rozmowach telefonicznych, co nie mogło zostać formalnie udokumentowane.

W Tab. 1 przedstawiono odpowiedzi ekspertów wraz z wyznaczoną średnią przyjętą w modelu jako wartość odpowiedniego parametru.

Tab. 1. Ocena skuteczności leczenia biologicznego w opinii ekspertów klinicznych

Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Średnia
Odpowiedź na leczenie			
Niska aktywność choroby stwierdzona w 12. tyg.			
Niska aktywność choroby stwierdzona w 24. tyg.			
Utrzymanie się remisji po wyłączeniu z programu lekowego z powodu niskiej aktywności choroby trwającej pół roku			
Przerwanie leczenia z innych powodów u pacjentów z odpowiedzią w 12. tyg.			

Prawdopodobieństwo zgonu oszacowano na podstawie tablic prawdopodobieństwa zgonu dla populacji ogólnej (dane GUS dla 2015 r.), korygując dane o rozkład płci w populacji pacjentów z ZZSK (por. rozdz. 3.3) oraz współczynnik 1,5, który wynika ze zwiększonego prawdopodobieństwa zgonu w populacji chorych z ZZSK w porównaniu do populacji ogólnej [McLeod 2007].

W ramach analizy wrażliwości (por. rozdz. 6) wykorzystano także opcjonalną parametryzację, na podstawie danych z badań klinicznych. Wprawdzie wydaje się, że tak zdefiniowane wartości parametrów nie odzwierciedlają polskiej rzeczywistości, niemniej uznano badania kliniczne za najbardziej wiarygodne dowody naukowe.

Obecnie w programie lekowym kryterium przerwania leczenia po 12 tygodniach jest brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako zmniejszenie wartości BASDAI przynajmniej o 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia (lub o 2 jednostki) oraz zmniejszenie bólu kręgosłupa na skali VAS o co najmniej 2 cm.

W modelu zdecydowano się na postępowanie się w zakresie tego kryterium odpowiedzią BASDAI 50. Obliczenia prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu niezyskania odpowiedzi BASDAI 50 w 12.-16. tygodniu przeprowadzono w oparciu o dostępne dane z badań, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (por. [AKL 2016]). Założono, że ze względu na brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej inhibitorów TNF-alfa oraz sekukinumabu można przyjąć, że prawdopodobieństwo przerwania leczenia w przypadku każdego z leków jest identyczne.

Ostatecznie odsetek osób uzyskujących odpowiedź BASDAI 50 oszacowano na 46%, co oznacza, że jako prawdopodobieństwo braku uzyskania odpowiedzi po 12./16. tygodniu leczenia można przyjąć 54%.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 2

Tab. 2. Odsetek pacjentów z redukcją BASDAI o co najmniej 50% w 12.-16. tygodniu

Skrót nazwy badania*	Horizont	n	N
sekukinumab			
MEASURE 2	16 tyg.	22	72
adalimumab			
ATLAS	12 tyg.	94	208
Huang 2014	12 tyg.	114	229
etanercept			
SPINE	12 tyg.	18	39
van der Heijde 2006	12 tyg.	93	155
Barkham 2010	12 tyg.	7	12
golimumab			
Bao 2014	12 tyg.	31	108
GO-RAISE	14 tyg.	61	138
infliksymab			
Braun 2002	12 tyg.	18	34
Suma		458	995
Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI 50		46,0%	
Odsetek pacjentów bez odpowiedzi BASDAI 50		54,0%	

*Wyczerpujące dane bibliograficzne dotyczące podanych badań zamieszczono w [AKL 2016]

W programie lekowym kryterium uzyskania remisji choroby zostało zdefiniowane jako uzyskanie przez świadczeniobiorcę małej aktywności choroby wyrażonej wartością BASDAI < 3.

W niniejszej analizie prawdopodobieństwo przerwania terapii po 36/40 tygodniach (po 12/16 tygodniach + 24 tygodniach utrzymywania się niskiej aktywności choroby) z powodu uzyskania remisji choroby szacowano w oparciu o zidentyfikowane dane w 24. tygodniu. Wykorzystano dane z 24. tygodnia ze względu na brak odpowiednich wartości dla 36./40. tygodnia pochodzących z odnalezionych RCT oraz fakt, że największe zmiany odpowiedzi w leczeniu inhibitorami TNF-alfa odnotowuje się w pierwszych tygodniach leczenia.

Wartości BASDAI < 3 opisano wyłącznie w dwóch badaniach, dotyczących golimumabu i infliksymabu. W Tab. 3. przedstawiono oszacowane prawdopodobieństwo uzyskania BASDAI < 3 u wszystkich pacjentów włączonych do badania. Należy jednakże pamiętać, że prawdopodobieństwo tej odpowiedzi będzie wyższe w grupie, w której zaobserwowano odpowiedź BASDAI 50. Biorąc pod uwagę powyższe, założono, że prawdopodobieństwo uzyskania BASDAI < 3 w grupie, w której odnotowano odpowiedź BASDAI 50, jest

równe prawdopodobieństwu uzyskania tej odpowiedzi w ogólnej liczbie pacjentów [44,3%] podzielonemu przez prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi BASDAI 50 w 12.-16. tygodniu [46,0%]. Oszacowane prawdopodobieństwo uzyskania BASDAI < 3 w populacji, która uzyskała odpowiedź BASDAI 50, wyniesie zatem ok. 96,3%.

Tab. 3. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali BASDAI <3 w 24. tygodniu leczenia

Skrót nazwy badania*	Horyzont	n	N
golimumab			
Bao 2014	24 tyg.	39	108
infliksymab			
ASSERT	24 tyg.	98	201
Suma		137	309
Odsetek pacjentów z niską aktywnością ZZSK			44,3%
Odsetek pacjentów z niską aktywnością ZZSK wśród pacjentów z odpowiedzią			96,3%

*Wyczerpujące dane bibliograficzne dotyczące podanych badań zamieszczono w [AKL 2016]

Odsetek pacjentów, którzy rezygnują z leczenia z innych przyczyn, przyjęto na poziomie równym 15%, na podstawie odnalezionej publikacji [McLeod 2007], dotyczącej przeglądu systematycznego i porównania efektywności kosztów zastosowania adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu w terapii ZZSK. Warto podkreślić, że wartość ta, zdefiniowane w publikacji jako długo terminowy współczynnik rezygnacji z leczenia, zawierają także odsetek pacjentów, u których nastąpiła utrata skuteczności leczenia czy ew. działania niepożądane.

3.3 Dane demograficzne

Na podstawie średniego wieku pacjentów włączanych do badań klinicznych, zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (por. [AKL 2016]) przyjęto, że średni wiek populacji pacjentów leczonych z powodu aktywnej postaci ZZSK wynosi ok. 38 lat. Szczegóły oszacowania przedstawiono w Tab. 4.

Tab. 4. Oszacowanie średniego wieku populacji docelowej

Skrót nazwy badania*	Grupa	N	% N	Średni wiek [lata]	SD
MEASURE 2	Plc	74	3,6%	43,6	13,2
	Sek	72	3,5%	41,9	12,5
ATLAS	Plc	107	5,1%	43,4	11,3
	Ada	208	10,0%	41,7	11,7
M03-606	Plc	44	2,1%	40,0	10,9
	Ada	38	1,8%	41,9	11,1
Pedersen 2016	Plc	27	1,3%	37,5	9,4
	Ada	25	1,2%	39,6	12,4
Hu 2012	Plc	20	1,0%	27,4	7,2
	Ada	26	1,3%	28,2	6,9

Huang 2014	Plc	115	5,5%	29,6	7,5
	Ada	229	11,0%	30,1	8,7
Davis 2003	Plc	139	6,7%	41,9	(18-65)
	Eta	138	6,6%	42,1	(24-70)
van der Heijde 2006	Plc	51	2,5%	40,1	10,9
	Eta	155	7,5%	41,5	11
Calin 2004	Plc	39	1,9%	40,7	11,4
	Eta	45	2,2%	45,3	9,5
Barkham 2010	Plc	20	1,0%	39,4	10,1
	Eta	20	1,0%	40,8	9,7
Gorman 2002	Plc	20	1,0%	39,0	10
	Eta	20	1,0%	38,0	10
SPINE	Plc	43	2,1%	48,0	10
	Eta	39	1,9%	46,0	11
Bao 2014	Plc	105	5,1%	30,6	8,6
	Gol	108	5,2%	30,5	0,27
Tam 2014	Plc	21	1,0%	34,2	10
	Gol	20	1,0%	35,6	9,93
Braun 2002	Plc	35	1,7%	39,0	9,1
	Inf	34	1,6%	40,6	8
Marzo-Ortega 2005	Plc	14	0,7%	39,0	(30-56)
	Inf	28	1,3%	41,0	(28-74)
Średni wiek				38,3	

Plc – placebo, ada – adalimumab, eta – etanercept, gol – golimumab, inf – infliksymab, sek – sekukinumab

*Wyczerpujące dane bibliograficzne dotyczące podanych badań zamieszczono w [AKL 2016]

Na podstawie badań klinicznych oszacowano także średnią masę chorych na ok. 71 kg. Jest to parametr konieczny do obliczenia kosztu infliksymabu, którego dawkowanie opiera się na podstawie masy ciała. Szczegóły oszacowania przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 5. Oszacowanie średniego wieku populacji docelowej

Skrót nazwy badania*	Grupa	N	% N	Średnia masa [kg]	SD
MEASURE 2	Plc	74	10,6%	80,3	15,2
	sek	72	10,3%	82,3	18,0
Huang 2014	Plc	115	16,5%	65,4	13,2
	Ada	229	32,9%	63,3	12,4
van der Heijde 2006	Plc	51	7,3%	73,3	13,3
	Eta	155	22,3%	76,6	13,5
Średnia masa ciała				71,1	

Plc – placebo, ada – adalimumab, eta – etanercept, sek – sekukinumab

*Wyczerpujące dane bibliograficzne dotyczące podanych badań zamieszczono w [AKL 2016]

Ostatnim szacowanym parametrem dotyczącym danych demograficznych była struktura płci w programie lekowym dotyczącym ZZSK. Na podstawie wiarygodnego, polskiego badania [Śliwczyński 2015] przyjęto, że stosunek mężczyzn do kobiet wynosi 1,45:1. A zatem oszacowano, że w programie 59% stanowią mężczyźni a 41% kobiety.

3.4 Koszty terapii sekukinumabem

W ramach kosztów terapii sekukinumabem uwzględniono: koszty substancji czynnej, koszty monitorowania w programie lekowym, koszty kwalifikacji do programu lekowego oraz koszty podania leku.

3.4.1 Koszty substancji czynnej

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Podmiot Odpowiedzialny cena zbytu netto jednego opakowania sekukinumabu, zawierającego dwie ampułko-strzykawki, każda po 150 mg, wynosi [REDACTED]. Oznacza to cenę hurtową brutto w wysokości [REDACTED], która jednocześnie będzie limitem finansowania w nowej grupie limitowej (por. [BIA 2016]).

Dodatkowo, Podmiot Odpowiedzialny proponuje instrument podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing schema*) [REDACTED]

Oznacza to cenę hurtową brutto w wysokości [REDACTED]

W Tab. 6. przedstawiono szczegóły dotyczące wyliczeń cen.

Tab. 6. Szczegóły dotyczące wyznaczenia ceny sekukinumabu

RSS	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena za 150 mg [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.4.2 Koszty monitorowania

Przyjęto, że monitorowanie będzie odbywał się co 12 tygodni (z wyjątkiem pierwszego, po 16 tygodniach). Koszt monitorowania leczenia oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów z ZZSK - procedura nr 5.08.08.0000045 (*Diagnostyka w programie leczenia inhibitorami TNF- α świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa*). Zgodnie z załącznikiem 2 (Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015, procedurę diagnostyczną nr

5.08.06.0000045 wyceniono na 14,4 punktu, co przy wycenie punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN² związane jest z kosztem procedury w wysokości 748,80 PLN.

Szczegóły dotyczące wyceny monitorowania leczenia przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia

Opis procedury	Numer procedury	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu rozliczeniowego [PLN]	Koszt procedury [PLN]
Diagnostyka w programie leczenia inhibitorami TNF- α świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa	5.08.08.0000045	14,4	52	748,8

3.4.3 Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Założono, że w modelu kwalifikacja pacjentów do programu lekowego odbywa się jeden raz, na początku włączenia do programu. Koszty oparto na wycenie procedury NFZ dla programu lekowego leczenia pacjentów w ZZSK - procedura nr 5.08.07.0000006 (*Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych*) - patrz Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015; Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Koszt tej procedury wynosi 6,25 punktu rozliczeniowego, co przy wycenie punktu na poziomie 52,00 PLN związane jest z kosztem procedury w wysokości 325,00 PLN (Aneks 2).

Szczegóły dotyczące wyceny kwalifikacji do programu lekowego przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Wycena procedury związanej z kwalifikacją do programu lekowego

Opis procedury	Numer procedury	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu rozliczeniowego [PLN]	Koszt procedury [PLN]
Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych	5.08.07.0000006	6,25	52	325

3.4.4 Koszty podania seku kinumabu

Koszt podania leku szacowano w oparciu o założenie, że pierwsze podanie seku kinumabu następuje w warunkach ambulatoryjnych, a kolejne są realizowane samodzielnie przez pacjenta (w tym drugim przypadku przyjęto zerowy koszt podania). Procedurze ambula-

² W celu obliczenia ceny punktu świadczenia wyznaczono medianę wartości raportowanych w umowach o największej wartości w zakresie programu lekowego ZZSK (kod 03.0000.336.02) w każdym województwie - po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa, szczegóły w Aneks 2.

toryjnej jest przypisane świadczenie 5.08.07.0000004 (Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu) - patrz: Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015; Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Koszt procedury oszacowano na 104 PLN, na podstawie aktualnej wyceny punktowej procedur NFZ oraz wyceny punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN.

Szczegóły dotyczące wyceny podania leku przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Wycena procedury związanej z podaniem sekukinumabu

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	2	52	104

3.5 Użyteczności

W celu zidentyfikowania wartości użyteczności przypisanych stanom związanym z ZZSK przeprowadzono przegląd systematyczny w bazach danych: PubMed, Cochrane Library oraz Cost-Effectiveness Analysis Registry. Szczegóły dotyczące strategii wyszukiwania oraz włączonych i wykluczonych publikacji zamieszczono w Aneks 5.

W celu parametryzacji niniejszego modelu poszukiwano wartości użyteczności związanych ze stanami zdrowia występującymi w polskim programie lekowym dotyczącym leczenia ZZSK, tj. niskiej aktywności choroby, aktywnej postaci choroby oraz odpowiedzi na leczenie. Wymienione stany zdrowia zostały zdefiniowane następująco w programie lekowym:

- aktywna postać choroby - spełnienie wszystkich wymienionych niżej kryteriów:
 - o wartość BASDAI, określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 12 tygodni - nie mniejsza niż 4,
 - o oznaczenie bólu kręgosłupa na wizualnej skali od 0 do 10 cm, określone w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 12 tygodni - nie mniej niż 4 cm,
 - o ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz innego lekarza - eksperta, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych inhibitorami TNF alfa - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm;
- niska aktywności choroby - wartość BASDAI < 3;
- adekwatna odpowiedź - zmniejszenie wartości BASDAI przynajmniej o 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia (lub o 2 jednostki) oraz zmniejszenie bólu kręgosłupa na skali VAS o co najmniej 2 cm.

W ramach przeglądu użyteczności nie odnaleziono wartości dokładnie odpowiadających definicjom aktywnej postaci choroby oraz adekwatnej odpowiedzi. Dlatego też przyjęto uproszczone definicje. I tak, użyteczność związana z: aktywną postacią choroby utożsamiono z użytecznością wśród pacjentów z BASDAI ≥ 4 , niską aktywnością choroby - zgodnie z programem lekowym - BASDAI < 3 , zaś adekwatną odpowiedzią jako $3 \leq \text{BASDAI} < 4$. W szczególności przyjęta definicja adekwatnej odpowiedzi może się wydawać najmniej zgodna z programem lekowym. Warto jednak zwrócić uwagę, że w badaniach klinicznych średnia wartość współczynnika aktywności choroby BASDAI wśród włączanych pacjentów była zbliżona i wynosiła ok. 6-6,5 punktów (por. [AKL 2016]). Zatem zmniejszenie tej wartości o 50% daje średnią wartość BASDAI ok. 3-3,5 punktów, co tłumaczy przyjęte założenie.

Odnaleziono zaproponowane wartości użyteczności - szczegóły zaprezentowano w Tab. 10. Niestety wartości pochodziły z różnych badań.

Tab. 10. Wartości użyteczności przyjęte w modelu kosztowej użyteczności

Stan zdrowia	Przyjęta definicja	Wartość [średnia (SD)]	Publikacja
Aktywna postać choroby	BASDAI ≥ 4 :	0,55 (0,26) ²	[Boonen 2007]
Niska aktywność choroby	BASDAI < 3 :	0,80 (bd)	[Kobeit 2004]
Adekwatna odpowiedź na leczenie	BASDAI 3-3,99	0,70 (bd)	

bd - brak danych

Użyteczności stanu zgon przypisano wartość 0.

Szczegóły dotyczące metodyki odnalezionych badań zawiera Aneks 5

W modelu wykorzystano odnalezione wartości użyteczności w następujący sposób b:

- pacjentom rozpoczynającym leczenie, którzy w 12./16 tyg. nie uzyskali odpowiedzi na leczenie, przypisano użyteczność równą 0,55 (aktywna choroba);
- pacjentom rozpoczynającym leczenie, którzy w 12./16 tyg. uzyskali odpowiedź na leczenie, przypisano liniowo rosnącą użyteczność od 0,55 do 0,7;
- pacjentom, którzy nie uzyskali odpowiedzi i zostali wyłączeni z programu lekowego przypisano użyteczność 0,55;
- pacjentom, którzy uzyskali odpowiedź, przypisano użyteczność wynoszącą 0,7, przy czym w grupie pacjentów, w których stwierdzono jednocześnie spełnienie kryteriów w niskiej aktywności choroby użyteczność narastała od 0,7 do 0,8 przez 6 kolejnych cykli;
- pacjenci, którzy uzyskali stan remisji i zostali wyłączeni z programu, uzyskali użyteczność 0,8, która utrzymywała się następnie przez 4,5 cyklu (co jest podejściem

² Opcjonalnie, wartość użyteczności można było przyjąć na podstawie badania [Boonen 2006] - 0,59. Wybrano jednak wartość wyznaczoną na podstawie większej próby, pochodzącą z badania [Boonen 2007], która uwzględniała także populację z pierwszego badania.

* W przypadku komparatorów aktywnych.

konserwatywnym, gdyż po utracie stanu remisji użyteczność z pewnością nie spada natychmiast do wartości użyteczności stanu aktywnej choroby};

- pacjentom, którzy przegrali leczenie z innych powodów, początkowo przypisano użyteczność wynoszącą 0,55 (do czasu oceny odpowiedzi na leczenie), a następnie użyteczność 0,7, gdyż założono, że skoro pozostawali w programie lekowym (który następnie opuszczali), to byli przynajmniej w stanie odpowiedzi na leczenie.

4 Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Ogólny opis modelu CMA został przedstawiony w rozdz. 3.1. W modelu w każdym cyklu są zliczane odsetki osób pozostających w programie lekowym i koszty z nim związane. Dodatkowo, zliczane są QALY w celu oszacowania CER. Warto zauważyć, że dla wszystkich inhibitorów TNF-alfa liczba QALY jest taka sama, ponieważ z powodu podobnej skuteczności i bezpieczeństwa przyjęto dla takiej samej parametry skuteczności klinicznej. W przypadku sekukinumabu liczba QALY się różni, co wynika z dłuższego czasu oceny odpowiedzi (w 16 a nie 12. tygodniu).

W poniższych rozdziałach przedstawiono szczegóły dotyczące modelu porównującego sekukinumab z inhibitorami TNF-alfa.

4.1 Koszty terapii inhibitorami TNF-alfa

Podobnie jak w przypadku terapii sekukinumabem, w ramach kosztów terapii inhibitorami TNF-alfa uwzględniono: koszty substancji czynnych, koszty monitorowania w programie lekowym, koszty kwalifikacji do programu lekowego oraz koszty podania leku.

4.1.1 Koszty substancji czynnych

Koszty substancji czynnych refundowanych w ramach programu lekowego B.36. (tj. adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu) oszacowano przede wszystkim na podstawie najbardziej aktualnego Komunikatu DGL (*Informacja o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN*) dotyczącego wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-czerwiec 2016). Wykorzystano w tym celu informację o liczbie zrefundowanych opakowań i wartości refundacji odpowiednich produktów leczniczych. Dzięki takiemu podejściu możliwe jest uwzględnienie cen ze zniżkami (RSS) proponowanymi przez producentów konkurencyjnych leków.

Jedynie w przypadku etanerceptu przyjęto ostatecznie koszt wynikający z Obwieszczenia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 79). Wynika to z faktu, że w czerwcu 2016 r. w wykazie leków refundowanych znalazły się jego dwa biorównoważne odpowiedniki - Benepali, co spowodowały znaczną obniżkę wysokości limitu finansowania w tej grupie. Ponieważ nowa cena jest niższa niż ta, wynikająca z danych rzeczywistych DGL (do czerwca 2016 r.) przyjęto podejście konserwatywne i wykorzystano cenę najniższą pochodzącą z Obwieszczenia.

Zużycie leków szacowano w oparciu o schemat podawania leków opisany w charakterystyce produktów leczniczych i programie lekowym „Leczenie inhibitorami TNF alfa

świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów w kręgosłupa (ZZSK)”:

- adalimumab 40 mg co 2 tygodnie,
- etanercept 50 mg co tydzień,
- golimumab 50 mg co miesiąc,
- infliksymab 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni (po dawce początkowej w tym samym wymiarze podanej w tygodniach 0, 2 i 6).

Ostateczne koszty określonych (pojedynczych) dawek dla komparatorów przedstawiono w Tab. 11. Szczegóły wyliczeń zamieszczono w Aneks 3

Tab. 11. Koszty inhibitorów TNF-alfa przyjęte w CMA

Substancja czynna	Dawka [mg]	Średnia cena za mg [PLN]	Cena [PLN]
adalimumab	40	44,92	1 796,7
etanercept	50	15,73	786,7
golimumab	50	67,73	3 386,5
infliksymab	5 mg · średnia masa ciała = 355,6	11,50	4 088,4

4.1.2 Koszty monitorowania

Koszty monitorowania pacjentów w programie lekowym są takie same jak koszty przyjęte dla sekukinumabu, przedstawione w rozdz. 3.4.2, przy czym monitorowanie odbywa się zawsze co 12 tygodni.

4.1.3 Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Koszty kwalifikacji do programu lekowego są takie same jak koszty przyjęte dla sekukinumabu, przedstawione w rozdz. 3.4.3

4.1.4 Koszty podania inhibitorów TNF-alfa

Koszty podania adalimumabu, etanerceptu oraz golimumabu są takie same jak koszty przyjęte dla sekukinumabu, przedstawione w rozdz. 3.4.4.

W przypadku infliksymabu, który jest podawany dożylnie (a nie we wstrzyknięciu podskórnym jak pozostałe leki), założono każdorazowe podanie w trybie hospitalizacji jednodniowej. Procedurze związanej z jednodniową hospitalizacją jest przypisane świadczenie 5.08.07.0000003 (*Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*) - patrz Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015; Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Koszt procedury oszacowano na 468 PLN, na podstawie aktualnej wyceny punktowej procedur NFZ oraz wyceny punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN.

Szczegóły dotyczące wyceny podania infliksymabu przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 12. Wycena procedury związanej z podaniem infliksymabu

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
Hospitalizacja w trybie jednodziennym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	9	52	468

4.2 Analiza progowa i CER

W ramach analizy progowej i analizy CER:

- wyznaczono CER, czyli ilorazy kosztów terapii wszystkimi rozważanymi lekami i oszacowanej liczby QALY,
- obliczono cenę z bytu netto sekukinumabu, przy której całkowite koszty terapii przedmiotowym produktem leczniczym i inhibitorem TNF-alfa o najniższym CER ulegają zrównaniu.

Należy zauważyć, że skoro dla wszystkich komparatorów oszacowana liczba QALY jest identyczna, to analiza progowa polega na wyznaczeniu ceny z bytu netto sekukinumabu, przy której koszt terapii tym lekiem zrównuje się z kosztem terapii najtańszym inhibitorem TNF-alfa.

Dodatkowo oszacowano cenę progową dla sekukinumabu w porównaniu z terapią złożoną ze wszystkich komparatorów („mix”), ważoną ich udziałami w programie lekowym od stycznia do czerwca 2016 r. Dane dotyczące udziałów pochodzą ze sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 r. [NFZ 2016] i są szacowane na podstawie liczby osób objętych programem dotyczącym ZZSK, stosujących poszczególne substancje czynne. Szczegóły przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Udziały inhibitorów TNF-alfa refundowanych w ramach programu lekowego dotyczącego ZZSK

Lek	Styczeń-czerwiec 2016
adalimumab	42,76% (=892/2086)
etanercept	39,88% (=832/2086)
golimumab	12,13% (=253/2086)
infliksymab	5,23% (=109/2086)

5 Analiza kosztów-użyteczności (CUA)

W CUA modelowanie do dotyczące ramienia sekukinumabu jest tożsame z modelowaniem w CMA - przyjęto takie same koszty, naliczono w identyczny sposób QALY. W przypadku ramienia placebo przyjęto, że:

- wszyscy pacjenci pozostają w stanie aktywnej choroby;
- koszty terapii standardowej są pomijalne, z wyjątkiem kosztów monitorowania, które odbywa się - tak jak w programie lekowym - co 12. tygodni;
- horyzont czasowy i odsetki rozpatrywanych pacjentów będą takie jak w ramieniu sekukinumabu.

Powyzsze założenia zostały szczegółowo omówione w poniższych rozdziałach.

Wynikiem przeprowadzonej CUA jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*):

$$ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

gdzie: ΔC - różnica kosztów interwencji i komparatora [PLN], ΔE - różnica efektów zdrowotnych mierzona QALY.

5.1 Koszty

Tak jak wspomniano powyżej, w ramieniu placebo uwzględniono wyłącznie koszty monitorowania pacjentów. Przyjęto częstotliwość wizyt co 12 tygodni i koszty z nimi związane takie jak w programie lekowym (por. rozdz. 3.4.2).

W przypadku wyłączenia z programu lekowego po niepowodzeniu terapii dwoma inhibitorami TNF-alfa pacjenci kontynuują najczęściej leczenie NLPZ, a niekiedy także DMARD, takimi jak: sulfasalazyna czy metotreksat. Ponieważ leki te mogą być stosowane także w czasie przyjmowania terapii biologicznej (i nie zostały uwzględnione w ramieniu sekukinumabu), to konserwatywnie pominięto ich koszt.

5.2 Użyteczności

W modelu wszystkim pacjentom przypisano użyteczność wynoszącą 0,55, założono bowiem, że przez cały czas pozostają w stanie aktywnej choroby.

Takie założenie wynika z faktu, że rozpatrywana jest populacja po niepowodzeniu terapią dwoma inhibitorami TNF-alfa, a więc w stanie aktywnej choroby. Tacy pacjenci zostają wyłączeni z programu lekowego i kontynuują leczenie przede wszystkim NLPZ, a niekiedy także DMARD. Należy podkreślić, że populacja ta doświadczyła już wcześniej niepowodzenia takim leczeniem konwencjonalnym (i dlatego została zakwalifikowana do leczenia biologicznego). Dodatkowo, wyniki uzyskane w badaniu MEASURE 2 potwierdzają przyjęte założenie. W populacji osób po niepowodzeniu terapii jednym inhibitorem TNF-

alfa w grupie stosującej placebo wprowadzie 7 na 29 pacjentów uzyskało odpowiedź typu ASAS20, ale już ani jedna osoba nie osiągnęła odpowiedzi typu: ASAS40, ASAS5/6, ASAS PR. To znacznie gorsze wyniki, niż uzyskane w grupie pacjentów w nieleczonych wcześniej biologicznie [por. [AKL 2016]].

Reasumując w ramieniu placebo QALY w każdym cyklu naliczane jest jako iloczyn użyteczności wynoszącej 0,55 oraz odsetka wszystkich osób, które nie umarły i które nie są poza zakresem analizy (czyli grupa pacjentów, która została wyłączona z programu lekowego z powodu uzyskania remisji, ale po czasie 4,5 cyklu doświadczyli nawrotu choroby}, zgodnie z odsetkiem pacjentów w ramieniu sekukinumabu.

5.3 Analiza progowa

Celem analizy progowej jest wyznaczenie takiej ceny z bytu netto, przy której ICUR zrównuje się z obowiązującym progiem opłacalności, wynoszącym obecnie (tj. do dnia 31.10.2016 r.) 125 955 PLN/QALY.

6 Zakres analizy wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ wartości parametrów wiążących się z największą niepewnością na wyniki CMA i CUA. I tak, rozważono następujące scenariusze:

1. przyjęto alternatywny zestaw parametrów dotyczących skuteczności leczenia na podstawie badań klinicznych, a nie oszacowań ekspertów - szczegóły wraz z uzasadnieniem opisano w rozdz. 3.2.;
2. zgodnie z najnowszymi zaleceniami AOTMiT [AOTMiT 2016] testowano alternatywny zestaw stóp dyskontowania, tj. 0% dla efektów zdrowotnych i kosztów.

7 Walidacja modelu

W ramach walidacji modelu przeprowadzono następujące testy:

- wszystkie koszty jednostkowe przyrównano do zera, aby sprawdzić czy całkowite koszty będą zerowe,
- przyjęto zerową częstość występowania poszczególnych zdarzeń w porównywanych grupach, aby sprawdzić czy całkowite koszty będą zerowe,
- wartości użyteczności przyrównano do zera, aby sprawdzić czy oszacowane QALY będzie zerowe.

Wszystkie testy wykazały zgodność z oczekiwanymi rezultatami, a zatem model przeszedł pozytywnie walidację.

8 Wyniki

8.1 Analiza minimalizacji kosztów

8.1.1 Analiza podstawowa

Szczegóły dotyczące kosztów także pozostałych terapii (kosztów substancji czynnych i innych składowych), jak i sekukinumabu bez uwzględnienia zaproponowanego RSS przedstawiono w Tab. 14. Z kolei oszacowanie liczby QALY, konieczne do obliczenia CER zamieszczono w Tab. 15. Warto zauważyć, że dla wszystkich inhibitorów TNF-alfa liczba QALY jest taka sama z powodu przyjęcia takich samych parametrów skuteczności klinicznej. Z kolei w przypadku sekukinumabu liczba QALY jest nieco większa (mimo identycznych parametrów), co wynika z dłuższego okresu indukcji leku (ocena odpowiedzi, po której część pacjentów jest wyłączana z programu, następuje w 16. a nie 12 tygodniu).

Tab. 14. Wyniki analizy podstawowej CMA – koszty terapii

Lek	Koszt leku	Koszt podania	Koszty monitorowania	Koszt włączenia	Suma	
		104,00	599,26	325,00		
adalimumab	35 156,49	104,00	560,12			
etanercept	30 786,89	104,00				
infliksymab	26 966,60	3 086,84				
golimumab	31 796,88	104,00				
Koszty inkrementalne – sekukinumab (RSS) vs						
adalimumab		0,00	39,15	0,00		
etanercept		0,00				
infliksymab		-2 982,84				
golimumab		0,00				
Koszty inkrementalne – sekukinumab (bez RSS) vs						
adalimumab		0,00	39,15	0,00		
etanercept		0,00				
infliksymab		-2 982,84				
golimumab		0,00				

Tab. 15. Wyniki analizy podstawowej CMA – efekty zdrowotne

Lek	QALY
sekukinumab	0,8683
adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab	0,8351

Tab. 16. Wyniki analizy podstawowej CMA – CER i cena progowa sekukinumabu

Lek	CER [PLN/QALY]	Cena progowa sekukinumabu [PLN]
sekukinumab RSS		
sekukinumab bez RSS		
adalimumab	43 281,28	
etanercept	38 049,05	
infliksymab	37 046,28	
golimumab	39 258,44	
mix	40 380,70	

8.1.2 Analiza wrażliwości

8.1.2.1 Scenariusz 1

W ramach scenariusza 1 analizy wrażliwości testowano alternatywny zestaw parametrów dotyczących skuteczności sekukinumabu i komparatorów, na podstawie danych z badań klinicznych.

Szczegóły dotyczące kosztów także pozostałych terapii (kosztów substancji czynnych i innych składowych), jak i sekukinumabu bez uwzględnienia zaproponowanego RSS przedstawiono w Tab. 17. Z kolei oszacowanie liczby QALY, konieczne do obliczenia CER zamieszczono w Tab. 18.

Tab. 17. Wyniki analizy wrażliwości – koszty terapii; scenariusz 1

Lek	Koszt leku	Koszt podania	Koszty monitorowania	Koszt włączenia	Suma
sekukinumab RSS		104,00	371,30	325,00	
sekukinumab bez RSS					
adalimumab	20 356,26	104,00	322,12		21 107,39
etanercept	17 826,18	104,00			18 577,30
infliksymab	17 799,55	2 037,49			20 484,17
golimumab	19 133,16	104,00			19 884,28
Koszty inkrementalne – sekukinumab (RSS) vs					
adalimumab		0,00	49,17	0,00	
etanercept		0,00			
infliksymab		-1 933,49			
golimumab		0,00			
Koszty inkrementalne – sekukinumab (bez RSS) vs					
adalimumab		0,00	49,17	0,00	
etanercept		0,00			
infliksymab		-1 933,49			
golimumab		0,00			

Tab. 18. Wyniki analizy wrażliwości – efekty zdrowotne; scenariusz 1

Lek	QALY
sekukinumab	0,7925
adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab	0,7735

Tab. 19. Wyniki analizy wrażliwości – CER i cena progowa sekukinumabu; scenariusz 1

Lek	CER [PLN/QALY]	Cena progowa sekukinumabu [PLN]
sekukinumab RSS		
sekukinumab bez RSS		
adalimumab		
etanercept	24 015,90	
infliksymab	26 481,01	
golimumab	25 705,50	
mix	25 748,26	

8.1.2.2 Scenariusz 2

W ramach scenariusza 2 analizy wrażliwości nie dyskutowano kosztów ani efektów zdrowotnych. Wyniki uzyskane w tym scenariuszu są bardzo zbliżone do scenariusza podstawowego, ponieważ horyzont czasowy modelu wyniósł ok. 1,4 roku (a dyskutowanie uwzględniano w 2. roku).

Szczegóły dotyczące kosztów także pozostałych terapii (kosztów substancji czynnych i innych składowych), jak i sekukinumabu bez uwzględnienia zaproponowanego RSS przedstawiono w Tab. 20. Z kolei oszacowanie liczby QALY, konieczne do obliczenia CER zamieszczono w Tab. 21.

Tab. 20. Wyniki analizy wrażliwości – koszty terapii; scenariusz 2

Lek	Koszt leku	Koszt podania	Koszty monitorowania	Koszt włączenia	Suma
sekukinumab RSS		104,00	599,99	325,00	
sekukinumab bez RSS					
adalimumab	35 232,40	104,00	561,57	325,00	36 222,98
etanercept	30 853,37	104,00			31 843,94
infliksymab	27 018,42	3 092,77			30 997,76
golimumab	31 868,43	104,00			32 859,00
Koszty inkrementalne – sekukinumab (RSS) vs					
adalimumab		0,00	38,42	0,00	
etanercept		0,00			
infliksymab		-2 988,77			
golimumab		0,00			
Koszty inkrementalne – sekukinumab (bez RSS) vs					
adalimumab		0,00	38,42	0,00	
etanercept		0,00			
infliksymab		-2 988,77			
golimumab		0,00			

Tab. 21. Wyniki analizy wrażliwości – efekty zdrowotne; scenariusz 2

Lek	QALY
sekukinumab	0,8747
adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab	0,8399

Tab. 22. Wyniki analizy wrażliwości – CER i cena progowa sekukinumabu; scenariusz 2

Lek	CER [PLN/QALY]	Cena progowa sekukinumabu [PLN]
sekukinumab RSS		
sekukinumab bez RSS		
adalimumab	43 127,43	
etanercept	37 913,70	
infliksymab	36 906,24	
golimumab	39 122,25	
mix	40 467,07	

8.2 Analiza kosztów-użyteczności

8.2.1 Analiza podstawowa

zaś placebo na 887 PLN. Szczegóły przedstawiono w Tab. 23. Terapia sekukinumabem w porównaniu z placebo wiązała się ze zwiększeniem QALY o 0,1834 - szczegóły przedstawiono w Tab. 24.

Tab. 23. Wyniki analizy podstawowej CUA – koszty terapii

Lek	Koszt leku [PLN]	Koszt podania [PLN]	Koszty monitorowania [PLN]	Koszt włączenia [PLN]	Suma [PLN]
sekukinumab – RSS		104,00	599,26	325,00	
sekukinumab – brak RSS					
placebo	0,00	0,00	886,77	0,00	886,77
Koszty inkrementalne – sekukinumab vs					
placebo – RSS		104,00	-287,51	325,00	
placebo – brak RSS					

Tab. 24. Wyniki analizy podstawowej CUA – efekty zdrowotne

Lek	QALY
sekukinumab	0,8683
placebo	0,6849
Efekty inkrementalne – sekukinumab vs	
placebo	0,1834

Tab. 25. Wyniki analizy podstawowej CUA – ICUR i cena progowa

ICUR [PLN/QALY] – RSS	ICUR [PLN/QALY] – bez RSS	Cena progowa [PLN]

8.2.2 Analiza wrażliwości

8.2.2.1 Scenariusz 1

W ramach scenariusza 1 analizy wrażliwości testowano alternatywny zestaw parametrów dotyczących skuteczności sekukinumabu, na podstawie danych z badań klinicznych.

zaś placebo na 922 PLN. Szczegóły przedstawiono w Tab. 26. Terapia sekukinumabem w porównaniu z placebo wiązała się ze zwiększeniem QALY o 0,0951 - szczegóły przedstawiono w Tab. 27.

Tab. 26. Wyniki analizy wrażliwości CUA – koszty terapii; scenariusz 1

Lek	Koszt leku [PLN]	Koszt podania [PLN]	Koszty monitorowania [PLN]	Koszt włączenia [PLN]	Suma [PLN]
sekukinumab – RSS		104,00	371,30	325,00	
sekukinumab – brak RSS					
placebo	0,00	0,00	922,34	0,00	922,34
Koszty inkrementalne – sekukinumab vs					
placebo – RSS		104,00	-551,05	325,00	
placebo – brak RSS					

Tab. 27. Wyniki analizy wrażliwości CUA – efekty zdrowotne; scenariusz 1

Lek	QALY
Sekukinumab	0,7925
Placebo	0,6974
Efekty inkrementalne – sekukinumab vs	
Placebo	0,0951

Tab. 28. Wyniki analizy wrażliwości CUA – ICUR i cena progowa; scenariusz 1

ICUR [PLN/QALY] – RSS	ICUR [PLN/QALY] – bez RSS	Cena progowa [PLN]

8.2.2.2 Scenariusz 2

W ramach scenariusza 2 analizy wrażliwości nie dyskutowano kosztów ani efektów zdrowotnych. Wyniki uzyskane w tym scenariuszu są bardzo zbliżone do scenariusza podstawowego, ponieważ horyzont czasowy modelu wyniósł ok. 1,4 roku (a dyskutowanie uwzględniano w 2. roku).

zaś placebo na 897 PLN. Szczegóły przedstawiono w Tab. 29. Terapia sekukinumabem w porównaniu z placebo wiązała się

ze zwiększeniem QALY o 0,1850 - szczegóły przedstawiono w Tab. 30.

Tab. 29. Wyniki analizy wrażliwości CUA – koszty terapii; scenariusz 2

Lek	Koszt leku [PLN]	Koszt podania [PLN]	Koszty monitorowania [PLN]	Koszt włączenia [PLN]	Suma [PLN]
sekukinumab – RSS		104,00	599,99	325,00	
sekukinumab – brak RSS					
placebo	0,00	0,00	896,59	0,00	896,59
Koszty inkrementalne - sekukinumab vs					
placebo – RSS		104,00	-296,60	325,00	
placebo – brak RSS					

Tab. 30. Wyniki analizy wrażliwości CUA – efekty zdrowotne; scenariusz 2

Lek	QALY
sekukinumab	0,8747
placebo	0,6897
Efekty inkrementalne – sekukinumab vs	
placebo	0,1850

Tab. 31. Wyniki analizy wrażliwości CUA – ICUR i cena progowa; scenariusz 2

ICUR [PLN/QALY] – RSS	ICUR [PLN/QALY] – bez RSS	Cena progowa [PLN]

9 Ograniczenia

Jako największe ograniczenie niniejszej analizy należy wymienić brak wiarygodnych danych dotyczących faktycznego czasu leczenia pacjentów w programie lekowym w Polsce. Nie ma opublikowanych danych na temat odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie po 12. tygodniu terapii czy odsetka pacjentów, którzy zostają wyłączeni z programu lekowego z powodu niskiej aktywności choroby. Oszacowania na podstawie wyników badań klinicznych zdają się - w świetle informacji przedstawionych w Protokołach z Posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (por. [BIA 2016]) oraz rozmów z ekspertami klinicznymi - zupełnie nie odzwierciedlać rzeczywistego przepływu pacjentów w programie lekowym. Porównując dane kliniczne i odpowiedzi ekspertów (por. rozdz. 3.2) można wysunąć przypuszczenie, że z powodu zapisów programu lekowego, zgodnie z którymi pacjent może zostać pozbawiony skutecznej terapii w przypadku uzyskania niskiej aktywności choroby, chorzy nie zawsze deklarują polepszenie swojego stanu, a jednocześnie mogą zawyżać poprawę swojego stanu w 12 tygodniu tak, aby być zakwalifikowanym do dalszej terapii. W niniejszym raporcie w scenariuszu podstawowym przyjęto parametryzację skuteczności leczenia na podstawie ankiet ekspertów, gdyż wydają się być bliższe rzeczywistości. Niemniej, na podstawie danych z Protokołów można przypuszczać, że faktyczny czas przebywania pacjentów w programie jest jeszcze dłuższy. Należy podkreślić, że im dłuższy czas aktywnego leczenia, tym tańszą opcją terapeutyczną jest sekukinumab, gdyż mniejszy jest wówczas udział dawkowania początkowego, które generuje największe koszty.

Kolejnym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak wyczerpującego badania dotyczącego użyteczności pacjentów z ZZSK. Pomimo przeprowadzenia przeglądu systematycznego, nie odnaleziono jednego badania, w którym byłyby opisane wszystkie stany pacjentów leczonych z powodu ZZSK. W kilku badaniach wyprowadzono zależności użyteczności stanu zdrowia od wartości BASDAI i BASFI (por. 15) - równań tych nie udało się jednak zaimplementować do modelu z powodu braku szczegółowych danych dotyczących wartości ww. zmiennych niezależnych w rozpatrywanych stanach zdrowia.

Jako ostatnie ograniczenie można wreszcie wymienić pominięcie kosztów terapii standardowej (placebo). Powody takiego stanu przedstawiono w rozdz. 5.1. Jest to podejście bardzo konserwatywne, przyczyniające się do zaniżenia opłacalności stosowania sekukinumabu jako leku po niepowodzeniu dwóch inhibitorów TNF-alfa. Wyniki CUA wydają się jednak odgrywać mniejszą rolę w przedmiotowym procesie decyzyjnym, ponieważ dotyczą bardzo niewielkiej populacji w ciągu roku (por. [BIA 2016]).

10 Podsumowanie i wnioski

Celem niniejszego opracowania było przedstawienie wyników analizy ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab) w leczeniu aktywnej postaci ZZSK u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca. Oceny dokonano w porównaniu z dostępnymi w Polsce, refundowanymi w ww. wskazaniu lekami - inhibitorami TNF-alfa oraz z terapią standardową (placebo) po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa.

W celu porównania sekukinumabu z inhibitorami TNF-alfa przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA), zaś w przypadku porównania z placebo analizę użyteczności kosztów (CUA). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, uznając ją za tożsamą z perspektywą wspólną, w horyzoncie 72 tygodni. Uwzględniono w nim stany zdrowia wynikające z zapisów programu lekowego, tj. aktywna choroba, odpowiedź/brak odpowiedzi na leczenie, uzyskanie niskiej aktywności choroby trwającej nieprzerwanie pół roku, przerwanie leczenia z innych powodów oraz zgon.

Przy opracowywaniu modelu kierowano się chęcią jak najbardziej rzeczywistego odzwierciedlenia przebiegu leczenia pacjentów w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów w kręgosłupa” w Polsce, z uwzględnieniem szczególnych zapisów tego programu i praktyki klinicznej. Z tego powodu prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami wyznaczono na podstawie wyników ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych. Alternatywnie, opracowano parametryzację na podstawie wyników badań klinicznych, którą testowano w ramach analizy wrażliwości. Jednocześnie należy podkreślić, że brak wiarygodnych danych dotyczących faktycznego czasu przebywania polskich pacjentów w programie lekowym stanowi największe ograniczenie niniejszej analizy [por. rozdz. 9].

W modelu uwzględniono koszty substancji czynnych, monitorowania, podania leku oraz kwalifikacji do programu, przy czym w przypadku placebo były to wyłącznie koszty monitorowania. Wartości użyteczności występujących w modelu stanów zdrowia (i służących do oszacowania QALY) przyjęto na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań.



[Redacted text block]

11 Aneks 1. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu

Szczegółowe wyniki wraz z omówieniem przedstawiono w [AKL 2016]. Poniżej zamieszczono tylko podsumowanie.

Porównanie sekukinumabu z placebo w zakresie punktów końcowych dotyczących skuteczności

- ASAS20:
 - OR=3,97, 95% CI=(1,98; 7,93), **p=0,0001**;
 - RD=32,73 p.p., 95% CI=(17,49; 47,97), **p<0,0001**;
- ASAS40:
 - OR=4,66, 95% CI=(1,94; 11,21), **p=0,0006**;
 - RD=25,30 p.p., 95% CI=(12,14; 38,46), **p=0,0002**;
- ASAS5/6:
 - OR=8,57, 95% CI=(3,29; 22,30), **p<0,0001**;
 - RD=34,95 p.p., 95% CI= 21,93; 47,97), **p<0,0001**;
- ASAS PR:
 - OR=3,82, 95% CI=(1,01; 14,50), **p=0,0491**;
 - RD=9,83 p.p., 95% CI=(0,67; 19,00), **p=0,0355**;
- Znaczna poprawa według skali ASDAS:
 - OR=7,89, 95% CI=(2,21; 28,16), **p=0,0015**;
 - RD=20,95 p.p., 95% CI=(9,98; 31,91), **p=0,0002**;
- Klinicznie istotna zmiana według skali ASDAS:
 - OR=3,83, 95% CI=(1,82; 8,06), **p=0,0004**;
 - RD=28,30 p.p., 95% CI=(13,72; 42,88), **p=0,0001**;
- BASDAI50:
 - OR=3,63, 95% CI=(1,49; 8,83), **p=0,0045**;
 - RD=19,74 p.p., 95% CI= 6,97; 32,52), **p=0,0025**;
- Ocena aktywności choroby - BASDAI:
 - MD=-1,34, 95% CI=(-2,03; -0,65), **p=0,0002**;
- Ocena aktywności choroby - ASDAS:
 - MD=-0,89, 95% CI=(-1,33; -0,45), **p=0,0001**;
- Ocena sprawności fizycznej - BASFI:
 - MD=-1,78, 95% CI=(-2,65; -0,91), **p=0,0001**;
- Ocena jakości życia według skali SF-36 PCS:
 - MD=4,14, 95% CI=(1,96; 6,32), **p=0,0003**;
- Ocena jakości życia według skali ASQoL:
 - MD=-2,63, 95% CI=(-4,10; -1,16), **p=0,0006**;
- Ocena aktywności choroby przez pacjenta:
 - MD=-21,05, 95% CI=(-33,33; -8,77), **p=0,0010**;

- Ocena całkowitego bólu kręgosłupa:
 - o MD=-21,72, 95% CI={-32,36; -11,08}, **p=0,0001**;
- Ocena zapalenia kręgosłupa:
 - o MD=-1,76, 95% CI={-2,62; -0,90}, **p=0,0001**.

Porównanie sekukinumabu z placebo w zakresie punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa

- Zdarzenia niepożądane ogółem:
 - o OR=1,08, 95% CI={0,55; 2,13}, p=0,8239;
 - o RD=1,76 p.p., 95% CI= {-13,77; 17,30}, p=0,8238;
- Poważne zdarzenia niepożądane:
 - o OR=1,39, 95% CI={0,30; 6,45}, p=0,6724;
 - o RD=1,50 p.p., 95% CI= {5,44; 8,44}, p=0,6716;
- Zgony:
 - o RD=0,00 p.p., 95% CI={-2,64; 2,64}, p=1,0000;
- Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych:
 - o OR=1,31, 95% CI={0,34; 5,07}, p=0,6998;
 - o RD=1,54 p.p., 95% CI={-6,27; 9,35}, p=0,6994;
- Infekcje:
 - o OR=1,35, 95% CI={0,66; 2,74}, p=0,4070;
 - o RD=6,31 p.p., 95% CI={-8,56; 21,17}, p=0,4057;
- Zakażenie górnych dróg oddechowych:
 - o OR=0,51, 95% CI={0,04; 5,72}, p=0,5827;
 - o RD=-1,31 p.p., 95% CI={-5,89; 3,26}, p=0,5738;
- Zapalenie nosogardła:
 - o OR=2,96, 95% CI={0,75; 11,63}, p=0,1205;
 - o RD=7,06 p.p., 95% CI={-1,48; 15,59}, p=0,1052;
- Ból głowy:
 - o OR=0,49, 95% CI={0,12; 2,05}, p=0,3306;
 - o RD=-3,94 p.p., 95% CI={-11,69; 3,80}, p=0,3185;
- Nudności:
 - o OR=1,03, 95% CI={0,20; 5,27}, p=0,9727;
 - o RD=0,11 p.p., 95% CI={-6,33; 6,55}, p=0,9727;
- Leukopenia:
 - o RD=0,00 p.p., 95% CI={-2,64; 2,64}, p=1,0000;
- Biegunka:
 - o OR=2,09, 95% CI={0,18; 23,52}, p=0,5520;
 - o RD=1,43 p.p., 95% CI={-3,19; 6,04}, p=0,5449;
- Infekcja wirusowa:
 - o OR=1,57, 95% CI={0,25; 9,65}, p=0,6294;
 - o RD=1,46 p.p., 95% CI={-4,45; 7,38}, p=0,6275;

- Neutropenia 3. i 4. stopnia:
 - o RD=0,00 p.p., 95% CI=[-2,64; 2,64], p=1,0000;
- Choroba Crohna:
 - o RD=0,00 p.p., 95% CI=[-2,64; 2,64]; p=1,0000;
- Ból w nadbrzuszu:
 - o OR=0,34, 95% CI=[0,01; 8,43], p=0,5086;
 - o RD=-1,35 p.p., 95% CI=[-5,04; 2,34], p=0,4729;
- Ból w jamie ustnej, gardle i krtani:
 - o OR=1,03, 95% CI=[0,14; 7,51], p=0,9778;

RD=0,08 p.p., 95% CI=[-5,22; 5,37], p=0,9778

Porównanie sekukinumabu z placebo w populacji *naïve*

- ASAS20:
 - o OR=4,74, 95% CI=[1,94; 11,61], **p=0,0006**;
 - o RD=37,07 p.p., 95% CI=[17,77; 56,37], **p=0,0002**;
- ASAS40:
 - o OR=3,52, 95% CI=[1,33; 9,27], **p=0,0110**;
 - o RD=25,40 p.p., 95% CI=[6,99; 43,82], **p=0,0068**;
- ASAS5/6:
 - o OR=6,50, 95% CI=[2,29; 18,45], **p=0,0004**;
 - o RD=36,67 p.p., 95% CI=[18,86; 54,47], **p=0,0001**;
- ASAS PR:
 - o OR=3,11, 95% CI=[0,77; 12,61], p=0,1120;
 - o RD=11,52 p.p., 95% CI=[-2,01; 25,04], p=0,0952;
- BASDAI:
 - o MD=-1,41, 95% CI=[-2,24; -0,58], **p=0,0013**;
- SF-36 PCS:
 - o MD=4,50, 95% CI=[1,73; 7,27], **p=0,0021**;
- ASQoL:
 - o MD=-3,08, 95% CI=[-5,02; -1,14], **p=0,0025**.

Porównanie sekukinumabu z placebo w populacji po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF-alfa

- ASAS20:
 - o OR=3,14, 95% CI=[1,02; 9,71], **p=0,0466**;
 - o RD=37,07 p.p., 95% CI=[17,77; 56,37], **p=0,0362**;
- ASAS40:
 - o OR=20,58, 95% CI=[1,11; 380,16], **p=0,0421**;
 - o RD=25,00 p.p., 95% CI=[8,42; 41,58], **p=0,0031**;
- ASAS5/6:

- o OR=28,74, 95% CI={1,58; 522,82}, **p=0,0233**;
- o RD=32,14 p.p., 95% CI={14,46; 49,83}, **p=0,0004**;
- ASAS PR:
 - o OR=5,57, 95% CI={0,26; 121,28}, p=0,2749;
 - o RD=7,14 p.p., 95% CI={-4,05; 18,34}, p=0,2111;
- BASDAI:
 - o MD=-1,01, 95% CI={-2,12; 0,10}, p=0,0811;
- SF-36 PCS:
 - o MD=4,15, 95% CI={0,82; 7,48}, **p=0,0184**;
- ASQoL:
 - o MD=-1,90, 95% CI={-4,12; 0,32}, p=0,1002.

Porównanie sekukinumabu z inhibitorami TNF-alfa w zakresie punktów końcowych dotyczących skuteczności

Przeprowadzono w sumie 198 porównań pośrednich (cztery komparatory, dwa horyzonty czasowe, różne miary efektu). W zakresie prawie wszystkich punktów końcowych nie odnotowano różnic między rozważaną interwencją a komparatorami - wyniki porównania były nieistotne statystycznie.

Przewagę komparatorów (w porównaniu z sekukinumabem, w populacji mieszanej) wykazano jedynie w punktach:

- BASDAI50 - sekukinumab vs infliksymab:
 - o horyzont 16 tyg. vs 12 tyg.:
 - RD=-24,63 p.p., 95% CI={-47,67; -1,59};
 - o horyzont 16 tyg. vs 24 tyg.:
 - RD=-20,25 p.p., 95% CI={-36,26; -4,24};

(przy czym oszacowania w postaci OR nie wykazały istotności statystycznej);

- ASDAS - sekukinumab vs adalimumab:
 - o horyzont 16 tyg. vs 12 tyg.:
 - MD =0,51, 95% CI={0,03; 0,99};
- Znacznej poprawy w skali ASDAS - sekukinumab vs golimumab:
 - o horyzont 16 tyg. vs 24 tyg.:
 - RD=-14,33 p.p., 95% CI={-28,64; -0,02};

(przy czym wyniki w 14. tyg. oraz w postaci OR nie wykazały istotności statystycznej);

- PTGA - sekukinumab vs adalimumab:
 - o horyzont 16 tyg. vs 24 tyg.:
 - MD=25,45, 95% CI={4,72; 46,18}.

Porównanie sekukinumabu z inhibitorami TNF-alfa w zakresie punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa

Przeprowadzono w sumie 117 porównań pośrednich (cztery komparatory, dwa horyzonty czasowe, różne miary efektu). W zakresie wszystkich punktów końcowych nie odnotowano różnic między rozważaną interwencją a komparatorami - wyniki porównania były nieistotne statystycznie.

12 Aneks 2. Cena punktu świadczenia w poszczególnych województwach w szpitalach o najwyższej wartości umowy

Oddział wojewódzki NFZ	Szpital	Sumaryczna kwota umowy w programie ZZSK [PLN]	Średnia cena punktu świadczenia [PLN]
Dolnośląski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	116 064,00	52
Kujawsko-Pomorski	Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr Jana Bizuela w Bydgoszczy	166 712,00	52
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie	45 239,56	52
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp.	1 872,00	52
Łódzki	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	142 324,00	52
Małopolski	Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne	69 472,00	52
Mazowiecki	Wojskowy Instytut Medyczny	117 555,00	51
Opolski	Stobrawskie Centrum Medyczne sp. z o.o. z siedzibą w Kuj	23 566,00	52
Podkarpacki	Szpital Wojewódzki nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie	39 728,00	52
Podlaski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	57 772,00	52
Pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	8 164,00	52
Śląski	Szpital Kliniczny nr 7 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach Górnośląskie Centrum Medyczne im. prof. Leszka Cieca	115 076,00	52
Świętokrzyski	Zespół Opieki Zdrowotnej w Końskich	30 576,00	52
Warmińsko-Mazurski	Wojewódzki Szpital Zespolony w Elblągu	3 900,00	52

Wielkopolski	Ortopedyczno-Rehabilitacyjny Szpital Kliniczny im. Wiktora Dęgi Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego	142 272,00	52
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im. prof. Tadeusza Sokołowskiego PUM	26 364,00	52
Mediana ceny punktu świadczenia		52	

13 Aneks 3. Koszt substancji czynnych komparatorów

Substancja	Nazwa, postać i dawka leku	EAN	UCZ	LF	Liczba opakowań [stry-coc 2016 D-GŁ]	Liczba szp. [stry-coc 2016 D-GŁ]	Wartość referencyjna [stry-coc 2016 D-GŁ] [PLN]	Costa wv D-GŁ [PLN]	Costa za szp. wv D-GŁ [PLN]	Średnia cena za szp. wv D-GŁ [PLN]	Średnia cena za szp. wv WLR [PLN]	Costa w szkodku [PLN]
Adalimumab	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	5909990005055	4155,84	4363,63	14462,8	1 157 025,6	51 972 067,22	3 593,49	44,92	44,92	54,55	44,92
Etanercept	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampulkach strzykawce, 50 mg	5909990618255	399,6	3146,85	602,3	938 458,0	17 790 063,35	3 791,34	18,96	18,96	15,73	15,73
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w wstrzykiwaniu, 50 mg	5909990712755	399,6	3146,85	4909,4	981 872,0	18 607 698,70	3 790,25	18,95			
	Enbrel, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	5909990777938	1998	1573,43	997,9	99 787,0	1 893 968,44	1 898,01	18,98			
	Enacept, roztwór do wstrzykiwań w ampulkach strzykawce, 50 mg	5713210479288	2997	3146,85	-	-	0,00	-	-			
	Enacept, roztwór do wstrzykiwań w wstrzykiwaniu, 50 mg	5713210479295	2997	3146,85	-	-	0,00	-	-			
Canakinumab	Simpsoni, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	5909990717187	3696,84	3881,68	2 668,0	133 401,0	9 035 254,18	3 386,50	67,73	67,73	77,63	67,73
Cofliczymab	Cofliczymab, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	5909991078881	1436,4	1508,22	3 396,1	339 614,0	3 894 495,02	1 146,74	11,47	11,50	15,08	11,50
	Procymon, proszek do sporządzenia koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji, 0,1 g	5909990900114	2113,8	1508,22	78,3	7434,0	112 113,53	1 508,12	15,08			
	Procymon, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	5909991086305	1436,4	1508,22	4 236,8	423 684,0	4 855 407,23	1 146,00	11,46			

UCZ – urzędowa cena z bytu, LF – wartość limitu finansowania, D-GŁ – Departament Gospodarki Lekami, WLR – wykaz leków refundowanych

14 Aneks 4. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

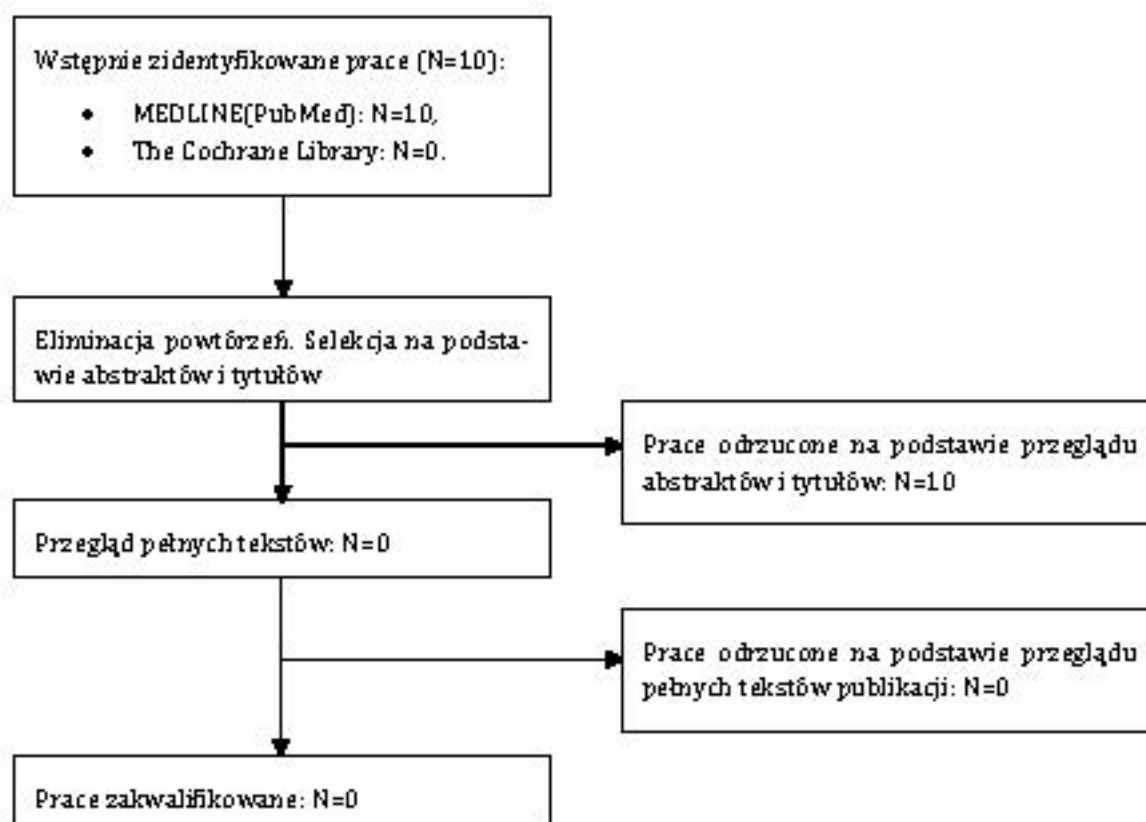
Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących sekukinumabu w leczeniu ZZSK. Przeglądem objęto bazy MEDLINE (PubMed) oraz *The Cochrane Library*. Strategię wyszukiwania przedstawiono odpowiednio w Tab. 32 i Tab. 33.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja: pacjenci z ZZSK;
- interwencja: sekukinumab;
- typ publikacji: analiza ekonomiczna, tj. analiza mająca na celu oszacowanie współczynnika ICER lub ICUR dla danej technologii lub wskazanie na dominację/zdominowanie technologii;
- publikacja w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

W toku przeszukiwania baz danych wstępnie oceniono 10 artykułów i abstraktów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Po poddaniu abstraktów szczegółowej analizie nie zidentyfikowano publikacji do analizy w oparciu o pełny tekst. Nie odnaleziono żadnej pracy spełniającej predefiniowane kryteria włączenia. Diagram selekcji prac przedstawiono na Ryc. 1.

Ryc. 1. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych



Tab. 32. Strategia przeszukiwania bazy MEDLINE (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 2016.09.15.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	secukinumab[Text Word]	220
#2	Cosentyx[Text Word]	12
#3	*secukinumab* [Supplementary Concept]	72
#4	#1 OR #2 OR #3	220
#5	(((((((((((((((((((((Models, Economic*[Mesh]) OR Economic Model*[Title/Abstract]) OR economic analysis[Title/Abstract]) OR cost*[Title/Abstract]) OR *Cost-Benefit Analysis*[Mesh]) OR Cost Effectiveness[Title/Abstract]) OR Cost Benefit[Title/Abstract]) OR cost utility[Title/Abstract]) OR CEA[Title/Abstract]) OR CUA[Title/Abstract]) OR CBA[Title/Abstract]) OR simulation[Title/Abstract]) OR economic*[Title/Abstract]) OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract]) OR QALY[Title/Abstract]) OR quality adjusted life years[Title/Abstract]) OR *Quality-Adjusted Life Years*[Mesh]) OR ICER[Title/Abstract]) OR [CUR[Title/Abstract]) OR incremental cost effectiveness ratio[Title/Abstract]) OR incremental cost utility ratio[Title/Abstract]	784 611
#6	#4 AND #5	10

Tab. 33. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 2016.09.15.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	secukinumab	182
#2	Cosentyx	1
#3	#1 OR #2	182
	w tym 'Economic Evaluations'	0

W wyniku przeglądu rekomendacji klinicznych odnaleziono jednak model ekonomiczny, wykorzystany w dokumentacji refundacyjnej złożonej w NICE [NICE 2016].

Analiza ekonomiczna przedłożona do NICE została przeprowadzona w populacji pacjentów z aktywną postacią ZZSK (według zmodyfikowanych kryteriów w New York), u których standardowa terapia (np. niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi wraz z fizjoterapią) lub stosowana dotychczas terapia biologiczna była niewystarczająco skuteczna lub nietolerowana.

Na potrzeby wniosku, w modelu uwzględniono dwie subpopulacje pacjentów:

- pacjentów, u których nie stosowano wcześniej biologicznego leczenia, a stosowana standardowa terapia była niewystarczająco skuteczna lub nietolerowana; komparatorami w przypadku powyższej subpopulacji były leki z grupy inhibitorów TNF-alfa: adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab oraz certolizumab pegol; dane dotyczące efektywności przyjęto na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej dla subpopulacji pacjentów, u których nie stosowano leczenia biologicznego;
- pacjentów, u których stosowano wcześniej biologiczne leczenie, a stosowana terapia była niewystarczająco skuteczna lub nietolerowana; ze względu na brak

wystarczających do wodów naukowych, niemożliwe było przeprowadzenie porównania z lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa, dlatego komparatorem w niniejszej analizie była standardowa opieka medyczna; dane dotyczące efektywności przyjęto na podstawie badań RCT odnalezionych dla sekukinumabu, w których przeprowadzono porównanie do grupy przyjmującej placebo, przyjętej w modelu jako grupa otrzymująca standardową opiekę medyczną.

Wykorzystano model zbudowany z krótkoterminowego drzewa decyzyjnego, po którym zaimplementowano długoterminowy model Markowa. Pacjenci, którzy przeszli 3-miesięczny okres indukcji, wchodzili do długoterminowego modelu Markowa. W długofalowym modelu przyjęto dożywotni horyzont z 3-miesięcznymi cyklami. Składał się on z 3 stanów: leczenia podtrzymującego, standardowej opieki medycznej i śmierci. Model dodatkowo uwzględniał możliwość wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Przyjmowanie biologicznej terapii było związane z prawdopodobieństwem do świadczenia poważnych zdarzeń niepożądanych (np. poważnych infekcji), które były uwzględniane na poziomie stanu „leczenia podtrzymującego”.

Poniżej zestawiono wyniki analizy ekonomicznej, przeprowadzonej na potrzeby wnioskowania w NICE (por. Tab. 34 i Tab. 35).

Tab. 34. NICE 2016 – wyniki analizy podstawowej w populacji pacjentów nieprzyjmujących leczenia biologicznego

Terapia	Koszty (GBP, w nawiasie przedstawiono wyniki w PLN*)	QALYs	Koszty inkrementalne vs sekukinumab (GBP, w nawiasie przedstawiono wyniki w PLN*)	QALY inkrementalne vs sekukinumab	ICER (GBP/QALY, w nawiasie przedstawiono wyniki w PLN*/QALY)	W pełni inkrementalny ICER (GBP/QALY, w nawiasie przedstawiono wyniki w PLN*/QALY)
sekukinumab	£114 847 (703 521 PLN)	9,328	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
etanercept	£115 779 (562 338 PLN)	8,566	£932 (4527 PLN)	-0,762	Technologia zdominowana	Technologia zdominowana
certolizumab pegol	£124 557 (604 973 PLN)	9,111	£9710 (47 161 PLN)	-0,216	Technologia zdominowana	Technologia szeroko zdominowana
adalimumab	£127 919 (621 303 PLN)	9,153	£13 072 (63 491 PLN)	-0,175	Technologia zdominowana	Technologia szeroko zdominowana
golimumab	£131 157 (637 030 PLN)	9,369	£16 310 (76 218 PLN)	0,041	£397 064 (1 192 854 PLN)	Technologia szeroko zdominowana
infliksymab biopodobny	£136 095 (661 013 PLN)	9,420	£21 248 (103 202 PLN)	0,092	£230 769 (1 120 845 PLN)	£96 824 (470 274 PLN)
infliksymab	£139 598 (678 027 PLN)	9,420	£24 751 (120 216 PLN)	0,092	£268 811 (1 305 615 PLN)	Technologia zdominowana

* 1 GBP = 4,8570 PLN wg kursu NBP z dnia 24.10.2016 r.

Tab. 35. NICE 2016 – wyniki analizy podstawowej w populacji pacjentów przyjmujących wcześniej leczenie biologiczne.

Terapia	Koszty (GBP, w nawiasie przedstawiono wyniki w PLN*)	QALYs	Koszty inkrementalne vs sekukinumab (GBP, w nawiasie przedstawiono wyniki w PLN*)	QALY inkrementalne vs sekukinumab	ICER (GBP/QALY, w nawiasie przedstawiono wyniki w PLN*/QALY)
standardowa terapia	£107 417 (521 724 PLN)	8,105	n.d.	n.d.	n.d.
etanercept	£109 164 (530 210 PLN)	8,883	£1747 (8485 PLN)	0,778	£2245 (10 904 PLN)

* 1 GBP = 4,8570 PLN wg kursu NBP z dnia 24.10.2016 r.

15 Aneks 5. Przegląd systematyczny użyteczności

W celu wykonania przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących użyteczności pacjentów w ZZSK przeszukano bazy Medline (PubMed) oraz Cochrane.

W strategii wyszukiwania kwerendy skonstruowano w taki sposób, aby jak najszerszej wyszukiwały słowa dotyczące problemu zdrowotnego - ZZSK, a także pojęć związanych z jakością życia mierzoną użytecznością.

Do przeglądu włączano badania, w których:

- podawano wartości użyteczności, a nie tylko wyniki kwestionariuszy oceniających różne aspekty jakości życia,
- preferowano pomiary użyteczności metodą pośrednią, na podstawie kwestionariusza EQ-5D,
- publikacje napisano w języku polskim lub angielskim,
- publikacje opublikowano w ciągu ostatnich 10 lat,
- populację stanowili chorzy na ZZSK,
- (preferowanie) populacja - a przynajmniej jej część - stosowała leki biologiczne.

Docelowo poszukiwano wartości użyteczności związanych ze stanami zdrowia, które pojawiają się w polskim programie lekowym, tj. aktywność choroby, niska aktywność choroby, odpowiedź na leczenie.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w tabelach: Tab. 36 i Tab. 37. Opis selekcji badań przedstawiono na rysunku: Ryc. 2

Tab. 36. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) - data ostatniego przeszukania: 08.08.2016 r.

Lp.	Kwerenda	L. rekordów
#15	Search (((((((((((((((("Spondylitis, Ankylosing"[Mesh]) OR "Spondylitis, Ankylosing"[Text Word]) OR "Ankylosing Spondylitis"[Text Word]) OR "Ankylosing Spondyloarthritis"[Text Word]) OR "Rheumatoid Spondylitis"[Text Word]) OR "Spondylitis, Rheumatoid"[Text Word]) OR "Spondylarthritis Ankylopoietica"[Text Word]) OR "Ankylosing Spondylarthritis"[Text Word]) OR "Ankylosing Spondylarthritides"[Text Word]) OR "Bechterew* Disease"[Text Word]) OR "Marie-Struempell Disease"[Text Word]) OR "Marie Struempell Disease"[Text Word]) OR "axial spondyloarthritis"[Text Word]) OR "axial SpA"[Text Word]) OR "axSpA"[Text Word])) AND (((((((standar dgame) OR time trade-off) OR hui?) OR SF-36) OR EQ-5D)) AND ((hrqol) OR "quality of life")) OR utilit*) Filters: published in the last 10 years	169
#14	Search (((((((((((((((("Spondylitis, Ankylosing"[Mesh]) OR "Spondylitis, Ankylosing"[Text Word]) OR "Ankylosing Spondylitis"[Text Word]) OR "Ankylosing Spondyloarthritis"[Text Word]) OR "Rheumatoid Spondylitis"[Text Word]) OR "Spondylitis, Rheumatoid"[Text Word]) OR "Spondylarthritis Ankylopoietica"[Text Word]) OR "Ankylosing Spondylarthritis"[Text Word]) OR "Ankylosing Spondylarthritides"[Text Word]) OR "Bechterew* Disease"[Text Word]) OR "Marie-Struempell Disease"[Text	216

	Word]) OR "Marie Struempell Disease"[Text Word]) OR "axial spondyloarthritis"[Text Word]) OR "axial SpA"[Text Word]) OR "axSpA"[Text Word]) AND (((((((standard gamble) OR time trade-off) OR hui?) OR SF-36) OR EQ-5D)) AND ((hrqol) OR "quality of life")) OR utilit*	
#13	Search (((((((standard gamble) OR time trade-off) OR hui?) OR SF-36) OR EQ-5D)) AND ((hrqol) OR "quality of life")) OR utilit*	163492
#12	Search (((((((standard gamble) OR time trade-off) OR hui?) OR SF-36) OR EQ-5D)) AND ((hrqol) OR "quality of life"))	15838
#11	Search (((standard gamble) OR time trade-off) OR hui?) OR SF-36) OR EQ-5D	38667
#10	Search EQ-5D	4502
#9	Search SF-36	15752
#8	Search hui?	14876
#7	Search time trade-off	3592
#6	Search standard gamble	1215
#5	Search (hrqol) OR "quality of life"	234893
#4	Search hrqol	10432
#3	Search "quality of life"	234830
#2	Search utilit*	149563
#1	Search (((((((((((("Spondylitis, Ankylosing"[Mesh]) OR "Spondylitis, Ankylosing"[Text Word]) OR "Ankylosing Spondylitis"[Text Word]) OR "Ankylosing Spondyloarthritis"[Text Word]) OR "Rheumatoid Spondylitis"[Text Word]) OR "Spondylitis, Rheumatoid"[Text Word]) OR "Spondylarthritis Ankylopoietica"[Text Word]) OR "Ankylosing Spondylarthritis"[Text Word]) OR "Ankylosing Spondylarthritis"[Text Word]) OR "Bechterew* Disease"[Text Word]) OR "Marie-Struempell Disease"[Text Word]) OR "Marie Struempell Disease"[Text Word]) OR "axial spondyloarthritis"[Text Word]) OR "axial SpA"[Text Word]) OR "axSpA"[Text Word])	16222

Tab. 37. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library - data ostatniego przeszukania: 08.08.2016 r.

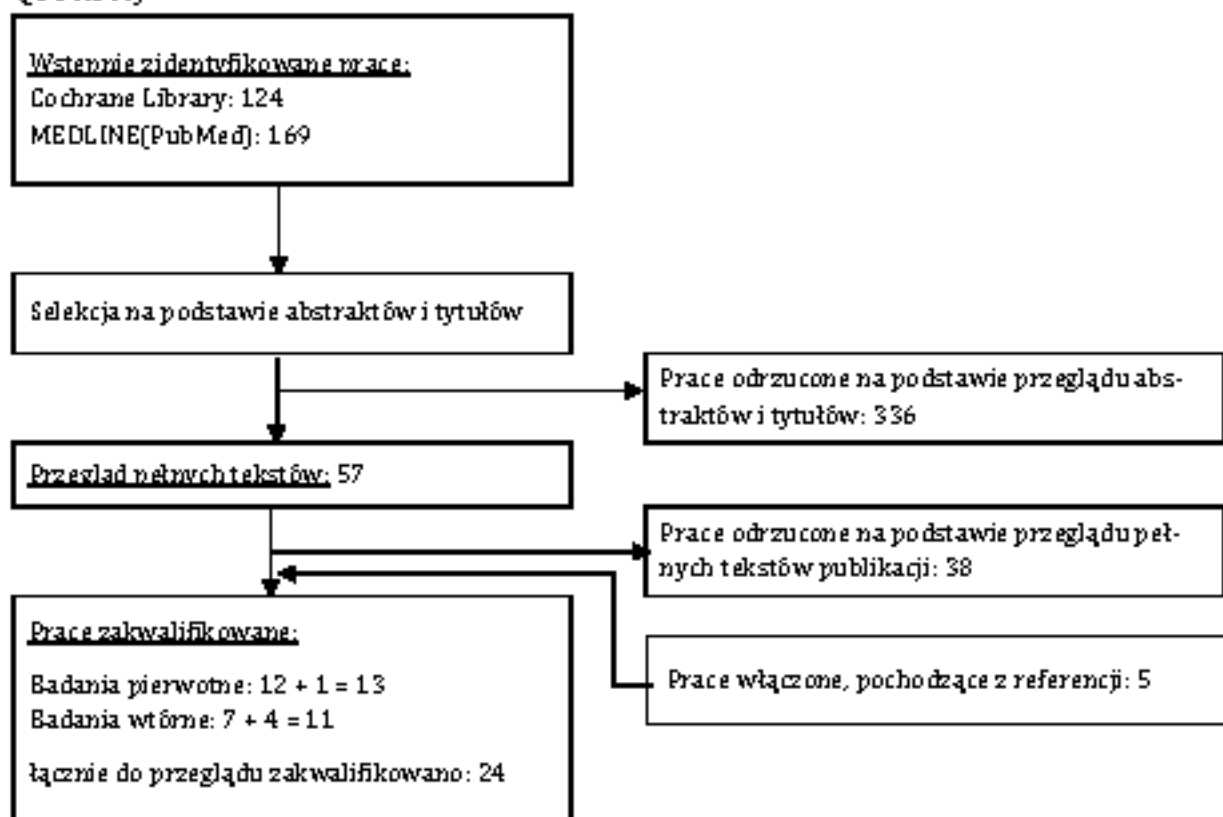
Lp.	Kwerenda	L. rekordów
#1	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees	499
#2	Ankylosing Spondylitis	1064
#3	Rheumatoid Spondylitis	274
#4	Spondylarthritis Ankylopoietica	4
#5	Ankylosing Spondylarthritis	148
#6	Ankylosing Spondylarthritis	2
#7	Ankylosing Spondyloarthritis	3
#8	Ankylosing Spondyloarthritis	183
#9	Bechterew* disease	38
#10	Marie-Struempell disease	3
#11	Marie Struempell disease	8
#12	axial spondyloarthritis	143
#13	axial SpA	79
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	1137
#15	utilit*	12993
#16	quality of life	50589
#17	hrqol	2306

#18	#16 or #17	50658
#19	standard gamble	552
#20	time trade-off	708
#21	hui?	864
#22	SF-36	5401
#23	EQ-5D	2269
#24	#19 or #20 or #21 or #22 or #23	8959
#25	#24 and #18	6548
#26	#25 or #15	17958
#27	#26 and #14	145
#28	#26 and #14 Publication Year from 2007	124

W wyniku wyszukiwania użyteczności zidentyfikowano 336 powtarzające się abstrakty. Po ich przeczytaniu, zakwalifikowano 57 pozycji do przeglądu pełnych tekstów. Na podstawie przeglądu pełnych tekstów odrzucono 38 publikacji. Listę odrzuconych badań wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 38.

Dodatkowo do prac włączonych zakwalifikowano 5 badań odnalezionych w referencjach innych publikacji. Ostatecznie do przeglądu zakwalifikowano 13 badań pierwotnych i 11 wtórnych. Wyniki przeglądu badań pierwotnych przedstawiono w Tab. 39, a badań wtórnych w Tab. 40.

Ryc. 2. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu użyteczności (diagram QUOROM)



Tab. 3B. Lista prac odrzuconych wraz z uzasadnieniem

Badanie	Powód odrzucenia
Akkoç N, Direskeneli H, Erdem H, Gül A, Kabasakal Y, Kiraz S, Balkan Tezer D, Hacibedel B, Hamuryudan V. Direct and indirect costs associated with ankylosing spondylitis and related disease activity scores in Turkey. <i>Rheumatol Int.</i> 2015 Sep;35(9):1473-8.	Brak wartości użyteczności
Alkan BM, Fidan F, Erten Ş, Aksekili H, Alem dar A, Eroğlu E, Arıçoğlu Ü, Tosun A. Fatigue and correlation with disease-specific variables, spinal mobility measures, and health-related quality of life in ankylosing spondylitis. <i>Mod Rheumatol.</i> 2013 Nov;23(6):1101-7.	Brak wartości użyteczności
Bodur H, Ataman S, Rezvani A, Buğdaycı DS, Cevik R, Birtane M, Alancı A, Altay Z, Günaydin R, Yener M, Koygüç H, Duruoğuz T, Yazgan P, Cakar E, Aydın G, Hepgüler S, Altan L, Kırmay M, Olmez N, Soydemir R, Kozanoğlu E, Bal A, Sivrioğlu K, Karkucak M, Günenç Z. Quality of life and related variables in patients with ankylosing spondylitis. <i>Qual Life Res.</i> 2011 May;20(4):543-9.	Brak wartości użyteczności
Braun J, McHugh N, Singh A, Wajdula JS, Sato R. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2007 Jun;46(6):999-1004.	W badaniu przedstawiono w formie wykresu tylko przyrosty użyteczności, bez wyjściowej wartości.
Chen JS, Makovey J, Lassere M, Buchbinder R, March LM. Comparative effectiveness of anti-tumor necrosis factor drugs on health-related quality of life among patients with inflammatory arthritis. <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2014 Mar;66(3):464-72.	Podano: - relatywne wartości użyteczności w postaci dekrementów (użyteczność pacjentów stosujących etanercept vs adalimumab vs inflixymab), - dekrementu użyteczności porównujące pacjentów stosujących lek poraz pierwszy vs poraz kolejny Brak wartości użyteczności związanych z poszukiwanymi stanami zdrowia
Cho H, Kim T, Kim TH, Lee S, Lee KH. Spinal mobility, vertebral squaring, pulmonary function, pain, fatigue, and quality of life in patients with ankylosing spondylitis. <i>Ann Rehabil Med.</i> 2013 Oct;37(5):675-82.	Brak wartości użyteczności
Cunha-Miranda L, Santos H, Miguel C, Silva C, Barcelos F, Borges J, Trinca R, Vicente V, Silva T. Validation of Portuguese-translated computer touch-screen questionnaires in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis, compared with paper formats. <i>Rheumatol Int.</i> 2015 Dec;35(12):2029-35.	Brak wartości użyteczności
Davis JC Jr, Revicki D, van der Heijde DM, Rentsch AM, Wong RL, Kupper H, Luo MP. Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study. <i>Arthritis Rheum.</i> 2007 Aug 15;57(6):1050-7.	Brak wartości użyteczności
Ertenli I, Ozer S, Kiraz S, Apras SB, Akdoğan A, Karadag O, Calgıneri M, Kalyoncu U. Infliximab, a TNF- α antagonist treatment in patients with ankylosing spondylitis: the impact on depression, anxiety and quality of life level. <i>Rheumatol Int.</i> 2012 Feb;32(2):323-30.	Brak wartości użyteczności
Gooch K, Feeny D, Wong RL, Kupper H, Pangan AL, Revicki DA, van der Heijde D. Is the Health Utilities Index 3 valid for	Brak wartości użyteczności

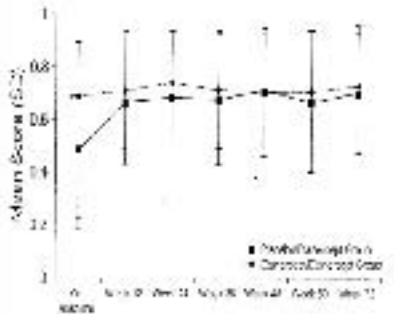
patients with ankylosing spondylitis? Value Health. 2011 Jan;14(1):160-5.	
Han C, Smolen JS, Kavanaugh A, van der Heijde D, Braun J, Westhovens R, Zhao N, Rahman MU, Baker D, Bala M. The impact of infliximab treatment on quality of life in patients with inflammatory rheumatic diseases. Arthritis Res Ther. 2007;9(5):R103.	Brak wartości użyteczności
Haywood KL, Garratt AM, Jordan KP, Healey EL, Packham JC. Evaluation of ankylosing spondylitis quality of life (EASI-QoL): reliability and validity of a new patient-reported outcome measure. J Rheumatol. 2010 Oct;37(10):2100-9.	Brak wartości użyteczności
Herrmann J. Spondyloarthritis und Lebensqualität. Zeitschrift für Rheumatologie, May 2010, Volume 69, Issue 3, pp 213–219.	Brak wartości użyteczności
Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. Assessment of fatigue in Moroccan patients with ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol. 2010 Nov;29(11):1295-9.	Brak wartości użyteczności
Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. Health-related quality of life in Moroccan patients with ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol. 2011 May;30(5):673-7.	Brak wartości użyteczności
Jajić Z, Rajnpreht I, Kovačić N, Lukić IK, Velagić V, Grubišić F, Marušić A, Grčević D. Which clinical variables have the most significant correlation with quality of life evaluated by SF-36 survey in Croatian cohort of patient with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis? Rheumatol Int. 2012 Nov;32(11):3471-9.	Brak wartości użyteczności
Kim el M, Revidki D, Rao S, Fryback D, Feeny D, Harnam N, Thompson C, Cifaldi M. Norms-based assessment of patient-reported outcomes associated with adalimumab monotherapy in patients with ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol. 2011 Jul-Aug;29(4):624-32.	W badaniu nie badano użyteczności za pomocą kwestionariusza EQ-5D.
Machado P, Landewé R, Braun J, Hermann KG, Baraliakos X, Baker D, Hsu B, van der Heijde D. A stratified model for health outcomes in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2011 Oct;70(10):1758-64.	Brak wartości użyteczności
Maksymowych WP, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, van der Heijde D. Impact of age, sex, physical function, health-related quality of life, and treatment with adalimumab on work status and work productivity of patients with ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2010 Feb;37(2):385-92.	Brak wartości użyteczności
Mustur D, Vesović-Potić V, Stanisavljević D, Ilić T, Ilić M. Assessment of functional disability and quality of life in patients with ankylosing spondylitis. Srp Arh Celok Lek. 2009 Sep-Oct;137(9-10):524-8.	W badaniu napisano, że wartości EQ-5D zaprezentowano w skali od 0 do 2, co wyklucza interpretację wyniku jako użyteczności.
Ovayolu N, Ovayolu O, Karadag G. Health-related quality of life in ankylosing spondylitis, fibromyalgia syndrome, and rheumatoid arthritis: a comparison with a selected sample of healthy individuals. Clin Rheumatol. 2011 May;30(5):655-64.	Brak wartości użyteczności
Ozdemir O. Quality of life in patients with ankylosing spondylitis: relationships with spinal mobility, disease activity and functional status. Rheumatol Int. 2011 May;31(5):605-10.	Brak wartości użyteczności
Packham JC, Jordan KP, Haywood KL, Garratt AM, Healey EL. Evaluation of Ankylosing Spondylitis Quality of Life questionnaire: responsiveness of a new patient-reported outcome measure. Rheumatology (Oxford). 2012 Apr;51(4):707-14.	Brak wartości użyteczności

Reilly MC, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, van der Heijde D. Validity, reliability and responsiveness of the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in ankylosing spondylitis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2010 Apr;49(4):812-9.	Brak wartości użyteczności
Relakis I, Patrikos D, Kourlaba G, Christou P, Maniadalos N. Cost-Utility of Certolizumab Pegol for The Treatment of Axial Spondyloarthritis In Greece. <i>Value Health</i> . 2015 Nov;18(7):A644.	Brak wartości użyteczności
Revdicki DA, Rentz AM, Luo MP, Wong RL. Psychometric characteristics of the short form 36 health survey and functional assessment of chronic illness Therapy-Fatigue subscale for patients with ankylosing spondylitis. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2011 May 22;9:36.	Brak wartości użyteczności
Salaffi F, Carotti M, Gasparini S, Intorcchia M, Grassi W. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2009 Mar 18;7:25.	Brak wartości użyteczności
Sieper J, Kivitz A, van Tubergen A, Deodhar A, Coteur G, Woltering F, Landewé R. Impact of Certolizumab Pegol on Patient-Reported Outcomes in Patients With Axial Spondyloarthritis. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2015 Oct;67(10):1475-80.	Brak wartości użyteczności
Sieper J, Kivitz A, van Tubergen A, Deodhar A, Coteur G, Woltering F, Landewé R. THU0360 Rapid Improvements in Patient Reported Outcomes with Certolizumab Pegol in Patients with Axial Spondyloarthritis, Including Ankylosing Spondylitis: 24 Week Results of Rapid Axspa Study. <i>Ann Rheum Dis</i> 2013;72:A287 doi:10.1136/annrheumdis2013eular.888	Brak wartości użyteczności
Syeda SS, Jugl SM, Gunda P. Review of Patient Reported Outcome Measures used in Clinical and Cost-Effectiveness Studies to Measure Utilities in the Treatment of Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis. <i>Value Health</i> . 2015 Nov;18(7):A651.	Brak wartości użyteczności
Torres TM, Ferraz MB, Cicconelli RM. Resource utilisation and cost of ankylosing spondylitis in Brazil. <i>Clin Exp Rheumatol</i> . 2010 Jul-Aug;28(4):490-7.	Brak wartości użyteczności
Turan Y, Duruöz MT, Cerrahoglu L. Quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. <i>Rheumatol Int</i> . 2007 Aug;27(10):895-9.	Brak wartości użyteczności
van der Heijde D, Deodhar A, Braun J, Mack M, Hsu B, Gathany TA, Inman RD, Han C; GO-RAISE investigators. The effect of golimumab therapy on disease activity and health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: 2-year results of the GO-RAISE trial. <i>J Rheumatol</i> . 2014 Jun;41(6):1095-103.	Brak wartości użyteczności
Vesović-Potić V, Mustur D, Stanisavljević D, Oje T, Oje M. Relationship between spinal mobility measures and quality of life in patients with ankylosing spondylitis. <i>Rheumatol Int</i> . 2009 Jun;29(8):879-84.	Brak wartości użyteczności
Wafa hamdi, Azzouz D, Ghannouchi MM, Haouel M, Kochbati S, Saadellaoui K, Ben Hmida A, Zouari B, Kchir MM. Health-related Quality of Life Assessment on 100 Tunisian Patients with Ankylosing Spondylitis using the SF-36 Survey. <i>Oman Med J</i> . 2012 Nov;27(6):455-60.	Brak wartości użyteczności

Yang X, Fan D, Xia Q, Wang M, Zhang X, Li X, Cai G, Wang L, Xin L, Xu S, Pan F. The health-related quality of life of ankylosing spondylitis patients assessed by SF-36: a systematic review and meta-analysis. <i>Qual Life Res.</i> 2016 Jun 20.	Brak wartości użyteczności
Yilmaz O, Tutoğlu A, Gariş Y, Özcan E, Bodur H. Health-related quality of life in Turkish patients with ankylosing spondylitis: impact of peripheral involvement on quality of life in terms of disease activity, functional status, severity of pain, and social and emotional functioning. <i>Rheumatol Int.</i> 2013 May;33(5):1159-63.	Brak wartości użyteczności
Zhu TY, Tam LS, Lee VW, Hwang WW, Li TK, Lee KK, Li EK. Costs and quality of life of patients with ankylosing spondylitis in Hong Kong. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2008 Sep;47(9):1422-5.	Brak wartości użyteczności

Tab. 39. Przegląd wartości użyteczności w odnalezionych badaniach pierwotnych

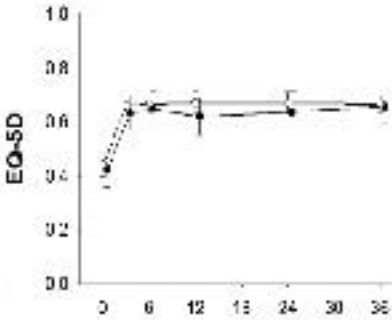
Badanie	Metoda	Wyniki	Uwagi	Uwzględniono w modelu?
Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, López-Antequera G, Navarro-Sarabia F. Variables related to utility in patients with ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol. 2009 Feb; 28(2):207-11.	Badanie przekrojowe wśród 70 pacjentów ze zdiagnozowanym wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich ZZSK. Użyte czynniki wyznaczone metodą pośrednią - na podstawie kwestionariusza EQ-5D, a następnie zastosowano hiszpański zestaw norm użyteczności.	Wyjściowa, średni U: 0,5625 [0,3364]; Pacjenci z istotnymi chorobami współwystępującymi - średnia U: 0,3563 [0,068]; Pacjenci bez chorób współwystępujących - średnia U: 0,6796 [0,041]. Współczynniki modelu regresji (zmienna zależna - U wg EQ-5D; zmienne niezależne - BASFi i BASDAI): - BASFi: -0,068 - BASDAI: -0,044 - stała: 1,060.	Żaden z pacjentów nie stosował terapii lekami biologicznymi.	Nie uwzględniono ze względu na brak interesujących stanów z zdrowia.
Boonen A, van der Heijde D, Landewé R, van Tubergen A, Mielants H, Dougados M, van der Linden S. How do the EQ-5D, SF-6D and the well-being rating scale compare in patients with ankylosing spondylitis? Ann Rheum Dis. 2007 Jun; 66(6):771-7.	Połączono dwa zestawy danych o pacjentach - w pierwszym znajdowało się 143 pacjentów a w drugim 120. Wypełnili oni przynajmniej raz kwestionariusz EuroQol (EQ-5D) - użyte czynniki wyznaczone na podstawie norm populacyjnych z Wielkiej Brytanii. W pierwszej grupie kwestionariusz wypełniono po 3 latach prowadzonej obserwacji, a w drugiej po 4 tygodniach.	Wyjściowa łączona średnia U wyniosła 0,64 [0,23]; Średnia U wśród pacjentów z BASDAI: ≤4: 0,73 [0,16] ≥4: 0,55 [0,26] Średnia U wśród pacjentów z BASFi: ≤4: 0,74 [0,16] ≥4: 0,55 [0,25]	Nie wiadomo, jakie leki otrzymywali pacjenci.	Tak.

<p>Boonen A, Patel V, Traina S, Chiou CF, Maetzel A, Tsuji W. Rapid and sustained improvement in health-related quality of life and utility for 72 weeks in patients with ankylosing spondylitis receiving etanercept. <i>J Rheumatol.</i> 2008 Apr;35(4):662-7.</p>	<p>72-tyg. wieloośrodkowe badanie, w którym porównywano etanercept z placebo do 24 tyg., a następnie etanercept z etanerceptem po wcześniejszym stosowaniu placebo. Pacjenci co 12 tyg. wypełniali kwestionariusz EQ-5D - użyteczności wyznaczono na podstawie zestawu użyteczności z Wielkiej Brytanii.</p>	<p>U wyjściowa na początku fazy otwartej badania: 0,69 [0,20] w grupie wcześniej stosującej etanercept, 0,49 [0,30] w grupie wcześniej stosującej placebo. Zmiany użyteczności w obu grupach pacjentów (w fazie otwartej, w której wszyscy stosowali etanercept) przedstawiono na wykresie poniżej:</p> 	<p>-</p>	<p>Nie uwzględniono ze względu na brak interesujących stanów zdrowia.</p>
<p>Joore M, Brunenberg D, Nelemans P, Wouters E, Kuipers P, Honig A, Willems D, de Leeuw P, Severens J, Boonen A. The impact of differences in EQ-5D and SF-6D utility scores on the acceptability of cost-utility ratios: results across five trial-based cost-utility studies. <i>Value Health.</i> 2010 Mar-Apr;13(2):222-9.</p>	<p>Badanie przeprowadzono w Holandii, na 794 pacjentach, tylko część z nich chorowała na ZZSK. Pacjenci poddawani byli różnej terapii. Pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D na początku oraz podczas każdej kolejnej wizyty kontrolnej. Użyteczność została oszacowana z wykorzystaniem zestawu norm użyteczności z Wielkiej Brytanii.</p>	<p>Średnia wyjściowa U: - pacjenci leczeni w SPA w Holandii: 0,650 [0,224], - pacjenci leczeni w SPA w Austrii: 0,639 [p,217], - pacjenci leczeni standardowo: 0,723 [0,100].</p>	<p>Nie wiadomo, jakie leki otrzymywali pacjenci.</p>	<p>Nie uwzględniono ze względu na brak interesujących stanów zdrowia.</p>

Kawalec P, Malinowski K. Disease activity, quality of life and indirect costs of reduced productivity at work, generated by Polish patients with ankylosing spondylitis. <i>Reumatologia</i> 2015; 53, 6: 301–308.	Badanie kwestionariuszowe przeprowadzone w Polsce. Do wyznaczenia użyteczności wykorzystano metodę pośrednią - kwestionariusz EQ-5D oraz europejskie zestaw norm użyteczności.	Średnia U wyznaczono na 0,5135 (0,1912).	Nie wiadomo, jakie leki otrzymywali pacjenci.	Nie uwzględniono ze względu na brak interesujących stanów zdrowia.
Mlcoch T, Sedova L, Stofa J, Urbanova M, Suchy D, Smrzova A, Jircikova J, Pavelka K, Dolezal T. Mapping the relationship between clinical and quality-of-life outcomes in patients with ankylosing spondylitis. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.</i> 2016 Jun 24:1-9.	Prospektywne, wieloośrodkowe, nie-intewencyjne badanie obserwacyjne chorych na ZZSK leczonych w 3 specjalistycznych ośrodkach w Czechach. Pacjentów oceniano podczas pierwszej wizyty i następnym 4. Badanie rozpoczęło 313 pacjentów. Badanie trwało 2,5 roku. Włączano pacjentów zdiagnozowanych zgodnie ze zmodernizowanymi kryteriami nowojorskimi. Mierzono EQ-5D-3L a następnie do wyznaczenia użyteczności zastosowano brytyjskie zestawy użyteczności. Ostatecznie w badaniu brali udział pacjenci leczeni głównie terapią biologiczną (73,4%), przy czym połowa miała osiową formę ZZSK, a pozostali odmianę związaną z problemami biodrowymi oraz obwodowe formy, 44% miało ciężką postać choroby (stopień 5).	Średnia (SD), wyjściowa użyteczność ZZSK wyniosła 0,716 (0,17). Wśród 180 pacjentów, którzy odbyli wszystkie 5 planowanych wizyt wyniosła 0,732 (0,159)). Dodatkowo: - U przy stopniu ciężkości choroby 1: 0,837; przy stopniu 2: 0,732, przy stopniu 3: 0,755, przy stopniu 4: 0,743, przy stopniu 5: 0,681; - Oszacowanie U na podstawie zmiennych objaśniających (model uwzględniający największą liczbę zmiennych istotnych statystycznie przy minimalnym poziomie istotności 0,05): * stała: 0,946 * BASFI: -0,0269 * ASDAS-CRD: -0,0417 * płeć (1-kobieta): -0,0345 * niepełnosprawność: -0,0317 * upośledzenie aktywności* - 0,1231; - Oszacowanie U na podstawie zmiennych objaśniających (model uwzględniający największą liczbę zmiennych istotnych statystycznie przy minimalnym poziomie istotności 0,05 i o najwyższym R2) w populacji, która odbyła wszystkie 5	-	Nie uwzględniono ze względu na brak interesujących stanów zdrowia.

		<p>wizyty lekarskie: * stała: 0,9253 * BASFI: -0,037 * ASDAS-CRP: -0,0467.</p>		
<p>Tran-Duy A, Boonen A, van de Laar MA, Franke AC, Severens JL. A discrete event modelling framework for simulation of long-term outcomes of sequential treatment strategies for ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis</i>. 2011 Dec;70(12):2111-8.</p>	<p>Na podstawie 10-letnich danych z bazy OASIS przeprowadzono modelowanie m.in. użyteczności.</p>	<p>Uzyskano następujące modele: gdzie: BD - BASDAI, BF - BASFI, SYM - czas trwania objawów</p> $E\left[\frac{Q_0}{n}\right] = 12,14 - 0,0192 \times \text{BD} - 0,0077 \times \text{SYM} - 0,01277 \times \text{BASFI} \times \text{SYM} - 0,0057 \times \text{SYM} - 0,0057$ $E\left[\frac{Q_1}{n}\right] = 17,32 - 0,02912 \times \text{BD} - 0,0107 \times \text{SYM} - 0,00577 \times \text{BASFI} \times \text{SYM} - 0,0057 \times \text{SYM} - 0,0057 \times \text{SYM}$ $E\left[\frac{Q_2}{n}\right] = 16,32 - 0,01136 \times \text{BD} - 0,0107 \times \text{SYM} - 0,0057 \times \text{SYM} - 0,0057 \times \text{SYM} - 0,0057 \times \text{SYM}$ $E\left[\frac{Q_3}{n}\right] = 16,32 - 0,01136 \times \text{BD} - 0,0107 \times \text{SYM} - 0,0057 \times \text{SYM} - 0,0057 \times \text{SYM} - 0,0057 \times \text{SYM}$	-	<p>Nie uwzględniono ze względu na brak interesujących stanów zdrowia.</p>
<p>Kvanne MK, Kristiansen IS, Lie E, Kvien TK. Identification of cut-points for acceptable health status and important improvement in patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. <i>J Rheumatol</i>. 2010 Jan;37(1):26-31.</p>	<p>Badanie przeprowadzono na 753 pacjentach z ZZSK, którzy byli leczeni DMARD (włącznie z lekami biologicznymi) i obserwowani w ramach norweskiego rejestru chorych na choroby reumatyczne. Użyteczność określono na podstawie pomiaru jakości życia na skali EQ-5D a następnie zastosowaniu norm użyteczności z Wielkiej Brytanii.</p>	<p>Wyjściowa U: 0,28 (0,33) U po 3 miesiącach: 0,60 (0,34).</p>	-	<p>Nie uwzględniono ze względu na brak interesujących stanów zdrowia.</p>

<p>Wailoo A, Hernández M, Philips C, Brophy S, Siebert S. Modeling Health State Utility Values in Ankylosing Spondylitis: Comparisons of Direct and Indirect Methods. <i>Value Health</i>. 2015 Jun;18(4):425-31.</p>	<p>Duże badanie kohortowe na pacjentach z ZZSK, obserwowanych podczas maks. 5 wizyt w Walii. Pacjenci wypełniali kwestionariusze on-line lub papierowe, co 3 miesiące. Do oszacowania użyteczności wykorzystano pomiary jakości życia przy pomocy skali EQ-5D oraz brytyjskie normy użyteczności. Przeprowadzono modelowanie użyteczności z wykorzystaniem metod statystycznych.</p>	<p>Wyjściowa U wyniosła 0,58 (0,31) Regresja liniowa - zmienna zależna użyteczności (EQ-5D): - stała: 0,722 - wiek: 0,003 - (BASDAI/100)²: -0,470 - (BASFI/100)²: -0,233.</p>	<p>Nie wiadomo, jakie leki otrzymywali pacjenci.</p>	<p>Nie uwzględniono ze względu na brak interesujących stanów z drowia.</p>
<p>Kobelt G, Sobodi P, Mulero J, Gratacos J, Pocovi A, Collantes-Estevez E. The burden of ankylosing spondylitis in Spain. <i>Value Health</i>. 2008 May-Jun;11(3):408-15.</p>	<p>Przekrojowe, retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone na 601 pacjentach z ZZSK w Hiszpanii, z wykorzystaniem metodyki rozwiniętej w badaniach z Wielkiej Brytanii i Kanady. Użyteczność szacowano metodą pośrednią - przy pomocy kwestionariusza EQ-5D oraz europejskiego zestawu norm użyteczności.</p>	<p>Średnia wyjściowa U: 0,59 (0,30).</p>	<p>Większość pacjentów doświadczała relatywnie łagodnej postaci choroby.</p>	<p>Nie uwzględniono ze względu na brak interesujących stanów z drowia.</p>
<p>Verstappen SM, Jacobs JW, van der Heijde DM, van der Linden S, Verhoef CM, Bijlsma JW, Boonen A. Utility and direct costs: ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i>. 2007 Jun;66(6):727-31.</p>	<p>Badanie na podstawie holenderskich rejestrów szpitalnych. Użyteczność wyznaczono metodą pośrednią - z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D oraz zestawu norm użyteczności.</p>	<p>Średnia, wyjściowa U: 0,70 (0,2) u kobiet: 0,67 (0,2) u mężczyzn: 0,71 (0,2)</p>	<p>Nie wiadomo, jakie leki otrzymywali pacjenci.</p>	<p>Nie uwzględniono ze względu na brak interesujących stanów z drowia.</p>

<p>Wallman JK, Kapetanovic M3, Petersson IF, Geborek P, Kristensen LE. Comparison of non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis patients - baseline characteristics, treatment adherence, and development of clinical variables during three years of anti-TNF therapy in clinical practice. <i>Arthritis Res Ther.</i> 2015 Dec 24;17:378.</p>	<p>Badano 238 chorych na ZZSK (od ponad 15 lat), którzy rozpoczęli terapię lekami biologicznymi między latami 1999-2011. Użyteczność badano na podstawie kwestionariusza EQ-5D oraz zestawu norm użyteczności z Wielkiej Brytanii.</p>	<p>Średnia, wyjściowa U: 0,45 (0,33). Poniższy wykres przedstawia zmiany wartości użyteczności w kolejnych miesiącach (białe koła).</p> 	<p>-</p>	<p>Nie uwzględniono ze względu na brak interesujących stanów z drowia.</p>
Dodane z referencji				
<p>Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Brophy S, Jönsson L, Calin A, Braun J. The burden of ankylosing spondylitis and the cost-effectiveness of treatment with infliximab (Remicade). <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2004 Sep;43(9):1158-66.</p>	<p>Przeprowadzono badania obejmujące 2300 pacjentów w latach 1992-1994, a kohortę 700 pacjentów obserwowano dalej przez 9 lat. Zebrano m.in. kwestionariusze EQ-5D wśród 1413 pacjentów.</p>	<p>Średnia U wyniosła 0,67 (0,21). W zależności od BASDAI średnia U wyniosła: BASDAI < 3: 0,80 BASDAI 3-3,99: 0,70 BASDAI 4-4,99: 0,64 BASDAI 5-5,99: 0,60 BASDAI 6-6,99: 0,51 BASDAI > 7: 0,39. Dla analogicznych przedziałów BASFIU wynosiły: 0,80; 0,71; 0,67; 0,57; 0,53; 0,47.</p>	<p>-</p>	<p>Tak</p>

Tab. 40. Przegląd wartości użyteczności w odnalezionych badaniach wtórnych

Badanie	Wnioski
Ara RM, Reynolds AV, Conway P. The cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in the UK. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2007 Aug;46(8):1338-44.	Lata życia były przeliczone na użyteczność z wykorzystaniem wypróbowanego związku między wartościami BASDAI, BASFI i EQ-5D zebranyymi w czasie europejskiego RCT (Van der Heijde D, Da Silva J, Dougados M, et al. 2006. Once-weekly 50-mg dosing of etanercept is as effective as twice-weekly dosing in patients with ankylosing spondylitis. Abstract EULAR [SAT0195]). Użyteczność wyznaczono na podstawie wzoru: $U=0,923-0,004 \cdot \text{BASFI}-0,004 \cdot \text{BASDAI}$.
Botteman MF, Hay JW, Luo MP, Curry AS, Wong RL, van Hout BA. Cost effectiveness of adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis in the United Kingdom. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2007 Aug;46(8):1320-8.	W analizie efektywności kosztowej opierano się na badaniach dotyczących porównania adalimumabu z placebo. W badaniach wpływ ZZSK i terapii na użyteczność pacjentów mierzono przy pomocy HUI-3 w punkcie wyjściowym oraz w 24 tygodniu. Umożliwiło to oszacowanie związku między użytecznością a BASDAI i BASFI, przy użyciu analizy regresji – metody najmniejszych kwadratów. W pracy przedstawiono uzyskane równania regresji.
Boonen A, Mau W. The economic burden of disease: comparison between rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. <i>Clin Exp Rheumatol</i> . 2009 Jul-Aug;27(4 Suppl 55):S112-7.	Przedstawiono wynik 5 badań, wg których średnia użyteczność ZZSK była w zakresie 0,53 a 0,69.
Tran-Duy A, Boonen, van de Laar M, Severens J. Impact on total population health and societal cost, and the implication on the actual cost-effectiveness of including tumour necrosis factor- α antagonists in management of ankylosing spondylitis: a dynamic population modelling study. <i>Cost Eff Resour Alloc</i> (2015) 13:18.	Wartości użyteczności (EQ-5D) oszacowano na podstawie danych z badania OASIS [Spoorenberg A, Van der Heijde D, De Klerk E, Dougados M, De Vlam K, Mielants H, Van der Tempel H, Van der Linden S. A comparative study of the usefulness of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index and the Dougados Functional Index in the assessment of ankylosing spondylitis. <i>J Rheumatol</i> . 1999;26:961-5]. Szczegóły przedstawiono opisano w publikacji Tran-Duy A, Boonen A, van de Laar MAF, Franke AC, Severens JL. A discrete event modelling framework for simulation of long-term outcomes of sequential treatment strategies for ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2011;70:2111-8 [por. przegląd badań pierwotnych].
Kobelt G, Sobocki P, Mulero J, Gratacos J, Collantes-Estevéz E, Braun J. The cost-effectiveness of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis in Spain. Comparison of clinical trial and clinical practice data. <i>Scand J Rheumatol</i> . 2008 Jan-Feb;37(1):62-71.	Wartości użyteczności (EQ-5D) oszacowano na podstawie zestawu użyteczności Dolan P, Gudex C, Kind P, Williams A. A social tariff for EuroQol: results from a UK general population survey. York: Centre for Health Economics, University of York, 1995. Discussion paper 138. Średnia U w próbie wyniosła 0,59 (0,3), dla pacjentów z $\text{BASFI}/\text{BASDAI} < 3$ 0,80, zaś dla pacjentów z $\text{BASFI}/\text{BASDAI} > 7$ 0,25.
Neilson AR, Sieper J, Deeg M. Cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in Germany. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2010 Nov;49(11):2122-34.	Użyteczność oszacowano na podstawie wzoru: $U=0,923-0,004 \cdot \text{BASFI}-0,004 \cdot \text{BASDAI}$, zaprezentowanego w Willioo A, Bansback N, Chilcott J. Infliximab, etanercept and adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis: cost-effectiveness evidence and NICE guidance. <i>Rheumatology</i> 2008;47:119-20.

<p>Kobelt G, Sobocki P, Sieper J, Braun J. Comparison of the cost-effectiveness of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis in the United Kingdom based on two different clinical trials. <i>Int J Technol Assess Health Care</i>. 2007 Summer;23(3):368-75.</p>	<p>We wstępie publikacji przywołano 4 publikacje opisujące jakość życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dagfinrud H, Mengshoel A, Hagen K, et al. Health status of patients with ankylosing spondylitis: a comparison with the general population. <i>Ann Rheum Dis</i>. 2004;63:1605-1610; - Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Brophy S, et al. The burden of ankylosing spondylitis and the cost-effectiveness of treatment with infliximab. <i>Rheumatology (Oxford)</i>. 2004;43:1158-1166; - Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Rousseau C, Maksymowych W. Cost and quality of life of patients with Ankylosing Spondylitis in Canada. <i>J Rheumatol</i>. 2006;33:289-295; - Ward M. Health-related quality of life in ankylosing spondylitis: A survey of 175 patients. <i>Arthritis Care Res</i>. 1999;12:247-255. <p>W Wielkiej Brytanii średnia U waha się od 0,80 dla BASFI <3 do 0,47 dla BASFI ≥7. Wykorzystując BASDAI U waha się od 0,80 dla BASDAI <3 do 0,39 dla BASDAI ≥7. Z kolei w omawianym modelu autorzy wykorzystali wartości użyteczności przedstawione w badaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dolan P, Gudex C, Kind P, Williams A. A social tariff for Euro-Qol: Results from a UK general population survey. Discussion Paper 138. York: Centre for Health Economics, University of York; 1995; - EuroQol Group. EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. <i>Health Policy</i>. 1990;16:199-208.
<p>Odnalezione w referencjach</p>	
<p>Boonen A, van der Heijde D, Severens JL, Boutermaker A, Landewe R, Braun J, Brandt J, Sieper J, van der Linden S. Markov model into the cost-utility over five years of etanercept and infliximab compared with usual care in patients with active ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis</i>. 2006 Feb;65(2):201-8. Epub 2005 Jul 13.</p>	<p>Wartości użyteczności zaczerpnięto z badania OASIS. Było to 2-letnie badanie podłużne obserwacyjne, w którym brało udział 130 pacjentów duńskich z ZZSK. Szczegóły przedstawiono w publikacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Boonen A, van der Heijde D, Landewe R, Guillemin F, Rutten-van Molken M, Dougados M, et al. Direct costs of ankylosing spondylitis and its determinants: an analysis among three European countries. <i>Ann Rheum Dis</i> 2003; 62:732-40; - Boonen A, van der Heijde D, Landewe R, Guillemin F, Spoorenberg A, Schouten H, et al. Costs of ankylosing spondylitis in three European countries: the patient's perspective. <i>Ann Rheum Dis</i> 2003; 62:741-7; - Boonen A, van der Heijde D, Landewe R, Spoorenberg A, Schouten H, Rutten van Molken M, et al. Work status and productivity costs due to ankylosing spondylitis: comparison of three European countries. <i>Ann Rheum Dis</i> 2002; 61:429-37. <p>Dla pacjentów z BASDAI ≥ 4 (choroba aktywna) U wyniosło: 0,59 (0,55-0,63)</p> <p>Dla pacjentów z BASDAI < 4 (niska aktywność choroby) U wyniosło: 0,76 (0,74-0,79)</p> <p>Dla pacjentów z BASDAI < 4 i obecną toksycznością U wyniosło: 0,5 (0-1) U pacjentów z BASDAI < 4.</p>

<p>Ward MM. Quality of life in patients with ankylosing spondylitis. <i>Rheum Dis Clin North Am.</i> 1998 Nov;24(4):815-27.</p>	<p>W publikacji opisano dwa badania dotyczące pomiaru użyteczności w populacji chorych z ZZSK. W pierwszym wykorzystano metodę loterii i zbadano 59 pacjentów (średni wiek: 44 lata, średni czas trwania choroby: 6 lat) poddawanych terapii fizycznej. Średnia wartość użyteczności tych pacjentów wyniosła 0,84. W drugim badaniu wykorzystującym również metodę loterii, przeprowadzonym na 50 pacjentach (średni wiek: 45 lat, średni czas trwania choroby: 14 lat). Średnia wartość użyteczności była zbliżona do pierwszego badania i wyniosła 0,85, co oznacza – wg autora – ogólne zadowolenie pacjentów z ich stanem zdrowia. Publikacje, na które się powoływano, to:</p> <ul style="list-style-type: none"> - O'Brien BJ, Elswood J, Calin A: Perception of prescription drug risks: A survey of patients with ankylosing spondylitis. <i>J Rheumatol</i> 17:503, 1990; - Bakker C, Rutten-van Molken, Hidding A, et al: Patient utilities in ankylosing spondylitis and the association with other outcome measures. <i>J Rheumatol</i> 21:1298, 1994.
<p>Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Maksymowych WP. The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of ankylosing spondylitis in Canada. <i>J Rheumatol.</i> 2006 Apr;33(4):732-40.</p>	<p>Zgodnie z informacją z publikacji w Wielkiej Brytanii średnia użyteczność wahała się od 0,80 wśród pacjentów z BASFI < 3 do 0,47 wśród pacjentów z BASFI ≥ 7, odpowiednio dla BASDAI: od 0,80 do 0,39 [Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Brophy S, Jönsson L, Calin A, Braun J. The burden of ankylosing spondylitis and the cost-effectiveness of treatment with infliximab. <i>Rheumatology Oxford</i> 2004;43:1158-66]. Badanie kanadyjskie wykazało zbliżone wyniki, od 0,78 do 0,40 [Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Rousseau C, Maksymowych W. Costs and quality of life of patients with ankylosing spondylitis in Canada. <i>J Rheumatol</i> 2006;33:289-95].</p>
<p>McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> 2007;11(28).</p>	<p>Przeprowadzono przegląd użyteczności wykorzystanych w modelach ekonomicznych przedkładanych przez podmioty odpowiedzialne do oceny NICE. Z zaproponowanych trzech:</p> $U = 0,9234688 - 0,040190 \times \text{BASDAI} - 0,043188 \times \text{BASFI};$ $U = 0,948857 - 0,041528 \times \text{BASDAI} - 0,034481 \times \text{BASFI} + 0,047080 \times \text{Male} - 0,063801 \times \text{White};$ $U = 0,8772129 - 0,0384087 \times \text{BASDAI} - 0,0322519 \times \text{BASFI} - 0,0278913 \times \text{Male} + 0,0016809 \times \text{Age}$ <p>uznano ostatni wzór za najlepszy.</p>

Dodatkowo w dniu 20.09.2016 r. wartości użyteczności poszukiwano w bazie Cost-Effectiveness Analysis Registry (CEA Registry) - hasło wyszukiwania: „ankylosing spondylitis”. Wyniki przeszukiwania bazy przedstawiono poniżej.

Tab. 4.1. Wartości użyteczności zidentyfikowane w ramach przeszukiwania bazy Cost-Effectiveness Analysis Registry – stan na dzień 20.09.2016 r.

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Publikacja
ZZSK ze zdarzeniami niepocządanymi w obszarze nerek	0,998	Jansen, Jeroen P, Taylor, Stephanie D. Cost-Effectiveness Evaluation of Etoricoxib versus Celecoxib and

Adverse event associated with treatment of Ankylosing Spondylitis: surgery for GI perforation, ulcer, or bleeding (PUB)	0,92	Nonselective NSAIDs in the Treatment of Ankylosing Spondylitis in Norway. Int J Rheumatol.; 2011[]:160326
Adverse event associated with treatment of Ankylosing Spondylitis: hepatic	0,945	
Adverse event associated with treatment of Ankylosing Spondylitis: hypertension	0,999	
Adverse event associated with treatment of Ankylosing Spondylitis: edema	0,92	
Adverse event associated with treatment of Ankylosing Spondylitis: thrombotic cardiovascular event	0,706	
Adverse event associated with treatment of Ankylosing Spondylitis: Minor GI symptoms not requiring treatment	0,99996	
Adverse event associated with treatment of Ankylosing Spondylitis: Minor GI symptoms requiring treatment	0,985	
Adverse event associated with treatment of Ankylosing Spondylitis: Outpatient investigation for suspected GI perforation, ulcer, or bleeding (PUB)	0,975	
Adverse event associated with treatment of Ankylosing Spondylitis: Inpatient investigation for suspected GI perforation, ulcer, or bleeding (PUB)	0,938	
Adverse event associated with treatment of Ankylosing Spondylitis: Outpatient treatment for GI perforation, ulcer, or bleeding (PUB)	0,949	
Adverse event associated with treatment of Ankylosing Spondylitis: inpatient treatment for GI perforation, ulcer, or bleeding (PUB)	0,938	
Adverse event associated with treatment of Ankylosing Spondylitis: congestive heart failure	0,998	

Pacjent z ZZSK z niepowodzeniem terapii NLPZ	0,923	Neils on, A R, Cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in Germany., Rheumatology (Oxford),2010-Jul-26.
Stabilny stan	0,924	Jansen, Jeroen P, Cost effectiveness of etoricoxib versus celecoxib and non-selective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis., Pharmacoeconomics,2010-Apr-01; 28(4):323-44.
Pacjent z ZZSK leczony IFX w regularnych dawkach co 6 tyg. po roku terapii	0,7	Fautrel, Bruno, Baleydi er, Alain, Benhamou, Mathilde, Breban, Maxime, Dougados, Maxime, Lenoir, Christelle, Ravaud, Philippe, Roy, Carine, Trape, Gérard, Cost-effectiveness of two therapeutic regimens of infliximab in ankylosing spondylitis: economic evaluation within a randomized controlled trial., Ann Rheum Dis,2009-Sep-09.
Pacjent z ZZSK leczony IFX na żądanie po roku terapii	0,6	
Pacjent z ZZSK leczony IFX po roku terapii	0,7	
ZZSK (wyjściowo)	0,4	
Zdarzenie sercowo-naczyniowe	0,412	Jansen, Jeroen P, Bacon, Paul, Choy, Ernest H, Hursche, Elke, Nash, Julian T, Ostor, Andrew, Pellissier, James, Economic evaluation of etoricoxib versus non-selective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis in the UK., Curr Med Res Opin,2007-Dec; 23(12):3069-78.
Mniejsze objawy żołądkowo-jelitowe wymagające leczenia	0,816	
Leczenie ambulatoryjne pod kątem podejrzewanych dużych zdarzeń żołądkowo-jelitowych	0,692	
Leczenie szpitalne pod kątem podejrzewanych dużych zdarzeń żołądkowo-jelitowych	0,624	
Leczenie ambulatoryjne perforacji, wrzodów lub krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego lub krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego	0,692	
Leczenie szpitalne perforacji, wrzodów lub krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego lub krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego	0,624	
Operacja z powodu perforacji, wrzodów lub krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego lub krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego	0,512	
ZZSK (BASDAI < 3)	0,8	Kobelt, Gisela, Andlin-Sobocki, Patrik, Maksymowych, Walter P, The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of ankylosing spondylitis in Canada., J Rheumatol,2006-Apr; 33(4):732-40.
ZZSK (BASDAI ≥ 7)	0,39	
ZZSK (BASFI ≥ 7)	0,47	
ZZSK (BASFI < 3)	0,47	Boonen, Annelies, Boendermaker, A, Boendermaker, Arjo, Boonen, A, Brandt, J, Brandt, Jan, Braun, J,
EQ-5D gdy BASDAI < 4	0,76	
EQ-5D gdy BASDAI ≥ 4	0,59	

		Braun, Jürgen, Landewé, R, Landewé, Robert, Severens, J L, Severens, Johannes, Sieper, J, Sieper, Joachim, van der Heijde, D, van der Heijde, Désirée, van der Linden, Sj, van der Linden, Sjef, Markov model into the cost-utility over five years of etanercept and infliximab compared to usual care in patients with active ankylosing spondylitis, Ann Rheum Dis, 2005-Jul-13.
ZZSK	0,67	Van Tubergen, Astrid, Boonen, Annelies, Hidding, Alita, Landewé, Robert, Rutten-Van Mölken, Maureen, Van Der Heijde, Désirée, Van Der Linden, Sjef, Cost effectiveness of combined spa-exercise therapy in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial, Arthritis Rheum, 2002-Oct-15; 47(5):459-67.

Spis tabel

Tab. 1. Ocena skuteczności leczenia biologicznego w opinii ekspertów klinicznych	15
Tab. 2. Odsetek pacjentów z redukcją BASDAI o co najmniej 50% w 12.-16. tygodniu	16
Tab. 3. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali BASDAI <3 w 24. tygodniu leczenia	17
Tab. 4. Oszacowanie średniego wieku populacji docelowej	17
Tab. 5. Oszacowanie średniego wieku populacji docelowej	18
Tab. 6. Szczegóły dotyczące wyznaczenia ceny sekukinumabu	19
Tab. 7. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia	20
Tab. 8. Wycena procedury związanej z kwalifikacją do programu lekowego	20
Tab. 9. Wycena procedury związanej z podaniem sekukinumabu	21
Tab. 10. Wartości użyteczności przyjęte w modelu kosztowej użyteczności	22
Tab. 11. Koszty inhibitorów TNF-alfa przyjęte w CMA	25
Tab. 12. Wycena procedury związanej z podaniem infliksymabu	26
Tab. 13. Udziały inhibitorów TNF-alfa refundowanych w ramach programu lekowego dotyczącego ZZSK	26
Tab. 14. Wyniki analizy podstawowej CMA – koszty terapii	31
Tab. 15. Wyniki analizy podstawowej CMA – efekty zdrowotne	32
Tab. 16. Wyniki analizy podstawowej CMA – CER i cena progowa sekukinumabu	32
Tab. 17. Wyniki analizy wrażliwości – koszty terapii; scenariusz 1	33
Tab. 18. Wyniki analizy wrażliwości – efekty zdrowotne; scenariusz 1	33
Tab. 19. Wyniki analizy wrażliwości – CER i cena progowa sekukinumabu; scenariusz 1	33
Tab. 20. Wyniki analizy wrażliwości – koszty terapii; scenariusz 2	34
Tab. 21. Wyniki analizy wrażliwości – efekty zdrowotne; scenariusz 2	34
Tab. 22. Wyniki analizy wrażliwości – CER i cena progowa sekukinumabu; scenariusz 2	34
Tab. 23. Wyniki analizy podstawowej CUA – koszty terapii	35
Tab. 24. Wyniki analizy podstawowej CUA – efekty zdrowotne	35
Tab. 25. Wyniki analizy podstawowej CUA – ICUR i cena progowa	35
Tab. 26. Wyniki analizy wrażliwości CUA – koszty terapii; scenariusz 1	36
Tab. 27. Wyniki analizy wrażliwości CUA – efekty zdrowotne; scenariusz 1	36
Tab. 28. Wyniki analizy wrażliwości CUA – ICUR i cena progowa; scenariusz 1	36
Tab. 29. Wyniki analizy wrażliwości CUA – koszty terapii; scenariusz 2	37
Tab. 30. Wyniki analizy wrażliwości CUA – efekty zdrowotne; scenariusz 2	37
Tab. 31. Wyniki analizy wrażliwości CUA – ICUR i cena progowa; scenariusz 2	37
Tab. 32. Strategia przeszukiwania bazy MEDLINE (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 2016.09.15	50
Tab. 33. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 2016.09.15	50
Tab. 34. NICE 2016 – wyniki analizy podstawowej w populacji pacjentów nieprzyjmujących leczenia biologicznego	52
Tab. 35. NICE 2016 – wyniki analizy podstawowej w populacji pacjentów przyjmujących wcześniej leczenie biologiczne	52

Tab. 36. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 08.08.2016 r.	53
Tab. 37. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 08.08.2016 r.	54
Tab. 38. Lista prac odrzuconych wraz z uzasadnieniem	56
Tab. 39. Przegląd wartości użyteczności w odnalezionych badaniach pierwotnych	60
Tab. 40. Przegląd wartości użyteczności w odnalezionych badaniach wtórnych.....	66
Tab. 41. Wartości użyteczności zidentyfikowane w ramach przeszukiwania bazy Cost- Effectiveness Analysis Registry – stan na dzień 20.09.2016 r.....	68

Spis rycin

Ryc. 1. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.....	49
Ryc. 2. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu użyteczności (diagram QUOROM)	55

Piśmiennictwo

AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
AKL 2016	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
Boonen 2007	Boonen A, van der Heijde D, Landewe R, van Tubergen A, Mielants H, Dougados M, van der Linden S. How do the EQ-5D, SF-6D and the well-being rating scale compare in patients with ankylosing spondylitis? Ann Rheum Dis. 2007 Jun;66(6):771-7.
Kobelt 2004	Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Brophy S, Jönsson L, Calin A, Braun J. The burden of ankylosing spondylitis and the cost-effectiveness of treatment with infliximab (Remicade). Rheumatology (Oxford). 2004 Sep;43(9):1158-66.
McLeod 2007	McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2007;11(28).
NICE 2016	National Institute for Health and Care Excellence. Secukinumab. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag517
NFZ 2016	Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 r. Warszawa, wrzesień

	<p>2016. (ostatni dostęp 29.09.2016): http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-232016iii,6399.html</p>
Rozporządzenie MZ	<p>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 [Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388].</p>
Śliwczyński 2015	<p>Śliwczyński A, Raćborski F, Kłak A, Brzozowska M, Czeleka T, Kwiatkowska B, Jędrzejczyk T, Marczak M. Prevalence of ankylosing spondylitis in Poland and costs generated by AS patients in the public healthcare system. <i>Rheumatol Int</i> 2015 Aug;35(8):1361-7.</p>
Ustawa	<p>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].</p>