

Cosentyx® (sekukinumab) 300 mg w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów

Analiza minimalizacji kosztów



Warszawa

Październik 2016

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

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]

Spis treści

Skróty i akronimy	7
Streszczenie	8
1 Wstęp	9
1.1 Cel analizy	9
1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku	9
1.3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	10
2 Metodyka	11
2.1 Strategia analizy	11
2.2 Analizowane efekty zdrowotne	11
2.3 Horyzont czasowy analizy	16
2.4 Perspektywa analizy	16
2.5 Populacja badana	17
2.6 Analizowane koszty	17
2.6.1 Koszty leków	18
2.6.2 Koszty podania leczenia	19
2.6.3 Koszty kwalifikacji do programu lekowego	20
2.6.4 Koszty monitorowania leczenia	20
2.7 Dyskontowanie	21
2.8 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu	21
2.9 Analiza wrażliwości	24
3 Wyniki	26
3.1 Analiza podstawowa	26
3.2 Analiza wrażliwości	29
4 Dyskusja i ograniczenia	39
5 Podsumowanie i wnioski	40
Aneks 1. Strategia przeglądu dla analiz ekonomicznych	41
Aneks 2. Selekcja analiz ekonomicznych	42

Aneks 3. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności.....	43
Aneks 4. Selekcja badań dotyczących użyteczności	45
Aneks 5. Przegląd użyteczności - prace włączone.....	46
Aneks 6. Przegląd użyteczności - prace wykluczone.....	47
Aneks 7. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym 49	
Aneks 8. Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku	53
Aneks 9. Wiek i waga pacjentów biorących udział w zidentyfikowanych badaniach klinicznych.....	65
Aneks 10. Cena punktu świadczenia w poszczególnych województwach w szpitalach o najwyższej wartości umowy	66
Aneks 11. Zestawienia tabelaryczne danych użytych w analizie podstawowej i analizie wrażliwości	68
Aneks 12. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych.....	69
Spis tabel.....	73
Piśmiennictwo	76

Skróty i akronimy

ACR	American College of Rheumatology
ADA	Adalimumab
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
CRP	Białko C-reaktywne (ang. <i>C-Reactive Protein</i>)
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drug (lek modyfikujący przebieg choroby, LMPCh)
ETA	Etanercept
EULAR	European League Against Rheumatism
GOL	Golimumab
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
HAQ-DI	Stanford Health Assessment Questionnaire Disability Index
IFX	Inflixymab
LMPCh	Leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>DMARDs</i>)
ŁZS	Łuszczycowe zapalenie stawów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
OB	Odczyn Biernackiego
PASI	Patient Specific Index
PLN	Polski Złoty
Pr	Prawdopodobieństwo
PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria
RSS	Schemat podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SEK	Sekukinumab
TNF- α	Tumor necrosis factor-alpha (czynnik martwicy guza)
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej analizy jest porównanie kosztów zastosowania sekukinumabu w dawce 300 mg w stosunku do etanerceptu, adalimumabu, golimumabu oraz infliksymabu w terapii dorosłych chorych z aktywną i postępującą postacią łuszczycowego zapalenia stawów z niezadowolającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa lub z obecnością zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Metody

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej sekukinumabu, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu oraz infliksymabu w terapii ŁZS. Analiza wykazała, że efektywność poszczególnych inhibitorów TNF-alfa nie różni się istotnie statystycznie, w związku z czym w niniejszym opracowaniu przedstawiano analizę minimalizacji kosztów. Zużycie zasobów i koszty jednostkowe szacowano w oparciu o dane adaptowane z programów lekowych dotyczących leczenia pacjentów z ŁZS. W analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont obserwacji. Ze względu na brak istotnego współpłacenia (leczenie w ramach programu lekowego), analizę przeprowadzono tylko z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Analizowano bezpośrednio koszty medyczne związane z: zakupem leków (sekukinumab, adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab), procedurą podania leków, kwalifikacją do programu lekowego oraz monitorowaniem leczenia w programie lekowym. Wyniki analizy przedstawiono uwzględniając takie parametry, jak prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu jego nieskuteczności, prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania małej aktywności choroby, prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn oraz prawdopodobieństwo zgonu.

Wyniki

[Redacted content]

Wnioski

[Redacted content]

1 Wstęp

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest porównanie kosztów zastosowania sekukinumabu w dawce 300 mg w stosunku do etanerceptu, adalimumabu, golimumabu oraz infliksymabu w terapii dorosłych chorych z aktywną i postępującą postacią łuszczycowego zapalenia stawów z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa lub z obecnością zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa lub z obecnością zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> Sekukinumab (Cosentyx®) w dawce 300 mg
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> Adalimumab w dawkach zgodnych z programem lekowym B.35 Etanercept w dawkach zgodnych z programem lekowym B.35 Infliksymab w dawkach zgodnych z programem lekowym B.35 Golimumab w dawkach zgodnych z programem lekowym B.35
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> Bezpośrednie koszty medyczne

1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku

W aneksie 8 przedstawiono zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku. [AKL Cosentyx 300 mg 2016]

1.3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

W wyniku systematycznego przeglądu baz danych Medline oraz Cochrane Library nie zidentyfikowano żadnej opublikowanej analizy ekonomicznej, w której oceniano by koszty i efekty zdrowotne stosowania sekukinumabu w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów. Strategię przeglądu oraz selekcję badań przedstawiono w aneksie 1 i 2.

2 Metodyka

2.1 Strategia analizy

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej sekukinumabu, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu oraz infliksymabu w terapii ŁZS (patrz załączona dokumentacja). [AKL Cosentyx 300 mg 2016] Analiza efektywności klinicznej wykazała, że porównywane leki biologiczne mają zbliżoną skuteczność. W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono analizę minimalizacji kosztów dla wymienionych powyżej pięciu leków.

2.2 Analizowane efekty zdrowotne

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./14./16. tygodniu od rozpoczęcia terapii,
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania małej aktywności choroby trwającej 6 miesięcy,
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn,
- prawdopodobieństwo zgonu.

W projekcie programu lekowego kryterium przerwania leczenia po 12 tygodniach (inhibitory TNF-alfa) lub 16 tygodniach (sekukinumab) z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie zostało zdefiniowane jako:

- w przypadku zajęcia stawów obwodowych – brak zmniejszenia o przynajmniej 30% liczby bolesnych lub obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie w skali Likerta o przynajmniej jedną jednostkę aktywności choroby według chorego, jak i lekarza,
- w przypadku zajęcia stawów kręgosłupa – brak zmniejszenia wartości BASDAI o przynajmniej 50% w stosunku do wartości przed leczeniem lub o 2 jednostki, ale w ów czas jego wartość nie może być wyższa niż 4.

Ze względu na fakt, że w badaniach klinicznych dla ŁZS nie są raportowane wyniki BASDAI, adekwatną odpowiedź w modelu szacowano tylko w oparciu o kryteria dla zajęcia stawów obwodowych. Cytowane wyżej kryteria odpowiedzi są zbliżone do raportowanego w badaniach kryterium odpowiedzi na leczenie PsARC. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów PsARC występuje, jeśli 2 z 4 następujących kryteriów ulegną poprawie (jednym z nich musi być bolesność lub opuchlizna stawów) oraz nie wystąpi pogorszenie w żadnej z kategorii:

- liczba obrzękniętych stawów – zmniejszenie o co najmniej 30%,

- liczba tkliwych stawów – zmniejszenie o co najmniej 30%,
- ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta (skala Likerta) – zmniejszenie o co najmniej 1 jednostkę,
- ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (skala Likerta) – zmniejszenie o co najmniej 1 jednostkę.

Ze względu na brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej porównywanych leków, tj. sekukinumabu i inhibitorów TNF-alfa (adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu) oraz w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskują odpowiedź na leczenie wg kryteriów PsARC w 12./14./16. tygodniu leczenia, prawdopodobieństwo przerwania leczenia oszacowano wspólnie dla wszystkich analizowanych substancji. W sumie w 7 badaniach, na podstawie których szacowano prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie wg PsARC w 12./14./16. tygodniu (2 badania dla adalimumabu – ADEPT, Genovese 2007, 2 badania dla etanerceptu – Mease 2000 i Mease 2004, 2 badania dla infliksymabu – IMPACT i IMPACT 2 oraz 1 badanie dla golimumabu – GO-REVEAL), w grupie aktywnie leczonych analizowanych było 631 pacjentów, z których 442 uzyskało odpowiedź na leczenie PsARC. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi dla placebo wyniosło zatem 0,700 (442/631) [95%CI: 0,544; 0,838].

Tabela 2. Odpowiedź na leczenie PsARC w 12./14./16. tygodniu.

Lek	Badanie	Horyzont	n	N
Adalimumab	ADEPT	12 tygodni	94	151
	Genovese 2007	12 tygodni	26	51
Etanercept	Mease2000	12 tygodni	26	30
	Mease2004	12 tygodni	73	101
Infliksymab	IMPACT	16 tygodni	39	52
	IMPACT2	14 tygodni	77	100
Golimumab	GO-REVEAL	14 tygodni	107	146
RAZEM			442	631

W programie lekowym kryterium małej aktywności choroby zostało zdefiniowane jako:

- w przypadku zapalenia stawów obwodowych – 50% zmniejszenie wartości czterech mierzonych parametrów (liczby bolesnych, obrzękniętych stawów, aktywności choroby według chorego i lekarza),
- w przypadku zapalenia stawów osiowych – wartość BASDAI mniejsza niż 3.

W związku z tym, że nie zidentyfikowano danych klinicznych pochodzących z randomizowanych badań pozwalających na ocenę prawdopodobieństwa wystąpienia opisanych wyżej zdarzeń, w niniejszej analizie prawdopodobieństwo przerwania terapii po 24 tygodniach (6 miesiącach leczenia) z powodu małej aktywności choroby szacowano w oparciu o zidentyfikowane dane dotyczące odpowiedzi ACR50 w 24. tygodniu opracowane przez

American College of Rheumatology. [Felson 1993] Kryteria odpowiedzi ACR obejmują następujące kategorie:

- liczba bolesnych stawów,
- liczba obrzękniętych stawów,
- przynajmniej 3 spośród następujących wskaźników:
 - ocena aktywności choroby przeprowadzona przez lekarza (np. za pomocą skali VAS),
 - ocena aktywności choroby przeprowadzona przez chorego (np. za pomocą skali VAS),
 - ocena dolegliwości bólowych przeprowadzona przez chorego (np. za pomocą skali VAS),
 - ocena upośledzenia fizycznego przeprowadzona przez chorego (za pomocą kwestionariusza HAQ),
 - wartość wskaźników zapalenia (OB i CRP).

Jeśli pacjent zaobserwuje przynajmniej 50% poprawę w liczbie bolesnych i opuchniętych stawów (kryterium 1. i 2.), a także w przynajmniej 3 z 5 kryteriów, mówimy o poprawie wg kryteriów ACR50. Kryterium ARC50 wydaje się zbliżone do kryterium malej aktywności choroby zdefiniowanego w programie lekowym.

Ze względu na porównywalność skuteczności klinicznej analizowanych leków (sekukinumabu, adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, golimumabu) w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskują odpowiedź wg kryteriów ACR50 w 24. tygodniu leczenia, prawdopodobieństwo przerwania leczenia oszacowano wspólne dla wszystkich inhibitorów w ogólnej grupie pacjentów biorących udział w badaniu (patrz niżej). W sposób analogiczny do tego stosowanego przy wcześniej analizowanych punktach końcowych, obliczono prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR50 dla leków biologicznych w oparciu o dane ze wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej.

Prawdopodobieństwo to wyliczono dla dwóch wariantów danych dla sekukinumabu w dawce 300 mg – pierwszym, podstawowym, w którym wykorzystano tylko dane dla subpopulacji wcześniej leczonych inhibitorami TNF-alfa, oraz wariant drugi, wykorzystany w analizie wrażliwości, w którym uwzględniono wszystkie wyniki dla dawki 300 mg (wariant ten w założeniu ma przybliżać wyniki w populacji ze zmianami łuszczycowymi dla których brakuje wyodrębnionych wyników).

W ramach wariantu pierwszego, w 6 badaniach, na podstawie których szacowano prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie ACR50 w 24. tygodniu (FUTURE 2, ADEPT, SPIRIT-P1, Mease 2004, IMPACT 2, GO-REVEAL), w grupie placebo było leczonych 632 pacjentów, z których 236 uzyskało odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR50. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi wyniosło zatem 0,373 (236/632); [90%CI: 0,283; 0,414].

W ramach wariantu drugiego, w 6 badaniach, na podstawie których szacowano prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie ACR50 w 24. tygodniu (FUTURE 2, ADEPT, SPIRIT-P1, Mease2004, IMPACT 2, GO-REVEAL), w grupie placebo było leczonych 699 pacjentów, z których 262 uzyskało odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR50. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi wyniosło zatem 0,375 (262/699); [90%CI: 0,324; 0,414].

Tabela 3. Odpowiedź ACR50 w 24. tygodniu.

Lek	Badanie	n	N
Sekukinumab 300 mg	FUTURE 2	9 (35)	33 (100)
Adalimumab	ADEPT	59	151
Adalimumab	SPIRIT-P1	39	101
Etanercept	Mease2004	42	101
Inflixymab	IMPACT2	41	100
Golimumab	GO-REVEAL	46	146
RAZEM		236 (262)	632 (699)

Dodatkowo założono, że odpowiedź ACR50 może wystąpić jedynie u tych pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź w 12. tygodniu. Stąd też powyżej wyliczone prawdopodobieństwo (0,373 dla wariantu podstawowego oraz 0,375 dla wariantu analizy wrażliwości) skorygowano poprzez podzielenie go przez wartość prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi PsARC w 12./14./16. tygodniu (0,700) i otrzymano wartość 0,533 [wyliczony zakres: 0,338; 0,762] w przypadku prawdopodobieństwa uzyskania małej aktywności choroby.

Program lekowy zakłada jeszcze dodatkowe kryterium dotyczące przerwania udziału w programie – kryterium wyłączenia z programu z powodu utraty adekwatnej odpowiedzi, rozumianej jako wzrost aktywności choroby w porównaniu do poprzedniej wizyty monitorującej.

Kryterium to nie ma odzwierciedlenia w zaproponowanym modelu, co jest związane z brakiem danych dotyczących utraty odpowiedzi, pochodzących ze zidentyfikowanych badań klinicznych, stosunkowo krótkim horyzontem analizy oraz faktem, że pomiędzy 12. a 24. tygodniem leczenia obserwuje się wzrost (a nie spadek) odpowiedzi na leczenie.

Odsetek pacjentów, którzy rezygnują z leczenia z innych przyczyn, przyjęto na poziomie równym 16,5%. Przyjęta wartość odpowiada wartości zaadaptowanej w analizie ekonomicznej wykonanej przez Rodgers i wsp. (2011, na zlecenie NICE), dotyczącej efektywności kosztów zastosowania adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu w terapii ŁZS. [Rodgers 2011] W analizie wrażliwości przetestowano również scenariusze, w których odsetek pacjentów, którzy każdego roku przerywają leczenie, wynosi 10,4% lub 22,6% (odpowiednio dolna i górna wartość 95% CI dla oszacowania z badania Rodgers i w sp.).

Prawdopodobieństwo zgonu oszacowano na podstawie tablic prawdopodobieństwa zgonu dla populacji ogólnej (dane GUS dla 2015 r.), korygując dane GUS o rozkład płci w populacji pacjentów z ŁZS (1:1) oraz współczynnik 1,36, który wynika ze zwiększonego prawdopodobieństwa zgonu w populacji chorych z ŁZS w porównaniu do populacji ogólnej. [Ali 2007, GUS – Trwanie życia w 2015 r.] W analizie podstawowej przyjęto założenie, że średni wiek w populacji pacjentów leczonych inhibitorami TNF-alfa wynosi 47 lat (co wynika ze średniej wieku uczestników zidentyfikowanych badań klinicznych – patrz aneks 9). W analizie wrażliwości uwzględniono również scenariusze, w których średni wiek wynosi 35 oraz 59 lat, co wynika ze zmienności tego parametru w zidentyfikowanych badaniach klinicznych (SD≈12).

Dodatkowo, w analizie wrażliwości uwzględniono ocenę efektywności leczenia wg opinii ekspertów klinicznych (patrz tabela poniżej).

Tabela 4. Ocena skuteczności leczenia biologicznego w opinii ekspertów klinicznych

	Ekspert 1*	Ekspert 2**	Średnia
a)	■	■	■
b)	■	■	■
c)	■	■	■
d)	■	■	■
e)	■	■	■

Pytanie „a” pozwala na sparametryzowanie zmiennej *odsetek pacjentów przerywających leczenie po 12 tyg. z powodu braku skuteczności* (22,5%).

Iloraz pytań „c” i „d” pozwala na sparametryzowanie zmiennej *odsetek pacjentów przerywających leczenie po 9 miesiącach z powodu uzyskania małej aktywności choroby* (61,6%).

Suma pytań „b” i „e” pozwala na sparametryzowanie zmiennej *odsetek pacjentów odchodzących z programu z innych powodów* (21,3%) – wartości tej nie wykorzystano w analizie wrażliwości, ponieważ praktycznie pokrywa się ze zmiennością tego parametru przyjętego za analizą NICE (model York) [Rodgers 2011].

Przyjęto tygodniowy cykl analizy, co odpowiada cyklowi podawania etanerceptu.

Przyjęto założenie, że rok kalendarzowy ma 52 tygodnie.

2.3 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont obserwacji (52 tygodnie). Przyjęcie takiego horyzontu obserwacji jest zgodne z zapisami programu lekowego, w którym pacjenci, u których utrzymuje się adekwatna odpowiedź na leczenie i mała aktywność choroby są leczeni w ramach programu nie dłużej niż przez 9-12 miesięcy.

2.4 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Ze względu na realizację świadczenia w ramach programu lekowego, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa

wspólna płatnika publicznego oraz pacjenta jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego. Analiza objęła 1 modelowego pacjenta z ŁZS (patrz niżej).

2.5 Populacja badana

Analiza dotyczyła jednego reprezentatywnego pacjenta z ŁZS. Przyjęto założenie, że pacjent jest w wieku 47 lat (co odpowiada w przybliżeniu wiekowi populacji z badań klinicznych zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym), oraz założenie, że 50% pacjentów stanowią kobiety (co odpowiada częstości występowania ŁZS w populacji ogólnej, tj. 1:1). [Interna Szczeklika 2015] Przyjęto, że średnia masa ciała pacjentów wynosi 70 kg. Jest to założenie arbitralne, niemniej wykorzystywane we wcześniejszych analizach w tym obszarze terapeutycznym. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że jest to założenie konserwatywne z punktu widzenia analizowanej technologii lekowej, ponieważ jedynym lekiem, którego dawkowanie jest uzależnione od masy ciała jest infliksymab, a masa ciała w badaniach klinicznych była wyższa i wynosiła około 89 kg. W związku z powyższym, w analizie wrażliwości uwzględniono również scenariusz, w którym średnia masa ciała pacjentów wynosi 87,9 kg – wartość ta odpowiada średniej masie ciała pacjentów, oszacowanej na podstawie badań klinicznych zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie (patrz aneks 9).

2.6 Analizowane koszty

Analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z:

- zakupem leków (sekukinumab, adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab),
- podaniem leków,
- kwalifikacją do programu lekowego,
- monitorowaniem leczenia w programie lekowym.

Nie analizowano kosztów działań niepożądanych ani kosztów leczenia standardowego (leki niebiologiczne), ponieważ koszty te nie różnicują poszczególnych ocenianych technologii.

2.6.1 Koszty leków

Koszty adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu szacowano w analizie podstawowej zgodnie z raportami DGL¹ – koszty całkowitego budżetu na refundację w okresie styczeń – czerwiec 2016 r. [Komunikat DGL]



Tabela 5. Cena sekukinumabu.

	Cena zbytu netto (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)

Zużycie leków szacowano w oparciu o schemat podawania leków opisany w charakterystykach produktów leczniczych i programie lekowym *Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*:

- 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.),
- sekukinumab 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym, początkowo podanie w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące.

Pominięte zostały koszty (substancji czynnej i podania) metotreksatu, ponieważ lek ten, zgodnie z zapisami programu lekowego, stosuje się niezależnie od wyboru konkretnego leku biologicznego u wszystkich pacjentów w zakresie wielkości dawki, jak i schematu dawkowania. Pominięcie kosztów metotreksatu nie ma wpływu na wyniki analizy.

Koszty pojedynczych dawek dla poszczególnych leków przedstawiono w tabeli poniżej. Ceny hurtowe obliczono dla marży 5%.

¹ informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań je dnostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN.

Tabela 6. Koszt pojedynczych dawek/fiolek leków biologicznych stosowanych w ŁZS.

Lek	Dawka na podanie	Koszt pojedynczej dawki (fiolki dla infliksymabu) [PLN]	Referencje
██████████	██████	██████	██████████
██████████	██████	██████	██████████
██████	██████	██████	██████████
██████	██████	██████	██████████
██████████	██████████	██████	██████████
██████████	██████████	██████	██████████
██████████	██████████	██████	██████████
██████████	██████	██████	██████████

2.6.2 Koszty podania leczenia

Koszt podania leczenia w analizie podstawowej szacowano w oparciu o założenie, że pierwsze podanie sekukinumabu, adalimumabu, golimumabu i etanerceptu następuje w warunkach ambulatoryjnych, a kolejne podania realizowane są samodzielnie przez pacjenta (w tym drugim przypadku zerowy koszt podania). W przypadku infliksymabu, podstawowa analiza zakłada podanie w trybie hospitalizacji jednodniowej. Procedurze ambulatoryjnej przypisane jest świadczenie 5.08.07.0000004 (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu), natomiast procedurze związanej z jednodniową hospitalizacją – świadczenie 5.08.07.0000003 (hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu) – patrz Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 września 2016; Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne [lekowe]. [Zarządzenie nr 100/2016/DGL] Koszt procedury oszacowano w oparciu o aktualną wycenę punktową procedur NFZ oraz wycenę punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN (w celu obliczenia ceny punktu świadczenia, wyznaczono medianę wartości zaraportowanych w umowach o największej wartości w zakresie programu lekowego ŁZS [kod 03.0000.335.02] w każdym województwie – po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – patrz Aneks 10.

Tabela 7. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.

Interwencja	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktową	Cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
certalizumab, adalimumab, etanercept, golimumab	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	2	52	104
infliksymab	hospitalizacja w trybie	5.08.07.0000003	9	52	468

	jednodniowym związana z wykonaniem programu				
--	--	--	--	--	--

2.6.3 Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Koszt kwalifikacji pacjentów do programu lekowego oparto na wycenie procedury NFZ dla programu lekowego leczenia pacjentów z ŁZS – procedura nr 5.08.07.0000006 (kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych) – patrz Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 września 2016; Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne [lekowe]. [Zarządzenie nr 100/2016/DGL] 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 10).

Tabela 8. Wycena procedury związanej z kwalifikacją do leczenia.

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

2.6.4 Koszty monitorowania leczenia

Koszt monitorowania leczenia oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów z ŁZS – procedura nr 5.08.08.0000044 (Diagnostyka w programie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym). Koszty monitorowania leczenia są rozliczane jednorazowo w ciągu roku. Zgodnie z załącznikiem 2 (Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 września 2016, procedurę diagnostyczną nr 5.08.06.0000044 wyceniono na 14,4 punktu, co przy wycenie punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN związane jest z kosztem procedury w wysokości 748,80 PLN (Aneks 10). [Zarządzenie nr 100/2016/DGL] Koszty monitorowania leczenia są rozliczane proporcjonalnie do czasu udziału pacjenta w programie i zmieniają się w analizie wrażliwości, gdyż zależą od przyjętych prawdopodobieństw utrzymania odpowiedzi/odejścia z programu.

Tabela 9. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia.

Opis procedury	Numer procedury	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Koszt procedury (PLN)
Diagnostyka w programie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	5.08.08.0000044	14,4	52	748,8

2.7 Dyskontowanie

Ze względu na przyjęcie 12-miesięcznego horyzontu analizy, nie dyskontowano zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych leczenia.

2.8 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu

Ze względu na porównywalną skuteczność leków biologicznych w terapii ŁZS, w szacunkach dotyczących ilorazu kosztu i efektu założono, podobnie jak w analizie minimalizacji kosztów, że efekty leczenia będą takie same dla wszystkich leków (patrz rozdział 2.2).

Szacunki ilorazu efektów i kosztów dla leczenia ŁZS w analizie podstawowej oparto na wartościach użyteczności stanów dla pacjentów z odpowiedzią na leczenie i bez, zdefiniowaną jako uzyskanie odpowiedzi PsARC.

W celu zidentyfikowania wartości użyteczności przypisanych poszczególnym stanom zdrowia przeprowadzono przegląd systematyczny w bazach danych PubMed, i The Cochrane Library. Strategię przeglądu baz danych umieszczono w aneksie 3, a selekcję badań zobrazowano na diagramie QUORUM w aneksie 4. niniejszej analizy. Tabełaryczne zestawienie zidentyfikowanych wartości użyteczności przedstawiono w aneksie 7.

Ostatecznie zdecydowano o zastosowaniu metodologii szacowania wartości użyteczności opisaną wcześniej w analizie Rodgers i wsp. (York Assessment Group Model) wykorzystującej wyniki HAQ i PASI. W modelu York wykorzystano algorytm, w którym:

użyteczność stanu zdrowia = $0,897 - 0,298 * \text{HAQ} - 0,004 * \text{PASI}$ (**równanie a**).

W celu oszacowania wartości użyteczności dla pacjentów z odpowiedzią i bez odpowiedzi na leczenie, konieczne było oszacowanie następujących parametrów wejściowych:

- wejściowa wartość HAQ,
- wejściowa wartość PASI.

W przypadku wartości PASI wzięto pod uwagę, że wartość ta wyliczana jest u pacjentów ze zmianami skórnymi, stąd konieczne było również oszacowanie odsetka pacjentów ze zmianami skórnymi.

Wszystkie trzy parametry oszacowano na podstawie danych z badań klinicznych zidentyfikowanych w analizie klinicznej. Wykorzystano dane z badań: FUTURE 2, Mease2004, IMPACT2, ADEPT, SPIRIT-P1 i GO-REVEAL. W tabeli poniżej zestawiono wartości wykorzystane w analizie (arkusz *Użyteczności*).

Tabela 10. Wejściowe parametry oceny nasilenia choroby wykorzystane w szacunkach użyteczności stanów zdrowia.

	SEK150 mg (FUTURE 2)	ETA (Mease 2004)	IFX (IMPACT 2)	ADA (ADEPT)	ADA (SPIRIT- P1)	GOL (GO- REVEAL)	Użyte (mediana)
chorzy z łuszczyca obejmującą co najmniej 3% ciała	58,0%	65,3%	83,0%	46,0%	69,5%	45,7%	61,7%
PASI	16,2	b.d.	11,4	7,4	5,5	9,8	9,8
HAQ-DI	1,2	b.d.	1,1	1,0	1,1	b.d.	1,1

SEK - sekukinumab; ETA - etanercept, IFX - infliksymab, ADA - adalimumab, GOL - golimumab

Oszacowanie wpływu odpowiedzi PsARC na wynik HAQ przyjęto za Rodgers i wsp. (appendices table 45) – patrz tabela poniżej. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC przyjęto zgodnie z oszacowaniami opisanymi w rozdziale 2.2.

Tabela 11. Zmiana wyniku HAQ w zależności od odpowiedzi PsARC.

Stan zdrowia	Zmiana HAQ
odpowiedź PsARC	-0,5688
brak odpowiedzi PsARC	-0,1697

W celu oszacowania wpływu na wynik PASI, wykorzystano metodykę Rodgers i wsp., tj. wykorzystano korelację między odpowiedzią PsARC a PASI75. Współczynnik korelacji obliczony przez Rodgers i wsp. wynosi 0,435.

Zmianę wyniku PASI dla pacjentów z PASI75 lub bez PASI75 oszacowano zgodnie z metodyką wykorzystaną przez Rodgers i wsp., tj. wykorzystano następujące równania:

$$\Delta \text{PASI dla pacjentów z PASI 75} = P_0 \times [0,75 \times \text{Pr}(75 < \% \Delta \text{PASI} < 89) + 0,9 \times \text{Pr}(\text{PASI } 90)] / \text{Pr}(\text{PASI } 75)$$

oraz

$$\Delta \text{PASI dla pacjentów bez PASI 75} = P_0 \times [0 \times \text{Pr}(\% \Delta \text{PASI} < 49) + 0,5 \times \text{Pr}(50 < \% \Delta \text{PASI} < 74)] / [1 - \text{Pr}(\text{PASI } 75)]$$

gdzie:

P_0 – wartość wyjściowa PASI (patrz tabela 10)

$\text{Pr}(\text{PASI } 75)$ – prawdopodobieństwo uzyskania PASI75

$\text{Pr}(\text{PASI } 90)$ – prawdopodobieństwo uzyskania PASI90

$\text{Pr}(75 < \% \Delta \text{PASI} < 89)$ – różnica prawdopodobieństw uzyskania PASI90 i PASI75

$Pr(0\% \Delta \text{PASI} < 49)$ – prawdopodobieństwo uzyskania PASI50

$Pr(50 < \% \Delta \text{PASI} < 74)$ – różnica prawdopodobieństw uzyskania PASI75 i PASI50

Równania te są pochodną następujących założeń:

- dla PASI(<50) względna zmiana wyniku wynosi 0%;
- dla PASI(≥50 i <75) względna zmiana wyniku wynosi 50%;
- dla PASI(≥75 i <90) względna zmiana wyniku wynosi 75%;
- dla PASI(≥90) względna zmiana wyniku wynosi 90%.

Poszczególne prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi PASI ekstrahowano z badań klinicznych włączonych do analizy – patrz tabela poniżej.

Tabela 12. Prawdopodobieństwa odpowiedzi PASI.

	ETA (Mease 2004)	IFX (IMPACT 2)	ADA (ADEPT)	ADA (SPIRIT-P1)	GOL (GO-REVEAL)	SEK 300 mg (FUTURE 2)	Użyte (me diana)
PASI50	0,470	0,910	0,754	b.d.	0,755	b.d.	0,754
PASI75	0,227	0,602	0,594	0,544	0,559	0,636 (0,634)*	0,557
PASI90	b.d.	0,386	0,420	0,368	0,324	0,364 (0,488)*	0,386

* wartości dla subpopulacji ze zmianami skórnymi użyte w analizie wrażliwości

Oszacowana w ten sposób zmiana wyniku dla PASI u pacjentów z odpowiedzią PASI75 wyniosła 8,4, a dla pacjentów bez odpowiedzi PASI75 – 2,2.

W oparciu o prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC (0,700; rozdział 2.2, Tabela 2), współczynnik korelacji odpowiedzi PsARC i odpowiedzi PASI75 (0,435) oraz prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI75 (0,557; tabela 12), oszacowano rozkład populacji w zależności od odpowiedzi PsARC i PASI75 – patrz tabela poniżej.

Tabela 13. Rozkład populacji w zależności od odpowiedzi PsARC i PASI75.

Populacja	Rozkład
P(odpowiedź PsARC, odpowiedź PASI75)	0,502
P(odpowiedź PsARC, brak odpowiedzi PASI75)	0,198
P(brak odpowiedzi PsARC, odpowiedź PASI75)	0,074
P(brak odpowiedzi PsARC, brak odpowiedzi PASI75)	0,225

Znając rozkład pacjentów z odpowiedziami PsARC i PASI75, w oparciu o zmianę wyniku HAQ zależną od odpowiedzi PsARC (tabela 11) oraz zmianę PASI u pacjentów z odpowiedzią PASI75 i bez (patrz wyżej), a także uwzględniając rozkład pacjentów ze zmianami skórnymi i bez zmian skórnych (patrz tabela 10) oraz wykorzystując równanie (równanie a – patrz wyżej) szacujące wartości użyteczności stanu zdrowia zależne od zmiany HAQ

i PASI (tę ostatnią tylko w populacji ze zmianami skórnymi – przyjęto założenie, że zmiana PASI u pacjentów z <3% zajęciem skóry jest równa 0), oszacowano wartości użyteczności dla pacjentów z odpowiedzią i bez odpowiedzi PsARC – patrz tabela poniżej.

Tabela 14. Wartości użyteczności użyte w analizie.

	Pacjenci ze zmianami skórnymi	Pacjenci bez zmian skórnych	Wartości użyte w analizie
odpowiedź PsARC	0,726	0,739	0,731*
brak odpowiedzi PsARC	0,595	0,620	0,606*

* w analizie wrażliwości testowano również zestaw wartości użyteczności przypisany pacjentom ze zmianami skórnymi

W modelu przyjęto, że pacjenci do czasu pierwszej kontroli w 12. tygodniu (inhibitory TNF-alfa) lub 16. tygodniu (sekukinumab) pozostają w stanie braku odpowiedzi na leczenie. Jest to założenie konserwatywne z punktu widzenia niniejszej analizy, ponieważ oznacza, że pacjenci leczeni sekukinumabem dłużej przebywają w stanie zdrowia o niższej użyteczności, a co za tym idzie w horyzoncie analizy generują niższy wynik w zakresie efektów zdrowotnych (QALY).

2.9 Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości ocenie został poddany wpływ zmiany założeń klinicznych.

Testowano następujące zmienne:

- średni wiek pacjentów włączanych do programu (zakres zmienności wynikający z mediany błędu standardowego wieku w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT):
 - scenariusz A1 – 35 lat,
 - scenariusz A2 – 59 lat;
- odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 12-16 tygodniach terapii z powodu braku skuteczności lub następnie po 24 tygodniach z powodu uzyskania małej aktywności choroby:
 - scenariusz B1 – 16,2% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na leczenie i 33,8% pacjentów z pozostałej grupy przerywa leczenie z powodu małej aktywności choroby,
 - scenariusz B2 – 45,6% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na leczenie i 76,2% pacjentów z pozostałej grupy przerywa leczenie z powodu małej aktywności choroby,
 - scenariusz B3 – 22,5% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na leczenie i 61,6% pacjentów z pozostałej grupy przerywa leczenie z powodu małej aktywności choroby;

- prawdopodobieństwo zgonu w populacji z ŁZS:
 - scenariusz C1 – ryzyko zgonu w populacji z ŁZS takie samo jak w populacji ogólnej;
- roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub niskiej aktywności choroby (wartości z analizy ekonomicznej przeprowadzonej na zlecenie NICE – Rodgers i wsp. 2011): [*Rodgers 2011*]
 - scenariusz D1: 10,4%,
 - scenariusz D2: 22,6%;
- średnia masa ciała pacjentów oszacowana na podstawie badań klinicznych zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym:
 - scenariusz E1 – 89,1 kg.
- scenariusz F1, wykorzystujący zestaw parametrów możliwie najlepiej przybliżający efekty leczenia w populacji ze zmianami skórnymi tj.: uwzględniający zestaw użyteczności obliczony dla pacjentów ze zmianami skórnymi (patrz tabela 14) oraz prawdopodobieństwa odpowiedzi ACR50 w całej populacji otrzymujących sekukinumab 300 mg (patrz tabela 3) co przekłada się na odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 12-16 tygodniach terapii z powodu braku skuteczności lub następnie po 24 tygodniach z powodu uzyskania małej aktywności choroby wynoszący odpowiednio 30,0% i 53,5%.

Zestawienie tabelaryczne parametrów użytych w analizie podstawowej i analizie wrażliwości analizy minimalizacji kosztów przedstawiono w aneksie 11.

3 Wyniki

3.1 Analiza podstawowa

[Redacted content]

3.2 Analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 18. Zmiany % kosztów terapii vs analiza podstawowa - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS).

Scenariusz	Koszt sekukinumabu (%)	Koszt adalimumabu (%)	Koszt etanerceptu (%)	Koszt infliksymabu (%)	Koszt golimumabu (%)
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

Tabela 20. Zmiany % CUR terapii vs analiza podstawowa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS).

Scenariusz	CUR sekukinumabu (%)	CUR adalimumabu (%)	CUR etanerceptu (%)	CUR infliksymabu (%)	CUR golimumabu (%)
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

Tabela 22. Zmiany % kosztów terapii vs analiza podstawowa - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS).

Scenariusz	Koszt sekukinumabu (%)	Koszt adalimumabu (%)	Koszt etanerceptu (%)	Koszt infliksymabu (%)	Koszt golimumabu (%)
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

Tabela 24. Zmiany% CURterapii vs analiza podstawowa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS).

Scenariusz	CUR sekukinumabu (%)	CUR adalimumabu (%)	CUR etanerceptu (%)	CUR infliksymabu (%)	CUR golimumabu (%)
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

Wyliczenia progowej ceny zbytu netto sekukinumabu dla analizy podstawowej, jak i dla poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości w stosunku do adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 25. Progowa cena zbytu netto (analiza minimalizacji kosztów).

Scenariusz	vs adalimumab (PLN)	vs etanercept (PLN)	vs infliksymab (PLN)	vs golimumab (PLN)
██████████	██████	██████	██████	██████
■	██████	██████	██████	██████
■	██████	██████	██████	██████
■	██████	██████	██████	██████
■	██████	██████	██████	██████
■	██████	██████	██████	██████
■	██████	██████	██████	██████
■	██████	██████	██████	██████
■	██████	██████	██████	██████
■	██████	██████	██████	██████
■	██████	██████	██████	██████
■	██████	██████	██████	██████
■	██████	██████	██████	██████

Tabela 26. Progowa cena zbytu netto (analiza ilorazu kosztu i efektu).

Scenariusz	vs adalimumab (PLN)	vs etanercept (PLN)	vs infliksymab (PLN)	vs golimumab (PLN)
██████████	██████	██████	██████	██████
■	██████	██████	██████	██████
■	██████	██████	██████	██████
■	██████	██████	██████	██████
■	██████	██████	██████	██████
■	██████	██████	██████	██████
■	██████	██████	██████	██████
■	██████	██████	██████	██████
■	██████	██████	██████	██████
■	██████	██████	██████	██████
■	██████	██████	██████	██████
■	██████	██████	██████	██████
■	██████	██████	██████	██████

4 Dyskusja i ograniczenia

Celem niniejszej analizy było porównanie kosztów zastosowania sekukinumabu, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu w terapii dorosłych chorych z aktywną i postępującą postacią łuszczycowego zapalenia stawów.

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej sekukinumabu, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu w terapii ŁZS. Analiza kliniczna wykazała brak istotnych statystycznie różnic pod względem skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych leków biologicznych. W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono analizę minimalizacji kosztów w oparciu o dane dotyczące zużycia zasobów w programie lekowym.



Do głównych ograniczeń prezentowanej analizy należy jej stosunkowo krótki horyzont czasowy. ŁZS jest chorobą przewlekłą i leczenie najczęściej kontynuuje się znacznie dłużej niż 12 miesięcy. Przyjęcie takiego horyzontu obserwacji jest zgodne z zapisami programu lekowego, w którym pacjenci, u których utrzymuje się adekwatna odpowiedź na leczenie i mała aktywność choroby, są leczeni w ramach programu nie dłużej niż przez 12 miesięcy. Innym ograniczeniem analizy jest brak danych do precyzyjnego sparametryzowania modelu analizy dla populacji ze zmianami skórnymi, co wynika z faktu, że jakość dowodów dla leczenia biologicznego pacjentów z ŁZS i nasilonymi zmianami łuszczycowymi jest stosunkowo niska (patrz załączona analiza efektywności klinicznej). Podobnie jakość dowodów dla populacji pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa jest również stosunkowo niska – jedynie sekukinumab posiada badania RCT w tak zdefiniowanej populacji (patrz załączona analiza efektywności klinicznej). Stąd, mimo że wniosek dotyczy zarówno pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, jak i pacjentów z obecnością zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, to ze względu na opisaną wyżej niską jakość dowodów, wnioskowanie o kosztach i efektach terapii lekami biologicznymi w tak zdefiniowanych populacjach jest dość ograniczone. Należy jednak podkreślić, że pacjenci po wcześniejszej terapii inhibitorami TNF-alfa są w warunkach polskich leczeni w ramach obowiązującego programu lekowego dla ŁZS (B.35), stąd przedstawione wyliczenia nie powinny odbiegać od rzeczywistych kosztów i efektów tej terapii. Należy również podkreślić, że pacjenci z nasilonymi zmianami skórnymi są w Polsce raczej leczeni w ramach programu lekowego B.47 Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0).

5 Podsumowanie i wnioski

[Redacted content]

Aneks 1. Strategia przeglądu dla analiz ekonomicznych

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących sekukinumabu w leczeniu ŁZS. Przeglądem objęto bazy MEDLINE (PubMed) oraz *The Cochrane Library*. Strategię wyszukiwania przedstawiono odpowiednio w tabelach: Tabela 27 i Tabela 28.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja: pacjenci z ŁZS;
- 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 lub angielskim.

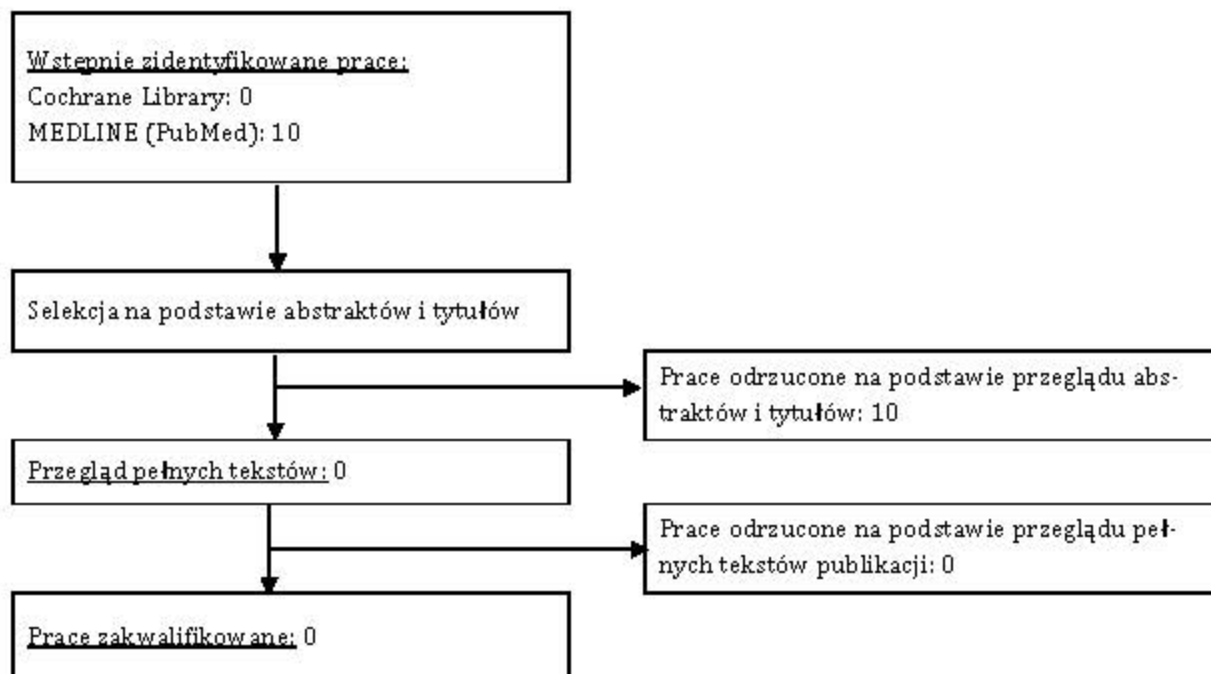
Tabela 27. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 28.09.2016 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
1	Secukinumab [Text Word]	226
2	Cosentyx [Text Word]	13
3	"secukinumab" [Supplementary Concept]	77
4	#1 OR #2 OR #3	226
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 ICUR[Title/Abstract]) OR incremental cost effectiveness ratio[Title/Abstract]) OR incremental cost utility ratio[Title/Abstract]	784 611
6	#4 AND #5	10

Tabela 28. Strategia przeszukiwania bazy *The Cochrane Library* (CENTRAL) do dnia 28.09.2016 r.

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

Aneks 2. Selekcja analiz ekonomicznych



Aneks 3. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności

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

W strategii wyszukiwania kwerendy skonstruowano w taki sposób, aby jak najszerszej wyszukiwały słowa dotyczące problemu zdrowotnego – ŁZS, 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, ale uwzględniano również wartości użyteczności uzyskane metodą SF-6D lub HUI;
- publikacje napisano w języku polskim lub angielskim;
- publikacje opublikowano w ciągu ostatnich 10 lat;
- populację stanowili chorzy na ŁZS;
- (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. aktywna postać choroby, niska aktywność choroby, odpowiedź na leczenie.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w tabelach: Tabela 29 i Tabela 30.

Tabela 29. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 26.09.2016 r.

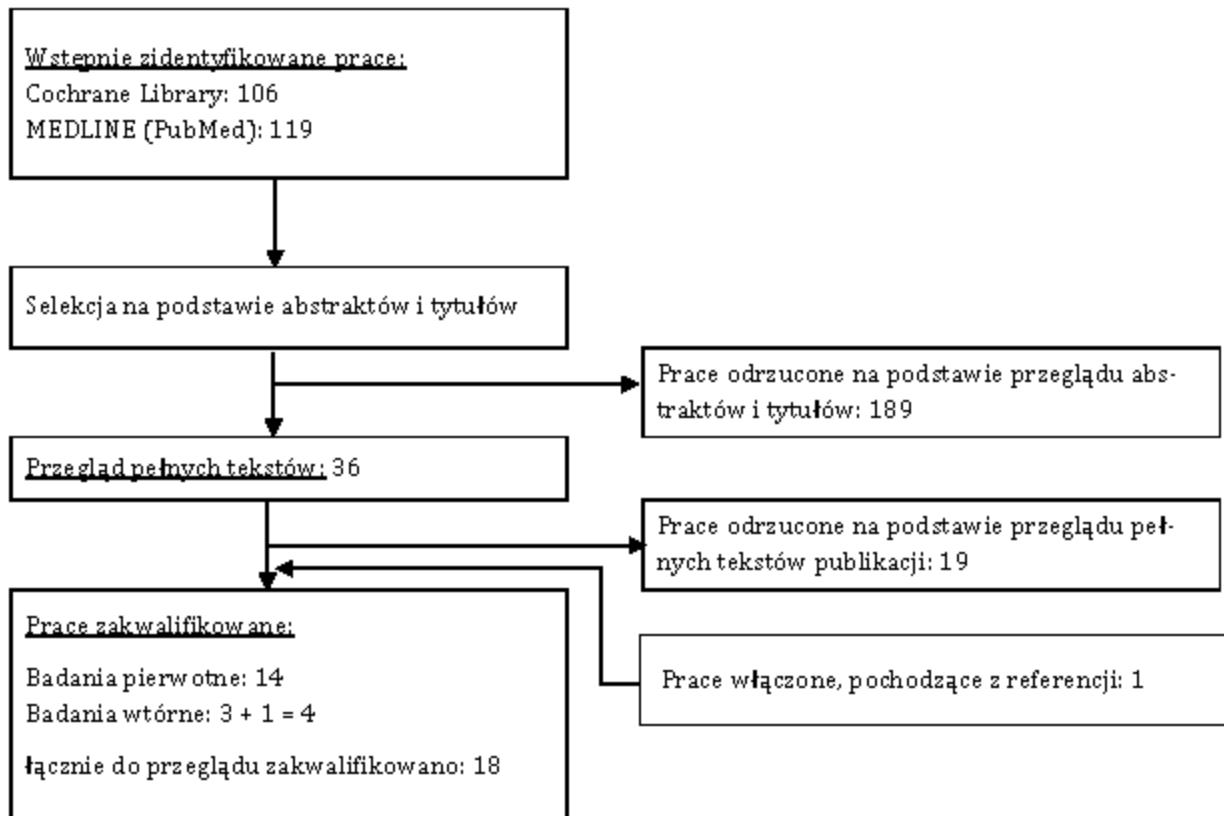
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
1	Arthritis, Psoriatic [Mesh]	4489
2	Psoriatic Arthritis [tw]	7228
3	Psoriasis Arthropathica [tw]	71
4	Psoriasis, Arthritic [tw]	0
5	Arthritic Psoriasis [tw]	15
6	Arthritis, Psoriatic [tw]	4501
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	7275
8	"quality of life" [Text Word]	236 809
9	hrqol [Text Word]	10 617
10	#8 OR #9	236 872
11	"standard gamble" [Text Word]	735
12	"time trade-off" [Text Word]	933
13	hui? [Text Word]	892
14	SF-36 [Text Word]	15 905

15	EQ-5D[Text Word]	4590
16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	21 823
17	#10 AND #16	15 805
18	#17 OR utilit*	165 105
19	#7 AND #18	139
20	#19 Filters: published in the last 10 years	119

Tabela 30. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library do dnia 26.09.2016 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
1	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees	218
2	Arthritis, Psoriatic	742
3	Psoriatic Arthritis	742
4	#1 or #2 or #3	742
5	utilit*	13 182
6	quality of life	59 377
7	hrqol	2366
8	#6 or #7	59 445
9	standard gamble	555
10	time trade-off	710
11	hui?	865
12	SF-36	5558
13	EQ-5D	2351
14	#9 or #10 or #11 or #12 or #13	9181
15	#14 and #8	7387
16	#15 or #5	18 586
17	#16 and #4	106

Aneks 4. Selekcja badań dotyczących użyteczności



Aneks 5. Przegląd użyteczności – prace włączone

Kod badania	Referencje
Adams 2010	Adams R(1), Walsh C, Veale D, Bresnihan B, Fitzgerald D, Barry M. Understanding the relationship between the EQ-5D, SF-6D, HAQ and disease activity in inflammatory arthritis. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2010;28(6):477-87. doi: 10.2165/11533010-000000000-00000.
Adams 2011	Adams R(1), Craig BM, Walsh CD, Veale DJ, Bresnihan B, Fitzgerald D, Barry M. The impact of a revised EQ-5D population scoring on preference-based utility scores in an inflammatory arthritis cohort. <i>Value Health</i> . 2011 Sep-Oct;14(6):921-7. doi: 10.1016/j.jval.2011.03.002. Epub 2011 Jul 8.
Brodzszky 2010	Brodzszky V(1), Péntek M, Bálint PV, Géher P, Hajdu O, Hodinka L, Horváth G, Koó E, Polgár A, Seszták M, Szántó S, Uffalussy I, Gulácsi L. Comparison of the Psoriatic Arthritis Quality of Life (PSAQoL) questionnaire, the functional status (HAQ) and utility (EQ-5D) measures in psoriatic arthritis: results from a cross-sectional survey. <i>Scand J Rheumatol</i> . 2010 Aug;39(4):303-9. doi: 10.3109/03009740903468982.
Cooper 2016	Cooper A(1), Wallman (K) J, Gülfe A(1). What PASSES for good? Experience-based Swedish and hypothetical British EuroQol 5-Dimensions preference sets yield markedly different point estimates and patient acceptable symptom state cut-off values in chronic arthritis patients on TNF blockade. <i>Scand J Rheumatol</i> . 2016 Mar 30:1-4. [Epub ahead of print]
Gniadecki 2011	Gniadecki R(1), Robertson D, Motta CT, Freundlich B, Pedersen R, Li W, Boggs R, Zbrozek AS. Self-reported health outcomes in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. <i>J Eur Acad Dermatol Venerol</i> . 2012 Nov;26(11):1436-43. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04308.x. Epub 2011 Oct 31.
Gratacos 2014	Gratacos J(1), Daudén E(2), Gómez-Reino J(3), Moreno JC(4), Casado MA(5), Rodríguez-Valverde V(6). Health-related quality of life in psoriatic arthritis patients in Spain. <i>Reumatol Clin</i> . 2014 Jan-Feb;10(1):25-31. doi: 10.1016/j.reuma.2013.05.006. Epub 2013 Oct 5.
Gülfe 2009	Gülfe A(1), Kristensen LE, Saxne T, Jacobsson LT, Petersson IF, Geborek P. Utility-based outcomes made easy: the number needed per quality-adjusted life year gained. An observational cohort study of tumor necrosis factor blockade in inflammatory arthritis from Southern Sweden. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2010 Oct;62(10):1399-406. doi: 10.1002/acr.20235.
Heiberg 2007	Heiberg MS, Kaufmann C, Rødevand E, Mikkelsen K, Koldingsnes W, Mowinckel P, Kvien TK. The comparative effectiveness of anti-TNF therapy and methotrexate in patients with psoriatic arthritis: 6 month results from a longitudinal, observational, multicentre study. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2007 Aug;66(8):1038-42.
Kawalec 2016	Kawalec P(1), Malinowski KP(2), Pilc A(3). Disease activity, quality of life and indirect costs of psoriatic arthritis in Poland. <i>Rheumatol Int</i> . 2016 Jun 23. [Epub ahead of print]
Kvamme 2009	Kvamme MK(1), Kristiansen IS, Lie E, Kvien TK. Identification of cutpoints for a 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. doi: 10.3899/jrheum.090449. Epub 2009 Dec 1.
Leung 2013	Leung YY, Png ME, Wee HL, Thumboo J. Comparison of EuroQol-5D and short form-6D utility scores in multiethnic Asian patients with psoriatic arthritis: a cross-sectional study. <i>J Rheumatol</i> . 2013 Jun;40(6):859-65.
Olivieri 2008	Olivieri I(1), de Portu S, Salvarani C, Cauli A, Lubrano E, Spadaro A, Cantini F, Cutro MS, Mathieu A, Maticci-Cerinic M, Pappone N, Punzi L, Scarpa R, Mantovani LG; PACE working group. The psoriatic arthritis cost evaluation study: a cost-of-illness study on tumour necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis patients with inadequate response to conventional therapy. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2008 Nov;47(11):1664-70. doi: 10.1093/rheumatology/ken320. Epub 2008 Aug 24.
Rencz 2014a	Rencz F(1)(2), Holló P(3), Kárpáti S(3), Péntek M(1), Remenyik É(4), Szegedi A(4), Balogh O(1), Herédi E(4), Herszényi K(3), Jókai H(3), Brodzszky V(1), Gulácsi L(1). Moderate to severe psoriasis patients' subjective future expectations regarding health-related quality of life and longevity. <i>J Eur Acad Dermatol Venerol</i> . 2015 Jul;29(7):1398-405. doi: 10.1111/jdv.12884. Epub 2014 Dec 10.
Rosen 2012	Rosen CF(1), Mussani F, Chandran V, Eder L, Thavaneswaran A, Gladman DD. Patients with psoriatic arthritis have worse quality of life than those with psoriasis alone. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2012 Mar;51(3):571-6. doi: 10.1093/rheumatology/ker365. Epub 2011 Dec 6.
Saad 2010	Saad AA(1), Ashcroft DM, Watson KD, Symmons DP, Noyce PR, Hyrich KL, British Society for Rheumatology Biologics Register. Improvements in quality of life and functional status in patients with psoriatic arthritis receiving anti-tumor necrosis factor therapies. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2010 Mar;62(3):345-53. doi: 10.1002/acr.20104.
Strand 2012	Strand V(1), Sharp V, Koenig AS, Park G, Shi Y, Wang B, Zack DJ, Fiorentino D. Comparison of health-related quality of life in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis and effects of etanercept treatment. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2012 Jul;71(7):1143-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200387. Epub 2012 Jan 17.

Aneks 6. Przegląd użyteczności – prace wykluczone

Kod badania	Referencje	Przyczyna wykluczenia
Chen 2014	Chen JS(1), Makovey J, Lasserre 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. doi: 10.1002/acr.22151.	brak wartości użyteczności
Frendl 2014	Frendl DM(1), Ware JE Jr. Patient-reported functional health and well-being outcomes with drug therapy: a systematic review of randomized trials using the SF-36 health survey. <i>Med Care</i> . 2014 May;52(5):439-45. doi: 10.1097/MLR.00000000000010311.	brak wartości użyteczności
Gladman 2014	Gladman D(1), Fleischmann R, Coteur G, Woltering F, Mease PJ. Effect of certolizumab on multiple facets of psoriatic arthritis as reported by patients: 24-week patient-reported outcome results of a phase III, multicenter study. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2014 Jul;66(7):1085-92. doi: 10.1002/acr.22256.	brak wartości użyteczności
Husted 2013	Husted JA(1), Thavaneswarar A, Chandran V, Gladman DD. Incremental effects of comorbidity on quality of life in patients with psoriatic arthritis. <i>J Rheumatol</i> . 2013 Aug;40(8):1349-56. doi: 10.3899/jrheum.121500. Epub 2013 Jun 15.	brak wartości użyteczności
Kavanaugh 2013	Kavanaugh A(1), McInnes IB, Krueger GG, Gladman D, Beutler A, Gathany T, Mack M, Tandon N, Han C, Mease P. Patient-reported outcomes and the association with clinical response in patients with active psoriatic arthritis treated with golimumab: findings through 2 years of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2013 Oct;65(10):1666-73. doi: 10.1002/acr.22044.	brak wartości użyteczności
Khanna 2010	Khanna D, Frech T, Khanna PP, Kaplan RM, Eckman MH, Hays RD, Ginsburg SS, Leonard AC, Tsevat J. Valuation of scleroderma and psoriatic arthritis health states by the general public. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2010 Oct 1;8:112.	użyteczność wyznaczono metodą bezpośrednią na zdrowej populacji
Langham 2011	Langham S(1), Langham J, Goertz HP, Ratcliffe M. Large-scale, prospective, observational studies in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic and critical review. <i>BMC Med Res Methodol</i> . 2011 Mar 31;11:32. doi: 10.1186/1471-2288-11-32.	brak wartości użyteczności
Mease 2010	Mease PJ(1), Woolley JM, Singh A, Tsuji W, Dunn M, Chiu CF. Patient-reported outcomes in a randomized trial of etanercept in psoriatic arthritis. <i>J Rheumatol</i> . 2010 Jun;37(6):1221-7. doi: 10.3899/jrheum.091093. Epub 2010 Apr 15.	brak wartości użyteczności
Ng 2015	Ng CY(1), Yang YW, Liu SH, Lu JF, Yang LC, Yang CH, Huang YH. SF-36 healthy survey on psoriasis quality-of-life: a study of 414 Taiwanese patients. <i>J Dermatol</i> . 2015 Feb;42(2):159-65. doi: 10.1111/1346-8138.12748. Epub 2015 Jan 13.	brak wartości użyteczności
Osterhaus 2014	Osterhaus JT(1), Purcaru O(2). Discriminant validity, responsiveness and reliability of the arthritis-specific Work Productivity Survey assessing workplace and household productivity within and outside the home in patients with axial spondyloarthritis, including nonradiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. <i>Arthritis Res Ther</i> . 2014 Aug 6;16(4):R164. doi: 10.1186/ar4680.	brak wartości użyteczności
Papp 2013	Papp K(1), Poulin Y, Vieira A, Shelton J, Poulin-Costello M. Disease characteristics in patients with and without psoriatic arthritis treated with etanercept. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2014 May;28(5):581-9. doi: 10.1111/jdv.12138. Epub 2013 Mar 7.	brak wartości użyteczności
Prinz 2010	Prinz JC(1), Fitzgerald D, Boggs RI, Foehl J, Robertson D, Pedersen R, Molta CT, Freundlich B. Combination of skin, joint and quality of life outcomes with etanercept in psoriasis and psoriatic arthritis in the PRESTA trial. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2011 May;25(5):559-64. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03838.x. Epub 2010 Sep 14.	brak wartości użyteczności
Rahman 2016	Rahman P(1), Puig L(2), Gottlieb AB(3), Kavanaugh A(4), McInnes IB(5), Ritchlin C(6), Li S(7), Wang Y(7), Song M(7), Mendelsohn A(7), Han C(8); PSUMMIT 1; 2 Study Groups. Ustekinumab significantly improves physical function and	brak wartości użyteczności

Kod badania	Referencje	Przyczyna wykluczenia
	health-related quality of life in patients with psoriatic arthritis. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2016 Aug 4. doi: 10.1002/acr.23000. [Epub ahead of print]	
Rencz 2014b	Rencz F(1)(2), Holló P(3), Kárpáti S(3), Péntek M(1), RemenyikÉ(4), Szegedi A(4), Balogh O(1), Herédi E(4), Herszényi K(3), Jákai H(3), Brodszky V(1), Gulácsi L(1). Moderate to severe psoriasis patients' subjective future expectations regarding health-related quality of life and longevity. <i>J Eur Acad Dermatol Venerol</i> . 2015 Jul;29(7):1398-405. doi: 10.1111/jdv.12884. Epub 2014 Dec 10.	publikacja w języku węgierskim
Salaffi 2009	Salaffi F(1), Carotti M, Gasparini S, Intorcia 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. doi: 10.1186/1477-7525-7-25.	brak wartości użyteczności
Sanchez-Carazo 2014	Sanchez-Carazo JL(1), López-Esteban J, Guisado C. Comorbidities and health-related quality of life in Spanish patients with moderate to severe psoriasis: a cross-sectional study (Arizona study). <i>J Dermatol</i> . 2014 Aug;41(8):673-8. doi: 10.1111/1346-8138.12465. Epub 2014 Jun 18.	brak wartości użyteczności
Strand 2013	Strand V(1), Schett G, Hu C, Stevens RM. Patient-reported Health-related Quality of Life with Apremilast for psoriatic arthritis: a phase II, randomized, controlled study. <i>J Rheumatol</i> . 2013 Jul;40(7):1158-65. doi: 10.3899/jrheum.121200. Epub 2013 Apr 15.	brak wartości użyteczności
Torre-Alonso 2014	Torre-Alonso JC(1), Gratacós J(2), Rey-Rey JS(2), Valdazo de Diego JP(2), Urruticoechea-Arana A(2), Daudén E(2), Moreno M(2), Zarco-Montejo P(2), Collantes-Estévez E(2), Fernández-López JA(2). Development and validation of a new instrument to measure health-related quality of life in patients with psoriatic arthritis: the VITACORA-19. <i>J Rheumatol</i> . 2014 Oct;41(10):2008-17. doi: 10.3899/jrheum.131021. Epub 2014 Sep 1.	brak wartości użyteczności
Bravo Vergel 2007	Bravo Vergel Y, Hawkins NS, Claxton K, Asseburg C, Palmer S, Woolcott M, Bruce N, Sculpher MJ. The cost-effectiveness of etanercept and infliximab for the treatment of patients with psoriatic arthritis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2007 Nov;46(11):1729-35.	brak wartości użyteczności
Villacorta 2014	Villacorta R(1), Hay JW, Messali A. Novel methods of measuring clinical outcomes from psoriasis and psoriatic arthritis clinical trials. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res</i> . 2014 Aug;14(4):545-58. doi: 10.1586/14737167.2014.917970. Epub 2014 May 12.	brak wartości użyteczności

Aneks 7. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym

Tabela 31. Wartości użyteczności zidentyfikowane w badaniach pierwotnych.

Kod badania	Opis badania	Wyniki	Uwzględnienie w modelu
Adams 2010	Badanie wykorzystujące wyniki z bazy danych jednego z ośrodków reumatologicznych w Irlandii. W badaniu uwzględniono populację irlandzką stosującą leki biologiczne w terapii RZS (n=345) lub ŁZS (n=159). Użyteczność wyznaczono metodą pośrednią z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D oraz brytyjskiego zestawu norm użyteczności, a także z wykorzystaniem kwestionariusza SF-6D. W niniejszej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące wyłącznie populacji z ŁZS.	<p>średnia +/- SD (zakres) chorzy w momencie włączenia do leczenia biologicznego (aktywna postać choroby): SF-6D: 0,57 +/- 0,12 (0,25; 0,79) EQ-5D TTO: 0,49 +/- 0,32 [-0,24; 1,0]</p> <p>chorzy po 12 miesiącach leczenia biologicznego: SF-6D: 0,66 +/- 0,12 (0,32; 0,89) EQ-5D TTO: 0,77 +/- 0,28 [-0,24; 1,0]</p>	Nie uwzględniono ze względu na brak użyteczności dla stanów zdrowia będących przedmiotem zainteresowania.
Brodzky 2010	Badanie przekrojowe w populacji węgierskich pacjentów powyżej 18. roku życia (n=183) z łuszczykowym zapaleniem stawów (ŁZS) zdiagnozowanym wg kryteriów Molla i Wrighta lub wg kryteriów CASPAR, leczonych w B specjalistycznych ośrodkach na Węgrzech. Użyteczność wyznaczono metodą pośrednią z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D oraz brytyjskiego zestawu norm użyteczności. Uwagi: Nie sprecyzowano schematu leczenia.	<p>średnia +/- SD (zakres) EQ-5D: 0,5 +/- 0,3 [-0,594; 1,0]</p>	Nie uwzględniono ze względu na brak użyteczności dla stanów zdrowia będących przedmiotem zainteresowania.
Cooper 2016	Badanie kohortowe obejmujące 225 pacjentów obserwowanych w ramach szwedzkiego rejestru chorych na choroby reumatyczne i leczonych biologicznie w latach 2008-2012. W badaniu uwzględniono 37 chorych na ŁZS. Użyteczność wyznaczono metodą pośrednią z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D oraz brytyjskiego lub szwedzkiego zestawu norm użyteczności. Uwagi: PASS – kryteria służące do oceny akceptowalnego stanu zaawansowania objawów (ang. <i>patient acceptance symptom state</i>)	<p>średnia (95% CI) chorzy w momencie włączenia do leczenia biologicznego (aktywna postać choroby): PASS(+) (n=7) EQ-5D (brytyjski zestaw norm): 0,64 (0,41-0,88) EQ-5D (szwedzki zestaw norm): 0,83 (0,71-0,95) PASS(-) (n=30) EQ-5D (brytyjski zestaw norm): 0,40 (0,27-0,53) EQ-5D (szwedzki zestaw norm): 0,69 (0,64-0,75)</p> <p>chorzy w trakcie leczenia biologicznego – od 2,5 do 25 miesięcy leczenia PASS(+) (n=22) EQ-5D (brytyjski zestaw norm): 0,76 (0,68-0,85) EQ-5D (szwedzki zestaw norm): 0,88 (0,84-0,92) PASS(-) (n=15) EQ-5D (brytyjski zestaw norm): 0,35 (0,12-0,59) EQ-5D (szwedzki zestaw norm): 0,68 (0,58-0,78)</p>	Nie uwzględniono ze względu na brak użyteczności dla stanów zdrowia będących przedmiotem zainteresowania.
Gniadecki 2011	Prospektywne, randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne porównujące dwa schematy leczenia etanerceptem w populacji pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią ŁZS, tj. 50 mg 2 razy w tygodniu przez pierwsze 12 tygodni i 50 mg raz w tygodniu przez kolejne 12 tygodni	<p>EQ-5D: średnia (SD) chorzy w momencie włączenia do leczenia etanerceptem (aktywna postać choroby): BRW/QW 0,48 (0,32) oraz QW/QW 0,49 (0,32)</p>	Nie uwzględniono ze względu na brak użyteczności dla stanów zdrowia będących przedmiotem zainteresowania.

	(BW/QW) vs 50 mg raz w tygodniu przez 24 tygodnie (QW/QW). Użyteczność wyznaczono z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.	<p>po 3 tygodniach leczenia: BW/QW 0,68 (0,24) oraz QW/QW 0,67 (0,23)</p> <p>po 12 tygodniach leczenia: BW/QW 0,73 (0,26) oraz QW/QW 0,73 (0,23)</p> <p>po 24 tygodniach leczenia: BW/QW 0,74 (0,28) oraz QW/QW 0,75 (0,26)</p>	
Gratacos 2014	Wieloośrodkowe (n=18) obserwacyjne badanie przekrojowe w populacji hiszpańskich pacjentów powyżej 18. roku życia z potwierdzonym przez dermatologa lub reumatologa ŁZS. Do badania włączono 287 pacjentów, w tym 71 leczonych biologicznie (infliksymabem). Użyteczność wyznaczono z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.	<p>EQ-5D średnia (SD)</p> <p>leczenie infliksymabem: 0,64 (0,25)</p> <p>brakleczenia infliksymabem: 0,68 (0,23)</p> <p>obie subpopulacje łącznie: 0,67 (0,23)</p>	Nie uwzględniono ze względu na brak użyteczności dla stanów zdrowia będących przedmiotem zainteresowania.
Gülfe 2009	Badanie kohortowe obejmujące 225 pacjentów obserwowanych w ramach szwedzkiego rejestru chorych na choroby reumatyczne i leczonych biologicznie w latach 2008-2012. W badaniu uwzględniono 574 chorych na ŁZS stosujących terapię infliksymabem, etanerceptem lub adalimumabem. Celem badania była obserwacja zmiany użyteczności w trakcie leczenia biologicznego oraz zbadanie wpływu poprzednich linii leczenia na jej wartość. Użyteczność wyznaczono metodą pośrednią z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.	<p>EQ-5D średnia</p> <p>chorzy w momencie włączenia do leczenia biologicznego</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. linia leczenia inhibitorami TNF: 0,38 2. linia leczenia inhibitorami TNF: 0,31 3. linia leczenia inhibitorami TNF: 0,42 <p>po 3 miesiącach leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. linia leczenia inhibitorami TNF: 0,62 2. linia leczenia inhibitorami TNF: 0,50 <p>po 6 miesiącach leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. linia leczenia inhibitorami TNF: 0,63 2. linia leczenia inhibitorami TNF: 0,57 <p>po 12 miesiącach leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. linia leczenia inhibitorami TNF: 0,65 2. linia leczenia inhibitorami TNF: 0,53 	Nie uwzględniono ze względu na brak użyteczności dla stanów zdrowia będących przedmiotem zainteresowania.
Heiberg 2007	Obserwacyjne, wieloośrodkowe badanie podłużne obejmujące 526 chorych na ŁZS w Norwegii, którzy uwzględnieni byli w rejestrze norweskim przez co najmniej 6 miesięcy. Chorzy leczeni byli metotreksatem (n=380) lub inhibitorami TNF (n=146). Użyteczność wyznaczono metodą pośrednią z wykorzystaniem kwestionariusza SF-6D.	<p>SF-6D średnia (SD)</p> <p>chorzy w momencie włączenia do leczenia:</p> <p>leczenie metotreksatem: 0,57 (0,10)</p> <p>leczenie inhibitorami TNF: 0,55 (0,09)</p> <p>chorzy po 6 miesiącach leczenia (inkrement):</p> <p>leczenie metotreksatem: 0,040 (0,10)</p> <p>leczenie inhibitorami TNF: 0,066 (0,11)</p>	Nie uwzględniono ze względu na brak użyteczności dla stanów zdrowia będących przedmiotem zainteresowania.
Kawalec 2016	Wieloośrodkowe obserwacyjne badanie przekrojowe w populacji polskich pacjentów z ŁZS. Do wyznaczenia użyteczności wykorzystano metodę pośrednią – kwestionariusz EQ-5D oraz europejski zestaw norm użyteczności. <u>Uwagi:</u> brak uwzględnienia schematu leczenia.	EQ-5D-3L średnia (SD) (zakres) 0,6567 (0,2738) (0,004; 1)	Nie uwzględniono ze względu na brak użyteczności dla stanów zdrowia będących przedmiotem zainteresowania.
Kvamme 2009	Do badania włączono 850 pacjentów z ŁZS, którzy byli leczeni DMARD (włącznie z lekami biologicznymi) i obserwowani w ramach norweskiego rejestru chorych na choroby reumatyczne. Użyteczność wyznaczono metodą pośrednią z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D u 250 pacjentów, a następnie zastosowano zestaw brytyjskich norm użyteczności lub z wykorzystaniem	<p>średnia (SD)</p> <p>chorzy w momencie włączenia do leczenia</p> <p>EQ-5D: 0,49 (0,29)</p> <p>SF-6D: 0,60 (0,12)</p>	Nie uwzględniono ze względu na brak użyteczności dla stanów zdrowia będących przedmiotem zainteresowania.

	kwestionariusza SF-6D u 819 pacjentów.	chorzy po 3 miesiącach leczenia EQ-5D: 0,61 (0,28) SF-6D: 0,66 (0,13)	
Leung 2013	Badanie przekrojowe w populacji azjatyckich pacjentów z ŁZS leczonych w ośrodku reumatologicznym w Singapurze. Badaniem objęto 86 chorych. Użyte czynniki wyznaczone metodą pośrednią z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D, a następnie zastosowano zestaw brytyjskich norm użyteczności lub z wykorzystaniem kwestionariusza SF-6D. Uwagi: brak uwzględnienia schematu leczenia.	średnia (SD) EQ-5D: 0,74 (0,24) SF-6D: 0,68 (0,13)	Nie uwzględniono ze względu na brak użyteczności dla stanów zdrowia będących przedmiotem zainteresowania.
Olivieri 2008	Wieloośrodkowe (n=9) badanie kohortowe obejmujące włoskich pacjentów z ŁZS powyżej 18. roku życia, którzy nie zareagowali na konwencjonalne leczenie lub nie tolerują takiego leczenia, w związku z czym wdrożono u nich leczenie biologiczne.	średnia (SD) chorzy po 12 miesiącach leczenia biologicznego inkrement EQ-5D: 0,25 (0,31)	Nie uwzględniono ze względu na brak użyteczności dla stanów zdrowia będących przedmiotem zainteresowania.
Rencz 2014a	Przekrojowe badanie kwestionariuszowe obejmujące populację węgierskich pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy (kryteria: [PASI>10 lub BSA>10] oraz DLQI >10) utrzymującą się od 12 miesięcy lub leczeni biologicznie. W tabeli przedstawiono wyniki dla populacji z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy z występującym równocześnie łuszczycowym zapaleniem stawów (n=48). Użyte czynniki wyznaczone metodą pośrednią z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.	EQ-5D średnia (SD) chorzy w momencie wdrożenia leczenia biologicznego 0,51 (0,34) przewidywana wartość użyteczności po 6 miesiącach leczenia 0,70 (0,31)	Nie uwzględniono ze względu na brak użyteczności dla stanów zdrowia będących przedmiotem zainteresowania.
Rosen 2012	Obserwacyjne badanie podłużne obejmujące pacjentów z ŁZS leczonych (w tym stosujących leczenie biologiczne) w kanadyjskiej klinice zajmującej się leczeniem ŁZS w Toronto. ŁZS zdefiniowano jako stan zapalny stawów występujący w łuszczycy, 99% chorych spełniało kryteria CASPAR. Użyte czynniki wyznaczone metodą pośrednią z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. objmujące 526 chorych na ŁZS w Norwegii, którzy uwzględnieni byli w rejestrze norweskim przez co najmniej 6 miesięcy. Chorzy leczeni byli metotreksatem (n=380) lub inhibitorami TNF (n=146). Użyte czynniki wyznaczone metodą pośrednią z wykorzystaniem kwestionariusza SF-6D.	EQ-5D średnia (SD) 0,8 (0,2)	Nie uwzględniono ze względu na brak użyteczności dla stanów zdrowia będących przedmiotem zainteresowania.
Saad 2010	Wieloośrodkowe obserwacyjne badanie podłużne obejmujące brytyjskich pacjentów z ŁZS, którzy rozpoczęli terapię inhibitorami TNF pomiędzy 2002 i 2006 rokiem. Dane pochodzą z brytyjskiego rejestru chorób reumatycznych. Użyte czynniki wyznaczone metodą pośrednią z wykorzystaniem kwestionariusza SF-6D.	SF-6D: mean (SD) chorzy w momencie włączenia do leczenia biologicznego 0,58 (0,07) chorzy po 6 i 12 miesiącach leczenia biologicznego 0,63 (0,07)	Nie uwzględniono ze względu na brak użyteczności dla stanów zdrowia będących przedmiotem zainteresowania.

Tabela 32. Wartości użyteczności zidentyfikowane w badaniach wtórnych.

Kod badania	Opis badania	Wyniki	Uwzględnienie w modelu
Adams 2011	Wartości użyteczności (EQ-5D) oszacowano na podstawie danych z badania Adams 2010. Wprowadzono korekcję w stosunku do wyników przedstawionych w publikacji Adams 2010 polegającą na niemożności przypisania żadnemu ze stanów zdrowia wartości ujemnej.	średnia +/- SD (zakres) chorzy w momencie włączenia do leczenia biologicznego (aktywna postać choroby): skorygowany EQ-5D TTO: 0,62 +/- 0,21 [-0,14; 1,0]	Nie uwzględniono ze względu na brak użyteczności dla stanów zdrowia będących przedmiotem zainteresowania.

		<p>chorzy po 12 miesiącach leczenia biologicznego: skorygowany EQ-SD TTO: 0,84 +/- 0,17 (0,046; 1,0)</p> <p>SF-6D: średnia w momencie włączenia do badania (średnia dla placebo i etanerceptu) 0,651</p> <p>chorzy po 24 tygodniach leczenia placebo: 0,659 etanercept: 0,767</p>	
Strand 2012	Wartości użyteczności przedstawione w kontrolowanym badaniu randomizowanym dotyczącym skuteczności etanerceptu (25 mg 2 razy w tygodniu) w populacji chorych na ŁZS (study 160030).		Nie uwzględniono ze względu na brak użyteczności dla stanów złośliwych będących przedmiotem zainteresowania.
Yang 2014	Przedstawiono wyniki 3 badań dotyczących jakości życia w populacji z ŁZS.	<p>Brodzki 2010 wyniki przedstawiono w Tabeli 31</p> <p>Bansback 2006 na podstawie wyników z Fraser 2005 Badanie RCT porównujące schemat leczenia metotreksatem w skojarzeniu z cyklosporyną i bez (n=72), w momencie włączenia do badania średnia wartość użyteczności (EQ-SD – średnia i zakres): 0,52 (0,48; 1)</p> <p>Christophers 2009 Obserwacyjne badanie przekrojowe przeprowadzone w Wielkiej Brytanii, Hiszpanii, Francji, Włoszech i w Niemczech, którym objęto m.in. 126 pacjentów z łuszczycą z współistniejącym ŁZS; wartość użyteczności oszacowana w sposób pośredni z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-SD: 0,56</p>	Nie uwzględniono ze względu na brak użyteczności dla stanów złośliwych będących przedmiotem zainteresowania.
Z referencji			
Rodgers 2011	Przegląd analiz ekonomicznych wykonanych na zlecenie NICE dotyczących etanerceptu, infliksymabu i adalimumabu w leczeniu ŁZS.	<p>Przeprowadzono przegląd użyteczności wykorzystanych w modelach ekonomicznych przedkładanych przez podmioty odpowiedzialne do oceny NICE. Z zaproponowanych trzech:</p> <p>$U = 0,897 - 0,298 * HAQ - 0,004 * PASI$ (p. odpowiedzialny – Wyeth)</p> <p>$U = 0,871 - 0,249 * HAQ - 0,002 * PASI$ (p. odpowiedzialny – Schering-Plough)</p> <p>$U = 0,886 - 0,232 * HAQ - 0,003 * PASI$ (p. odpowiedzialny – Abbott)</p> <p>Zgodnie z opinią autorów przeglądu, pierwszy ze wzorów uznano za najlepszy.</p>	Tak, rozdział 2.4.

Aneks 8. Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku

Tabela 33. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs placebo – zmienne dichotomiczne.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wyniki uzyskane w poszczególnych grupach		Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)	Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI) w p.p.
		Sekukinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	Sekukinumab vs placebo	Sekukinumab vs placebo
Cała populacja leczona sekukinumabem 300 mg					
ACR20	12-16	58/100 (58,0%)	19/98 (19,4%)	5,74 (3,03; 10,88)	38,61 (26,17; 51,06)
	24	54/100 (54,0%)	15/98 (15,3%)	6,50 (3,30; 12,77)	38,69 (26,60; 50,79)
ACR50	12-16	36/100 (36,0%)	6/98 (6,1%)	8,63 (3,43; 21,67)	29,88 (19,34; 40,42)
	24	35/100 (35,0%)	7/98 (7,1%)	7,00 (2,93; 16,74)	27,86 (17,21; 38,51)
ACR70	24	20/100 (20,0%)	1/98 (1,0%)	24,25 (3,18; 184,66)	18,98 (10,89; 27,07)
PsARC	24	63/100 (63,0%)	29/98 (29,6%)	4,05 (2,24; 7,34)	33,41 (20,32; 46,49)
PASI75	24	26/41 (63,4%)	7/43 (16,3%)	8,91 (3,18; 24,95)	47,14 (28,72; 65,55)
PASI90	24	20/41 (48,8%)	4/43 (9,3%)	9,29 (2,80; 30,75)	39,48 (21,89; 57,07)
Ustąpienie dactylitis	24	26/46 (56,5%)	4/27 (14,8%)	7,48 (2,23; 25,10)	41,71 (22,09; 61,32)
Ustąpienie enchesitis	24	27/56 (48,2%)	14/65 (21,5%)	3,39 (1,54; 7,47)	26,68 (10,21; 43,14)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa					
ACR20	12-16	16/33 (48,5%)	5/35 (14,3%)	5,65 (1,76; 18,14)	34,20 (13,58; 54,82)
	24	15/33 (45,5%)	5/35 (14,3%)	5,00 (1,55; 16,09)	31,17 (10,60; 51,74)
ACR 50	24	9/33 (27,3%)	3/35 (8,6%)	4,00 (0,98; 16,38)	18,70 (0,90; 36,50)
ACR70	24	5/33 (15,2%)	0/35 (0,0%)	13,70 (0,73; 258,35)	15,15 (2,20; 28,11)
PASI75	24	7/11 (63,6%)	1/12 (8,3%)	19,25 (1,77; 209,55)	55,30 (22,86; 87,75)
PASI90	24	4/11 (36,4%)	1/12 (8,3%)	6,29 (0,58; 68,43)	28,03 (-4,41; 60,48)
Ustąpienie dactylitis	24	9/15 (60,0%)	1/10 (10,0%)	13,50 (1,34; 135,99)	50,00 (19,01; 80,99)
Ustąpienie enchesitis	24	10/19 (52,6%)	2/23 (8,7%)	11,67 (2,12; 64,33)	43,94 (18,70; 69,17)

Tabela 34. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs placebo – zmienne ciągłe.

Punkt końcowy ⁺	Okres obserwacji [tyg.]	Wyniki uzyskane w poszczególnych grupach		Różnica (95%CI)
		Sekukinumab średnia (SD)	Placebo średnia (SD)	Sekukinumab vs placebo
dactylitis	16	-2,3 (4,0)	-0,6 (2,4)	-1,70 (-3,17; -0,23)

Punkt końcowy [†]	Okres obserwacji [tyg]	Wyniki uzyskane w poszczególnych grupach		Różnica (95%CI)
		Sekukinumab średnia (SD)	Placebo średnia (SD)	Sekukinumab vs placebo
<i>enchesitis</i>	16	-1,7 (1,8)	-0,9 (2,1)	-0,80 (-1,49; -0,11)
DAS28-CRP	24	-1,61 (1,1)	-0,96 (1,5)	-0,65 (-1,01; -0,29)
HAQ-DI	24	-0,56 (0,5)	-0,31 (0,6)	-0,25 (-0,40; -0,10)
SF36-PCS	24	7,25 (7,4)	1,95 (9,6)	5,30 (2,91; 7,69)
SF36-MCS**	24	3,94 (b.d.)	3,69 (b.d.)	0,25

* wszystkie punkty końcowe przedstawiono jako zmiana wyniku; ** brak parametrów statystycznych dla SF36-MCS umożliwiających obliczenie istotności statystycznej różnic. Podane wyniki mają je dynie wartość orientacyjną.

Tabela 35. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs adalimumab - zmienne dichotomiczne, miara efektu: iloraz szans.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg]	Wynik porównania bezpośredniego (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 300 mg				
ACR20	12-16	5,74 (3,03; 10,88)	4,07 (1,73; 9,58)	1,41 (0,48; 4,10)
	24	6,50 (3,30; 12,77)	4,90 (2,04; 11,73)	1,33 (0,44; 4,01)
ACR50	12-16	8,63 (3,43; 21,67)	12,09 (6,46; 22,61)	0,71 (0,23; 2,18)
	24	7,00 (2,93; 16,74)	5,82 (2,15; 15,76)	1,20 (0,32; 4,52)
ACR70	24	24,25 (3,18; 184,66)	10,65 (2,54; 44,61)	2,28 (0,19; 27,34)
PsARC	24	4,05 (2,24; 7,34)	5,12 (3,14; 8,37)	0,79 (0,37; 1,71)
PASI75	24	8,91 (3,18; 24,95)	26,99 (2,61; 279,05)	0,33 (0,03; 4,24)
PASI90	24	9,29 (2,80; 30,75)	22,55 (1,84; 276,21)	0,41 (0,03; 6,62)
Ustąpienie <i>enchesitis</i>	24	3,39 (1,54; 7,47)	1,98 (0,83; 4,70)	1,71 (0,53; 5,53)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa				
ACR20	12-16	5,65 (1,76; 18,14)	4,07 (1,73; 9,58)	1,39 (0,33; 5,90)
	24	5,00 (1,55; 16,09)	4,90 (2,04; 11,73)	1,02 (0,24; 4,40)
ACR50	24	4,00 (0,98; 16,38)	5,82 (2,15; 15,76)	0,69 (0,12; 3,86)
ACR70	24	13,70 (0,73; 258,35)	10,65 (2,54; 44,61)	1,29 (0,05; 33,70)
PASI75	24	19,25 (1,77; 209,55)	26,99 (2,61; 279,05)	0,71 (0,03; 20,12)
PASI90	24	6,29 (0,58; 68,43)	22,55 (1,84; 276,21)	0,28 (0,01; 8,87)
Ustąpienie <i>enchesitis</i>	24	11,67 (2,12; 64,33)	1,98 (0,83; 4,70)	5,89 (0,87; 39,96)

Tabela 36. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs adalimumab – zmienne dichotomiczne, miara efektu: różnica ryzyka.

Funkcja końcowa	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 300 mg				
ACR20	12-16	38,61 (26,17; 51,06)	30 (13; 46)	8,61 [-12,06; 29,28]
	24	38,69 (26,60; 50,79)	35 (21; 50)	3,69 [-15,19; 22,57]
ACR50	12-16	29,88 (19,34; 40,42)	28 (23; 34)	1,88 [-10,01; 13,77]
	24	27,86 (17,21; 38,51)	29 (22; 36)	-1,14 [-13,88; 11,60]
ACR70	24	25,40 (14,01; 36,78)	21 (16,00; 27)	4,40 [-8,24; 17,04]
PsARC	24	33,41 (20,32; 46,49)	37,43 (27,29; 47,56)	-4,02 [-20,57; 12,53]
PASI75	24	47,14 (28,72; 65,55)	51 (38; 65)	-3,86 [-26,69; 18,97]
PASI90	24	39,48 (21,89; 57,07)	36 (28; 45)	3,48 [-16,06; 23,02]
Ustąpienie <i>enchesitis</i>	24	26,68 (10,21; 43,14)	12,84 (-3,11; 28,80)	13,84 (-9,09; 36,77)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa				
ACR20	12-16	34,20 (13,58; 54,82)	30 (13; 46)	4,20 [-22,21; 30,61]
	24	31,17 (10,60; 51,74)	35 (21; 50)	-3,83 [-29,00; 21,34]
ACR50	24	18,70 (0,90; 36,50)	29 (22; 36)	-10,30 [-29,43; 8,83]
ACR70	24	15,15 (2,20; 28,11)	21 (16,00; 27)	-5,85 [-19,92; 8,22]
PASI75	24	55,30 (22,86; 87,75)	51 (38; 65)	4,30 [-30,84; 39,44]
PASI90	24	28,03 (-4,41; 60,48)	36 (28; 45)	-7,97 [-41,51; 25,57]
Ustąpienie <i>enchesitis</i>	24	43,94 (18,70; 69,17)	12,84 (-3,11; 28,80)	31,10 (1,24; 60,96)

Tabela 37. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs adalimumab – zmienne ciągłe.

Funkcja końcowa*	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego grupach		Różnica (95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
<i>enchesitis</i>	12-16	-1,70 (-3,17; -0,23)	0,00 (-0,67; 0,67)	-1,70 (-3,32; -0,08)
DAS28-CRP	24	-0,65 (-1,01; -0,29)	-0,90 (-1,25; -0,55)	0,25 (-0,25; 0,75)
HAQ-DI	24	-0,25 (-0,40; -0,10)	-0,26 (-0,34; -0,18)	0,01 (-0,16; 0,18)
SF36-PCS	24	5,30 (2,91; 7,69)	5,96 (2,04; 9,88)	-0,66 (-5,25; 3,93)

*w wszystkich punktach końcowych przedstawiono jako zmianę wyniku.

Tabela 38. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs etanercept – zmienne dichotomiczne, miara efektu: iloraz szans.

Funkcja końcowa	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
Cała populacja leczona sekukinumabem 300 mg				

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
ACR20	12-16	5,74 (3,03; 10,88)	9,45 (5,23; 17,08)	0,61 (0,25; 1,45)
	24	6,50 (3,30; 12,77)	4,83 (2,61; 8,92)	1,35 (0,54; 3,36)
ACR50	12-16	8,63 (3,43; 21,67)	18,00 (6,91; 46,86)	0,48 (0,13; 1,81)
	24	7,00 (2,93; 16,74)	9,86 (4,16; 23,38)	0,71 (0,21; 2,42)
ACR70	24	24,25 (3,18; 184,66)	3,70 (0,99; 13,86)	6,55 (0,58; 73,84)
PsARC	24	4,05 (2,24; 7,34)	7,89 (4,22; 14,73)	0,51 (0,22; 1,22)
PASI75	24	8,91 (3,18; 24,95)	8,82 (1,93; 40,42)	1,01 (0,16; 6,34)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa				
ACR20	12-16	5,65 (1,76; 18,14)	9,45 (5,23; 17,08)	0,60 (0,16; 2,21)
	24	5,00 (1,55; 16,09)	4,83 (2,61; 8,92)	1,04 (0,28; 3,88)
ACR50	24	4,00 (0,98; 16,38)	9,86 (4,16; 23,38)	0,41 (0,08; 2,12)
ACR70	24	13,70 (0,73; 258,35)	3,70 (0,99; 13,86)	3,70 (0,15; 92,44)
PASI75	24	19,25 (1,77; 209,55)	8,82 (1,93; 40,42)	2,18 (0,13; 37,00)

Tabela 39. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs etanercept – zmienne dichotomiczne, miara efektu: różnica ryzyka.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
Cała populacja leczona sekukinumabem 300 mg				
ACR20	12-16	38,61 (26,17; 51,06)	48 (37; 58)	-9,39 (-25,67; 6,89)
	24	38,69 (26,60; 50,79)	35,28 (22,83; 47,74)	3,41 (-13,95; 20,77)
ACR50	12-16	29,88 (19,34; 40,42)	37 (28; 46)	-7,12 (-20,98; 6,74)
	24	27,86 (17,21; 38,51)	34,85 (24,10; 45,60)	-6,99 (-22,12; 8,14)
ACR70	24	18,98 (10,89; 27,07)	7,02 (0,36; 13,67)	11,96 (1,48; 22,44)
PsARC	24	33,41 (20,32; 46,49)	47,22 (35,18; 59,26)	-13,81 (-31,59; 3,97)
PASI75	24	47,14 (28,72; 65,55)	19,50 (8,48; 30,53)	27,64 (6,18; 49,10)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa				
ACR20	12-16	34,20 (13,58; 54,82)	48 (37; 58)	-13,80 (-36,94; 9,34)
	24	31,17 (10,60; 51,74)	35,28 (22,83; 47,74)	-4,11 (-28,16; 19,94)
ACR50	24	18,70 (0,90; 36,50)	34,85 (24,10; 45,60)	-16,15 (-36,94; 4,64)
ACR70	24	15,15 (2,20; 28,11)	7,02 (0,36; 13,67)	8,13 (-6,43; 22,69)
PASI75	24	55,30 (22,86; 87,75)	19,50 (8,48; 30,53)	35,80 (1,53; 70,07)

Tabela 40. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs etanercept – zmienne ciągłe.

Punkt końcowy*	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego grupach		Różnica (95% CI)
		Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
HAQ-DI	24	-0,25 [-0,40; -0,10]	-0,53 [-0,70; -0,36]	0,28 (0,05; 0,51)
SF36-PCS	24	5,30 (2,91; 7,69)	8,60 (3,60; 13,60)	-3,30 [-8,84; 2,24]

*w wszystkie punkty końcowe przedstawione jako zmiana wyniku.

Tabela 41. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs infliksymab – zmienne dichotomiczne, miara efektu: iloraz szans.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
Cała populacja leczona sekukinumabem 300 mg				
ACR20	12-16	5,74 (3,03; 10,88)	9,97 (5,54; 17,95)	0,58 (0,24; 1,37)
	24	6,50 (3,30; 12,77)	6,16 (3,17; 11,97)	1,06 (0,41; 2,72)
ACR50	12-16	8,63 (3,43; 21,67)	24,70 (8,25; 73,88)	0,35 (0,08; 1,46)
	24	7,00 (2,93; 16,74)	16,68 (5,68; 48,95)	0,42 (0,11; 1,68)
ACR70	24	24,25 (3,18; 184,66)	18,12 (4,18; 78,66)	1,34 (0,11; 16,39)
PsARC	24	4,05 (2,24; 7,34)	4,96 (2,72; 9,03)	0,82 (0,35; 1,90)
PASI75	24	8,91 (3,18; 24,95)	130,30 (17,29; 982,05)	0,07 (0,01; 0,66)
PASI90	24	9,29 (2,80; 30,75)	110,44 (6,62; 1842,13)	0,08 (0,00; 1,79)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa				
ACR20	12-16	5,65 (1,76; 18,14)	9,97 (5,54; 17,95)	0,57 (0,15; 2,09)
	24	5,00 (1,55; 16,09)	6,16 (3,17; 11,97)	0,81 (0,21; 3,12)
ACR50	24	4,00 (0,98; 16,38)	16,68 (5,68; 48,95)	0,24 (0,04; 1,41)
ACR70	24	13,70 (0,73; 258,35)	18,12 (4,18; 78,66)	0,76 (0,03; 20,11)
PASI75	24	19,25 (1,77; 209,55)	130,30 (17,29; 982,05)	0,15 (0,01; 3,37)
PASI90	24	6,29 (0,58; 68,43)	110,44 (6,62; 1842,13)	0,06 (0,00; 2,28)

Tabela 42. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs infliksymab – zmienne dichotomiczne, miara efektu: różnica ryzyka.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
Cała populacja leczona sekukinumabem 300 mg				
ACR20	12-16	38,61 (26,17; 51,06)	45 (36; 55)	-6,39 [-22,05; 9,27]
	24	38,69 (26,60; 50,79)	38,00 (25,87; 50,13)	0,69 [-16,44; 17,82]
ACR50	12-16	29,88 (19,34; 40,42)	37 (22; 53)	-7,12 [-25,86; 11,62]
	24	27,86 (17,21; 38,51)	37,00 (26,62; 47,38)	-9,14 [-24,01; 5,73]

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
ACR70	24	18,98 (10,89; 27,07)	25,00 (15,88; 34,12)	-6,02 (-18,21; 6,17)
PsARC	24	33,41 (20,32; 46,49)	38,00 (25,18; 50,82)	-4,59 (-22,91; 13,73)
PASI75	24	47,14 (28,72; 65,55)	59,09 (48,33; 69,86)	-11,95 (-33,28; 9,38)
PASI90	24	39,48 (21,89; 57,07)	38,55 (28,02; 49,09)	0,93 (-19,57; 21,43)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa				
ACR20	12-16	34,20 (13,58; 54,82)	45 (36; 55)	-10,80 (-33,50; 11,90)
	24	31,17 (10,60; 51,74)	38,00 (25,87; 50,13)	-6,83 (-30,71; 17,05)
ACR50	24	18,70 (0,90; 36,50)	37,00 (26,62; 47,38)	-18,30 (-38,91; 2,31)
ACR70	24	15,15 (2,20; 28,11)	25,00 (15,88; 34,12)	-9,85 (-25,69; 5,99)
PASI75	24	55,30 (22,86; 87,75)	59,09 (48,33; 69,86)	-3,79 (-37,97; 30,39)
PASI90	24	28,03 (-4,41; 60,48)	38,55 (28,02; 49,09)	-10,52 (-44,63; 23,59)

Tabela 43. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs infliksymab – zmienne ciągłe.

Punkt końcowy*	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego w grupach		Różnica (95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
HAQ-DI	24	-0,25 (-0,40; -0,10)	-0,72 (-0,96; -0,48)	0,47 (0,19; 0,75)
SF36-PCS	24	5,30 (2,91; 7,69)	6,40 (3,90; 8,90)	-1,10 (-4,56; 2,36)

*w wszystkie punkty końcowe przedstawione jako zmiana wyniku.

Tabela 44. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs golimumab – zmienne dichotomiczne, miara efektu: iloraz szans.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 300 mg				
ACR20	12-16	5,74 (3,03; 10,88)	10,02 (4,85; 20,71)	0,57 (0,22; 1,51)
	24	6,50 (3,30; 12,77)	7,68 (4,02; 14,66)	0,85 (0,33; 2,16)
ACR50	12-16	8,63 (3,43; 21,67)	45,23 (6,11; 334,57)	0,19 (0,02; 1,73)
	24	7,00 (2,93; 16,74)	12,54 (4,36; 36,08)	0,56 (0,14; 2,20)
ACR70	24	24,25 (3,18; 184,66)	25,41 (3,40; 190,15)	0,95 (0,05; 16,64)
PsARC	24	4,05 (2,24; 7,34)	5,62 (3,28; 9,62)	0,72 (0,32; 1,61)
PASI75	24	8,91 (3,18; 24,95)	91,20 (12,20; 681,95)	0,10 (0,01; 0,94)
PASI90	24	9,29 (2,80; 30,75)	70,86 (4,26; 1178,87)	0,13 (0,01; 2,79)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa				
ACR20	12-16	5,65 (1,76; 18,14)	10,02 (4,85; 20,71)	0,56 (0,14; 2,23)
	24	5,00 (1,55; 16,09)	7,68 (4,02; 14,66)	0,65 (0,17; 2,48)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
ACR50	24	4,00 (0,98; 16,38)	12,54 (4,36; 36,08)	0,32 (0,05; 1,85)
ACR70	24	13,70 (0,73; 258,35)	25,41 (3,40; 190,15)	0,54 (0,02; 18,92)
PASI75	24	19,25 (1,77; 209,55)	91,20 (12,20; 681,95)	0,21 (0,01; 4,79)
PASI90	24	6,29 (0,58; 68,43)	70,86 (4,26; 1178,87)	0,09 (0,00; 3,54)

Tabela 45. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs golimumab – zmienne dichotomiczne, miara efektu: różnica ryzyka.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 300 mg				
ACR20	12-16	38,61 (26,17; 51,06)	40,47 (30,81; 50,12)	-1,86 (-17,61; 13,89)
	24	38,69 (26,60; 50,79)	39,67 (29,54; 49,79)	-0,98 (-16,75; 14,79)
ACR50	12-16	29,88 (19,34; 40,42)	27,88 (20,34; 35,43)	2,00 (-10,96; 14,96)
	24	27,86 (17,21; 38,51)	27,97 (19,70; 36,24)	-0,11 (-13,59; 13,37)
ACR70	24	18,98 (10,89; 27,07)	17,61 (11,08; 24,14)	1,37 (-9,03; 11,77)
PsARC	24	33,41 (20,32; 46,49)	40,66 (29,45; 51,87)	-7,25 (-24,48; 9,98)
PASI75	24	47,14 (28,72; 65,55)	54,51 (44,51; 64,51)	-7,37 (-28,33; 13,59)
PASI90	24	39,48 (21,89; 57,07)	32,35 (23,12; 41,59)	7,13 (-12,74; 27,00)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa				
ACR20	12-16	34,20 (13,58; 54,82)	40,47 (30,81; 50,12)	-6,27 (-29,04; 16,50)
	24	31,17 (10,60; 51,74)	39,67 (29,54; 49,79)	-8,50 (-31,43; 14,43)
ACR50	24	18,70 (0,90; 36,50)	27,97 (19,70; 36,24)	-9,27 (-28,90; 10,36)
ACR70	24	15,15 (2,20; 28,11)	17,61 (11,08; 24,14)	-2,46 (-16,97; 12,05)
PASI75	24	55,30 (22,86; 87,75)	54,51 (44,51; 64,51)	0,79 (-33,16; 34,74)
PASI90	24	28,03 (-4,41; 60,48)	32,35 (23,12; 41,59)	-4,32 (-38,05; 29,41)

Tabela 46. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs golimumab – zmienne ciągłe.

Punkt końcowy*	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego grupach		Różnica (95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
HAQ-DI	24	-0,25 (-0,40; -0,10)	-0,34 (-0,47; -0,21)	0,09 (-0,11; 0,29)
SF36-PCS	24	5,30 (2,91; 7,69)	6,75 (4,56; 8,94)	-1,45 (-4,69; 1,79)
DAS28-CRP	24	-0,65 (-1,01; -0,29)	-1,31 (-1,59; -1,03)	0,66 (0,20; 1,12)

*w wszystkie punkty końcowe przedstawiono jako zmiana wyniku.

Tabela 47. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs placebo.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wyniki uzyskane w poszczególnych grupach		Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)	Porównanie bezpośrednie (RD 95%CI) w p.p.
		Sekukinumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	Sekukinumab vs placebo	Sekukinumab vs placebo
AE ogółem	16	56/100 (56,0%)	57/98 (58,2%)	0,92 (0,52; 1,61)	-2,16 [-15,95; 11,62]
Poważne AE	16	5/100 (5,0%)	2/98 (2,0%)	2,53 (0,48; 13,34)	2,96 [-2,15; 8,07]
Przerwanie leczenia z powodu AE	16	2/100 (2,0%)	3/98 (3,1%)	0,65 (0,11; 3,95)	-1,06 [-5,44; 3,32]
Infekcje lub zakażenia	16	29/100 (29,0%)	30/98 (30,6%)	0,93 (0,50; 1,70)	-1,61 [-14,35; 11,13]
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane					
Infekcje górnych dróg oddechowych	16	4/100 (4,0%)	7/98 (7,1%)	0,54 (0,15; 1,91)	-3,14 [-9,53; 3,24]
Zapalenie nosogardzieli	16	6/100 (6,0%)	8/98 (8,2%)	0,72 (0,24; 2,15)	-2,16 [-9,31; 4,98]
Biegunka	16	2/100 (2,0%)	3/98 (3,1%)	0,65 (0,11; 3,95)	-1,06 [-5,44; 3,32]
Ból głowy	16	7/100 (7,0%)	4/98 (4,1%)	1,77 (0,50; 6,25)	2,92 [-3,43; 9,27]
Nudności	16	3/100 (3,0%)	4/98 (4,1%)	0,73 (0,16; 3,34)	-1,08 [-6,23; 4,07]
Zapalenie zatok	16	1/100 (1,0%)	1/98 (1,0%)	0,98 (0,06; 15,89)	-0,02 [-2,81; 2,77]
Łuszczykowe arthropatie	16	0/100 (0,0%)	2/98 (2,0%)	0,19 (0,01; 4,05)	-2,04 [-5,42; 1,34]
Zakażenie dróg moczowych	16	2/100 (2,0%)	4/98 (4,1%)	0,48 (0,09; 2,68)	-2,08 [-6,86; 2,70]
Krwimocz	16	2/100 (2,0%)	1/98 (1,0%)	1,98 (0,18; 22,19)	0,98 [-2,41; 4,37]
Wymioty	16	2/100 (2,0%)	1/98 (1,0%)	1,98 (0,18; 22,19)	0,98 [-2,41; 4,37]

Tabela 48. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs adalimumab - miara efektu: iloraz szans.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
AE ogółem	12-16-24	0,92 (0,52; 1,61)	0,89 (0,34; 2,36)	1,03 (0,34; 3,17)
Poważne AE	12-16-24	2,53 (0,48; 13,34)	1,05 (0,45; 2,46)	2,41 (0,37; 15,58)
Przerwanie leczenia z powodu AE	12-16-24	0,65 (0,11; 3,95)	1,05 (0,41; 2,68)	0,62 (0,08; 4,67)
Infekcje lub zakażenia	12-16-24	0,93 (0,50; 1,70)	1,02 (0,73; 1,43)	0,91 (0,45; 1,83)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane				
Infekcje górnych dróg oddechowych	12-16-24	0,54 (0,15; 1,91)	0,92 (0,55; 1,54)	0,59 (0,15; 2,32)
Zapalenie nosogardzieli	16-24	0,72 (0,24; 2,15)	1,19 (0,63; 2,24)	0,61 (0,17; 2,15)
Biegunka	12-16-24	0,65 (0,11; 3,95)	0,48 (0,19; 1,18)	1,35 (0,18; 10,11)
Ból głowy	12-16-24	1,77 (0,50; 6,25)	0,70 (0,33; 1,46)	2,53 (0,58; 10,95)
Nudności	16-24	0,73 (0,16; 3,34)	2,14 (0,38; 11,97)	0,34 (0,03; 3,40)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
Zapalenie zatok	16-24	0,98 [0,06; 15,89]	0,69 [0,11; 4,24]	1,42 [0,05; 39,84]
Łuszczycowe artropatie	12-16-24	0,19 [0,01; 4,05]	0,53 [0,12; 2,38]	0,36 [0,01; 10,25]
Zakażenie dróg moczowych	16-24	0,48 [0,09; 2,68]	2,14 [0,38; 11,97]	0,22 [0,02; 2,52]

Tabela 49. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs adalimumab – miara efektu: różnica ryzyka.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
AE ogółem	12-16-24	-2,16 [-15,95; 11,62]	-2 [-23; 18]	-0,16 [-24,86; 24,54]
Poważne AE	12-16-24	2,96 [-2,15; 8,07]	0 [-3; 3]	2,96 [-2,97; 8,89]
Przerwanie leczenia z powodu AE	12-16-24	-1,06 [-5,44; 3,32]	0 [-3; 3]	-1,06 [-6,37; 4,25]
Infekcje lub zakażenia	12-16-24	-1,61 [-14,35; 11,13]	-2 [-12; 9]	0,39 [-16,12; 16,90]
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane				
Infekcje górnych dróg oddechowych	12-16-24	-3,14 [-9,53; 3,24]	-1 [-6; 4]	-2,14 [-10,25; 5,97]
Zapalenie nosogardzieli	16-24	-2,16 [-9,31; 4,98]	1 [-3; 6]	-3,16 [-11,60; 5,28]
Biegunka	12-16-24	-1,06 [-5,44; 3,32]	-2 [-5; 0]	0,94 [-4,10; 5,98]
Ból głowy	12-16-24	2,92 [-3,43; 9,27]	-2 [-7; 4]	4,92 [-3,48; 13,32]
Nudności	16-24	-1,08 [-6,23; 4,07]	2,07 [-2,53; 6,68]	-3,15 [-10,06; 3,76]
Zapalenie zatok	16-24	-0,02 [-2,81; 2,77]	-0,85 [-5,02; 3,32]	0,83 [-4,19; 5,85]
Łuszczycowe artropatie	12-16-24	-2,04 [-5,42; 1,34]	-3 [-11; 4]	0,96 [-7,27; 9,19]
Zakażenie dróg moczowych	16-24	-2,08 [-6,86; 2,70]	2,07 [-2,53; 6,68]	-4,15 [-10,79; 2,49]

Tabela 50. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs etanercept – miara efektu: iloraz szans.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
Poważne AE	12-16-24	2,53 [0,48; 13,34]	0,83 [0,23; 2,96]	3,05 [0,37; 24,81]
Przerwanie leczenia z powodu AE	16-24	0,65 [0,11; 3,95]	1,03 [0,06; 16,69]	0,63 [0,02; 17,73]
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane				
Infekcje górnych dróg oddechowych	12-16-24	0,54 [0,15; 1,91]	1,08 [0,60; 1,93]	0,50 [0,12; 2,03]
Ból głowy	12-16-24	1,77 [0,50; 6,25]	1,59 [0,62; 4,03]	1,11 [0,23; 5,36]

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
Zapalenie zatok	12-16-24	0,98 [0,06; 15,89]	0,91 [0,36; 2,33]	1,08 [0,06; 20,41]
Zakażenie dróg moczowych	16-24	0,48 [0,09; 2,68]	1,03 [0,32; 3,31]	0,47 [0,06; 3,66]

Tabela 51. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs etanercept – miara efektu: różnica ryzyka.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
Poważne AE	12-16-24	2,96 [-2,15; 8,07]	-1 [-5; 4]	3,96 [-2,85; 10,77]
Przerwanie leczenia z powodu AE	16-24	-1,06 [-5,44; 3,32]	0,03 [-2,66; 2,72]	-1,09 [-6,23; 4,05]
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane				
Infekcje górnych dróg oddechowych	12-16-24	-3,14 [-9,53; 3,24]	1 [-9; 11]	-4,14 [-16,00; 7,72]
Ból głowy	12-16-24	2,92 [-3,43; 9,27]	3 [-3; 10]	-0,08 [-9,17; 9,01]
Zapalenie zatok	12-16-24	-0,02 [-2,81; 2,77]	-1 [-7; 6]	0,98 [-6,09; 8,05]
Zakażenie dróg moczowych	16-24	-2,08 [-6,86; 2,70]	0,17 [-6,26; 6,60]	-2,25 [-10,26; 5,76]

Tabela 52. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs infliksymab – miara efektu: iloraz szans.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
AE ogółem	16	0,92 [0,52; 1,61]	1,48 [0,64; 3,43]	0,62 [0,23; 1,71]
Poważne AE	16	2,53 [0,48; 13,34]	0,98 [0,06; 16,11]	2,58 [0,10; 66,80]
Przerwanie leczenia z powodu AE	16-24	0,65 [0,11; 3,95]	2,38 [0,60; 9,39]	0,27 [0,03; 2,61]
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane				
Infekcje górnych dróg oddechowych	16	0,54 [0,15; 1,91]	0,18 [0,02; 1,60]	3,00 [0,24; 37,79]
Ból głowy	16	1,77 [0,50; 6,25]	1,33 [0,28; 6,28]	1,33 [0,18; 9,87]

Tabela 53. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs infliksymab – miara efektu: różnica ryzyka.

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
AE ogółem	16	-2,16 [-15,95; 11,62]	8,37 [-9,44; 26,19]	-10,53 [-33,06; 12,00]

Funkcja końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Inflixymab vs placebo	Sekukinumab vs inflixymab
Poważne AE	16	2,96 [-2,15; 8,07]	-0,04 [-5,37; 5,29]	3,00 [-4,38; 10,38]
Przerwanie leczenia z powodu AE	16-24	-1,06 [-5,44; 3,32]	3 [-1; 7]	-4,06 [-9,99; 1,87]
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane				
Infekcje górnych dróg oddechowych	16	-3,14 [-9,53; 3,24]	-7,88 [-16,86; 1,09]	4,74 [-6,27; 15,75]
Ból głowy	16	2,92 [-3,43; 9,27]	1,81 [-7,89; 11,51]	1,11 [-10,48; 12,70]

Tabela 54. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs golimumab – miara efektu: iloraz szans.

Funkcja końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
AE ogółem	16-24	0,92 [0,52; 1,61]	1,45 [0,87; 2,41]	0,63 [0,30; 1,36]
Poważne AE	16-24	2,53 [0,48; 13,34]	0,32 [0,08; 1,26]	7,91 [0,91; 68,52]
Przerwanie leczenia z powodu AE	16-24	0,65 [0,11; 3,95]	0,30 [0,06; 1,58]	2,17 [0,19; 24,49]
Infekcje lub zakażenia	16-24	0,93 [0,50; 1,70]	1,56 [0,90; 2,71]	0,60 [0,26; 1,36]
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane				
Infekcje górnych dróg oddechowych	16-24	0,54 [0,15; 1,91]	2,00 [0,80; 4,99]	0,27 [0,06; 1,29]
Zapalenie nosogardzieli	16-24	0,72 [0,24; 2,15]	1,59 [0,53; 4,78]	0,45 [0,10; 2,14]
Biegunka	16-24	0,65 [0,11; 3,95]	0,97 [0,25; 3,68]	0,67 [0,07; 6,29]
Ból głowy	16-24	1,77 [0,50; 6,25]	0,66 [0,23; 1,88]	2,68 [0,52; 13,86]
Nudności	16-24	0,73 [0,16; 3,34]	0,61 [0,16; 2,32]	1,20 [0,16; 9,06]

Tabela 55. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs golimumab – miara efektu: różnica ryzyka.

Funkcja końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
AE ogółem	16-24	-2,16 [-15,95; 11,62]	8,52 [-3,29; 20,33]	-10,68 [-28,83; 7,47]
Poważne AE	16-24	2,96 [-2,15; 8,07]	-4,14 [-9,14; 0,87]	7,10 [-0,05; 14,25]
Przerwanie leczenia z powodu AE	16-24	-1,06 [-5,44; 3,32]	-3,05 [-7,29; 1,18]	1,99 [-4,10; 8,08]
Infekcje lub zakażenia	16-24	-1,61 [-14,35; 11,13]	8,98 [-1,97; 19,93]	-10,59 [-27,39; 6,21]

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego (RD 95%CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
		Selukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Selukinumab vs golimumab
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane				
Infekcje górnych dróg oddechowych	16-24	-3,14 (-9,53; 3,24)	5,45 (-1,39; 12,29)	-8,59 (-17,95; 0,77)
Zapalenie nosogardzieli	16-24	-2,16 (-9,31; 4,98)	2,42 (-3,16; 8,01)	-4,58 (-13,65; 4,49)
Biegunka	16-24	-1,06 (-5,44; 3,32)	-0,12 (-4,62; 4,39)	-0,94 (-7,22; 5,34)
Ból głowy	16-24	2,92 (-3,43; 9,27)	-2,29 (-8,15; 3,58)	5,21 (-3,43; 13,85)
Nudności	16-24	-1,08 (-6,23; 4,07)	-1,69 (-6,31; 2,94)	0,61 (-6,31; 7,53)

Aneks 9. Wiek i waga pacjentów biorących udział w zidentyfikowanych badaniach klinicznych

Tabela 56. Średni wiek pacjentów w poszczególnych badaniach.

Badanie*	Liczebność populacji	Średni wiek	SD
ADEPT (adalimumab)	151	48,6	12,5
Genovese 2007 (adalimumab)	51	50,4	11,0
SPIRIT-P1 (adalimumab)	101	48,6	12,4
FUTURE 2 (sekukinumab 300 mg)	100	46,9	12,6
IMPACT (infliksymab)	52	45,7	11,1
IMPACT 2 (infliksymab)	100	47,1	12,8
GO-REVEAL (golimumab)	146	45,7	10,7
Średnia ważona (średni wiek pacjentów z ŁZS w RCT)		47,5 (w modelu przyjęto 47)	11,9 (w modelu przyjęto 12)

*w badaniach Mease 2000, Mease 2004 wiek został podany jako mediana, dlatego też wyniki te nie zostały ujęte w powyższych wyliczeniach.

Tabela 57. Masa ciała pacjentów z ŁZS.

Badanie	Liczebność populacji	Średnia masa
FUTURE 2 (sekukinumab 300 mg)	100	85,4
ADEPT (adalimumab)	151	86
SPIRIT-P1 (adalimumab)	101	91,6
Genovese 2007 (adalimumab)	51	91,5
IMPACT2 (infliksymab)	100	87,9
Średnia ważona masa ciała pacjentów		87,9

Aneks 10. Cena punktu świadczenia w poszczególnych województwach w szpitalach o najwyższej wartości umowy

PROGRAM LEKOWY - LECZENIE ŁUSZCZYCOWEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ŁZS)

Tabela 58. Zaraportowane umowach o największej wartości w zakresie programu lekowego ŁZS (kod 03.0000.335.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – średnia cena punktu świadczenia.

Oddział wojewódzki NFZ	Szpital	Sumaryczna kwota umowy w programie ŁZS	Średnia cena punktu świadczenia (bez leków)
Dolnośląski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 we Wrocławiu	59 280,00	52,00
Kujawsko-Pomorski	Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr Jana Biziela w Bydgoszczy	115 076,00	52,00
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie	24 024,00	52,00
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp.	10 920,00	52,00
Łódzki	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny	19 604,00	52,00
Małopolski	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital Uniwersytecki w Krakowie	71 604,00	52,00
Mazowiecki	Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie	36 204,29	51,00
Opolski	Szpital Wojewódzki w Opolu	1248,00	52,00
Podkarpacki	Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie	20 488,00	52,00
Podlaski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	17 056,00	52,00
Pomorski	Szpital im. Mikołaja Kopernika	91 36,88	50,48
Śląski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu	47 008	52,00

Oddział wojewódzki NFZ	Szpital	Sumaryczna kwota umowy w programie ŁZS	Średnia cena punktu świadczenia (bez leków)
	Medyczne go w Katowicach		
Świętokrzyski	Wojewódzki Szpital Zespólny w Kielcach	39 416,00	52,00
Warmińsko-Mazurski	Wojewódzki Szpital Zespólny w Elblągu	6864,00	52,00
Wielkopolski	Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	56 940,00	52,00
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im. prof. Tadeusza Sołtowskiego PUM	58 136,00	52,00
Mediana ceny punktu świadczenia			52,00

Aneks 11. Zestawienia tabelaryczne danych użytych w analizie podstawowej i analizie wrażliwości

Tabela 59. Dane użyte w analizie minimalizacji kosztów.

Zmienna	Wartość w analizie podstawowej	Wartości testowane w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Średni wiek pacjentów	A0: 47 lat	A1: 35 lat A2: 59 lat	Wartość średnia wieku w RCT zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym (aneks 9) +/- odchylenia standardowe
Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 12 tygodniach terapii z powodu braku skuteczności lub następnie po 24 tygodniach z powodu uzyskania małej aktywności choroby	B0: 30,0%; 53,3%	B1: 16,2%; 33,8% B2: 45,6%; 76,2% B3: 22,5%; 61,6%	B1/B2 - wartości min/max oszacowane na podstawie 90% CI dla oszacowanych średnich B3 - wartości wynikające z opinii ekspertów
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji z ŁZS	C0: 1,36	C1: 1	Prawdopodobieństwo zgonu takie jak w populacji ogólnej
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub brak remisji choroby	D0: 16,5%	D1: 10,4% D2: 22,6%	Wartości z analizy ekonomicznej przeprowadzonej na zlecenie NICE [Rodgers 2011]
Średnia masa ciała pacjentów włączonych do programu	E0: 70 kg	E1: 87,9 kg	Średnia masa ciała pacjentów oszacowana na podstawie RCT zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym
Wartości użyteczności obliczony oraz odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 12 tygodniach terapii z powodu braku skuteczności lub następnie po 24 tygodniach z powodu uzyskania małej aktywności choroby	F0: odpowiedź PsARC 0,731 brak odpowiedzi PsARC 0,606 oraz odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 12 tygodniach terapii z powodu braku skuteczności lub następnie po 24 tygodniach z powodu uzyskania małej aktywności choroby: 30,0%; 53,3%	F1: odpowiedź PsARC 0,726 brak odpowiedzi PsARC 0,595 oraz odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 12 tygodniach terapii z powodu braku skuteczności lub następnie po 24 tygodniach z powodu uzyskania małej aktywności choroby: 30,0% i 53,5%	Zestaw parametrów w możliwie najlepiej przybliżający efekty leczenia w populacji ze zmianami skórnymi tj.: uwzględniający zestaw użyteczności obliczony dla pacjentów ze zmianami skórnymi oraz prawdopodobieństwa odpowiedzi ACR50 w całej populacji otrzymujących sekukinumab 300 mg

Aneks 12. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	3.1	
	b) analizę wrażliwości,	3.2	
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	1.3, Aneks 1, Aneks 2	
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	a) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:		
	i. oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	3.1; 3.2	
	ii. oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	3.1; 3.2; Aneks 8	
	b) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów.
	c) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 2b.	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów.
	d) oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania do dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub do dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości prognozy,	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów.

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	e) zestawienia tabelaryczne w wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.1-2.9; Aneks 11	
	f) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.1-2.8	
	g) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	Załączony do analizy.	
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	3.1; 3.2	
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	3.1; 3.2	
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 2 (a i, pkt. 2 b-d oraz pkt. 8, zawierają następujące warianty:		
	a) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	3.1; 3.2	
	b) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	3.1; 3.2	
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to 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 dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.		
	Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów.
	b) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów.

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;		
	c) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów.
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników z drowotnych?	Nie dotyczy.	
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	Nie dotyczy.	
	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
9	a) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	2.9	
	b) uzasadnienie zakresów zmienności,	2.9; Aneks 11	
	c) oszacowanie przy założeniu w wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	3.2	
	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
10	a) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	2.4	
	b) z perspektywy w spółnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	Nie dotyczy.	Program lekowy – brak współpłacenia.
11	Czy oszacowania z pkt. 2a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	2.3	
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	Aneks 3-7	

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	a) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającą jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	
	b) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	


Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.	9
Tabela 2. Odpowiedź na leczenie PsARC w 12./14./16. tygodniu.....	12
Tabela 3. Odpowiedź ACR50 w 24. tygodniu.....	14
Tabela 4. Ocena skuteczności leczenia biologicznego w opinii ekspertów klinicznych.....	16
Tabela 5. Cena sekukinumabu.	18
Tabela 6. Koszt pojedynczych dawek/fiolek leków biologicznych stosowanych w ŁZS.	19
Tabela 7. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.	19
Tabela 8. Wycena procedury związanej z kwalifikacją do leczenia.	20
Tabela 9. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia.	20
Tabela 10. Wejściowe parametry oceny nasilenia choroby wykorzystane w szacunkach użyteczności stanów zdrowia.	22
Tabela 11. Zmiana wyniku HAQ w zależności od odpowiedzi PsARC.....	22
Tabela 12. Prawdopodobieństwa odpowiedzi PASI.....	23
Tabela 13. Rozkład populacji w zależności od odpowiedzi PsARC i PASI75.....	23
Tabela 14. Wartości użyteczności użyte w analizie.	24
Tabela 15. Koszty całkowite i inkrementalne terapii prowadzonej w czasie 12 miesięcy – analiza podstawowa, cena sekukinumabu bez RSS.	27
Tabela 16. Koszty całkowite i inkrementalne terapii prowadzonej w czasie 12 miesięcy – analiza podstawowa, cena z RSS.....	28
Tabela 17. Koszty całkowite i inkrementalne terapii – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS).....	30
Tabela 18. Zmiany % kosztów terapii vs analiza podstawowa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS).....	31
Tabela 19. Iloraz kosztów i efektów terapii (CUR) – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS).....	32
Tabela 20. Zmiany % CUR terapii vs analiza podstawowa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS).....	33
Tabela 21. Koszty całkowite i inkrementalne terapii inhibitorami TNF-alfa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS).....	34
Tabela 22. Zmiany % kosztów terapii vs analiza podstawowa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS).....	35
Tabela 23. Iloraz kosztów i efektów terapii (CUR) – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS).....	36
Tabela 24. Zmiany % CUR terapii vs analiza podstawowa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS).....	37
Tabela 25. Progowa cena zbytu netto (analiza minimalizacji kosztów).....	38
Tabela 26. Progowa cena zbytu netto (analiza ilorazu kosztu i efektu).....	38
Tabela 27. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 28.09.2016 r.....	41
Tabela 28. Strategia przeszukiwania bazy <i>The Cochrane Library</i> (CENTRAL) do dnia 28.09.2016 r.....	41
Tabela 29. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 26.09.2016 r.....	43

Tabela 30. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library do dnia 26.09.2016 r.....	44
Tabela 31. Wartości użyteczności zidentyfikowane w badaniach pierwotnych.....	49
Tabela 32. Wartości użyteczności zidentyfikowane w badaniach wtórnych.....	51
Tabela 33. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs placebo – zmienne dychotomiczne.....	53
Tabela 34. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs placebo – zmienne ciągłe.....	53
Tabela 35. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs adalimumab – zmienne dychotomiczne, miara efektu: iloraz szans.....	54
Tabela 36. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs adalimumab – zmienne dychotomiczne, miara efektu: różnica ryzyka.....	55
Tabela 37. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs adalimumab – zmienne ciągłe.....	55
Tabela 38. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs etanercept – zmienne dychotomiczne, miara efektu: iloraz szans.....	55
Tabela 39. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs etanercept – zmienne dychotomiczne, miara efektu: różnica ryzyka.....	56
Tabela 40. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs etanercept – zmienne ciągłe.....	57
Tabela 41. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs infliksymab – zmienne dychotomiczne, miara efektu: iloraz szans.....	57
Tabela 42. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs infliksymab – zmienne dychotomiczne, miara efektu: różnica ryzyka.....	57
Tabela 43. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs infliksymab – zmienne ciągłe.....	58
Tabela 44. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs golimumab – zmienne dychotomiczne, miara efektu: iloraz szans.....	58
Tabela 45. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs golimumab – zmienne dychotomiczne, miara efektu: różnica ryzyka.....	59
Tabela 46. Wyniki analizy skuteczności dla porównania sekukinumab vs golimumab – zmienne ciągłe.....	59
Tabela 47. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs placebo.....	60
Tabela 48. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs adalimumab – miara efektu: iloraz szans.....	60
Tabela 49. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs adalimumab – miara efektu: różnica ryzyka.....	61
Tabela 50. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs etanercept – miara efektu: iloraz szans.....	61
Tabela 51. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs etanercept – miara efektu: różnica ryzyka.....	62
Tabela 52. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs infliksymab – miara efektu: iloraz szans.....	62
Tabela 53. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs infliksymab – miara efektu: różnica ryzyka.....	62
Tabela 54. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs golimumab – miara efektu: iloraz szans.....	63

Tabela 55. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania sekukinumab vs golimumab – miara efektu: różnica ryzyka.....	63
Tabela 56. Średni wiek pacjentów w poszczególnych badaniach.....	65
Tabela 57. Masa ciała pacjentów z ŁZS.....	65
Tabela 58. Zaraportowane umowach o największej wartości w zakresie programu lekowego ŁZS (kod 03.0000.335.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – średnia cena punktu świadczenia.....	66
Tabela 59. Dane użyte w analizie minimalizacji kosztów.....	68

Piśmiennictwo

Identyfikator	Przypis
AKL Cosentyx 300 mg 2016	
Ali 2007	Ali Y, Tom BDM, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD. Improved Survival in Psoriatic Arthritis With Calendar Time. <i>Arthritis and Rheumatism</i> , 2007 August; 56 (8):2708–2714
Felson 1993	Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, Furst D, Goldsmith C, Kieszak S, Lightfoot R, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. <i>Arthritis Rheum.</i> 1993 Jun; 36(6):729-40.
GUS - Trwanie życia w 2015r.	http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2015-r-,2,10.html
Interna Szczeklika 2015	Gajewski P (red.). <i>Interna Szczeklika – Podręcznik chorób wewnętrznych 2015.</i>
Komunikat DGL	Komunikat DGL, Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń – czerwiec 2016), http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6918.html
Rodgers 2011	Rodgers M, Epstein D, Bojke L, Yang H, Craig D, Fonseca T, Myers L, Bruce I, Chalmers R, Bujkiewicz S, Lai M, Cooper N, Abrams K, Spiegelhalter D, Sutton A, Sculpher M, Woolacott N. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess.</i> 2011 Feb; 15(10):i-xxi, 1-329.
Zarządzenie nr 100/2016/DGL	Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 września 2016 roku. Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe). http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1002016dgl,6529.html