

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

**Analiza efektywności kosztów**



Warszawa

Listopad 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

<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>9</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>10</b>
<b>1 Wprowadzenie</b> .....	<b>12</b>
1.1 Cel analizy .....	12
1.2 Komparatory .....	12
1.3 Populacja .....	12
1.4 Typ analizy ekonomicznej .....	12
1.5 Perspektywa .....	13
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie .....	13
1.7 Cena przedmiotowej technologii .....	14
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka .....	14
1.9 Ustalenie ceny progowej .....	15
<b>2 Metodyka analizy</b> .....	<b>16</b>
2.1 Ogólna charakterystyka .....	16
2.2 Opis modelu .....	16
2.3 Parametry kliniczne .....	18
2.3.1 Odpowiedź na indukcję sekukinumabem .....	18
2.3.2 Odpowiedź na reindukcję sekukinumabem .....	20
2.3.3 Niska aktywność choroby utrzymująca się przez 6 miesięcy pośród chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukujące sekukinumabem .....	21
2.3.4 Nawrót choroby po zakończeniu leczenia sekukinumabem .....	22
2.3.5 Utrata odpowiedzi pomiędzy 2 kolejnymi wizytami monitorującymi skuteczność leczenia .....	22
2.3.6 Przerwanie leczenia z innych przyczyn (wystąpienie działań niepożądanych lub nietolerancja leczenia) .....	22
2.3.7 Samoistna odpowiedź kliniczna (leczenie standardowe) .....	23
2.3.8 Zgon .....	23
2.4 Użyteczności .....	24
2.5 Koszty .....	25

---

2.5.1	Koszty związane z programem lekowym .....	25
2.5.2	Koszt monitorowania leczenia poza programem (leczenie standardowe).....	27
2.5.3	Koszt hospitalizacji z powodu ŁZS .....	27
2.6	Zestawienie parametrów .....	28
2.7	Analiza wrażliwości .....	30
2.8	Walidacja modelu.....	34
<b>3</b>	<b>Wyniki .....</b>	<b>35</b>
3.1	Analiza bez RSS .....	35
3.1.1	Analiza podstawowa.....	35
3.1.2	Jednoczynnikowa analiza wrażliwości.....	36
3.2	Analiza z RSS .....	38
3.2.1	Analiza podstawowa.....	38
3.2.2	Jednoczynnikowa analiza wrażliwości.....	39
<b>4</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>41</b>
<b>5</b>	<b>Podsumowanie i wnioski.....</b>	<b>43</b>
<b>Aneks 1. Strategia przeglądu dla analiz ekonomicznych .....</b>		<b>44</b>
<b>Aneks 2. Selekcja analiz ekonomicznych .....</b>		<b>45</b>
<b>Aneks 3. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności.....</b>		<b>46</b>
<b>Aneks 4. Selekcja badań dotyczących użyteczności .....</b>		<b>48</b>
<b>Aneks 5. Przegląd użyteczności - prace włączone.....</b>		<b>49</b>
<b>Aneks 6. Przegląd użyteczności - prace wykluczone.....</b>		<b>51</b>
<b>Aneks 7. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym</b>		<b>53</b>
<b>Aneks 8. Oszacowania przeprowadzone w celu wyznaczenia użyteczności</b>		<b>58</b>
<b>przypisanych stanom zdrowia związanym z ŁZS .....</b>		<b>58</b>
<b>Aneks 9. Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z</b>		<b>61</b>
<b>zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii</b>		<b>61</b>
<b>opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku .....</b>		<b>61</b>
<b>Aneks 10. Cena punktu świadczenia w poszczególnych województwach w</b>		<b>63</b>
<b>szpitalach o najwyższej wartości umowy .....</b>		<b>63</b>
<b>Aneks 11. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych.....</b>		<b>66</b>
<b>Spis tabel.....</b>		<b>70</b>

---

**Piśmiennictwo ..... 72**





## Skróty i akronimy

ACR	American College of Rheumatology
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)
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol
EULAR	European League Against Rheumatism
HAQ-DI	Stanford Health Assessment Questionnaire Disability Index
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LMPCh	Leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>DMARDs</i> )
ŁZS	Łuszczycowe zapalenie stawów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OB	Odczyn Biernackiego
PASI	Patient Specific Index
PLN	Polski Złoty
Pr	Prawdopodobieństwo
PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
RSS	Schemat podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )
SEK	Sekukinumab
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor-alpha (czynnik martwicy guza)
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i> )

---

## Streszczenie

### Cel pracy

Celem niniejszej analizy była ocena efektywności kosztowej sekukinumabu (Cosentyx®) w dawce 300 mg w terapii dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa. Efektywność kosztową sekukinumabu porównywano z efektywnością kosztową terapii standardowej.

### Metody

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, co uzasadnione jest ze względu na wykazane w ramach analizy klinicznej istotne statystycznie różnice na korzyść sekukinumabu w ważnych z punktu widzenia przebiegu choroby punktach końcowych. Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o zaprojektowany w tym celu model odzwierciedlający ścieżkę leczenia pacjentów poddawanych terapii sekukinumabem w ramach nowego, zaproponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego. W zakresie skuteczności model oparto na wynikach analizy klinicznej. Długość cyklu w modelu ustalono na 4 tygodnie, zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto dożywotni horyzont obserwacji, co pozwala na pełne odzwierciedlenie korzyści wynikających z zastosowania leczenia, tj. wpływu na prawdopodobieństwo zgonu oraz poprawy jakości życia. Ze względu na nieistotne współpłacenie (lek wydawany w programie lekowym) analizę wykonano jedynie z perspektywy płatnika publicznego. W analizie uwzględniono koszty związane z prowadzeniem programu lekowego (kwalifikacja do programu, podanie leczenia, monitorowanie), z monitorowaniem stanu pacjenta leczonego poza programem lekowym oraz hospitalizacją spowodowaną zaostrzeniem choroby. Pominięto koszt terapii standardowej (substancji czynnych) zakładając, że nie różnicuje on scenariusza istniejącego i nowego, a tym samym nie będzie wpływać na wyniki analizy. Przeprowadzono również jednoczynnikową analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej.

### Wyniki

[Redacted content]

**Wnioski**

[Redacted content]

## 1 Wprowadzenie

### 1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności (tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne) objęcia finansowaniem sekukinumabu w dawce 300 mg (Cosentyx®) w terapii dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa.

### 1.2 Komparatory

W analizowanym wskazaniu jako komparator dla sekukinumabu wybrano leczenie standardowe. Należy przy tym podkreślić, że przygotowanie analizy dla tak zdefiniowanych hipotetycznych warunków (tj. brak porównania z refundowaną technologią opcjonalną) wynika z faktu, że w praktyce nie można wskazać w niniejszym wskazaniu refundowanej technologii opcjonalnej. Leczenie standardowe nie stanowi technologii opcjonalnej dla analizowanego leku ze względu na zdefiniowane wskazanie refundacyjne, tj. pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym z niezadowolającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki oraz leki z grupy inhibitorów TNF-alfa.

### 1.3 Populacja

Analiza dotyczyła jednego reprezentatywnego pacjenta z ŁZS nieodpowiadającego na leczenie inhibitorami TNF alfa. Przyjęto założenie, że pacjent jest w wieku 49 lat (co odpowiada w przybliżeniu wiekowi populacji „TNF exposed” z badania FUTURE 2) oraz założenie, że 50% pacjentów stanowią kobiety (co odpowiada częstości występowania ŁZS w populacji ogólnej, tj. 1:1).

### 1.4 Typ analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wybór tego typu analizy ekonomicznej wynika przede wszystkim z charakterystyki populacji, w której przedmiotowy lek jest stosowany. Łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym nieodpowiadające na leczenie inhibitorami TNF-alfa nie tylko wpływa na długość życia chorych, ale równocześnie znacznie upośledza jakość życia, do czego przyczynia się jednocześnie występowanie zmian skórnych i stawowych.

Przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności uzasadnione jest również ze względu na wykazane w ramach analizy klinicznej istotne statystycznie różnice na korzyść sekukinumabu pod względem ważnych z punktu widzenia analizy ekonomicznej punktów końcowych, w celu zobrazowania wpływu tych różnic na wyniki końcowe.

## 1.5 Perspektywa

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.

## 1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

W analizie przyjęto dożywotni horyzont obserwacji. Wybór ten ma na celu odzwierciedlenie korzyści wynikających z zastosowania leczenia sekukinumabem, tj. wpływu na prawdopodobieństwo zgonu oraz poprawy jakości życia. Ponieważ wiek pacjenta włączanego do modelu wynosi 49 lat (patrz rozdział 1.3), a oczekiwana długość życia wynosi <100 lat, jako dożywotni horyzont analizy wybrano okres 51-letni.

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy:

- 5% dla kosztów i efektów;
- 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów;
- brak dyskontowania kosztów i efektów.

Jako bieżącą (przypadającą na początek analizowanego okresu, oznaczany  $t = 0$ ) wartość (PV, ang. *present value*) kosztu  $c_T$  poniesionego w momencie  $T$  przy stopie dyskontowania  $r$  (np.  $r = 5\%$ ) przyjęto

$$PV = c_T \times (1 + r)^{-T} \quad (1)$$

Analogiczny wzór zastosowano do efektów i do innych stóp dyskontowych. Koszty ponoszone w ciągu pierwszego roku mają  $T=0$  i są niedyskontowane.

## 1.7 Cena przedmiotowej technologii

[Redacted content]

Urzędowa cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu brutto* [PLN]	Cena hurtowa brutto† [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

## 1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka

[Redacted content]

Urzędowa cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu brutto* [PLN]	Cena hurtowa brutto† [PLN]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

## **1.9 Ustalenie ceny progowej**

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (sekukinumabu), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto, tj.: 125 955 PLN [Obwieszczenie Prezesa GUS 2015]).

## 2 Metodyka analizy

### 2.1 Ogólna charakterystyka

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o zaprojektowany w tym celu model odzwierciedlający przebieg choroby pacjentów leczonych sekukinumabem w ramach nowego, zaproponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego. Model zaimplementowano w programie Microsoft Excel 2013. W zakresie skuteczności oparto go na wynikach analizy klinicznej [AKL Cosentyx 300 mg 2016].

### 2.2 Opis modelu

Do modelu włączani są pacjenci, którzy utracili szansę na kontynuację leczenia inhibitarami TNF alfa w ramach programu lekowego *Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)* ze względu na spełnienie jednego z poniższych kryteriów:

- brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na drugi zastosowany inhibitor TNF-alfa po 12 tygodniach terapii;
- utrata adekwatnej odpowiedzi na drugi zastosowany inhibitor TNF-alfa, stwierdzona w trakcie kolejnych wizyt monitorujących;
- nietolerancja leczenia inhibitarami TNF-alfa.

W zależności od rozpatrywanego scenariusza, chorzy albo przechodzą na leczenie standardowe z względu na brak innych technologii opcjonalnych (scenariusz istniejący) albo mają możliwość stosowania sekukinumabu (scenariusz nowy).

Zgodnie z zapisami w nioskowanego programu lekowego pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej do 16. tygodnia terapii sekukinumabem (indukcja), bezpowrotnie tracą szansę na leczenie biologicznie i ich schemat leczenia ogranicza się do terapii standardowej. Chorzy, którzy odpowiedzieli na indukcję, leczeni są natomiast sekukinumabem nie dłużej niż jest to gwarantowane przez program lekowy, co skutkuje przerwaniem terapii w sytuacji gdy u pacjenta zostanie postawione jedno z poniższych rozpoznań:

- mała aktywność choroby, utrzymującą się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy;
- odpowiedź kliniczna, utrzymująca się nieprzerwanie do ukończenia 12 miesiąca terapii (tj. maksymalny czas leczenia w programie);
- utrata odpowiedzi w trakcie leczenia podtrzymującego.

W każdej z podanych powyżej trzech sytuacji pacjent przechodzi na leczenie standardowe, jednak gdy podjęcie takiego leczenia spowodowane jest przekroczeniem maksymalnego czasu terapii sekukinumabem (pierwsze dwa przypadki), chory po odnotowaniu



u niego nawrotu choroby wznawia leczenie sekukinumabem (reindukcja). Brak odpowiedzi na reindukcję, jak również utrata odpowiedzi w trakcie leczenia podtrzymującego, mają takie same konsekwencje, jak w przypadku podjęcia leczenia sekukinumabem po raz pierwszy.

W populacji chorych, którzy odpowiedzieli na indukcję, ocena skuteczności leczenia w celu ustalenia zasadności kontynuacji terapii sekukinumabem odbywa się co 12 tygodni (tj. co 3 cykle w modelu). W każdym momencie pacjenci mogą również przerwać leczenie biologiczne z innych przyczyn (przede wszystkim z powodu wystąpienia działań niepożądanych i nietolerancji leczenia), co prowadzi do bezpowrotnej zmiany schematu leczenia na terapię standardową.

Pacjent w każdym z rozważanych w modelu stanów zdrowia może umrzeć. W modelu obowiązuje 4-tygodniowa długość cyklu. Schemat modelu przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 1. Schemat modelu – analiza kosztów-żyteczności.



## 2.3 Parametry kliniczne

### 2.3.1 Odpowiedź na indukcję sekukinumabem

W projekcie programu lekowego obejmującego sekukinumab kryterium przerwania leczenia po 16 tygodniach z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie zostało zdefiniowane jako:

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

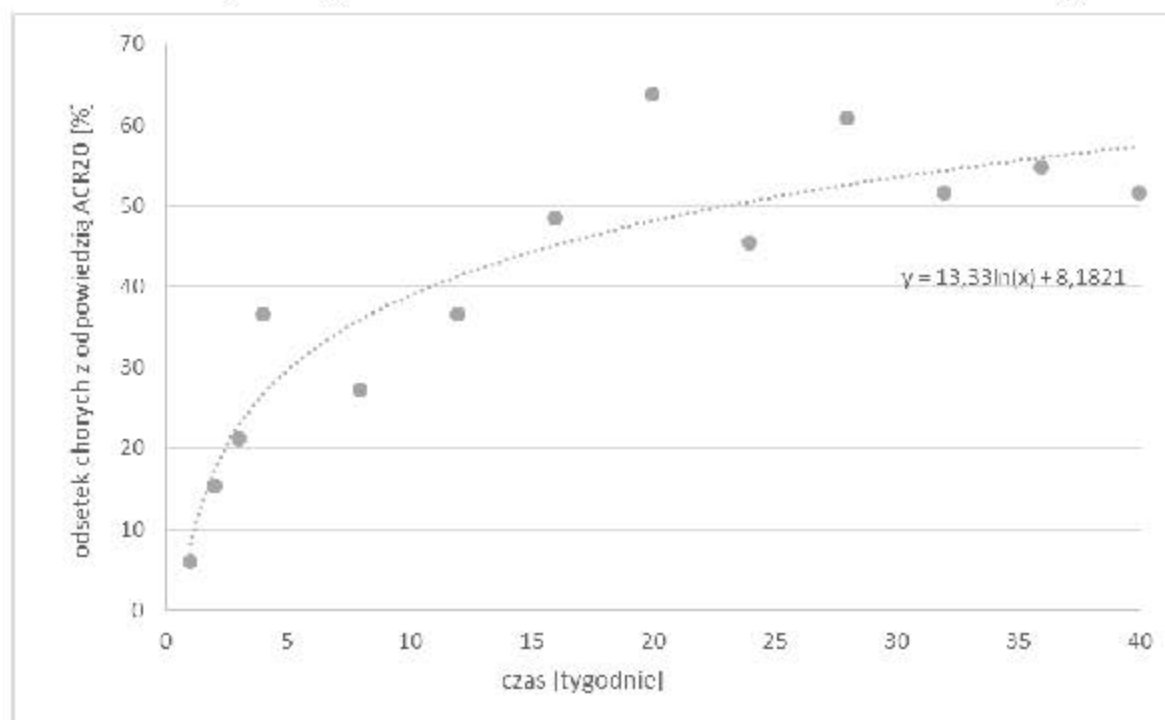
Ze względu na fakt, że w badaniach klinicznych dla ŁZS rzadko raportowane są wyniki BASDAI, adekwatną odpowiedź w modelu szacowano tylko w oparciu o kryteria dla zajęcia stawów obwodowych. Cytowane wyżej kryteria odpowiedzi są zbliżone do raportowanego w badaniach kryterium odpowiedzi PsARC. Odpowiedź 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;

Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC w ramach leczenia sekukinumabem wyznaczono na podstawie danych z badania FUTURE 2. W zakresie tego punktu końcowego, wynikami dysponowano wyłącznie dla 24. tygodnia leczenia, łącznie dla populacji leczonej i nieleczonej wcześniej inhibitorami TNF. W niniejszej analizie, ze względu na ograniczoną dostępność danych, przyjęto założenie, że odsetek chorych z odpowiedzią PsARC w 16. tygodniu będzie taki sam jak w 24. tygodniu, tj. 63%. Powyższe założenie wynika z obserwacji skuteczności leczenia sekukinumabem w zakresie odpowiedzi ACR20 – odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 16. tygodniu jest zbliżony do odsetka w 24. tygodniu.

Leczenie indukujące trwa 16 tygodni i pierwsza ocena skuteczności terapii odbywa się po zakończeniu tego etapu leczenia. Niemniej jednak, część chorych uzyskuje odpowiedź już na początku leczenia indukującego i mimo braku potwierdzenia skuteczności leczenia przez lekarza prowadzącego, odczuwa korzyści zdrowotne przed zakończeniem okresu indukcji. Czynniki te uwzględniono w szacowaniu efektu leczenia w postaci QALY, poprzez określenie odsetka chorych z odpowiedzią PsARC w 4., 8. i 12. tygodniu leczenia indukującego, a następnie przypisanie tej populacji użyteczności powiązanej z odpowiedzią kliniczną. W celu określenia powyższych odsetków, wykorzystano zależność odpowiedzi ACR20 od czasu – patrz Rysunek 2.

Rysunek 2. Odsetek chorych z odpowiedzią ACR20 w populacji nieskutecznie leczonej inhibitorami TNF, u której wdrożono leczenie sekukinumabem w dawce 300 mg.



Dzięki wyprowadzonej zależności odpowiedzi ACR20 od czasu oszacowano odsetek chorych z odpowiedzią PsARC w kolejnych cyklach leczenia indukującego – patrz Tabela 3. Parametr ten testowano w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 3. Odpowiedź na leczenie wg kryterium PsARC.

Cykl	Tygodnie leczenia indukującego	Odsetek chorych z odpowiedzią PsARC [%]
1	0-3	0%
2	4-7	37,2%
3	8-11	50,1%
4	12-15	57,6%
5	16-19	63,0%

### 2.3.2 Odpowiedź na reindukcję sekukinumabem

Ze względu na fakt, że brak jest badań oceniających skuteczność sekukinumabu w populacji pacjentów, u której lek ten włączany jest po raz kolejny, założono, że skuteczność ta będzie taka sama jak w populacji nieskutecznie leczonej inhibitorami TNF, w której sekukinumab jest włączany po raz pierwszy. Parametr ten testowano w ramach analizy wrażliwości.

W modelu przyjęto, że w przypadku ponownego włączenia terapii tym samym lekiem biologicznym, nie jest wymagane zastosowanie schematu leczenia obowiązującego w indukcji.

### **2.3.3 Niska aktywność choroby utrzymująca się przez 6 miesięcy pośród chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukujące sekukinumabem**

W programie lekowym dostarczonym przez wnioskodawcę, dotyczącym sekukinumabu, kryterium niskiej aktywności choroby zostało zdefiniowane jako:

- w przypadku zapalenia stawów obwodowych – 50% zmniejszenie czterech mierzonych parametrów (liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, aktywności choroby według chorego i lekarza);
- w przypadku zapalenia stawów osiowych – wartością BASDAI mniejszą 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 przez lekarza (np. za pomocą skali VAS),
  - ocena aktywności choroby przez chorego (np. za pomocą skali VAS),
  - ocena dolegliwości bólowych przez chorego (np. za pomocą skali VAS),
  - ocena upośledzenia fizycznego 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 ACR50 uważane jest za redukcję choroby zbliżoną do remisji.

Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w ramach leczenia sekukinumabem w dawce 300 mg wyznaczono na podstawie danych z badania FUTURE 2. W 24. tygodniu terapii sekukinumabem w populacji pacjentów nieskutecznie leczonych inhibitorami TNF, odpowiedź ACR50 stwierdzono u 27,3% chorych. Dodatkowo założono, że jedynie u tych pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź w 16. tygodniu, może wystąpić

odpowieź ACR50. W związku z powyższym, raportowany w badaniu FUTURE 2 odsetek chorych z odpowiedzią ACR50 skorygowano poprzez podzielenie go przez odsetek odpowiedzi PsARC w 16. tygodniu (63,0%) i otrzymano wartość 43,3%. Parametr ten testowano w ramach analizy wrażliwości.

#### **2.3.4 Nawrót choroby po zakończeniu leczenia sekukinumabem**

Nie zidentyfikowano badań klinicznych, w których oceniane było ryzyko nawrotu ŁZS w trakcie pierwszego roku od momentu zakończenia rocznej terapii sekukinumabem, w związku z czym poszukiwania poszerzono o przegląd prac raportujących wpływ przerwania leczenia ŁZS (w tym leczenia biologicznego) z powodu osiągnięcia remisji na wystąpienie nawrotu choroby. Dane umożliwiające oszacowanie tego parametru zidentyfikowano w publikacji Araujo 2015. Na podstawie wyników tego badania przyjęto założenie, że z powodu nawrotu choroby pacjenci włączani są ponownie do programu w sposób ciągły i liniowy, z prawdopodobieństwem wynoszącym 0,132 na cykl. Parametr ten testowano w ramach analizy wrażliwości.

#### **2.3.5 Utrata odpowiedzi pomiędzy 2 kolejnymi wizytami monitorującymi skuteczność leczenia**

W proponowanym programie lekowym kryterium przerwania leczenia z powodu innych przyczyn obejmuje m.in. sytuację utraty adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzoną w trakcie kolejnych wizyt monitorujących w odstępie 12 tygodni. Z programu pacjent może odejść również ze względów związanych z bezpieczeństwem terapii lub przeciwwskazaniami do jej stosowania, ale ten przypadek omówiono w rozdziale 2.3.6.

W analizie podstawowej niniejszego opracowania przyjęto, że odsetek pacjentów tracących odpowiedzi pomiędzy 2 kolejnymi wizytami monitorującymi wynosi 0. Założenie to podyktowane jest wynikami badania FUTURE 2, w którym oceniano sekukinumab, a także wynikami innych badań klinicznych, w których oceniano pozostałe leki biologiczne w terapii ŁZS. Dowody kliniczne wskazują na utrzymywanie się korzyści terapeutycznej w trakcie trwania leczenia, lub nawet jej wzrostu. [FUTURE 2, AWA CIMZIA 2016 ŁZS]

#### **2.3.6 Przerwanie leczenia z innych przyczyn (wystąpienie działań niepożądanych lub nietolerancja leczenia)**

Odsetek pacjentów, którzy rezygnują z leczenia z innych przyczyn, założono na poziomie równym 16,5%. Wartość tę przyjęto za autorami analizy ekonomicznej dotyczącej efektywności kosztowej adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu w terapii ŁZS, wykonanej

na zlecenie NICE. [Rodgers 2011] W analizie wrażliwości przetestowano również scenariusze, w których odsetek pacjentów przerywających leczenie wynosi 10,4% lub 22,6% (odpowiednio dolna i górna wartość 95% CI dla oszacowania z publikacji Rodgers 2011).

Prawdopodobieństwo przerywania leczenia z innych przyczyn w trakcie jednego cyklu w analizie podstawowej wynosi 1,4%, co oszacowano w oparciu o następującą formułę przy założeniu stałości ryzyka:

$$p_u = 1 - (1 - r_t)^{u/t} \quad (2)$$

gdzie: -  $p_u$  prawdopodobieństwo przerywania leczenia dla długości cyklu równej  $u$ ;  $r_t$  - roczne prawdopodobieństwo przerywania leczenia;  $u$  i  $t$  podane w tygodniach.

### 2.3.7 Samoistna odpowiedź kliniczna (leczenie standardowe)

Pomimo tego, że w codziennej praktyce klinicznej nie wydziela się w terapii standardowej okresu leczenia przypadającego na indukcję i podtrzymanie, w niniejszej analizie zaimplementowano taki podział leczenia dla terapii standardowej. Takie skomplikowanie tablicy przejść dla leczenia standardowego podyktowane jest chęcią zapewnienia porównywalnych warunków w zakresie szacowania efektu leczenia w postaci QALY.

Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC w ramach leczenia standardowego wyznaczono na podstawie danych z badania FUTURE 2. W zakresie tego punktu końcowego wynikami dysponowano wyłącznie dla 24. tygodnia leczenia, łącznie dla populacji leczonej i nieleczonej wcześniej inhibitorami TNF. W niniejszej analizie, ze względu na ograniczoną dostępność danych, przyjęto założenie, że odsetek chorych z odpowiedzią PsARC w 16. tygodniu będzie taki sam jak w 24. tygodniu, tj. 29,6%. Powyższe założenie wynika z obserwacji skuteczności leczenia standardowego w zakresie odpowiedzi ACR20 – odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 16. tygodniu jest zbliżony do odsetka w 24. tygodniu, a co więcej zbliżony jest on również do odsetka w 4. tygodniu, co uwzględniono w szacowaniu efektu leczenia w postaci QALY.

### 2.3.8 Zgon

Prawdopodobieństwo zgonu oszacowano na podstawie tablic prawdopodobieństwa zgonu dla populacji ogólnej (Trwanie życia w 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. [GUS 2016, Ali 2007]. Parametr ten testowano w ramach analizy wrażliwości.

## 2.4 Użyteczności

W celu zidentyfikowania wartości użyteczności przypisanych stanom związanym z łuszczycowym zapaleniem stawów, przeprowadzono przegląd systematyczny w bazie danych PubMed oraz The Cochrane Library. Strategię przeglądu baz danych, selekcję badań oraz tabelaryczne zestawienie zidentyfikowanych wartości użyteczności przedstawiono w aneksach od 3 do 7. Docelowo poszukiwano wartości użyteczności związanych ze stanami zdrowia, które pojawiają się w polskim programie lekowym, tj. aktywna postać choroby, niska aktywność choroby oraz odpowiedź na leczenie.

W wyniku przeglądu nie zidentyfikowano wartości użyteczności ani dla niskiej aktywności choroby, ani odpowiedzi na leczenie, w związku z czym oszacowanie użyteczności przypisanej stanom zdrowia oparto na wartościach zmiany HAQ i PASI. Przyjęcie takiego podejścia pozwoliło na rozróżnienie w modelu użyteczności przypisanej aktywnej postaci choroby od użyteczności charakteryzującej odpowiedź na leczenie. Ze względu na brak danych pozwalających na oszacowanie użyteczności przypisanej niskiej aktywności choroby, konserwatywnie założono, że będzie ona taka sama jak w przypadku odpowiedzi na leczenie.

W modelu założono, że pacjenci włączeni do analizy mają użyteczność stanu zdrowia odpowiadającą aktywnemu ŁZS. Użyteczność tę, jak i zmianę tego stanu oszacowano na podstawie algorytmu wykorzystanego w analizie podstawowej modelu York (York Assessment Group Model) - oczekiwana wartość użyteczności =  $0,897 - 0,298 \times \text{HAQ} - 0,004 \times \text{PASI}$  (dane wykorzystane do oszacowania wartości wyjściowej przedstawiono w tabeli poniżej - Tabela 4).

Tabela 4. Wartości współczynników wykorzystane w algorytmie wyliczania użyteczności, oparte na danych pochodzących z modelu York.

Parametr	Wartość średnia	Błąd standardowy	Źródło
Wartość wyjściowa	0,897	0,006	Rodgers 2011 (publikacja główna oraz załącznik 17)
Współczynnik dla HAQ-DI	-0,298	0,006	
Współczynnik dla PASI	-0,004	0,0003	
Wartość wyjściowa	0,897	0,006	

Wyjściowe wartości HAQ i PASI ustalono na poziomie wynikającym ze średniej ważonej w populacji nieskutecznie leczonej inhibitorami TNF i zakwalifikowanej w ramach badania FUTURE 2 do leczenia sekukinumabem i terapii standardowej. Oszacowana wartość HAQ wyniosła 1,25, wartość PASI - 11,7. Drugi z parametrów wyznaczany był w badaniu FUTURE 2 wyłącznie w populacji z łuszczycą obejmującą co najmniej 3% ciała. Subpopulacja ta stanowiła 42% analizowanej kohorty i tylko dla tego odsetka chorych w niniejszej analizie oszacowano zmianę PASI. W przypadku pozostałych 58% wzór na użyteczność ograniczono do następującej postaci:  $0,897 - 0,298 \times \text{HAQ}$ .



Szczegółowe dane dotyczące wyliczeń wartości wyjściowych i zmian przedstawione zostały w aneksie 8. Oszacowane na tej podstawie końcowe wartości użyteczności zebrano w tabeli poniżej (Tabela 5).

Tabela 5. Oszacowane na potrzeby niniejszej analizy wartości użyteczności przypisane stanom związanym z ŁZS.

Stan zdrowia	Sekukinumab 300 mg	Placebo
Odpowiedź PsARC	0,689	0,587
Aktywna postać choroby	0,566	0,556

## 2.5 Koszty

Poniżej przedstawiono rodzaje uwzględnionych kosztów oraz sposób ich szacowania. W modelu konieczne było określenie zużycia zasobów oraz kosztów związanych z:

- prowadzeniem programu lekowego:
  - koszt kwalifikacji;
  - koszt podania leczenia;
  - koszt monitorowania leczenia;
- monitorowaniem leczenia poza programem lekowym;
- hospitalizacją z powodu ŁZS.

Założono, że koszt terapii standardowej (substancji czynnych) nie różnicuje scenariusza istniejącego i nowego, a tym samym nie będzie wpływać na wyniki analizy.

### 2.5.1 Koszty związane z programem lekowym

#### 2.5.1.1 Koszt kwalifikacji

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). Zgodnie z załącznikiem 1 (Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne [lekowe]) do zarządzenia nr 10/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 lutego 2016 roku, procedurę diagnostyczną nr 5.08.07.0000006 wyceniono na 6,25 punktu rozliczeniowego, co przy wycenie punktu na poziomie 52,00 PLN związane jest z kosztem procedury w wysokości 325,00 PLN (Tabela 6 i aneks 10).

Tabela 6. Wycena procedury związanej z kwalifikacją do leczenia.

Opis procedury	Numer procedury	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Koszt (PLN)
kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych	5.08.07.0000006	6,25	52,00	325,00

### 2.5.1.2 Koszt podania leczenia

Koszt podania leczenia w analizie podstawowej szacowano w oparciu o założenie, że pierwsze podanie sekukinumabu następuje w warunkach ambulatoryjnych, a kolejne podania realizowane są samodzielnie przez pacjenta (w tym drugim przypadku występuje zerowy koszt podania). Procedurze ambulatoryjnej przypisane jest świadczenie nr 5.08.07.0000004 (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu). Zgodnie z załącznikiem 1 (Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne [lekowe]) do zarządzenia nr 10/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 lutego 2016 roku, procedurę nr 5.08.07.0000004 wyceniono na 2 punkty rozliczeniowe, co przy wycenie punktu na poziomie 52,00 PLN związane jest z kosztem procedury w wysokości 104,00 PLN (Tabela 7 i aneks 10).

Tabela 7. Wycena procedury związanej z kwalifikacją do leczenia.

Opis procedury	Numer procedury	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Koszt (PLN)
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	2	52,00	104,00

### 2.5.1.3 Koszt 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 10/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 lutego 2016 roku, 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 (Tabela 8 i aneks 10).



koszt hospitalizacji z powodu ŁZS wynosi 3339,88 zł. Kalkulacje przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 10).

Tabela 10. Koszt hospitalizacji z powodu zapalenia płuc w 3. i 4. stopniu nasilenia rozliczany w systemie JGP.

Procedura	Hospitalizacja z powodu	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji*
H87C - choroby zapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni	L40.5 (Łuszczycyca stawowa (M07.0-M07.3, M09.0))	479	1399,86
H87D - choroby zapalne stawów i tkanki łącznej > 3 dni		3698	3591,17
<b>Średni ważony koszt hospitalizacji z powodu wystąpienia zaostrzeń w przebiegu ŁZS rozliczany w systemie JGP</b>			<b>3339,88 zł</b>


## 2.6 Zestawienie parametrów

Poniżej przedstawiono wartości parametrów wykorzystanych w modelu.

Tabela 11. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji wykorzystanych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość	Źródło
<b>dyskontowanie</b>		
dyskontowanie efektów	3,5%	rozdział 1.6
dyskontowanie kosztów	5,0%	
<b>demografia</b>		
wiek chorego	49	rozdział 1.3
<b>skuteczność leczenia</b>		
odsetek chorych z brakiem odpowiedzi po leczeniu indukującym - SEK	37,0%	rozdział 2.3.1
odsetek chorych z brakiem odpowiedzi po leczeniu reindukującym - SEK	37,0%	rozdział 2.3.2

Parametr	Wartość	Źródło
odsetek chorych z brakiem odpowiedzi po leczeniu indukującym – PLC	70,4%	rozdział 2.3.7
odsetek chorych tracących odpowiedź pomiędzy 2 kolejnymi wizytami monitorującymi	0,0%	rozdział 2.3.5
odsetek pacjentów z niską aktywnością choroby utrzymującą się przez 6 miesięcy pośród chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukujące	43,3%	rozdział 2.3.3
odsetek chorych przerywających leczenie z innych powodów – rocznie/na cykl	16,5%/1,4%	rozdział 2.3.6
nawrót choroby po przerwaniu leczenia sekukinumabem – odsetek chorych na cykl	13,2%	rozdział 2.3.4
<b>użyteczności</b>		
sekukinumab (odpowiedź PsARC)	0,689	rozdział 2.3.8 i aneks 8
sekukinumab (brak odpowiedzi PsARC)	0,566	
leczenie konwencjonalne (odpowiedź PsARC)	0,587	
leczenie konwencjonalne (brak odpowiedzi PsARC)	0,556	
dekrement związany z brakiem leczenia biologicznego	-0,0017	aneks 8
<b>koszt leczenia</b>		
[REDAKTOWANE]		
koszt podania leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwsze podanie</li> <li>• kolejne podania</li> </ul>	pierwsze podanie 104,00 PLN (w trybie ambulatoryjnym), kolejne we własnym zakresie, niegenerujące dodatkowych kosztów	rozdział 2.5.1.2
koszt kwalifikacji do programu	325,00 PLN	rozdział 2.5.1.1
koszt monitorowania w programie ŁZS – rocznie/na cykl	748,80 PLN/57,60 PLN	rozdział 2.5.1.3
koszt monitorowania pacjentów nieleczonych lekami biologicznymi – rocznie/na cykl	254,80 PLN/19,60 PLN	rozdział 2.5.2
koszt hospitalizacji z powodu ŁZS	3339,88 PLN	rozdział 2.5.3
<b>inne</b>		
częstość hospitalizacji w grupie sekukinumabu	raz na 4 lata	rozdział 2.5.3
częstość hospitalizacji w grupie placebo	raz na 1,5 roku	

## 2.7 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej [*wytyczne AOTMiT, Rozporządzenie MZ 2012*].

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników. Kluczowe dane wejściowe do modelu obejmowały:

- dyskontowanie - wg zaleceń AOTMiT:
  - scenariusz A1 - 5% dla kosztów i efektów;
  - scenariusz A2 - 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów;
  - scenariusz A3 - brak dyskontowania kosztów i efektów;
- odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie z powodu braku odpowiedzi na indukcję/reindukcję sekukinumabem po 16 tygodniach terapii lub po kolejnych 24 tygodniach leczenia z powodu utrzymującej się nieprzerwanie niskiej aktywności choroby (wartości wskazane przez ekspertów klinicznych):
  - scenariusz B - 22,5% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na indukcję/reindukcję i 61,6% pacjentów z pozostałej grupy przerywa leczenie z powodu małej aktywności choroby;
  - scenariusz C - 30% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na reindukcję, pozostałe odsetki takie same, jak w przypadku scenariusza podstawowego;
- nawrót choroby po przerwaniu leczenia biologicznego (wartość wskazana przez eksperta klinicznego):
  - scenariusz D - pacjenci włączani są ponownie do programu w sposób ciągły i liniowy, z prawdopodobieństwem wynoszącym 0,1 na cykl;
- roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub brak niskiej aktywności choroby (wartości z analizy ekonomicznej przeprowadzonej na zlecenie NICE - Rodgers i wsp. 2011) [*Rodgers 2011*]:
  - scenariusz E1 - 10,4%;
  - scenariusz E2 - 22,6%;
- prawdopodobieństwo zgonu w populacji z ŁZS [*Wong 1997*]:
  - scenariusz F - zwiększone prawdopodobieństwo zgonu w populacji chorych z ŁZS w porównaniu do populacji ogólnej - w przypadku mężczyzn 1,65-krotnie, w przypadku kobiet - 1,59-krotnie;
- subpopulacja chorych (wydzielona w oparciu o zapisy programu lekowego):
  - scenariusz G - subpopulacja z współistniejącą tuszczycą w przebiegu ŁZS - w rozważanej subpopulacji chorym przypisano odmienne wartości użyteczności, tj. w przypadku terapii sekukinumabem 0,682 dla odpowiedzi

PsARC i 0,554 dla braku odpowiedzi PsARC, w przypadku terapii standardowej – 0,567 dla odpowiedzi PsARC i 0,529 dla braku odpowiedzi PsARC;

- wartość użyteczności przypisana stanom związanym z łuszczycowym zapaleniem stawów:
  - scenariusz H – użyteczność odpowiadająca aktywnej postaci ŁZS taka sama dla sekukinumabu i terapii standardowej, tj. 0,556;
  - scenariusz I – pominięcie dekrementu użyteczności związanego z brakiem leczenia biologicznego;
- koszt podania sekukinumabu:
  - scenariusz J – wszystkie podania sekukinumabu odbywają się w trybie ambulatoryjnym;
- koszt hospitalizacji:
  - scenariusz K – taka sama częstość hospitalizacji w przypadku terapii sekukinumabem i terapii standardowej.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w poniższej tabeli (Tabela 12), pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego.

Tabela 12. Parametry badane w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych	Analiza wrażliwości	Źródło danych	Komentarz
A1	dyskontowanie efektów i kosztów	3,5% dla efektów oraz 5% dla kosztów	rozdział 1.6	5% dla kosztów i efektów	rozdział 1.6	zgodnie z zaleceniami AOTMiT
A2				5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów		
A3				brak dyskontowania kosztów i efektów		
B	przerwanie leczenia z powodu braku odpowiedzi na indukcję/reindukcję lub po kolejnych 24 tygodniach leczenia z powodu utrzymującej się nieprzerwanie niskiej aktywności choroby	37% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na indukcję/reindukcję i 43,3% pacjentów z pozostałej grupy przerywa leczenie z powodu małej aktywności choroby	rozdział 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3	22,5% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na indukcję/reindukcję i 61,6% pacjentów z pozostałej grupy przerywa leczenie z powodu małej aktywności choroby	[redacted]	wartości skrajne wskazujące zakres możliwych kosztów i QALY
C	przerwanie leczenia z powodu braku odpowiedzi na reindukcję	37% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na reindukcję	rozdział 2.3.2	30% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na reindukcję	[redacted]	wartości skrajne wskazujące zakres możliwych kosztów i QALY
D	nawrót choroby po przerwaniu leczenia biologicznego	0,132 na cykl	rozdział 2.3.4	0,1 na cykl	[redacted]	wartości skrajne wskazujące zakres możliwych kosztów i QALY
E1	roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub brak niskiej aktywności choroby	16,5%	rozdział 2.3.6	10,4% (dolna granica 95% przedziału ufności)	rozdział 2.3.6	wartości skrajne wskazujące zakres możliwych kosztów i QALY
E2				22,6% (górną granicą 95% przedziału ufności)		
F	prawdopodobieństwo zgonu z powodu ŁZS	1,36-krotnie zwiększone prawdopodobieństwo zgonu w populacji chorych z ŁZS w	rozdział 2.3.8	zwiększone prawdopodobieństwo zgonu w populacji chorych z ŁZS w porównaniu do populacji ogólnej – w	Na podstawie publikacji Wong 1997	wartości skrajne wskazujące zakres możliwych kosztów i QALY



Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych	Analiza wrażliwości	Źródło danych	Komentarz
		porównaniu do populacji ogólnej		przypadku mężczyzn 1,65-krotnie, w przypadku kobiet 1,59-krotnie	wykorzystanej w modelu York	
G	subpopulacja chorych	chorzy z ŁZS nieodpowiadającym na leczenie inhibitorami TNF alfa	rozdział 1.3	chorzy z współistniejącą łuszczycą w przebiegu ŁZS, którzy nie odpowiadają na leczenie inhibitorami TNF alfa	zapis programu lekowego	wartości skrajne wskazujące zakres możliwych QALY
H	użyteczność odpowiadająca aktywnej postaci ŁZS	dla sekukinumabu 0,566, a dla terapii standardowej 0,556	rozdział 2.4, aneks 8	taka sama dla sekukinumabu i terapii standardowej, tj. 0,556	rozdział 2.4, aneks 8	wartości skrajne wskazujące zakres możliwych QALY
I	dekrement użyteczności związany z brakiem leczenia biologicznego	-0,0017 na cykl	aneks 8	pominięcie	aneks 8	wartości skrajne wskazujące zakres możliwych QALY
J	podanie sekukinumabu	tylko pierwsze podanie w trybie ambulatoryjnym, kolejne realizowane samodzielnie przez pacjenta	rozdział 2.5.1.2	wszystkie podania sekukinumabu odbywają się w trybie ambulatoryjnym	rozdział 2.5.1.2	wartości skrajne wskazujące zakres możliwych kosztów
K	częstość hospitalizacji	raz na 4 lata w przypadku leczenia sekukinumabem, raz na 1,5 roku w przypadku terapii standardowej	rozdział 2.5.3	taka sama częstość hospitalizacji w przypadku terapii sekukinumabem i terapii standardowej, tj. raz na 1,5 roku	rozdział 2.5.3	wartości skrajne wskazujące zakres możliwych kosztów

## 2.8 Walidacja modelu

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii),
2. zrównywano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wyników,
3. przyjmowano skrajne wartości dla ryzyka zgonu, aby upewnić się, że otrzymywane są intuicyjne wyniki.

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu.

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono innych modeli dotyczących badanego zjawiska (aneks 2), z tego powodu nie przeprowadzono walidacji konwergencji.

### 3 Wyniki

#### 3.1 Analiza bez RSS

##### 3.1.1 Analiza podstawowa

[Redacted content]

Tabela 13. Wyniki analizy podstawowej – sekukinumab 300 vs leczenie standardowe, horyzont dożywotni, analiza bez RSS.

Efekt zdrowotny (QALY)			Koszt (PLN)			ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa (PLN)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

### 3.1.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

[Redacted content]

Tabela 14. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości - sekukinumab 300 vs leczenie standardowe, horyzont dożywotni, analiza bez RSS.

Czynnik podlegający zmianie		Sekukinumab 300	Leczenie standardowe	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa zbytu netto (PLN)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



## 3.2 Analiza z RSS

### 3.2.1 Analiza podstawowa

[Redacted content]

Tabela 15. Wyniki analizy podstawowej – sekukinumab 300 vs leczenie standardowe, horyzont dożywotni, analiza z RSS.

Efekt zdrowotny (QALY)			Koszt (PLN)			ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa (PLN)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

## 3.2.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

[Redacted content]

Tabela 16. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – sekukinumab 300 vs leczenie standardowe, horyzont dożywotni, analiza bez RSS.

Czynnik podlegający zmianie		Sekukinumab 300	Leczenie standardowe	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa zbytu netto (PLN)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Czynnik podlegający zmianie		Sekukinuma b 300	Leczenie standardowe	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa zbytu netto (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



## 4 Dyskusja

Celem niniejszej analizy była ocena efektywności kosztowej sekukinumabu (Cosentyx®) w dawce 300 mg w terapii dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa. Efektywność kosztową sekukinumabu porównywano z efektywnością kosztową terapii standardowej.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, co jest uzasadnione ze względu na wykazane w ramach analizy klinicznej istotne statystycznie różnice na korzyść sekukinumabu pod względem ważnych z punktu widzenia przebiegu choroby punktów końcowych. Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o zaprojektowany w tym celu model odzwierciedlający ścieżkę leczenia pacjentów poddawanych terapii sekukinumabem w ramach nowego, zaproponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego. W zakresie skuteczności model oparto na wynikach analizy klinicznej. Długość cyklu w modelu ustalono na 4 tygodnie, zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto dożywotni horyzont obserwacji, co pozwala na pełne odzwierciedlenie korzyści wynikających z zastosowania leczenia, tj. wpływu na prawdopodobieństwo zgonu oraz poprawy jakości życia. Ze względu na brak współpłacenia (lek wydawany w programie lekowym), analizę wykonano jedynie z perspektywy płatnika publicznego. W analizie uwzględniono koszty związane z prowadzeniem programu lekowego (kwalifikacja do programu, podanie leczenia, monitorowanie), z monitorowaniem stanu pacjenta leczonego poza programem lekowym oraz hospitalizacją spowodowaną zaostrzeniem choroby. Pominięto koszt terapii standardowej (substancji czynnych) zakładając, że nie różnicuje on scenariusza istniejącego i nowego, a tym samym nie będzie wpływać na wyniki analizy. Przeprowadzono również jednoczynnikową analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej.

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie.

- Ze względu na fakt, że w badaniach klinicznych dla ŁZS rzadko raportowane są wyniki BASDAI, adekwatną odpowiedź w modelu szacowano tylko w oparciu o kryteria dla zajęcia stawów obwodowych.
- Ze względu na brak dostępności wyników w zakresie odpowiedzi PsARC dla populacji pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, w modelu wykorzystano dane z badania FUTURE 2 nieuwzględniające ekspozycji chorego na inhibitory TNF-alfa.
- Ze względu na brak możliwości precyzyjnego sparametryzowania modelu analizy dla populacji ze zmianami skórnymi, w zakresie skuteczności leczenia wykorzystano ten sam zestaw parametrów, co dla całej populacji nieskutecznie leczonej inhibitorami TNF-alfa. Powyższa sytuacja wynika ze stosunkowo niskiej jakości

dowodów dla leczenia biologicznego pacjentów z ŁZS i nasilonymi zmianami łuszczycowymi (patrz załączona analiza efektywności klinicznej). W scenariuszu analizy wrażliwości, w którym rozważano tę subpopulację, zmiana względem scenariusza podstawowego obejmowała wyłącznie przyjęcie innego zestawu użyteczności.

- Pomimo tego, że w codziennej praktyce klinicznej nie wydziela się w terapii standardowej okresu leczenia przypadającego na indukcję i podtrzymanie, w niniejszej analizie zaimplementowano taki podział leczenia dla terapii standardowej. Takie skomplikowanie tablicy przejść dla leczenia standardowego podyktowane jest chęcią zapewnienia porównywalnych warunków w zakresie szacowania efektu leczenia w postaci QALY.
- Ze względu na brak danych pozwalających na oszacowanie użyteczności przypisanej niskiej aktywności choroby, konserwatywnie założono, że będzie ona taka sama, jak w przypadku odpowiedzi na leczenie.
- Pominięto koszt terapii standardowej (substancji czynnych) zakładając, że nie różnicuje on scenariusza istniejącego i nowego, co jest założeniem konserwatywnym, ponieważ w opinii ekspertów klinicznych schemat dawkowania leków z grupy NLPZ lub LMPCh u pacjentów, u których zaprzestano leczenia biologicznego jest bardziej zintensyfikowany w porównaniu do schematu dawkowania przestrzeganego w populacji pacjentów poddawanych terapii biologicznej.

## 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 17 i Tabela 18.

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.

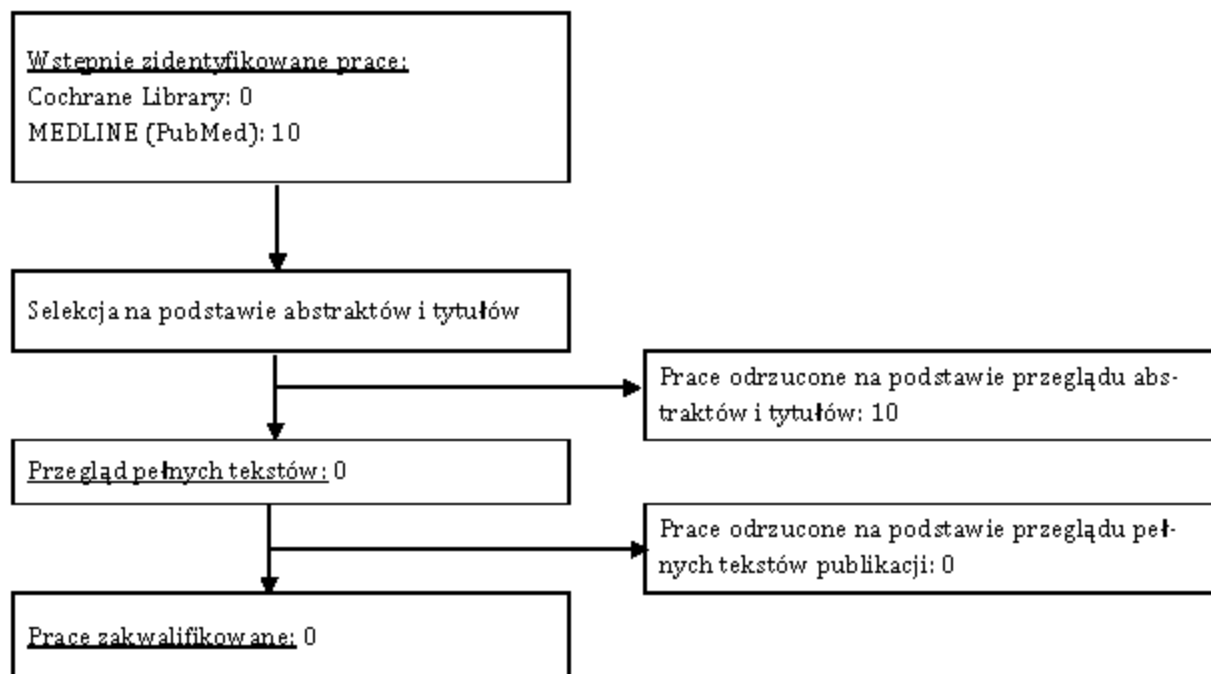
Tabela 17. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 28.09.2016 r.

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	(((((Modeling, 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 18. 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 przeprowadzenia 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 pojęcia związane z jakością życia mierzoną poprzez wartości użyteczności.

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 19 i Tabela 20.

Tabela 19. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 26.09.2016 r.

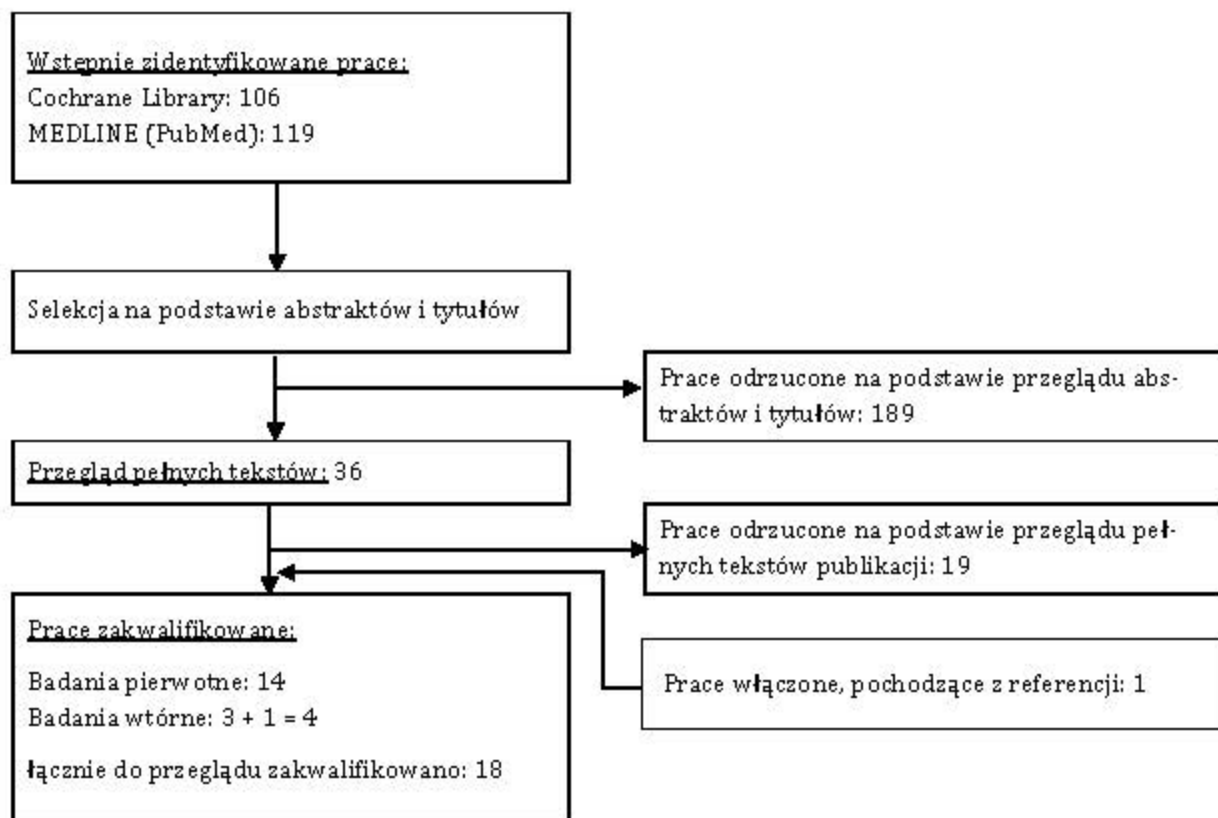
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
1	Arthritis, Psoriatic [Mesh]	4489
2	Psoriatic Arthritis [tw]	7228
3	Psoriasis Arthropathica [tw]	71
4	Psoriasis, Arthritic [tw]	0
5	Arthritic Psoriasis [tw]	15
6	Arthritis, Psoriatic [tw]	4501
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	7275
8	"quality of life" [Text 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 20. 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, Weale D, Bresnihan B, FitzGerald O, 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, Weale DJ, Bresnihan B, FitzGerald O, 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.
Brodzsky 2010	Brodzsky V(1), Péntek M, Bálint PV, Géher P, Hajdu O, Hodinka L, Horváth G, Koó E, Polgár A, Seszták M, Szántó S, Ujfaluşy 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 JK(1), 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, Molta 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 Venereol</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 MÁ(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 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), Brodzsky 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 Venereol</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, Lassere M, Buchbinder R, March LM. Comparative effectiveness of anti-tumor necrosis factor drugs on health-related quality of life among patients with inflammatory arthritis. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2014 Mar;66(3):464-72. 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), Thavaneswaran 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 golinumab: 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, Ratchliffe 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, Chiou 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

Kod badania	Referencje	Przyczyna wykluczenia
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 O, 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 PRESTAtrial. <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 health-related quality of life in patients with psoriatic arthritis. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2016 Aug 2. doi: 10.1002/acr.23000. [Epub ahead of print]	brak wartości użyteczności
Rencz 2014b	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), Brodsky 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 Venereol</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, Intorcchia M, Grassi W. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2009 Mar 18;7:25. doi: 10.1186/1477-7525-7-25.	brak wartości użyteczności
Sanchez-Carazo 2014	Sanchez-Carazo JL(1), López-Esteban JL, 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), Urriticoechea-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, Woolacott N, Bruce IN, 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 21. 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 wyłączonej 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 tuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) zdiagnozowanym wg kryteriów Molla i Wrighta lub wg kryteriów CASPAR, leczonych w 8 specjalistycznych ośrodkach na Węgrzech. Użyteczność wyznaczono metodą pośrednią z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D oraz brytyjskiego zestawu norm użyteczności. <u>Uwagi:</u> 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. <u>Uwagi:</u> 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)</p>	Nie uwzględniono ze względu na brak użyteczności dla stanów zdrowia będących przedmiotem zainteresowania.

Gniadecki 2011	<p>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 (BIW/QW) vs 50 mg raz w tygodniu przez 24 tygodnie (QW/QW). Użyteczność wyznaczono z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.</p>	<p>EQ-5D (szwedzki zestaw norm): 0,68 (0,58-0,78)</p> <p>EQ-5D: średnia (SD) chorzy w momencie włączenia do leczenia etanerceptem (aktywna postać choroby):            BIW/QW 0,48 (0,32) oraz QW/QW 0,49 (0,32)            po 3 tygodniach leczenia:            BIW/QW 0,68 (0,24) oraz QW/QW 0,67 (0,23)            po 12 tygodniach leczenia:            BIW/QW 0,73 (0,26) oraz QW/QW 0,73 (0,23)            po 24 tygodniach leczenia:            BIW/QW 0,74 (0,28) oraz QW/QW 0,75 (0,26)</p>	<p>Nie uwzględniono ze względu na brak użyteczności dla stanów zdrowia będących przedmiotem zainteresowania.</p>
Gratacos 2014	<p>Wielośrodkowe (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>	<p>EQ-5D średnia (SD) leczenie infliksymabem: 0,64 (0,25)            brak leczenia infliksymabem: 0,68 (0,23)            obie subpopulacje łącznie: 0,67 (0,23)</p>	<p>Nie uwzględniono ze względu na brak użyteczności dla stanów zdrowia będących przedmiotem zainteresowania.</p>
Gülfe 2009	<p>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>	<p>EQ-5D średnia chorzy w momencie włączenia do leczenia biologicznego</p> <p>1. linia leczenia inhibitorami TNF: 0,38            2. linia leczenia inhibitorami TNF: 0,31            3. linia leczenia inhibitorami TNF: 0,42</p> <p>po 3 miesiącach leczenia            1. linia leczenia inhibitorami TNF: 0,62            2. linia leczenia inhibitorami TNF: 0,50</p> <p>po 6 miesiącach leczenia            1. linia leczenia inhibitorami TNF: 0,63            2. linia leczenia inhibitorami TNF: 0,57</p> <p>po 12 miesiącach leczenia            1. linia leczenia inhibitorami TNF: 0,65            2. linia leczenia inhibitorami TNF: 0,53</p>	<p>Nie uwzględniono ze względu na brak użyteczności dla stanów zdrowia będących przedmiotem zainteresowania.</p>
Heiberg 2007	<p>Obserwacyjne, wielośrodkowe 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-</p>	<p>SF-6D średnia (SD) chorzy w momencie włączenia do leczenia:            leczenie metotreksatem: 0,57 (0,10)            leczenie inhibitorami TNF: 0,55 (0,09)</p>	<p>Nie uwzględniono ze względu na brak użyteczności dla stanów zdrowia będących przedmiotem</p>

	6D.	chorzy po 6 miesiącach leczenia (inkrement): leczenie metotreksatem: 0,040 (0,10) leczenie inhibitorami TNF: 0,066 (0,11)	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 kwestionariusza SF-6D u 819 pacjentów.	średnia (SD) chorzy w momencie włączenia do leczenia EQ-5D: 0,49 (0,29) SF-6D: 0,60 (0,12)  chorzy po 3 miesiącach leczenia EQ-5D: 0,61 (0,28) SF-6D: 0,66 (0,13)	Nie uwzględniono ze względu na brak użyteczności dla stanów zdrowia będących przedmiotem zainteresowania.
Leung 2013	Badanie przekrojowe w populacji azjatyckich pacjentów z ŁZS leczonych w ośrodku reumatologicznym w Singapurze. Badaniem objęto 86 chorych. Użyteczność wyznaczono metodą pośrednią z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D, a następnie zestawem brytyjskich norm użyteczności lub z wykorzystaniem kwestionariusza SF-6D. <u>Uwagi:</u> 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 tuszczycy (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 tuszczycy z występującym równocześnie tuszczycowym zapaleniem stawów (n=48). Użyteczność wyznaczono 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	EQ-5D średnia (SD) 0,8 (0,2)	Nie uwzględniono ze względu na brak

	(w Toronto) zajmujące się leczeniem ŁZS. ŁZS zdefiniowano jako stan zapalny stawów występujący w tłuszczycy, 99% chorych spełniało kryteria CASPAR. Użyteczność wyznaczono metodą pośrednią z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.		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. Użyteczność wyznaczono 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 22. 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)  chorzy po 12 miesiącach leczenia biologicznego: skorygowany EQ-5D TTO: 0,84 +/- 0,17 (0,046; 1,0)	Nie uwzględniono ze względu na brak użyteczności dla stanów zdrowia będących przedmiotem zainteresowania.
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).	SF-6D: średnia w momencie włączenia do badania (średnia dla placebo i etanerceptu) 0,651  chorzy po 24 tygodniach leczenia placebo: 0,659 etanercept: 0,767	Nie uwzględniono ze względu na brak użyteczności dla stanów zdrowia będących przedmiotem zainteresowania.
Yang 2014	Przedstawiono wyniki 3 badań dotyczących jakości życia w populacji z ŁZS.	<u>Brodzky 2010</u> wyniki przedstawiono w tabeli - Tabela 21  <u>Bansback 2006 na podstawie wyników z Fraser 2005</u> Badanie RCT porównujące schemat leczenia metotreksatem w skojarzeniu z cyklosporyną i w monoterapii (n=72), w momencie włączenia do badania średnia wartość użyteczności (EQ-5D -	Nie uwzględniono ze względu na brak użyteczności dla stanów zdrowia będących przedmiotem zainteresowania.



		średnia i zakres): <b>0,52</b> (0,48; 1)	
		<b>Christophers 2009</b> 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-5D: <b>0,56</b>	
<b>Z referencji</b>			
Rodgers 2011	Przegląd analiz ekonomicznych wykonanych na zlecenie NICE dotyczących etanerceptu, infliksymabu i adalimumabu w leczeniu ŁZS.	Przeprowadzono przegląd użyteczności wykorzystanych w modelach ekonomicznych przedkładanych przez podmioty odpowiedzialne do oceny NICE. Z zaproponowanych trzech: $U = 0,897 - 0,298 *HAQ - 0,004 *PASI$ (p. odpowiedzialny - Wyeth) $U = 0,871 - 0,249 *HAQ - 0,002 *PASI$ (p. odpowiedzialny - Schering-Plough) $U = 0,886 - 0,232 *HAQ - 0,003 *PASI$ (p. odpowiedzialny - Abbott) Zgodnie z opinią autorów przeglądu, pierwszy ze wzorów uznano za najlepszy.	Tak, rozdział 2.4.

## Aneks 8. Oszacowania przeprowadzone w celu wyznaczenia użyteczności przypisanych stanom zdrowia związanym z ŁZS

### zmiana HAQ

Wartość zmiany HAQ w zależności od efektów leczenia przyjęto za autorami i modelu York. Przyjęcie takiego założenia w niniejszej analizie wynika z braku raportowania tej zmiany w ramach badania FUTURE 2. Dane dotyczące zmiany HAQ przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23).

Tabela 23. Wartość zmiany HAQ w zależności od efektów leczenia w oparciu o dane pochodzące z modelu York.

Stan zdrowia	Sekukinumab 300 mg*	Placebo	Źródło
Odpowiedź PsARC	-0,5688	-0,2606	Rodgers 2011 (tabela 45 w załączniku 5)
Brak odpowiedzi PsARC	-0,1697	-0,1697*	

\* zmiana przypisana w modelu York leczeniu biologicznemu (etanerceptowi, adalimumabowi i infliksymabowi); \* w analizie przyjęto, że w przypadku braku odpowiedzi na leczenie zmiana HAQ jest taka sama dla każdej technologii leczniczej.

### zmiana PASI

Algorytm oszacowania zmiany wartości PASI w zależności od efektów leczenia przyjęto za autorami modelu York. Wzory umożliwiające oszacowanie zmiany PASI, a także jej finalne wartości przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 24).

Tabela 24. Wartość zmiany PASI w zależności od efektów leczenia wyznaczone w oparciu o algorytm wskazany w modelu York.

Stan zdrowia	Oszacowanie zmiany	Wartość zmiany		Źródło
		sekukinumab 300 mg	placebo	
Odpowiedź PASI75	$E(\Delta\text{PASI} \mid \text{PASI } 75) = P_0 \times [0,75 \times \text{Pr}(75 < \% \Delta\text{PASI} < 89) + 0,9 \times \text{Pr}(\text{PASI } 90)] / \text{Pr}(\text{PASI } 75)$	9,8	10,6	Rodgers 2011 (załącznik 18)
Brak odpowiedzi PASI75	$E(\Delta\text{PASI} \mid < \text{PASI } 75) = P_0 \times [0 \times \text{Pr}(\% \Delta\text{PASI} < 49) + 0,5 \times \text{Pr}(50 < \% \Delta\text{PASI} < 74)] / [1 - \text{Pr}(\text{PASI } 75)]$	4,5	0,3	

$P_0$  - tj. wartość wyjściowa PASI (11,7 na podstawie badania FUTURE2);

$\text{Pr}(75 < \% \Delta\text{PASI} < 89) = \text{PASI}90 - \text{PASI}75$ ;

$\text{Pr}(\text{PASI}75)$  - tj. wartość PASI75 (0,636 dla sekukinumabu i 0,083 dla placebo na podstawie badania FUTURE2);

$\text{Pr}(\text{PASI}90)$  - tj. wartość PASI95 (0,364 dla sekukinumabu i 0,083 dla placebo na podstawie badania FUTURE2);

$\text{Pr}(\% \Delta\text{PASI} < 49) = \text{PASI}50$  (0,912 dla sekukinumabu i 0,13 dla placebo - oszacowanie na podstawie modelu York);

$Pr(50 < \% \Delta \text{PASI} < 74) = \text{PASI75} - \text{PASI50}$ .

#### Wartość użyteczności oszacowana w populacji z łuszczycą obejmującą < 3% ciała

Ze względu na brak raportowania w badaniu FUTURE 2 wartości PASI w populacji chorych z łuszczycą obejmującą < 3% ciała, wzór na użyteczność ograniczono do następującej postaci:  $0,897 - 0,298 \times \text{HAQ}$ . Oszacowane wartości użyteczności dla tej subpopulacji w zależności od efektów leczenia przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 25).

Tabela 25. Użyteczność przypisana populacji z łuszczycą obejmującą < 3% ciała.

Parametr	Sekukinumab 300 mg	Placebo	Komentarz
Odpowiedź PsARC	0,694	0,602	Populacja z BSA < 3% stanowi 52% analizowanej kohorty
Brak odpowiedzi PsARC	0,575	0,575	

#### Wartość użyteczności oszacowana w populacji z łuszczycą obejmującą ≥ 3% ciała

W populacji chorych z łuszczycą obejmującą ≥ 3% ciała użyteczność oszacowano na podstawie wzoru sugerowanego przez autorów modelu York, tj.  $0,897 - 0,298 \times \text{HAQ} - 0,004 \times \text{PASI}$ . Oszacowane wartości użyteczności dla tej subpopulacji w zależności od efektów leczenia przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 26).

Tabela 26. Użyteczność przypisana populacji z łuszczycą obejmującą ≥ 3% ciała (w zależności od PsARC i PASI75).

Parametr	Sekukinumab 300 mg	Placebo
Odpowiedź PsARC, odpowiedź PASI75	0,686	0,597
Odpowiedź PsARC, brak odpowiedzi PASI75	0,665	0,556
Brak odpowiedzi PsARC, odpowiedź PASI75	0,567	0,570
Brak odpowiedzi PsARC, brak odpowiedzi PASI75	0,546	0,529

Ponieważ jak wykazano w wielu badaniach klinicznych odpowiedź PsARC i PASI75 są ze sobą dodatnio skorelowane, konieczne było zidentyfikowanie wartości współczynnika korelacji ( $\rho$ ) określającego stopień tej współzależności. W celu zachowania spójności niniejszej analizy, wartość tę przyjęto za autorami modelu York, tj. 0,435. W oparciu o dane przedstawione w Tabeli 26 oraz wskazany powyżej współczynnik korelacji, oszacowano końcowe wartości użyteczności dla chorych z odpowiedzią PsARC i bez. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 27).

Tabela 27. Użyteczność przypisana populacji z łuszczycą obejmującą  $\geq 3\%$  ciała (w zależności od PsARC).

Parametr	Se kulinumab 300 mg	Placebo	Komentarz
Odpowiedź PsARC	0,682	0,567	Populacja z BSA $\geq 3\%$ stanowi 48% analizowanej kohorty
Brak odpowiedzi PsARC	0,554	0,529	

#### Wartość użyteczności w analizowanej kohorcie

Wartość użyteczności w populacji z ŁZS wyznaczono jako średnią ważoną użyteczności w populacji z ŁZS z BSA  $< 3\%$  i z ŁZS z BSA  $\geq 3\%$  (końcowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej – Tabela 28).

Tabela 28. Użyteczność przypisana stanom związanym z ŁZS w analizowanej populacji.

Stan zdrowia	Se kulinumab 300 mg	Placebo
Odpowiedź PsARC	0,689	0,587
Aktywna postać choroby	0,566	0,556

#### Dekrement użyteczności związany z brakiem leczenia biologicznego

W analizie uwzględniono również dekrement użyteczności związany z brakiem leczenia biologicznego. Za autorami modelu York przyjęto, że średnia zmiana HAQ w tej populacji wynosi 0,077 rocznie, co przy uwzględnieniu współczynnika HAQ (tj. -0,298) daje roczny dekrement użyteczności wynoszący -0,023. Dekrement użyteczności związany z brakiem leczenia biologicznego w trakcie jednego cyklu wynosi -0,002, co oszacowano w oparciu o następującą formułę:

$$p_u = 1 - (1 - r_t)^{u/t} \quad (3)$$

gdzie: -  $p_u$  dekrement dla długości cyklu równej  $u$ ;  $r_t$  - roczny dekrement użyteczności;  $u$  i  $t$  podane w tygodniach.

## Aneks 9. Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku

### Sekukinumab 300 mg vs placebo

Tabela 29. Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych sekukinumab 300 mg vs placebo – zmienne binarne.

Czas obserwacji	Analizowana populacja	Sekukinumab 300 mg		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	NNTB (95% CI)	
		N	n (%)	N	n (%)					
<b>Odpowiedź ACR20</b>										
16 tydzień	TNFi-exposed	33	16 (48,5)	35	5 (14,3)	5,65 (1,76; 18,14)	0,0037	34,20 (13,58; 54,82)	2,92 (1,82; 7,36)	
	TNFi-naive + TNFi-exposed	100	58 (58,0)	98	19 (19,4)	5,74 (3,03; 10,88)	<0,001	38,61 (26,17; 51,06)	3 (2; 4)	
24 tydzień	TNFi-exposed	33	15 (45,5)	35	5 (14,3)	5,00 (1,55; 16,09)	0,0070	31,17 (10,60; 51,74)	4 (2; 10)	
	TNFi-naive + TNFi-exposed	100	54 (54,0)	98	15 (15,3)	6,50 (3,30; 12,77)	<0,001	38,69 (26,60; 50,79)	3 (2; 4)	
<b>Odpowiedź ACR50</b>										
16 tydzień	TNFi-exposed	brak danych								
	TNFi-naive + TNFi-exposed	100	36 (36,0)	98	6 (6,1)	8,63 (3,43; 21,67)	<0,001	29,88 (19,34; 40,42)	4 (3; 6)	
24 tydzień	TNFi-exposed	33	9 (27,3)	35	3 (8,6)	4,00 (0,98; 16,38)	0,0539	18,70 (0,90; 36,50)	5 (2; 11)	
	TNFi-naive + TNFi-exposed	100	35 (35,0)	98	7 (7,1)	7,00 (2,93; 16,74)	<0,001	27,86 (17,21; 38,51)	4 (3; 6)	
<b>Odpowiedź ACR70</b>										
24 tydzień	TNFi-exposed	33	5 (15,2)	35	0 (0,0)	13,70 (0,73; 258,35)	0,0806	15,15 (2,20; 28,11)	6 (3; 45)	
	TNFi-naive + TNFi-exposed	100	20 (20,0)	98	1 (1,0)	24,25 (3,18; 184,66)	0,0021	18,98 (10,89; 27,07)	6 (4; 10)	
<b>Odpowiedź PsARC</b>										
24 tydzień	TNFi-naive + TNFi-exposed	100	63 (63,0)	98	29 (29,6)	4,05 (2,24; 7,34)	<0,001	33,41 (20,32; 46,49)	3 (3; 5)	
<b>Odpowiedź PASI75</b>										
24 tydzień	TNFi-exposed	11	7 (63,6)	12	1 (8,3)	19,25 (1,77; 209,55)	0,0152	55,30 (22,86; 87,75)	2 (2; 5)	
	TNFi-naive + TNFi-exposed	41	26 (63,4)	43	7 (16,3)	8,91 (3,18; 24,95)	<0,001	57,97 (46,05; 69,90)	2 (2; 3)	
<b>Odpowiedź PASI90</b>										
24 tydzień	TNFi-exposed	11	4 (36,4)	12	1 (8,3)	6,29 (0,58; 68,43)	0,1313	28,03 (-4,41; 60,48)	—	
	TNFi-naive + TNFi-exposed	41	20 (48,8)	43	4 (9,3)	9,29 (2,80; 30,75)	0,0003	39,48 (21,89; 57,07)	3 (2; 5)	
<b>Ustąpienie dactylitis (tzw. palców kiełbaskowych)</b>										
24 tydzień	TNFi-exposed	15	9 (60,0)	10	1 (10,0)	13,50 (1,34; 135,99)	0,0272	50,00 (19,01; 80,99)	2,00 (1,23; 5,26)	

Czas obserwacji	Analizowana populacja	Sekukinumab 300 mg		Placebo		OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	NNTB (95% CI)	
		N	n (%)	N	n (%)					
	TNFi-naive + TNFi-exposed	46	26 (56,5)	27	4 (14,8)	7,48 (2,23; 25,10)	0,0011	41,71 (22,09; 61,32)	2,40 (1,63; 4,53)	
<b>Ustąpienie enthesitis (zapalenie przyczepów ścięgniętych)</b>										
24 tydzień	TNFi-exposed	19	10 (52,6)	23	2 (8,7)	11,67 (2,12; 64,33)	0,0048	43,94 (18,70; 69,17)	2,28 (1,45; 5,35)	
	TNFi-naive + TNFi-exposed	56	27 (48,2)	65	14 (21,5)	3,39 (1,54; 7,47)	0,0025	26,68 (10,21; 43,14)	3,75 (2,32; 9,80)	

Tabela 30. Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych sekukinumab 300 mg vs placebo – zmienne ciągłe.

Czas obserwacji	Analizowana populacja	Sekukinumab 300 mg			Placebo			WMD (95% CI)	Wartość p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
<b>Zmiana wyniku dactylitis (tzw. palce kłobasowate)</b>									
16. tydzień	TNFi-naive + TNFi-exposed	46	-2,3	4,0	27	-0,6	2,4	-1,70 (-3,17; -0,23)	0,0263
<b>Zmiana wyniku enthesitis (zapalenie przyczepów ścięgniętych)</b>									
16. tydzień	TNFi-naive + TNFi-exposed	56	-1,7	1,8	65	-0,9	2,1	-0,80 (-1,49; -0,11)	0,0259
<b>Zmiana wyniku DAS28-CRP</b>									
24. tydzień	TNFi-naive + TNFi-exposed	100	-1,61	1,10	98	-0,96	1,48	-0,65 (-1,01; -0,29)	0,0006
<b>Zmiana wyniku HAQ-DI</b>									
24. tydzień	TNFi-naive + TNFi-exposed	100	-0,56	0,50	98	-0,31	0,59	-0,25 (-0,40; -0,10)	0,0016
<b>Zmiana wyniku SF36-PCS</b>									
24. tydzień	TNFi-naive + TNFi-exposed	100	7,25	7,40	98	1,95	9,60	5,30 (2,91; 7,69)	<0,001
<b>Zmiana wyniku SF36-MCS</b>									
24. tydzień	TNFi-naive + TNFi-exposed	100	3,94	b.d.	98	3,69	b.d.	0,25	ND

## 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 31. Zareportowane umowy o największej wartości w zakresie programu lekowego leczenia 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 16 ków)
Dolnośląski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 we Wrocławiu	5928,00	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.	1092,00	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	9136,88	50,48
Śląski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	47 008	52,00
Świętokrzyski	Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach	39 416,00	52,00

Oddział wojewódzki NFZ	Szpital	Sumaryczna kwota umowy w programie ŁZS	Średnia cena na punktu świadczenia (bez łąków)
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 Sokołowskiego PUM	58 136,00	52,00
Mediana ceny punktu świadczenia		52,00	

Tabela 32. Zaraportowane umowy o największej wartości w zakresie porady specjalistycznej w reumatologii (kod 02.1280.001.02) 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 na punktu świadczenia (bez łąków)
Dolnośląski	Wojewódzkie Centrum Medyczne "DOBRZYŃSKA"	114 015,60	9,2
Kujawsko-Pomorski	Regionalny Szpital Specjalistyczny im. dr Władysława Biegańskiego w Grudziądzu	105 670,40	8,8
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu	156 075,40	10
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp.	24 840,00	9,2
Łódzki	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	1 092 050,10	8,1
Małopolski	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital Uniwersytecki w Krakowie	184 521,30	9,3
Mazowiecki	Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie	733 985,21	10,3
Opolski	Szpital Wojewódzki w Opolu	141 411,60	9,9
Podkarpacki	Wojewódzki Zespół Specjalistyczny w Rzeszowie	363 539,20	8,6



Oddział wojewódzki NFZ	Szpital	Sumaryczna kwota umowy w programie ŁZS	Średnia cena punktu świadczenia (bez 10% VAT)
Podlaski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	299 305,60	8,8
Pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	148 702,40	8,8
Śląski	Zespół Wojewódzkich Przychodni Specjalistycznych	393 916,40	9,2
Świętokrzyski	"ARTIMED" Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Kielcach	178 865,28	8,64
Warmińsko-Mazurski	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "SPECMED" Adam Mariusz Miller	49 373,70	9,3
Wielkopolski	Poznański Ośrodek Specjalistycznych Usług Medycznych	287 865,00	9
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespólny	54 391,86	8,98
Mediana ceny punktu świadczenia			9,10

## Aneks 11. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	3.1.1, 3.2.1	
	b) analizę wrażliwości,	3.1.2, 3.2.2	
	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?	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,	3.1, 3.2	
	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	
	d) oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub do dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości prognozy,	3.1, 3.2	
e) zestawienia tabelaryczne w wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.6		

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	f) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,		
	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 różnic pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	nie dotyczy	
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	nie dotyczy	
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,	3.2	
	b) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	3.1	
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 <b>wnioskowanej technologii</b> 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.	
b) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania <b>technologii opcjonalnej</b> i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	nie dotyczy.		

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	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.	
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 zdrowotnych?	1.6	
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?	aneks 3,4,5,6,7	
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	a) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	2.7	
	b) uzasadnienie zakresów zmienności,	2.7	
	c) oszacowanie przy założeniu w wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	3.1.2, 3.2.2	
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	a) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	1.5	
	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?	dożywotni	
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 1-7	
	<b>Ogólne adnotacje</b>		

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
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, umożliwiającego 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. Koszt opakowania produktu leczniczego Cosentyx®, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz., 2 wstrz. (bez RSS).....	14
Tabela 2. Koszt opakowania produktu leczniczego Cosentyx®, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz., 2 wstrz. (z RSS).....	14
Tabela 3. Odpowiedź na leczenie wg kryterium PsARC.....	20
Tabela 4. Wartości współczynników wykorzystane w algorytmie wyliczania użyteczności, oparte na danych pochodzących z modelu York.....	24
Tabela 5. Oszacowane na potrzeby niniejszej analizy wartości użyteczności przypisane stanom związanym z ŁZS.....	25
Tabela 6. Wycena procedury związanej z kwalifikacją do leczenia.....	26
Tabela 7. Wycena procedury związanej z kwalifikacją do leczenia.....	26
Tabela 8. Wycena procedury związanej z podaniem leczenia.....	27
Tabela 9. Wycena monitorowania leczenia preparatami leczniczymi finansowanymi w ramach chemioterapii.....	27
Tabela 10. Koszt hospitalizacji z powodu zapalenia płuc w 3. i 4. stopniu nasilenia rozliczany w systemie JGP.....	28
Tabela 11. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji wykorzystanych w analizie podstawowej.....	28
Tabela 12. Parametry badane w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości.....	32
Tabela 13. Wyniki analizy podstawowej – sekukinumab 300 vs leczenie standardowe, horyzont dożywotni, analiza bez RSS.....	35
Tabela 14. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – sekukinumab 300 vs leczenie standardowe, horyzont dożywotni, analiza bez RSS.....	36
Tabela 15. Wyniki analizy podstawowej – sekukinumab 300 vs leczenie standardowe, horyzont dożywotni, analiza z RSS.....	38
Tabela 16. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – sekukinumab 300 vs leczenie standardowe, horyzont dożywotni, analiza bez RSS.....	39
Tabela 17. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 28.09.2016 r.....	44
Tabela 18. Strategia przeszukiwania bazy <i>The Cochrane Library</i> (CENTRAL) do dnia 28.09.2016 r.....	44
Tabela 19. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 26.09.2016 r.....	46
Tabela 20. Strategia przeszukiwania bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 26.09.2016 r.....	47
Tabela 21. Wartości użyteczności zidentyfikowane w badaniach pierwotnych.....	53
Tabela 22. Wartości użyteczności zidentyfikowane w badaniach wtórnych.....	56
Tabela 23. Wartość zmiany HAQ w zależności od efektów leczenia w oparciu o dane pochodzące z modelu York.....	58
Tabela 24. Wartość zmiany PASI w zależności od efektów leczenia wyznaczone w oparciu o algorytm wskazany w modelu York.....	58
Tabela 25. Użyteczność przypisana populacji z łuszczycą obejmującą < 3% ciała.....	59
Tabela 26. Użyteczność przypisana populacji z łuszczycą obejmującą ≥ 3% ciała (w zależności od PsARC i PASI75).....	59

---

Tabela 27. Użyteczność przypisana populacji z łuszczycą obejmującą $\geq 3\%$ ciała (w zależności od PsARC). .....	60
Tabela 28. Użyteczność przypisana stanom związanym z ŁZS w analizowanej populacji.....	60
Tabela 29. Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych sekukinumab 300 mg vs placebo – zmienne binarne.....	61
Tabela 30. Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych sekukinumab 300 mg vs placebo – zmienne ciągłe.....	62
Tabela 31. Zaraportowane umowy o największej wartości w zakresie programu lekowego leczenia ŁZS (kod 03.0000.335.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – średnia cena punktu świadczenia.....	63
Tabela 32. Zaraportowane umowy o największej wartości w zakresie porady specjalistycznej w reumatologii (kod 02.1280.001.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – średnia cena punktu świadczenia.....	64

## 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
Araujo 2015	Araujo EG, Finzel S, Englbrecht M, Schreiber DA, Faustini F, Hueber A, Nas K, Rech J, Schett G. High incidence of disease recurrence after discontinuation of disease-modifying antirheumatic drug treatment in patients with psoriatic arthritis in remission. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2015 Apr;74(4):655-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204229. Epub 2013 Dec 12.
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.	<a href="http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnos/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2015-r-,2,10.html">http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnos/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2015-r-,2,10.html</a>
Interna Szczeklika 2015	Gajewski P (red.). <i>Interna Szczeklika – Podręcznik chorób wewnętrznych 2015</i> .
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.
Wong 1996	Wong K, Gladman DD, Husted J, Long J, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. Causes and risk of death. <i>Arthritis Rheum</i> 1997;40:1868–72.
Zarządzenie nr 62/2016/DGL	Załącznik nr 5a do zarządzenia nr 62/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2016 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <a href="http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-622016dsoz,6502.html">http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-622016dsoz,6502.html</a>
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). <a href="http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1002016dgl,6529.html">http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1002016dgl,6529.html</a>