

Etanercept (Erelzi®) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych

Analiza minimalizacji kosztów

Warszawa, listopad 2017

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Sandoz Polska sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 c
02-672 Warszawa
Polska

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Sandoz Polska sp. z o.o.

Informacje dodatkowe

Dokument stanowi część dossier refundacyjnego.

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Wprowadzenie	7
1.1 Cel analizy	7
1.2 Komparatory.....	7
1.3 Populacja	7
1.4 Typ analizy ekonomicznej	8
1.5 Perspektywa	8
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie.....	9
1.7 Cena przedmiotowej technologii	9
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka	11
1.9 Ustalanie ceny progowej	11
2 Metodyka analizy	12
2.1 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku	12
2.2 Analizowane efekty zdrowotne	12
2.3 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu	18
2.4 Struktura zużycia zasobów i koszty	21
2.4.1 Koszty substancji czynnych.....	22
2.4.2 Koszty podania leczenia	24
2.4.3 Koszty monitorowania leczenia	24
2.4.4 Koszty kwalifikacji do programu lekowego.....	25
2.5 Zestawienie parametrów.....	25
2.6 Analiza wrażliwości	25
2.7 Walidacja modelu	30
3 Wyniki	31
3.1 Analiza bez RSS	31
3.1.1 Wyniki analizy podstawowej	31
3.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	32
3.2 Analiza z RSS	38
3.2.1 Wyniki analizy podstawowej	38
3.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	39
4 Ograniczenia.....	45

5	Dyskusja	47
6	Wnioski końcowe	48
Aneks 1 – przegląd użyteczności		49
	Metodyka przeglądu	49
	Wyniki przeglądu.....	50
	Omówienie włączonych badań	51
	Wnioski	52
Aneks 2 – przegląd analiz ekonomicznych		54
	Metodyka przeglądu	54
	Wyniki przeglądu.....	56
	Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.....	58
	Wnioski	59
Aneks 3 – zestawienie parametrów		61
Aneks 4 – omówienie załączonych plików MS Excel.....		63
Aneks 5 – zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku		65
Spis rysunków.....		66
Spis tabel		67
Bibliografia		69

Wykaz skrótów i akronimów

AEK	analiza efektywności klinicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASDAS	<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>
AWA	analiza weryfikacyjna
b.d.	brak danych
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASFI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C-Reactive Protein</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>)
MR	rezonans magnetyczny
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
nr-axSpA	spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych (ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i>)
OB	odczyn Biernackiego
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PLN	Polski Złoty
QALY	liczba lat życia skorygowana o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
TNF- α	czynnik martwicy guza, czynnik nekrozy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor-alpha</i>)
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podsumowanie

[Redacted text block]

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Erelzi® (etanercept) finansowaniem w ramach programu lekowego, dotyczącego leczenia spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje trzy prezentacje preparatu Erelzi®:

- 25 mg x 4 ampułko-strzykawki;
- 50 mg x 4 ampułko-strzykawki;
- 50 mg x 4 wstrzykiwacze.

1.2 Komparatory

Wybór komparatorów dla etanerceptu wraz z uzasadnieniem został szczegółowo opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Erelzi 2017]. Za komparator dla etanerceptu uznano certolizumab pegol. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie z dnia 25.10.2017), certolizumab pegol (Cimzia®) jest jedynym preparatem finansowanym ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.

Wybór takiego komparatora jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej, analizy minimalizacji kosztów i analizy wpływu na budżet).

1.3 Populacja

Analiza dotyczyła jednego reprezentatywnego pacjenta ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK. W analizie podstawowej przyjęto założenie, że pacjent jest w wieku 34 lat (co odpowiada w przybliżeniu wiekowi populacji z badań klinicznych zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym, tj. badanie EMBARK [Dougados 2014] i RAPID-nr-axSpA [Landewé 2014]). W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny zestaw wartości, który wyznaczono na podstawie zakresu zmienności przedstawionego w zidentyfikowanych RCT – patrz Tab. 1.

Tab. 1. Wiek pacjentów w analizowanych badaniach.

Badanie	Analizowana populacja	N	Średni wiek	SD
EMBARK	etanercept	106	31,9	7,8
	placebo	109	32,0	7,8
RAPID-nr-axSpA	etanercept + placebo, grupa pacjentów z nr-axSpA	147	37,4	11,8

Badanie	Analizowana populacja	N	Średni wiek	SD
Mediana SD				7,8
Średni wiek (analiza podstawowa)*				34
Średni wiek (analiza wrażliwości, wartość minimalna)*				26
Średni wiek (analiza wrażliwości, wartość maksymalna)*				41

nr-axSpA – spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych (ang. *non-radiographic axial spondyloarthritis*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

* średnia ważona liczebnością próby (N).

Ze względu na brak jednoznacznych danych, w ramach analizy podstawowej przyjęto, że stosunek mężczyzn do kobiet wynosi 1:1. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne kombinacje, tj. stosunek mężczyzn do kobiet 2:1 oraz 1:2. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji Kiltz 2012, nr-axSpA występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn [Kiltz 2012], czego nie potwierdziły analizowane badania (w przypadku badania EMBARK [Dougados 2014] kobiety stanowiły 40% badanej populacji, natomiast w przypadku badania RAPID-nr-axSpA [Landewé 2014] - 51,7%), z tego względu w ramach analizy podstawowej przyjęto stosunek obu płci na poziomie 1:1.

Wybór takiej populacji jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet).

1.4 Typ analizy ekonomicznej

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej wnioskowanego leku (Erelzi®) oraz jedynej refundowanej we wnioskowanym wskazaniu technologii opcjonalnej, tj. preparatu Cimzia® [AEK Erelzi 2017]. Analiza efektywności klinicznej wykazała, że porównywane leki mają zbliżoną skuteczność i profil bezpieczeństwa. W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono analizę minimalizacji kosztów dla wymienionych leków.

1.5 Perspektywa

Zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2012], analizę należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Ze względu na zakładany sposób finansowania etanerceptu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz aktualny sposób finansowania uwzględnionej w analizie technologii opcjonalnej (program lekowy) w zakresie głównych składowych kosztów (koszt substancji czynnych [etanercept, certolizumab pegol]), nie dochodzi do współpłacenia pacjenta, dlatego przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

W analizie przyjęto horyzont czasowy na poziomie 78 tygodni (18 miesięcy), co wynika z warunków przedstawionych we wnioskowanym programie lekowym, tj. czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu nie może być dłuższy niż 18 miesięcy przy pierwszym podawaniu leku biologicznego. Program lekowy umożliwia ponowne włączenie chorych do programu bez konieczności powtórnej kwalifikacji, co potencjalnie uzasadnia wydłużenie horyzontu analizy. Nie mniej należy podkreślić, że pacjenci ponownie włączani do programu są leczeni na tych samych zasadach co pacjenci wcześniej nieleczeni, stąd ewentualne wydłużenie horyzontu analizy nie wpłynie na wnioskowanie w zakresie niniejszej oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej.

W analizie wrażliwości testowano krótszy horyzont czasowy, zgodny z horyzontem czasowym badania EMBARK (dane z niniejszego badania wykorzystano w celu oszacowania prawdopodobieństwa odejścia pacjentów z programu lekowego) – horyzont 12 tygodni (czas trwania podwójnie zaślepionej fazy badania [Dougados 2014]).

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 [AOTMiT 2016]:

- 0,0% dla kosztów i 0,0% dla efektów zdrowotnych.

Jako bieżącą (przypadającą na początek analizowanego okresu, $t=0$) 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. Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych obowiązuje od 2-go roku analizy.

1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy produktu leczniczego Erelzi®, 25 mg x 4 ampułko-strzykawki, 50 mg x 4 ampułko-strzykawki oraz 50 mg x 4 wstrzykiwacze. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 25.10.2017, wszystkie preparaty są obecnie refundowane w ramach następujących programów lekowych:

- B.33. – Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08);
- B.35. – Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3);
- B.36. – Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45);

- B.47. – Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0).

Analiza efektywności klinicznej wykazała porównywalną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa etanerceptu względem certolizumabu pegol, zachodzi zatem zapis art. 13.3. [Ustawa refundacyjna 2011]. W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono analizę minimalizacji kosztów dla wymienionych leków.

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania etanerceptu Erelzi® ze środków publicznych w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych w ramach istniejącego programu lekowego: *Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)*. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do odpłatności 0 PLN [Ustawa refundacyjna 2011].

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej 1050.2, blokery TNF – etanercept. W ramach tej grupy limitowej refundowany jest wyłącznie etanercept, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2.

Zestawienie cen wnioskowanych preparatów Erelzi® przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Koszt opakowania leku Erelzi®.

LP	Kategoria	Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg	Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg
1	Cena zbytu netto (PLN)	██████	██████	██████
2	Urzędowa cena zbytu (PLN)	██████	██████	██████
3	Cena hurtowa brutto (PLN)	██████	██████	██████
4	Cena detaliczna (PLN)	-	-	-
5	Wysokość limitu finansowania (PLN)	██████	██████	██████
6	Odpłatność (%)	bezpłatny		
7	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	0,00		
8	Koszt NFZ (PLN)	██████	██████	██████
9	Liczba mg w opakowaniu	100	100	200
10	Koszt za mg z perspektywy NFZ (PLN)	██████		

11	Koszt za mg perspektywy wspólnej (PLN)		
----	--	--	--

n.d. – nie dotyczy.

Objaśnienia wyliczeń:

[2] = [1] + VAT (8% * [1])

[3] = [2] + marża (5% z [2])

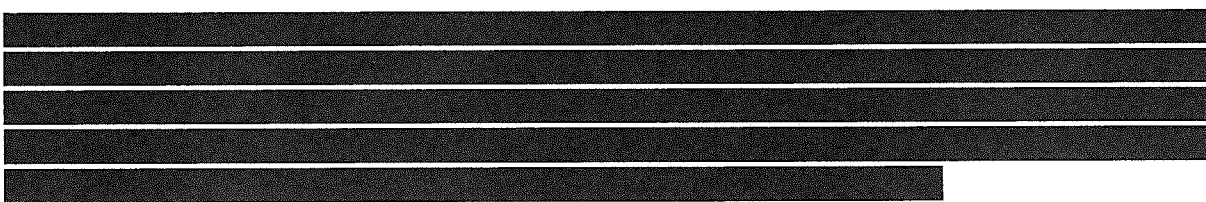
[4] = [3] + marża detaliczna (naliczana od ceny hurtowej leku, stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej)

[5] – w oparciu o podstawę limitu w grupie

[6] – wg wniosku

[8] = [3] - [7]

1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka



1.9 Ustalanie ceny progowej

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (etanerceptu), przy której całkowity koszt terapii wnioskowaną interwencją zrówna się z kosztem terapii certolizumabem pegol.

Szczegółowy mechanizm wyznaczania cen progowych przedstawiono w arkuszu „Wyniki CMA” w załączonym modelu ekonomicznym (Excel). Ze względu na zaproponowany przez wnioskodawcę mechanizm dzielenia ryzyka (polegający na obniżeniu ceny wnioskowanego leku), cena progowa jest taka sama zarówno dla wariantu podstawowego (bez uwzględnienia RSS), jak i dla wariantu uwzględniającego RSS.

Ceny progowe wyznaczono jedynie dla dawki 50 mg. W celu oszacowania ceny progowej dla dawki 25 mg, cenę wyznaczoną dla dawki 50 mg należy podzielić na pół.

Biorąc pod uwagę, że wnioskowane jest wydawanie leku w ramach katalogu B (program lekowy), kategoria odpłatności: bezpłatne, nie ma możliwości, że zamiana ceny zbytu netto na cenę progową spowoduje zmianę poziomu odpłatności w grupie limitowej 1050.2.

2 Metodyka analizy

2.1 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku

Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku przedstawiono w aneksie 5.

2.2 Analizowane efekty zdrowotne

W analizie uwzględniono parametry kliniczne wpływające na czas terapii lekami biologicznymi zdefiniowane w programie lekowym B.82 (*Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8).*), tj.:

- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie w 13. tygodniu (po 3 miesiącach) od rozpoczęcia terapii;
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu nieuzyskania niskiej aktywności choroby po 39 tygodniach leczenia (9 miesięcy), po 52 tygodniach leczenia (12 miesięcy), po 65 tygodniach leczenia (15 miesięcy);
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn;
- prawdopodobieństwo zgonu.

W projekcie programu lekowego adekwatną odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako:

- w przypadku postaci osiowej:
 - po 3 miesiącach (\pm 14 dni) terapii zmniejszenie wartości BASDAI $\geq 50\%$ lub ≥ 2 jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub $\geq 1,1$ jednostki w stosunku do wartości przed leczeniem;
 - po 6 miesiącach (\pm 28 dni) terapii uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI < 3 albo ASDAS $< 1,3$;
- w przypadku postaci obwodowej:
 - po 3 miesiącach (\pm 14 dni) terapii zmniejszenie o co najmniej 30% w stosunku do wartości przed leczeniem łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniętych oraz zmniejszenie aktywności choroby wg skali Likerta o co najmniej jedną jednostkę, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza;

- o po 6 miesiącach (\pm 28 dni) terapii osiągnięcie niskiej aktywności choroby definiowanej jako zmniejszenie o co najmniej 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniastych oraz aktywności choroby wg skali Likerta, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza.

Natomiast jako kryterium wyłączenia z programu podano:

- brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie;
- brak utrzymania kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzony w trakcie dwóch wizyt monitorujących;
- niska aktywność choroby w postaci osiowej lub obwodowej, która utrzymuje się nieprzerwanie przez okres 12-15 miesięcy;
- wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną.

Ze względu na dostępność danych raportowanych w badaniach zidentyfikowanych w trakcie przeglądu systematycznego (EMBARC i RAPID-nr-axSpA), w modelu uwzględniono jedynie definicję adekwatnej odpowiedzi na leczenie dla postaci osiowej (w badaniach nie raportowano punktów końcowych odnoszących się do definicji adekwatnej odpowiedzi w przypadku postaci obwodowej).

Ze względu na brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej porównywanych leków, tj. etanerceptu i certolizumabu pegol, prawdopodobieństwa przerwania leczenia oszacowano wspólnie dla obu analizowanych substancji.

Szczegółowe dane odnośnie obliczeń dotyczących analizowanych efektów zdrowotnych przedstawiono w arkuszu „Parametry kliniczne”.

Brak odpowiedzi na leczenie

W modelu, prawdopodobieństwo braku odpowiedzi na leczenie po 3 miesiącach terapii oszacowano w oparciu o BASDAI50. Wskaźnik BASDAI, przyjmujący maksymalną wartość 10 pkt., oblicza się na podstawie 6 pytań dotyczących uczucia zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgien i porannej sztywności kręgosłupa. Każde z pytań ocenia się w oparciu o VAS od 0 do 10, a wskaźnik jest średnią wartością wyników ze wszystkich 6 pytań. Pytania dla BASDAI:

- ogólne nasilenie zmęczenia lub męczliwości;
- ogólne nasilenie bólu szyi, pleców, biodra;
- ogólne nasilenie bólu lub obrzęku w stawach innych niż szyja, plecy, biodra;
- ogólny dyskomfort związany z tkliwością na dotyk lub ucisk jakiegokolwiek regionu ciała;
- ogólne nasilenie sztywności porannej obecnej w chwili przebudzenia;

- czas trwania i nasilenie sztywności porannej od momentu przebudzenia (do 120 min).

Obliczenia prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu niezyskania odpowiedzi BASDAI 50 w 12. tygodniu przeprowadzono w oparciu o dane z badania EMBARK oraz badania RAPID-nr-axSpA. W celu oszacowania prawdopodobieństwa przerwania leczenia, obliczono prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi BASDAI50 dla placebo. Następnie w oparciu o wartość ilorazu szans (*odds ratio*) uzyskania odpowiedzi BASDAI50 oszacowano szansę uzyskania odpowiedzi BASDAI50, którą następnie przeliczono na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w trakcie cyklu leczenia. W grupie placebo było leczonych 159 pacjentów, z których 34 uzyskało odpowiedź na leczenie BASDAI50 (Tab. 3). Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi dla placebo wyniosło zatem 0,214 (34/159), a szansa odpowiedzi – 0,272 [34/(159-34)]. Dla ilorazu szans uzyskania odpowiedzi w grupie leczonej lekami anty-TNF w porównaniu do grupy otrzymującej placebo równego 3,26, prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi BASDAI50 dla leczenia anty-TNF wyniesie 0,470 (wg wzoru: $p=s/(1+s)$, gdzie: p = prawdopodobieństwo, s = szansa), a co za tym idzie, prawdopodobieństwo braku odpowiedzi będzie równe 0,530 (0,369; 0,685) – patrz Tab. 4. W analizie podstawowej przyjęto, że po 12 tygodniach terapii 53,0% pacjentów przerywa leczenie, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano minimalną i maksymalną wartość odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu braku adekwatnej odpowiedzi, tj. 36,9% oraz 68,5%.

Tab. 3. Odsetek pacjentów z redukcją BASDAI o co najmniej 50% w 12. tygodniu.

Inhibitor TNF- α	Badanie	Interwencja n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR (95% CI)
Etanercept	EMBARK	46/105 (43,8%)	26/109 (23,9%)	2,49 (1,39; 4,47)
Certolizumab pegol (200 + 400 mg)	RAPID-nr-axSpA	47/97 (48,5%)	8/50 (16,0%)	4,94 (2,10; 11,60)
Metaanaliza		93/202 (46,0%)	34/159 (21,4%)	3,26 (1,69; 6,28)

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); TNF- α – czynnik martwicy guza, czynnik nekrozy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor-alpha*).

Tab. 4. Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi BASDAI50 w 12. tygodniu.

Lek	OR (95%CI)	Placebo n/N	Szansa odpowiedzi (95%CI)	Prawdopodobieńst wo odpowiedzi (95%CI)	Prawdopodobieńst wo braku odpowiedzi (95%CI)
Inhibitor TNF- α	3,26 (1,69; 6,28)	-	0,887 (0,460; 1,708)	0,470 (0,315; 0,631)	0,530 (0,369; 0,685)
Placebo	-	34/159	0,272	0,214	0,786

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); TNF- α – czynnik martwicy guza, czynnik nekrozy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor-alpha*).

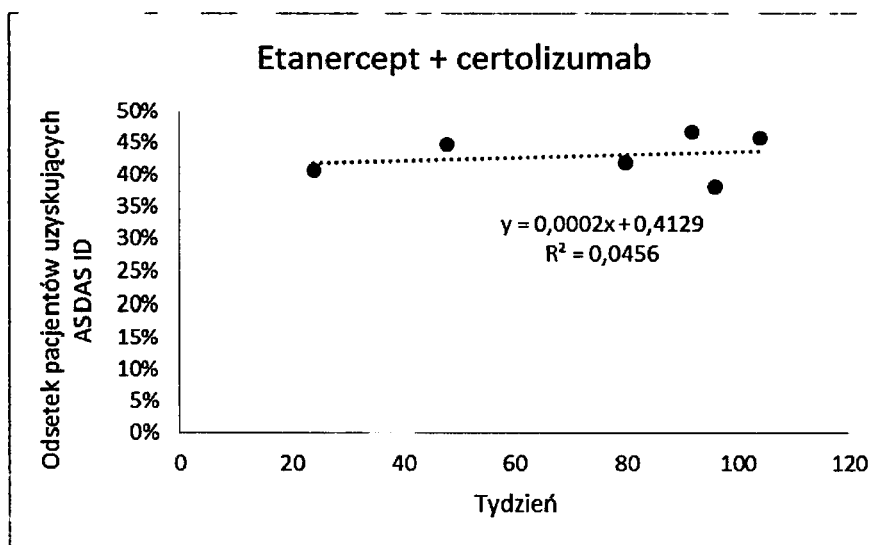
Nieuzyskanie niskiej aktywności choroby

W modelu, prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu nieuzyskania niskiej aktywności choroby po 39 tygodniach leczenia (9 miesięcy)^{*}, po 52 tygodniach leczenia (12 miesięcy) oraz po 65 tygodniach leczenia (15 miesięcy), oszacowano w oparciu o ASDAS ID (ASDAS *inactive disease*). Wskaźnik ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) ocenia aktywność osiowej spondyloartropatii (zarówno nieradiologicznej, jak i spełniającej kryteria nowojorskie). Łączy ze sobą parametry oceniane przez pacjenta – trzy pytania ze skali BASDAI i całościową ocenę choroby oraz jeden z markerów zapalnych (CRP lub OB). Preferowane jest posługiwanie się białkiem C-reaktywnym (CRP), którego stężenie koreluje z aktywnością choroby, zmianami w MR i szybką progresją spondyloartropatii. Nieaktywna choroba wg kryteriów ASDAS oznacza wynik <1,3.

W celu oszacowania prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu nieuzyskania niskiej aktywności choroby, przeanalizowano dane z zakresu punktu końcowego: ASDAS ID raportowanego w badaniach EMBARK oraz RAPID-nr-axSpA w kolejnych tygodniach leczenia (długoterminowe obserwacje dotyczące skuteczności). Na podstawie zestawu danych zaobserwowano, że ASDAS ID utrzymuje się na stałym poziomie (pacjenci, którzy uzyskali niską aktywność choroby utrzymują ją w dalszym okresie terapii), z tego względu w modelu założono, że pacjenci odchodzą z programu z powodu nieuzyskania niskiej aktywności choroby jedynie po 39 tygodniach leczenia – patrz Rys. 1. W przypadku 52. oraz 65. tygodnia leczenia przyjęto, że 0% pacjentów odchodzi z programu z powodu nieuzyskania niskiej aktywności choroby. W arkuszu „Parametry wejściowe”, można wprowadzić własne wartości z zakresu odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu nieuzyskania niskiej aktywności choroby po 52 oraz 65 tygodniach terapii.

^{*} Zgodnie z zapisami programu lekowego, jednym z kryteriów wyłączenia z programu jest brak utrzymania kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzony w trakcie dwóch wizyt monitorujących. Pierwsza ocena odpowiedzi ma miejsce po 3 miesiącach leczenia, zatem przy uwzględnieniu zapisu dotyczącego dwóch wizyt monitorujących, kolejna ocena jest przeprowadzana po 9 miesiącach leczenia.

Rys. 1. Odsetek pacjentów uzyskujących ASDAS ID w kolejnych tygodniach leczenia (dane z badania EMBARK oraz RAPID-nr-axSpA).



W Tab. 5 podsumowano wartości odsetka pacjentów uzyskujących ASDAS ID w kolejnych tygodniach badania. W celu wyznaczenia prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu nieuzyskania niskiej aktywności choroby wykorzystano średnie wartości odsetka pacjentów uzyskujących ASDAS ID w poszczególnych tygodniach (wartość dla pacjentów przyjmujących etanercept + certolizumab [analiza podstawowa], wartość dla pacjentów przyjmujących certolizumab [minimalna] oraz wartość dla pacjentów przyjmujących etanercept [maksymalna]). Wartości odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu nieuzyskania niskiej aktywności choroby wyznaczono proporcjonalnie w grupie pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź po 12 tygodniach terapii. Prawdopodobieństwo nieuzyskania niskiej aktywności choroby oszacowano na poziomie 0,086 (0,000; 0,444) – patrz Tab. 6. W analizie podstawowej przyjęto, że po 39 tygodniach terapii 8,6% przerywa leczenie, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano minimalną i maksymalną wartość odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu nieuzyskania niskiej aktywności choroby, tj. 0,0% oraz 44,4%.

Tab. 5. Odsetek pacjentów uzyskujących ASDAS ID (ASDAS *inactive disease*) w kolejnych tygodniach badań EMBARK i RAPID-nr-axSpA.

Badanie		Tydzień badania						Średnia wartość (%)
		24	48	80	92	96	104	
EMBARK (etanercept)	n/N (%)	47/100 (47,0%)	56/100 (56,0%)	44/105 (41,9%)	49/105 (46,7%)	b.d.	48/105 (45,7%)	47,5%
RAPID-nr-axSpA (certolizumab pegol)	n/N (%)	33/97 (34,0%)	32/97 (33,0%)	b.d.	b.d.	37/97 (38,1%)	b.d.	35,1%

Badanie		Tydzień badania						Średnia wartość (%)
		24	48	80	92	96	104	
etanercept + certolizumab	n/N (%)	80/197 (40,6%)	88/197 (44,7%)	44/105 (41,9%)	49/105 (46,7%)	37/97 (38,1%)	48/105 (45,7%)	43,0%

b.d. – brak danych.

Tab. 6. Prawdopodobieństwo niezyskania niskiej aktywności choroby po 39 tygodniach leczenia.

Prawdopodobieństwo uzyskania niskiej aktywności choroby (95%CI)	Prawdopodobieństwo niezyskania niskiej aktywności choroby (95%CI)
0,914 (0,556; 1,507)	0,086 (0,000*; 0,444)

* przyjęto wartość 0% (z obliczeń: 1-1,507, wychodzi wartość ujemna, dlatego też w modelu przyjęto jako minimalną wartość 0% – wartość testowana w analizie wrażliwości).

Przerwanie leczenia z innych przyczyn

Odsetek pacjentów, którzy rezygnują z leczenia z innych przyczyn, przyjęto na poziomie równym 15%. Powyższa wartość odpowiada wartości przyjętej w analizie wykonanej przez McLeod i wsp. (2007, na zlecenie NICE), dotyczącej przeglądu systematycznego i porównania efektywności kosztów zastosowania adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu w terapii ZZSK. W analizie wrażliwości przetestowano również scenariusze, w których odsetek pacjentów, którzy każdego roku przerywają leczenie wynosi 7% lub 24% (odpowiednio dolna i górna wartość 95% CI dla oszacowania z badania McLeod i wsp.). Wartości te, zdefiniowane w publikacji jako długoterminowy współczynnik rezygnacji z leczenia, zawierają także odsetek pacjentów, u których nastąpiła utrata skuteczności leczenia [McLeod 2007].

Zgon

Prawdopodobieństwo zgonu oszacowano na podstawie tablic prawdopodobieństwa zgonu dla populacji ogólnej (dane GUS dla 2016 r. [GUS 2016]), korygując dane GUS o rozkład płci w populacji pacjentów z nr-axSpA (1:1, patrz rozdział 1.3) oraz współczynnik 1,5, który wynika ze zwiększonego prawdopodobieństwa zgonu w populacji chorych z ZZSK w porównaniu do populacji ogólnej [McLeod 2007]. Zgodnie z wynikami wielu badań, pacjenci z ZZSK i nr-axSpA nie różnią się znacznie w wielu aspektach klinicznych, z tego względu prawdopodobieństwo zgonu w populacji pacjentów z nr-axSpA przyjęto na poziomie populacji pacjentów z ZZSK [APD Erelzi]. W ramach analizy wrażliwości testowano prawdopodobieństwo zgonu dla populacji ogólnej.

Przyjęto tygodniowy cykl analizy, co odpowiada cyklowi podawania etanerceptu.

Przyjęto założenie, że rok kalendarzowy ma 52 tygodnie.

2.3 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu

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

Szacunki ilorazu kosztów i efektów dla leczenia nr-axSpA oparto na wartościach użyteczności stanów zdrowia pacjentów związanych z brakiem odpowiedzi na leczenie oraz z odpowiedzią na leczenie.

W celu zidentyfikowania wartości użyteczności przypisanych stanom wymienionym powyżej, przeprowadzono przegląd systematyczny w bazach danych PubMed i The Cochrane Library. Strategię przeglądu baz danych oraz posumowanie zidentyfikowanych wartości użyteczności przedstawiono w aneksie 1.

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano publikacje, w których raportowano wartości użyteczności dla stanu „odpowiedź na leczenie” oraz stanu „brak odpowiedzi na leczenie” dla pacjentów z nr-axSpA.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 2.2, w modelu uwzględniono również pacjentów znajdujących się w stanie „niska aktywność choroby”. W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnej publikacji, w której raportowano by wartości użyteczności dla powyższego stanu zdrowia. Bazując na wynikach zidentyfikowanych badań klinicznych (EMBARC oraz RAPID-nr-axSpA), kryterium uzyskania odpowiedzi BASDAI 50% (kryterium uwzględnione we wnioskowanym programie lekowym, dla definicji adekwatnej odpowiedzi na leczenie), jest niemal równoznaczne z osiągnięciem wyniku BASDAI <3 (kryterium uwzględnione we wnioskowanym programie lekowym, dla definicji niskiej aktywności choroby), co ma odzwierciedlenie w parametrach modelu, w którym w przypadku scenariusza podstawowego tylko około 8% pacjentów odpada z powodu braku niskiej aktywności choroby (a w przypadku scenariusza minimalnego, odsetek pacjentów odpadających z powodu niskiej aktywności choroby oszacowano na poziomie 0%). Z tego względu w modelu nie wyróżniono odrębnego stanu „niska aktywność choroby”, a wszystkim pacjentom osiągającym odpowiedź po 3 miesiącach leczenia oraz niską aktywność choroby po 9 miesiącach leczenia, przypisano wartość użyteczności dla stanu „odpowiedź na leczenie”.

Szczegółowe dane z zakresu obliczeń dotyczących przyjętych wartości użyteczności przedstawiono w arkuszu „Wartości użyteczności”.

Odpowiedź na leczenie

Wartość użyteczności dla stanu „odpowiedź na leczenie” raportowano w publikacji Sieper 2016, tj. 0,834. Definicja odpowiedzi[†] na leczenie z publikacji Sieper 2016 nie pokrywa się

[†] W Sieper 2016, pacjenci zostali zdefiniowani jako odpowiadający na obecne leczenie (konwencjonalne oraz leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD) bądź leki biologiczne TNF-alfa),

w pełni z definicją odpowiedzi na leczenie prezentowaną we wnioskowanym programie lekowym, jednak ze względu na brak innych danych w zakresie wartości użyteczności dla stanu „odpowiedź na leczenie”, powyższą wartość wykorzystano w ramach analizy podstawowej.

W ramach analizy wrażliwości testowano wartość użyteczności oszacowaną z wykorzystaniem algorytmu rekomendowanego w publikacji McLeod 2007 (wzór nr 2).

$$\text{oczekiwana wartość użyteczności} = 0,8772 - 0,0323 * \text{BASFI} - 0,0384 * \text{BASDAI} - 0,0279 * \text{udział mężczyzn} + 0,0017 * \text{wiek} \quad (2)$$

Zgodnie z definicją odpowiedzi na leczenie (poprawa BASDAI o co najmniej 50%), jako BASDAI w algorytmie wykorzystano wartość 3,2 (wartość wyjściowa pacjentów uwzględnionych w badaniach EMBARK i RAPID-nr-axSpA to 6,2 (patrz Tab. 7.), a poprawa o 50% daje wartość 3,2).

Tab. 7. Wyjściowe wartości parametrów BASDAI oraz BASFI.

Badanie	Liczebność populacji	Średnia wartość BASDAI/BASFI	SD
BASDAI			
EMBARK (etanercept)	106	6,0	1,8
EMBARK (placebo)	109	6,0	1,9
RAPID-nr-axSpA (certolizumab pegol + placebo)	147	6,5	1,5
Średnia wartość BASDAI (ważona liczebnością grupy, analiza podstawowa)			6,2
Mediana SD			1,8
Minimalna wartość BASDAI (analiza wrażliwości)			4,4
Maksymalna wartość BASDAI (analiza wrażliwości)			8,0
BASFI			
EMBARK (etanercept)	106	4,2	2,5
EMBARK (placebo)	109	3,9	2,5
RAPID-nr-axSpA (certolizumab pegol + placebo)	147	4,9	2,3
Średnia wartość BASFI (ważona liczebnością grupy, analiza podstawowa)			4,4
Mediana SD			2,5
Minimalna wartość BASFI (analiza wrażliwości)			1,9

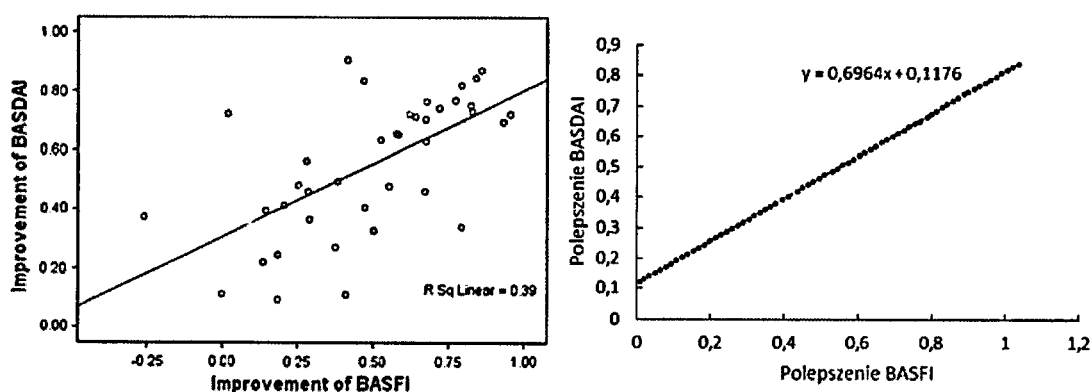
jeśli spełniali wszystkie poniższe kryteria: lekarz prowadzący leczenie był zadowolony z obecnej kontroli choroby; pacjent nie doświadczył ostrego epizodu i z punktu widzenia lekarza prowadzącego wystąpiła poprawa w zakresie stopnia ciężkości choroby lub choroba pozostała w stopniu łagodnym do umiarkowanego między analizowanymi przedziałami czasowymi.

Badanie	Liczebność populacji	Średnia wartość BASDAI/BASFI	SD
Maksymalna wartość BASFI (analiza wrażliwości)			6,9

BASDAI – *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; BASFI – *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

W celu wyznaczenia wartości BASFI, przeanalizowano korelację występującą między BASDAI a BASFI. W publikacji Lin 2011, autorzy wykazali, że pomiędzy oboma parametrami występuje istotna statystycznie korelacja ($r=0,778$, $P<0,001$) – patrz Rys. 2. Korzystając z programu WebPlotDigitizer odczytano wartości z wykresu zamieszczonego w publikacji Lin 2011 oraz wyznaczono równanie dla prostej – patrz Rys. 2. Na podstawie równania oszacowano, że w przypadku poprawy wyniku BASDAI o 50%, parametr BASFI ulega poprawie o 55%. Na podstawie analizy danych z badania EMBARK (patrz Tab. 8) również zaobserwowano, że oba parametry, w tym samym przedziale czasowym, ulegają poprawie o zbliżoną wartość [Dougados 2014]. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej przyjęto, że w przypadku polepszenia BASDAI o 0,5, BASFI również ulegnie polepszeniu o 0,5. Biorąc pod uwagę wyjściową wartość BASFI na poziomie 4,4 (patrz Tab. 7.) oraz polepszenie powyższego parametru o 50%, w algorytmie wykorzystano wartość 2,2.

Rys. 2. Korelacja pomiędzy BASDAI a BASFI (wykres oryginalny oraz wykres z odczytanymi wartościami z publikacji Lin 2011).



Tab. 8. Wartości zmiany BASDAI i BASFI w 12. tygodniu względem wartości wyjściowej.

Badanie	Wartość na początku badania	Zmiana po 12 tygodniach vs wartość początkowa	Zmiana w %
BASDAI			
EMBARK (etanercept)	6,0	-2,0	-33%
EMBARK (placebo)	6,0	-1,3	-22%

Badanie	Wartość na początku badania	Zmiana po 12 tygodniach vs wartość początkowa	Zmiana w %
BASFI			
EMBARC (etanercept)	4,2	-1,4	-33%
EMBARC (placebo)	3,9	-0,8	-21%

BASDAI – *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; BASFI – *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*.

Uwzględniając wartość BASDAI na poziomie 3,2 oraz wartość BASFI na poziomie 2,2 (w algorytmie rekomendowanym w publikacji McLeod 2007), oszacowano wartość użyteczności dla stanu „odpowiedź na leczenie” na poziomie 0,73.

Brak odpowiedzi na leczenie

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 3 publikacje, w których raportowano wartości użyteczności dla pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie. W analizie podstawowej wykorzystano wartość przedstawioną w publikacji Sieper 2016 (z publikacji Sieper 2016, w ramach analizy podstawowej, wykorzystano również wartość użyteczności dla stanu „odpowiedź na leczenie”, tj. 0,683).

W ramach analizy wrażliwości testowaną średnią wartość użyteczności (ważoną liczebnością próby), wyznaczoną na podstawie danych raportowanych w dwóch badaniach: Dougados 2015 oraz Wallman 2015, tj. 0,512 – patrz Tab. 9.

Tab. 9. Alternatywna wartość użyteczności dla stanu „brak odpowiedzi na leczenie”.

Badanie	N	Wartość użyteczności
EMBARC (etanercept), Dougados 2015	106	0,520
EMBARC (placebo), Dougados 2015	109	0,570
Wallman 2015	86	0,430
Średnia wartość		0,512

2.4 Struktura zużycia zasobów i koszty

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

- zakupem leków (etanercept, certolizumab pegol);
- podaniem leków;
- monitorowaniem leczenia w programie lekowym;
- kwalifikacją do programu lekowego.

Tab. 11. Koszt opakowania etanerceptu (z RSS).

Nazwa i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu brutto [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Cena NFZ za mg [PLN]
Erelzi, 25 mg	4 ampułkostrzykawki	■	■	■	■	■
Erelzi, 50 mg	4 ampułkostrzykawki	■	■	■	■	
	4 wstrzykiwacze					

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

2.4.1.2 Certolizumab pegol

Koszt certolizumabu pegol oszacowano na podstawie danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do lipca 2017 roku (dane DGL zawierają koszty substancji czynnych z uwzględnieniem RSS).

Zużycie certolizumabu pegol szacowano w oparciu o zapisy charakterystyki produktu leczniczego [ChPL Cimzia], który stanowi, że w przypadku leczenia osiowej spondyloartropatii, certolizumab pegol należy podawać podskórnice:

- w dawce nasycającej 400 mg w tygodniach 0., 2., i 4.;
- następnie w dawce podtrzymującej równej 200 mg co dwa tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono oba schematy dawkowania certolizumabu pegol w fazie podtrzymującej.

Pominięte zostały koszty (substancji czynnej i podania) metotreksatu i sulfasalazyny, stosowanych zgodnie z zapisami programu lekowego wraz z certolizumabem u pacjentów z dominującymi objawami ze strony stawów obwodowych. Wymienione substancje czynne stosowane są również w postępowaniu standardowym, w związku z czym pominięcie tej kategorii wydatków nie powinno mieć przełożenia na wyniki analizy inkrementalnej.

Oszacowanie cen certolizumabu przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Koszt opakowania certolizumabu pegol.

Nazwa i dawka leku	Liczba sprzedanych opakowań, DGL styczeń - lipiec 2017	Wartość refundacji, DGL styczeń - lipiec 2017 [PLN]	Cena opakowania, DGL [PLN]	Koszt pojedynczej dawki 400 mg [PLN]	Koszt pojedynczej dawki 200 mg [PLN]
Cimzia, 200 mg/ml, 2 amp.-strz.	1769,5	3 730 267,86	2 108,09	2 108,09	1 054,05

2.4.2 Koszty podania leczenia

Koszt podania leczenia w analizie podstawowej szacowano w oparciu o założenie, że pierwsze podanie etanerceptu lub certolizumabu pegol następuje w warunkach ambulatoryjnych, a kolejne podania realizowane są samodzielnie przez pacjenta (w tym drugim przypadku zerowy koszt podania). Zgodnie z załącznikiem nr 1 do zarządzenia nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 roku, procedurze ambulatoryjnej przypisane jest świadczenie 5.08.07.0000004 (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu), które wycenione jest na 108,16 PLN – patrz Tab. 13.

Tab. 13. Koszt podania leków.

Substancja czynna	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Koszt świadczenia [PLN]
Etanercept Certolizumab pegol	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16

2.4.3 Koszty monitorowania leczenia

Koszt monitorowania leczenia etanerceptem oraz certolizumabem pegol oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych – procedura nr 5.08.08.0000092 (Diagnostyka w programie leczenia certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (M 46.8)). Zgodnie z załącznikiem nr 2 (Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 roku, procedurę diagnostyczną nr 5.08.08.0000092 wyceniono na 879,88 zł PLN – patrz Tab. 14. Koszty monitorowania leczenia są rozliczane proporcjonalnie do czasu udziału pacjenta w programie i zmieniają się w analizie wrażliwości, gdyż zależą od przyjętych prawdopodobieństw utrzymania odpowiedzi/odejścia z programu.

Tab. 14. Wycena monitorowania leczenia.

Opis procedury	Numer procedury	Roczny ryczałt [PLN]
Diagnostyka w programie leczenia certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (M 46.8)	5.08.08.0000092	879,88

2.4.4 Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Koszty kwalifikacji do programu lekowego oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych – procedura nr 5.08.07.0000006 (kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych). Zgodnie z załącznikiem nr 1 do zarządzenia nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 roku, procedurę diagnostyczną nr 5.08.07.0000006 wyceniono na 338,00 zł PLN – patrz Tab. 15.

Tab. 15. Wycena kwalifikacji do programu lekowego.

Opis procedury	Numer procedury	Koszt procedury [PLN]
Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych	5.08.07.0000006	338,00 zł

2.5 Zestawienie parametrów

Parametry i założenia przyjęte w analizie zestawiono w Tab. 37 w aneksie 3.

2.6 Analiza wrażliwości

Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano, aby zbadać wrażliwość uzyskiwanych wyników na przyjęte założenia i wartości parametrów.

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Zidentyfikowano następujące elementy obciążone największą niepewnością:

- dyskontowanie;
- horyzont czasowy;
- średni wiek pacjentów włączanych do programu;
- parametry efektywności klinicznej:
 - odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 3 (z powodu braku odpowiedzi) oraz 9 (z powodu braku niskiej aktywności choroby) miesiącach terapii;
 - odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie z innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub brak niskiej aktywności choroby;
- prawdopodobieństwo zgonu;

- stosunek mężczyzn do kobiet;

Dodatkowo w ramach analizy ilorazu kosztów i efektów testowano wartości użyteczności.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w tabeli poniżej (Tab. 16), pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego.

Tab. 16. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	dyskontowanie efektów i kosztów	3,5% dla efektów oraz 5% dla kosztów	brak dyskontowania kosztów i efektów	zgodnie z zaleceniami AOTMiT; rozdział 1.6
B	horyzont czasowy	78 tygodni	krótszy horyzont czasowy, 12 tygodni	horyzont analizy równy horyzontowi czasowemu badania EMBARK, w którym oceniano stosowanie etanerceptu w populacji pacjentów ze spondyloartropatią osiową; rozdział 1.6
C1	średni wiek pacjentów	34 lata	minimalna wartość: 26 lat	wartość średnia wieku w RCT zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym (EMBARK, RAPID- nr-axSpA) +/- odchylenia standardowe; rozdział 1.3
C2			maksymalna wartość: 41 lat	
D1	odsetek pacjentów przerywających leczenie	<ul style="list-style-type: none"> • % pacjentów przerywających leczenie po 3 miesiącach terapii z powodu braku odpowiedzi – 53,0%; • % pacjentów przerywających leczenie po 9 miesiącach terapii z powodu braku niskiej aktywności choroby – 8,6%; 	minimalny zestaw wartości: <ul style="list-style-type: none"> • % pacjentów przerywających leczenie po 3 miesiącach terapii z powodu braku odpowiedzi – 36,9%; • % pacjentów przerywających leczenie po 9 miesiącach terapii z powodu braku niskiej aktywności choroby – 0,0%; • % pacjentów, którzy przerywają leczenie z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub brak niskiej aktywności choroby – 7,0%. 	w przypadku % pacjentów przerywających leczenie po 3 oraz po 9 miesiącach terapii testowano wartości min/max oszacowane na podstawie 95% CI dla oszacowanych średnich (odpowiedź na leczenie) lub średnich/minimalnych/maksymalnych (niska aktywność), natomiast w przypadku % pacjentów przerywających leczenie z innych powodów testowano wartości z analizy ekonomicznej przeprowadzonej na zlecenie NICE [McLeod 2007]; rozdział 2.2

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
D2		<ul style="list-style-type: none"> % pacjentów, którzy przerywają leczenie z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub brak niskiej aktywności choroby – 15%. 	maksymalny zestaw wartości: <ul style="list-style-type: none"> % pacjentów przerywających leczenie po 3 miesiącach terapii z powodu braku odpowiedzi – 68,5%; % pacjentów przerywających leczenie po 9 miesiącach terapii z powodu braku niskiej aktywności choroby – 44,4%; % pacjentów, którzy przerywają leczenie z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub brak niskiej aktywności choroby – 24,0%. 	
E	prawdopodobieństwo zgonu	prawdopodobieństwo zgonu w populacji pacjentów z ZZSK: 1,5	prawdopodobieństwo zgonu: 1	prawdopodobieństwo zgonu takie jak w populacji ogólnej; rozdział 2.2
F1	stosunek mężczyzn do kobiet	1:1	2:1	zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji Kiltz 2012, nr-axSpA występują częściej u kobiet niż u mężczyzn [Kiltz 2012], czego nie potwierdziły analizowane badania (w przypadku badania EMBARK [Dougados 2014] kobiety stanowiły 40% badanej populacji, natomiast w przypadku badania RAPID-nr-axSpA [Landewé 2014]: 51,7%), z tego względu w ramach analizy podstawowej przyjęto stosunek obu płci na poziomie 1:1; rozdział 1.3
F2			1:2	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
Dodatkowe scenariusze uwzględnione w ramach analizy ilorazu kosztów i efektów				
G1	wartości użyteczności	brak odpowiedzi – 0,638	brak odpowiedzi – 0,512	w analizie podstawowej testowano wartość użyteczności przedstawioną w publikacji Sieper 2016. W analizie wrażliwości testowaną wartość użyteczności wyznaczoną na podstawie danych z publikacji: Dougadaos 2015, Wallman 2015; rozdział 2.3
G2		odpowiedź na leczenie – 0,834	odpowiedź na leczenie – 0,731	w analizie podstawowej testowano wartość użyteczności przedstawioną w publikacji Sieper 2016. W analizie wrażliwości testowano alternatywny zestaw wartości użyteczności, wyznaczonych z wykorzystaniem algorytmu rekomendowanego w publikacji McLeod 2007; rozdział 2.3

BASDAI – *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; BASFI – *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; nr-axSpA – spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych (ang. *non-radiographic axial spondyloarthritis*); RCT – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne; ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

2.7 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).

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu.

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, nie zidentyfikowano żadnego modelu, w którym oceniano koszty i efekty zdrowotne stosowania etanerceptu z kosztami i efektami certolizumabu pegol. W trakcie przeglądu zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną, w której autorzy porównywali koszty i efekty zdrowotne stosowania etanerceptu jak i certolizumabu względem leczenia standardowego. Wyniki przedstawione w niniejszej analizie, omówiono szczegółowo w aneksie 2.

3 Wyniki

3.1 Analiza bez RSS

3.1.1 Wyniki analizy podstawowej

W przypadku nieuwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka, koszty całkowite prowadzenia leczenia etanerceptem wyniosły [REDACTED] i były [REDACTED] w stosunku do kosztów leczenia certolizumabem stosowanym zarówno w dawce podtrzymującej 200 mg, jak i w dawce podtrzymującej 400 mg, odpowiednio o [REDACTED] – patrz Tab. 17.

W przypadku wszystkich analizowanych substancji (etanercept oraz certolizumab stosowany w dwóch różnych schematach dawkowania) wartość QALY oszacowano na poziomie 1,01. Wartość CER przy założeniach scenariusza podstawowego i cenie nieuwzględniającej RSS dla etanerceptu wyniosła [REDACTED] i była [REDACTED] od wartości CER dla certolizumabu stosowanego zarówno w dawce podtrzymującej 200 mg, jak i w dawce podtrzymującej 400 mg odpowiednio o [REDACTED].

Analiza progowa wykazała, że koszty terapii etanerceptem zrównają się z kosztami leczenia certolizumabem stosowanym w dawce podtrzymującej 200 mg oraz w dawce podtrzymującej 400 mg dla ceny zbytu netto równej odpowiednio [REDACTED].

Tab. 17. Wyniki analizy podstawowej – analiza bez RSS.

Lek	Analiza minimalizacji kosztów					Analiza ilorazu kosztu i efektu	
	Koszt leku [PLN]	Koszt podania [PLN]	Koszt monitorowania [PLN]	Koszt włączenia [PLN]	SUMA [PLN]	QALY	CER [PLN]
Etanercept	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Certolizumab 200 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Certolizumab 400 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty inkrementalne vs etanercept							
Certolizumab 200 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Certolizumab 400 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa [PLN] (ze względu na brak różnic w QALY pomiędzy ocenianymi interwencjami, taka sama dla CMA i CER)							
Certolizumab 200 mg							[REDACTED]
Certolizumab 400 mg							[REDACTED]

3.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, terapia etanerceptem przy cenie nieuwzględniającej RSS pozostaje [REDACTED] od terapii certolizumabem stosowanym zarówno w dawce podtrzymującej 200 mg, jak i w dawce podtrzymującej 400 mg. Wyjątek stanowi scenariusz B - w przypadku tego scenariusza terapia etanerceptem okazała się [REDACTED] od terapii certolizumabem stosowanym w dawce podtrzymującej 200 mg o [REDACTED].

Oszacowane całkowite koszty prowadzenia leczenia etanerceptem wyniosły od [REDACTED] (scenariusz B) do [REDACTED] (scenariusz D1). W przypadku wszystkich analizowanych substancji (etanercept oraz certolizumab stosowany w dwóch różnych schematach dawkowania) wartość QALY [REDACTED] (scenariusz B) [REDACTED] (scenariusz D1). Wartość CER natomiast wyniosła dla etanerceptu od [REDACTED] (scenariusz D2) do [REDACTED] (scenariusz B).

Cena progowa etanerceptu, w przypadku porównania z certolizumabem stosowanym w dawce podtrzymującej 200 mg, wahała się od [REDACTED] (scenariusz D1) do [REDACTED] (scenariusz B). Natomiast w przypadku porównania z certolizumabem stosowanym w dawce podtrzymującej 400 mg, cena progowa wahała się od [REDACTED] (scenariusz D1) do [REDACTED] (scenariusz B).

Ogółem, jedynie w przypadku 3 scenariuszy analizy minimalizacji kosztów (scenariusz B, D1, D2) oraz 4 scenariuszy analizy ilorazu kosztów i efektów (scenariusz B, D1, D2 i G1) oszacowane koszty terapii etanerceptem bądź współczynnik CER różniły się od wyniku otrzymanego przy założeniach scenariusza podstawowego o [REDACTED]. Podsumowując, spośród testowanych zmiennych klinicznych, w największym stopniu na wyniki analizy wpływają założenia dotyczące długości horyzontu analizy (scenariusz B), założenia dotyczące odsetka pacjentów przerywających leczenie (scenariusze D1 i D2) oraz w przypadku analizy ilorazu kosztów i efektów dodatkowo scenariusze dotyczące wykorzystanych wartości użyteczności dla stanu „brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie” (scenariusz G1).

Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS przedstawiono w Tab. 18, Tab. 19, Tab. 20 oraz Tab. 21.

Tab. 18. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów – analiza bez RSS.

Czynnik podlegający zmianie	Koszt całkowity [PLN]			Koszt inkrementalny vs etanercept [PLN]		Cena progowa [PLN]	
	Etanercept	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz A (brak dyskontowania kosztów)	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz B (horyzont czasowy równy 12 tygodni)	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C1 (min wiek wejściowy)	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C2 (max wiek wejściowy)	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D1 (min wartości odsetka pacjentów przerywających leczenie)	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D2 (max wartości odsetka pacjentów przerywających leczenie)	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E (prawdopodobieństwo zgonu dla populacji ogólnej)	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz F1 (stosunek mężczyzn do kobiet 2:1)	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz F2 (stosunek mężczyzn do kobiet 1:2)	■	■	■	■	■	■	■
Zmiana vs analiza podstawowa							
Scenariusz A	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz B	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C1	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C2	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D1	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D2	■	■	■	■	■	■	■

Czynnik podlegający zmianie	Koszt całkowity [PLN]			Koszt inkrementalny vs etanercept [PLN]		Cena progowa [PLN]	
	Etanercept	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg
Scenariusz E	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz F1	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz F2	■	■	■	■	■	■	■

Tab. 19. Zmiany % kosztów terapii vs analiza podstawowa dla analizy minimalizacji kosztów – analiza bez RSS.

Czynnik podlegający zmianie	Zmiana % kosztów terapii vs analiza podstawowa		
	Etanercept	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg
Scenariusz A	■	■	■
Scenariusz B	■	■	■
Scenariusz C1	■	■	■
Scenariusz C2	■	■	■
Scenariusz D1	■	■	■
Scenariusz D2	■	■	■
Scenariusz E	■	■	■
Scenariusz F1	■	■	■
Scenariusz F2	■	■	■

Tab. 20. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla analizy ilorazu kosztów i efektów – analiza bez RSS.

Czynnik podlegający zmianie	CER [PLN]			QALY	CER vs etanercept [PLN]		Cena progowa [PLN]	
	Etanercept	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg	Etanercept i Certolizumab 200/400 mg	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■

Czynnik podlegający zmianie	CER [PLN]			QALY	CER vs etanercept [PLN]		Cena progowa [PLN]	
	Etanercept	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg	Etanercept i Certolizumab 200/400 mg	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg
Scenariusz A (brak dyskontowania kosztów i efektów)	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz B (horyzont czasowy równy 12 tygodni)	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C1 (min wiek wejściowy)	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C2 (max wiek wejściowy)	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D1 (min wartości odsetka pacjentów przerywających leczenie)	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D2 (max wartości odsetka pacjentów przerywających leczenie)	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E (prawdopodobieństwo zgonu dla populacji ogólnej)	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz F1 (stosunek mężczyzn do kobiet 2:1)	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz F2 (stosunek mężczyzn do kobiet 1:2)	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz G1 (alternatywna wartość użyteczności dla stanu "brak odpowiedzi")	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz G2 (alternatywna wartość użyteczności dla stanu "odpowiedź")	■	■	■	■	■	■	■	■
Zmiana vs analiza podstawowa								
Scenariusz A	■	■	■	■	■	■	■	■

Czynnik podlegający zmianie	CER [PLN]			QALY	CER vs etanercept [PLN]		Cena progowa [PLN]	
	Etanercept	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg	Etanercept i Certolizumab 200/400 mg	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg
Scenariusz B	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C1	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C2	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D1	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D2	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz F1	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz F2	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz G1	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz G2	■	■	■	■	■	■	■	■

Tab. 21. Zmiany % CER terapii vs analiza podstawowa dla analizy ilorazu kosztów i efektów – analiza bez RSS.

Czynnik podlegający zmianie	Zmiana % kosztów terapii vs analiza podstawowa		
	Etanercept	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg
Scenariusz A	■	■	■
Scenariusz B	■	■	■
Scenariusz C1	■	■	■
Scenariusz C2	■	■	■
Scenariusz D1	■	■	■
Scenariusz D2	■	■	■
Scenariusz E	■	■	■
Scenariusz F1	■	■	■
Scenariusz F2	■	■	■

Czynnik podlegający zmianie	Zmiana % kosztów terapii vs analiza podstawowa		
	Etanercept	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg
Scenariusz G1	■	■	■
Scenariusz G2	■	■	■

3.2 Analiza z RSS

3.2.1 Wyniki analizy podstawowej

W przypadku uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka, koszty całkowite prowadzenia leczenia etanerceptem wyniosły [REDACTED] i były [REDACTED] w stosunku do kosztów leczenia certolizumabem stosowanym zarówno w dawce podtrzymującej 200 mg, jak i w dawce podtrzymującej 400 mg, odpowiednio o [REDACTED] – patrz Tab. 22.

W przypadku wszystkich analizowanych substancji (etanercept oraz certolizumab stosowany w dwóch różnych schematach dawkowania) wartość QALY oszacowano na poziomie [REDACTED]. Wartość CER przy założeniach scenariusza podstawowego i cenie uwzględniającej RSS dla etanerceptu wyniosła [REDACTED] i była [REDACTED] od wartości CER dla certolizumabu stosowanego zarówno w dawce podtrzymującej 200 mg, jak i w dawce podtrzymującej 400 mg, odpowiednio o [REDACTED].

Analiza progowa wykazała, że koszty terapii etanerceptem zrównają się z kosztami leczenia certolizumabem stosowanym w dawce podtrzymującej 200 mg oraz w dawce podtrzymującej 400 mg dla ceny zbytu netto równej odpowiednio [REDACTED].

Tab. 22. Wyniki analizy podstawowej – analiza z RSS.

Lek	Analiza minimalizacji kosztów					Analiza ilorazu kosztu i efektu	
	Koszt leku [PLN]	Koszt podania [PLN]	Koszt monitorowania [PLN]	Koszt włączenia [PLN]	SUMA [PLN]	QALY	CER [PLN]
Etanercept	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Certolizumab 200 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Certolizumab 400 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty inkrementalne vs etanercept							
Certolizumab 200 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Certolizumab 400 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa [PLN] (ze względu na brak różnic w QALY pomiędzy ocenianymi interwencjami, taka sama dla CMA i CER)							
Certolizumab 200 mg							[REDACTED]
Certolizumab 400 mg							[REDACTED]

3.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, terapia etanerceptem przy cenie uwzględniającej RSS pozostaje tańsza od terapii certolizumabem stosowanym zarówno w dawce podtrzymującej 200 mg, jak i w dawce podtrzymującej 400 mg.

Oszacowane całkowite koszty prowadzenia leczenia etanerceptem wyniosły od [REDACTED] (scenariusz B) do [REDACTED] (scenariusz D1). W przypadku wszystkich analizowanych substancji (etanercept oraz certolizumab stosowany w dwóch różnych schematach dawkowania) wartość QALY wahała się od [REDACTED] (scenariusz B) do [REDACTED] (scenariusz D1). Wartość CER dla etanerceptu wyniosła natomiast od [REDACTED] (scenariusz D2) do [REDACTED] (scenariusz B).

Cena progowa etanerceptu, w przypadku porównania z certolizumabem stosowanym w dawce podtrzymującej 200 mg, wahała się od [REDACTED] (scenariusz D1) do [REDACTED] (scenariusz B), natomiast w przypadku porównania z certolizumabem stosowanym w dawce podtrzymującej 400 mg, cena progowa wahała się od [REDACTED] (scenariusz D1) do [REDACTED] (scenariusz B).

Ogółem, jedynie w przypadku 3 scenariuszy analizy minimalizacji kosztów (scenariusz B, D1, D2) oraz 4 scenariuszy analizy ilorazu kosztów i efektów (scenariusz B, D1, D2 i G1) oszacowane koszty terapii etanerceptem bądź współczynnik CER różniły się od wyniku otrzymanego przy założeniach scenariusza podstawowego o [REDACTED]. Podsumowując, spośród testowanych zmiennych klinicznych, w największym stopniu na wyniki analizy wpływają założenia dotyczące długości horyzontu analizy (scenariusz B), założenia dotyczące odsetka pacjentów przerywających leczenie (scenariusze D1 i D2) oraz w przypadku analizy ilorazu kosztów i efektów dodatkowo scenariusze dotyczące wykorzystanych wartości użyteczności dla stanu „brak odpowiedzi na leczenie” (scenariusz G1).

Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS przedstawiono w Tab. 23, Tab. 24, Tab. 25, Tab. 26.

Tab. 23. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów – analiza z RSS.

Czynnik podlegający zmianie	Koszt całkowity [PLN]			Koszt inkrementalny vs etanercept [PLN]		Cena progowa [PLN]	
	Etanercept	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz A (brak dyskontowania kosztów)	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz B (horyzont czasowy równy 12 tygodni)	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C1 (min wiek wejściowy)	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C2 (max wiek wejściowy)	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D1 (min wartości odsetka pacjentów przerywających leczenie)	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D2 (max wartości odsetka pacjentów przerywających leczenie)	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E (prawdopodobieństwo zgonu dla populacji ogólnej)	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz F1 (stosunek mężczyzn do kobiet 2:1)	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz F2 (stosunek mężczyzn do kobiet 1:2)	■	■	■	■	■	■	■
Zmiana vs analiza podstawowa							
Scenariusz A	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz B	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C1	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C2	■	■	■	■	■	■	■

Czynnik podlegający zmianie	Koszt całkowity [PLN]			Koszt inkrementalny vs etanercept [PLN]		Cena progowa [PLN]	
	Etanercept	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg
Scenariusz D1	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D2	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz F1	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz F2	■	■	■	■	■	■	■

Tab. 24. Zmiany % kosztów terapii vs analiza podstawowa dla analizy minimalizacji kosztów – analiza z RSS.

Czynnik podlegający zmianie	Zmiana % kosztów terapii vs analiza podstawowa		
	Etanercept	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg
Scenariusz A	■	■	■
Scenariusz B	■	■	■
Scenariusz C1	■	■	■
Scenariusz C2	■	■	■
Scenariusz D1	■	■	■
Scenariusz D2	■	■	■
Scenariusz E	■	■	■
Scenariusz F1	■	■	■
Scenariusz F2	■	■	■

Tab. 25. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla analizy ilorazu kosztów i efektów – analiza z RSS.

Czynnik podlegający zmianie	CER [PLN]			QALY	CER vs etanercept [PLN]		Cena progowa [PLN]	
	Etanercept	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg	Etanercept i Certolizumab 200/400 mg	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz A (brak dyskontowania kosztów i efektów)	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz B (horyzont czasowy równy 12 tygodni)	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C1 (min wiek wejściowy)	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C2 (max wiek wejściowy)	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D1 (min wartości odsetka pacjentów przerywających leczenie)	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D2 (max wartości odsetka pacjentów przerywających leczenie)	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E (prawdopodobieństwo zgonu dla populacji ogólnej)	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz F1 (stosunek mężczyzn do kobiet 2:1)	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz F2 (stosunek mężczyzn do kobiet 1:2)	■	■	■	■	■	■	■	■

Czynnik podlegający zmianie	CER [PLN]			QALY	CER vs etanercept [PLN]		Cena progowa [PLN]	
	Etanercept	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg	Etanercept i Certolizumab 200/400 mg	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg
Scenariusz G1 (alternatywna wartość użyteczności dla stanu "brak odpowiedzi")	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz G2 (alternatywna wartość użyteczności dla stanu "odpowiedź")	■	■	■	■	■	■	■	■
Zmiana vs analiza podstawowa								
Scenariusz A	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz B	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C1	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz C2	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D1	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz D2	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz E	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz F1	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz F2	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz G1	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz G2	■	■	■	■	■	■	■	■

Tab. 26. Zmiany % CER terapii vs analiza podstawowa dla analizy ilorazu kosztów i efektów – analiza z RSS.

Czynnik podlegający zmianie	Zmiana % kosztów terapii vs analiza podstawowa		
	Etanercept	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg
Scenariusz A	■	■	■

Czynnik podlegający zmianie	Zmiana % kosztów terapii vs analiza podstawowa		
	Etanercept	Certolizumab 200 mg	Certolizumab 400 mg
Scenariusz B	■	■	■
Scenariusz C1	■	■	■
Scenariusz C2	■	■	■
Scenariusz D1	■	■	■
Scenariusz D2	■	■	■
Scenariusz E	■	■	■
Scenariusz F1	■	■	■
Scenariusz F2	■	■	■
Scenariusz G1	■	■	■
Scenariusz G2	■	■	■

4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie.

- Stosunkowo krótki horyzont czasowy. Spondyloartropatia osiowa jest chorobą przewlekłą i leczenie najczęściej kontynuuje się znacznie dłużej niż 18 miesięcy. Przyjęcie takiego horyzontu obserwacji jest zgodne z zapisami programu lekowego, w którym pacjenci, u których utrzymuje się adekwatna odpowiedź na leczenie i niska aktywność choroby są leczeni w ramach programu nie dłużej niż przez 18 miesięcy.
- Brak możliwości uwzględnienia wszystkich zapisów programu lekowego, tj. zapisu dotyczącego ponownego włączenia pacjentów do programu lekowego. Ze względu na brak dostępu do danych z zakresu odsetka pacjentów, którzy są ponownie włączani do programu (program lekowy B.82, umożliwia ponowne leczenie pacjentów bez konieczności kwalifikacji), w modelu uwzględniono jedynie pacjentów, którzy po raz pierwszy otrzymują leczenie biologiczne.
- Definicja odpowiedzi na leczenie z publikacji Sieper 2016 nie pokrywa się w pełni z definicją odpowiedzi na leczenie prezentowaną we wnioskowanym programie lekowym, jednak ze względu na brak innych danych w zakresie wartości użyteczności dla stanu „odpowiedź na leczenie”, powyższą wartość wykorzystano w ramach analizy podstawowej. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny zestaw wartości użyteczności.
- W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnej publikacji, w której raportowano wartości użyteczności dla stanu „niska aktywność choroby”. Bazując na wynikach zidentyfikowanych badań klinicznych (EMBARC oraz RAPID-nr-axSpA), kryterium uzyskania odpowiedzi BASDAI 50% (kryterium uwzględnione we wnioskowanym programie lekowym, dla definicji adekwatnej odpowiedzi na leczenie), jest niemal równoznaczne z osiągnięciem wyniku BASDAI <3 (kryterium uwzględnione we wnioskowanym programie lekowym, dla definicji niskiej aktywności choroby), co ma odzwierciedlenie w parametrach modelu, w którym w przypadku scenariusza podstawowego tylko około 8% pacjentów odpada z powodu braku niskiej aktywności choroby (a w przypadku scenariusza minimalnego, odsetek pacjentów odpadających z powodu niskiej aktywności choroby oszacowano na poziomie 0%). Z tego względu w modelu nie wyróżniono odrębnego stanu „niska aktywność choroby”, a wszystkim pacjentom osiagającym odpowiedź po 3 miesiącach leczenia oraz niską aktywność choroby po 9 miesiącach leczenia, przypisano wartość użyteczności dla stanu „odpowiedź na leczenie”.
- Analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (NFZ). Ze względu na zakładany sposób finansowania etanerceptu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz aktualny sposób finansowania uwzględnionej w analizie technologii opcjonalnej (program lekowy) w zakresie głównych składowych kosztów (koszt substancji

czynnych [etanercept, certolizumab pegol]), nie dochodzi do współpłacenia pacjenta, dlatego przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

5 Dyskusja

Celem analizy jest określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Erelzi® (etanercept) finansowaniem w ramach programu lekowego, dotyczącego leczenia spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych. Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej wnioskowanego leku (Erelzi®) oraz jedynej refundowanej we wnioskowanym wskazaniu technologii opcjonalnej, tj. preparatu Cimzia®. Analiza efektywności klinicznej wykazała, że porównywane leki mają zbliżoną skuteczność i profil bezpieczeństwa. W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono analizę minimalizacji kosztów dla wymienionych leków.

W wyniku przeglądu systematycznych opublikowanych analiz ekonomicznych nie zidentyfikowano żadnego modelu, w którym oceniano by koszty i efekty zdrowotne stosowania etanerceptu w porównaniu z kosztami i efektami certolizumabu pegol.

Analiza wykazała, że koszty prowadzenia terapii etanerceptem w ciągu 18 miesięcy są [REDACTED] w stosunku do kosztów leczenia certolizumabem (stosowanym zarówno w dawce podtrzymującej 200 mg, jak i w dawce podtrzymującej 400 mg) przy cenie etanerceptu uwzględniającej zaproponowany przez wnioskodawcę mechanizm podziału ryzyka (RSS).

Analiza wrażliwości potwierdziła wyniki analizy podstawowej i wskazała na dużą stabilność uzyskiwanych wartości. Przy cenie z RSS, w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy, terapia etanerceptem pozostaje [REDACTED] od leczenia certolizumabem. Ogółem, jedynie w przypadku 3 scenariuszy analizy minimalizacji kosztów oraz 4 scenariuszy analizy ilorazu kosztów i efektów oszacowane koszty terapii etanerceptem bądź współczynnik CER różniły się od wyniku otrzymanego przy założeniach scenariusza podstawowego o [REDACTED].

Parametrami w największym stopniu wpływającymi na wyniki analizy były: założenia dotyczące długości horyzontu analizy, założenia dotyczące odsetka pacjentów przerywających leczenie oraz w przypadku analizy ilorazu kosztów i efektów dodatkowo scenariusz dotyczący wykorzystanych wartości użyteczności dla stanu „brak odpowiedzi na leczenie”. Należy jednak podkreślić, że oszacowane koszty terapii etanerceptem dotyczą scenariuszy teoretycznych lub mało prawdopodobnych skrajnych założeń.

6 Wnioski końcowe

Podsumowując, terapia etanerceptem uwzględniająca zaproponowany RSS jest [REDACTED] w porównaniu do certolizumabu pegol (stosowanego zarówno w dawce podtrzymującej 200mg, jak i w dawce podtrzymującej 400 mg) opcją terapeutyczną w leczeniu pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych.

Aneks 1 – przegląd użyteczności

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych;
- badania, w których raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia wykorzystanych w modelu, tj. odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe - odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 27.

Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 24.10.2017.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Spondylarthropathies[MeSH Terms]	21498
#2	Spondylarthropathy[Text Word]	487
#3	Spondyloarthropathy[Text Word]	1520
#4	Spondyloarthropathies[Text Word]	1340
#5	spondyloarthritis[Text Word]	2718
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	24392
#7	non-radiographic[Text Word]	212
#8	nonradiographic[Text Word]	153
#9	#7 OR #8	362
#10	axial[Text Word]	76643
#11	#6 AND #9 AND #10	237
#12	Euroqol[Text Word]	3758
#13	EQ-5D[Text Word]	5418
#14	#12 OR #13	7158
#15	utilit*[Text Word]	165708
#16	#14 OR #15	171161

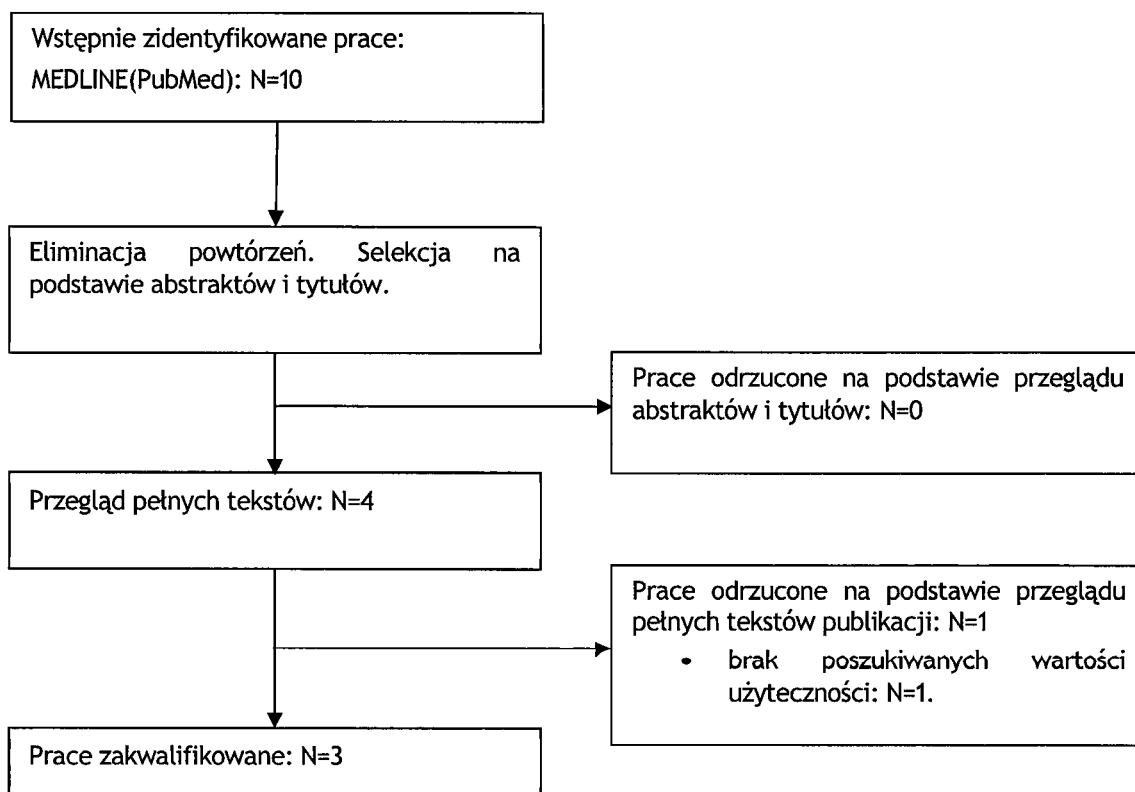
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#17	#11 AND #16	10

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.R., B.Sz.). W toku przeszukiwań baz danych 10 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Podsumowując, do analizy włączono 3 badania.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.



W Tab. 28 oraz Tab. 29 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu opracowań pierwotnych i wtórnych dotyczących wartości użyteczności.

Tab. 28. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja
Dougados 2015	Dougados M, Tsai WC, Saaibi DL, Bonin R, Bukowski J, Pedersen R, Vlahos B, Kotak S. Evaluation of Health Outcomes with Etanercept Treatment in Patients with Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. <i>J Rheumatol.</i> 2015 Oct;42(10):1835-41.
Sieper 2016	Sieper J, Holbrook T, Black CM, Wood R, Hu X, Kachroo S. Burden of illness associated with non-radiographic axial spondyloarthritis: a multiperspective European cross-sectional observational study. <i>Clin Exp Rheumatol.</i> 2016 Nov-Dec;34(6):975-983.
Wallman 2015	Wallman JK, Kapetanovic MC, Petersson IF, Geborek P, Kristensen LE. Comparison of non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis patients--baseline characteristics, treatment adherence, and development of clinical variables during three years of anti-TNF therapy in clinical practice. <i>Arthritis Res Ther.</i> 2015 Dec 24;17:378.

Tab. 29. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Maksymowych 2015	Maksymowych WP, Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Citera G, Van den Bosch F, Logeart I, Wajdula J, Jones H, Marshall L, Bonin R, Pedersen R, Vlahos B, Kotak S, Bukowski JF. Clinical and MRI responses to etanercept in early non-radiographic axial spondyloarthritis: 48-week results from the EMBARK study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2016 Jul;75(7):1328-35.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia zidentyfikowanych w modelu. W niniejszej publikacji raportowano wartości użyteczności dla pacjentów z badania EMBARK, biorących udział w fazie przedłużonej (tj. łącznie dla pacjentów, którzy odpowiedzieli, jak i nie odpowiedzieli na leczenie).

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania bazy PubMed zidentyfikowano 3 prace, w których raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W Tab. 30 podsumowano wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach pierwotnych oraz wtórnych.

Tab. 30. Wartości użyteczności przestawione w zidentyfikowanych opracowaniach.

Kod badania	Opis badania	Wartości użyteczności
Dougados 2015	Pacjenci z badania EMBARK – badanie, w którym porównywano skuteczność oraz bezpieczeństwo etanerceptu względem placebo, stosowanych w populacji pacjentów z nr-axSpA. Etanercept: N=106 Placebo: N=109 Jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza EQ-5D oraz SF-36.	Brak odpowiedzi na leczenie (w zakresie wartości użyteczności dla powyższego stanu zdrowia, przyjęto wejściowe wartości użyteczności dla pacjentów z grupy etanerceptu oraz z grupy placebo), tj.: <ul style="list-style-type: none"> • Etanercept: 0,52 (SD=0,3) • Placebo: 0,57 (SD=0,3) Pozostałe wartości użyteczności przedstawione w publikacji były raportowane łącznie zarówno dla pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, jak i dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie.
Sieper 2016	N=631, przy czym 187 pacjentów uwzględniono w ocenie jakości życia (pacjenci z rejestru <i>Adelphi nr-axSpA Disease Specific Programme</i> [z Niemiec, Francji, Hiszpanii, Włoch i Wielkiej Brytanii]). Jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L. W badaniu Sieper 2016 pacjentów podzielono na dwie grupy: <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z odpowiedzią na leczenie – pacjenci zostali zdefiniowani jako odpowiadający na obecne leczenie (konwencjonalne oraz leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD) bądź leki biologiczne TNF-alfa), jeśli spełniali wszystkie poniższe kryteria: lekarz prowadzący leczenie był zadowolony z obecnej kontroli choroby; pacjent nie doświadczył ostrego epizodu i z punktu widzenia lekarza prowadzącego wystąpiła poprawa w zakresie stopnia ciężkości choroby lub choroba pozostała w stopniu łagodnym do umiarkowanego między analizowanymi przedziałami czasowymi; • pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie – pacjenci, którzy nie spełnili powyższych kryteriów. 	Odpowiedź na leczenie: 0,834 Brak odpowiedzi na leczenie: 0,638
Wallman 2015	N=86 (pacjenci z nr-axSpA, dane z <i>South Swedish Arthritis Treatment Group register</i>). Jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L.	Brak odpowiedzi na leczenie (w zakresie wartości użyteczności dla powyższego stanu zdrowia, przyjęto wejściowe wartości użyteczności dla grupy pacjentów z na-axSpA), tj.: <ul style="list-style-type: none"> • 0,43 (SD=0,32) Pozostałe wartości użyteczności przedstawione w publikacji, były raportowane łącznie zarówno dla pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, jak i dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie.

nr-axSpA – spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych (ang. *non-radiographic axial spondyloarthritis*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Wnioski

Wartości użyteczności wykorzystane w niniejszym modelu, zarówno w zakresie analizy podstawowej, jak i analizy wrażliwości, omówiono szczegółowo w rozdziale 2.3. W analizie wykorzystano wartości użyteczności zidentyfikowane w trakcie przeglądu. W przypadku „braku odpowiedzi na leczenie”, dysponowano wartościami użyteczności pochodzącymi

z kilku publikacji, w związku z czym wykorzystano je w ramach analizy wrażliwości. W przypadku „odpowiedzi na leczenie” zidentyfikowano tylko jedną publikację, w której raportowano wartość użyteczności dla powyższego stanu. Definicja odpowiedzi na leczenie z publikacji Sieper 2016 nie pokrywa się w pełni z definicją odpowiedzi na leczenie prezentowaną we wnioskowanym programie lekowym, jednak ze względu na brak innych danych w zakresie wartości użyteczności dla stanu „odpowieź na leczenie”, powyższą wartość wykorzystano w ramach analizy podstawowej. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny zestaw wartości użyteczności, wyznaczony na podstawie algorytmu rekomendowanego w publikacji McLeod 2007 (patrz szczegółowe informacje w rozdziale 2.3.)

Aneks 2 – przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania etanerceptu (Erelzi®) w populacji pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których oszacowano wartość współczynnika ICUR/ICER;
- populacja wskazana we wniosku[‡];
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- poszukiwano jedynie publikacji pełnotekstowych, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 31 i Tab. 32.

Tab. 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 24.10.2017.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Spondylarthropathies"[MeSH Terms]	21492
#2	Spondylarthropathy[Text Word]	487
#3	Spondyloarthropathy[Text Word]	1520
#4	Spondyloarthropathies[Text Word]	1340
#5	spondyloarthritis[Text Word]	2717
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	24387
#7	non-radiographic[Text Word]	212
#8	nonradiographic[Text Word]	153
#9	#7 OR #8	362
#10	axial[Text Word]	76630
#11	#6 AND #9 AND #10	237
#12	Etanercept[MeSH Terms]	5039
#13	Etanercept[Text Word]	7279
#14	Enbrel[Text Word]	268
#15	Erelzi[Text Word]	2

[‡] w przypadku niezidentyfikowania analiz ekonomicznych przeprowadzonych w populacji wskazanej we wniosku, w kolejnym kroku planowano poszukiwanie analiz przeprowadzonych w szerszej populacji, tj. populacji pacjentów z ZZSK.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#16	TNFR-Fc Fusion Protein[Text Word]	20
#17	Fusion Protein, TNFR-Fc[Text Word]	72
#18	Protein, TNFR-Fc Fusion[Text Word]	733
#19	TNFR Fc Fusion Protein[Text Word]	20
#20	TNR-001[Text Word]	2
#21	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	7421
#22	"certolizumab pegol"[Supplementary Concept]	430
#23	certolizumab[Text Word]	911
#24	CDP870[Text Word]	24
#25	"CDP 870"[Text Word]	15
#26	Cimzia[Text Word]	26
#27	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	931
#28	#11 AND #21 AND #27	10
#29	Economics[MeSH Terms]	547856
#30	Economic*[Text Word]	587306
#31	cost[Text Word]	425470
#32	#29 OR #30 OR #31	1020539
#33	#28 AND #32	2

Tab. 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 24.10.2017.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees	535
#2	MeSH descriptor: [Spondylarthropathies] explode all trees	816
#3	Spondylarthropathy	17
#4	Spondyloarthropathy	95
#5	Spondyloarthropathies	55
#6	spondyloarthritis	415
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1243
#8	non-radiographic	111
#9	nonradiographic	31
#10	#8 OR #9	136
#11	axial	2417
#12	#7 AND #10 AND #11	126
#13	MeSH descriptor: [Etanercept] explode all trees	431

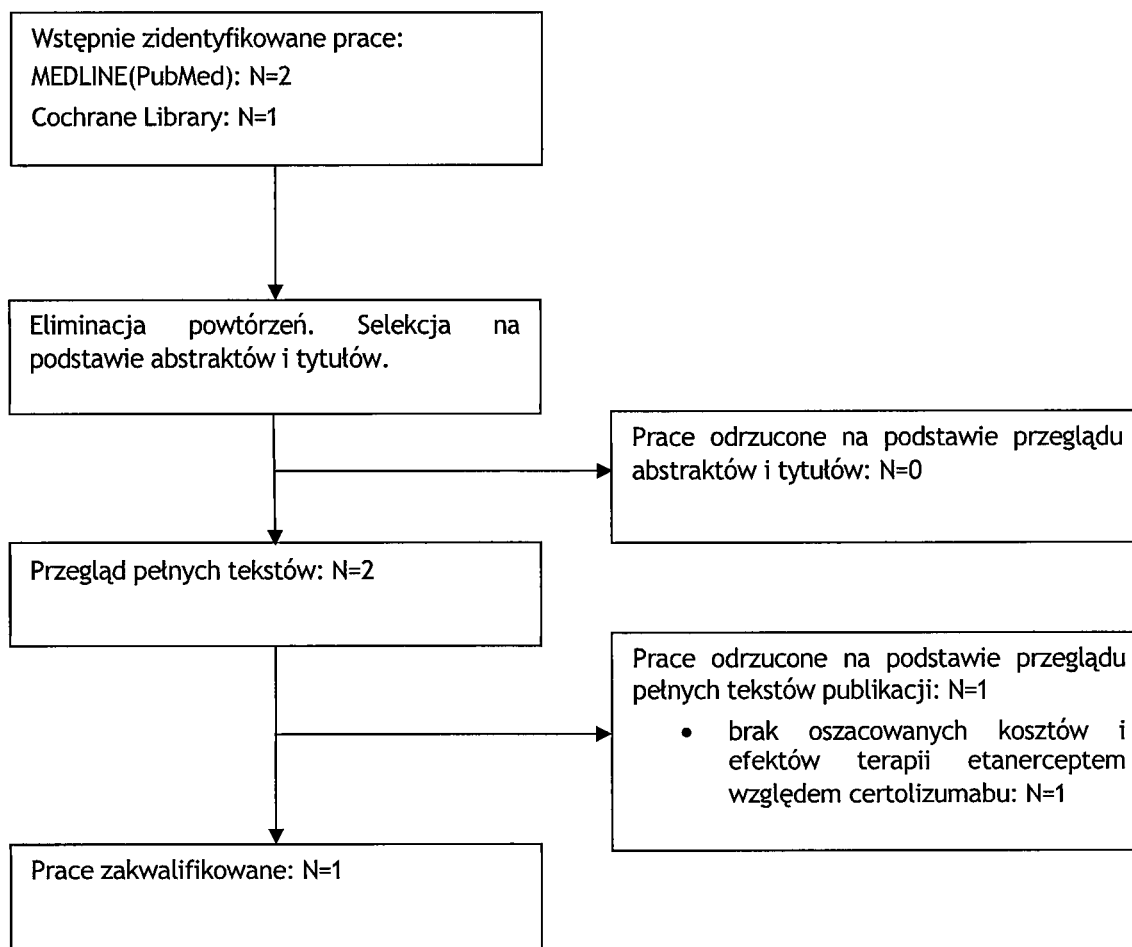
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#14	Etanercept	1479
#15	Enbrel	84
#16	Erelzi	0
#17	TNFR-Fc Fusion Protein	17
#18	TNFR Fc Fusion Protein	20
#19	TNR-001	2
#20	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	1490
#21	MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees	78
#22	CDP870	16
#23	CDP 870	7
#24	Cimzia	26
#25	#21 OR #22 OR #23 OR #24	105
#26	#12 AND #20 AND #25	1
#27	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	27640
#28	Economic*	41510
#29	Cost	64593
#30	#27 OR #28 OR #29	75750
#31	#26 AND #30	1

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.R., B.Sz.). W toku przeszukiwań baz danych 3 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Jedna z trzech zidentyfikowanych prac spełniła kryteria włączenia do analizy.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 4.

Rys. 4. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



W Tab. 33 oraz Tab. 34 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 33. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja
Corbett 2016	Corbett M, Soares M, Jhuti G, Rice S, Spackman E, Sideris E, Moe-Byrne T, Fox D, Marzo-Ortega H, Kay L, Woolacott N, Palmer S. Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess.</i> 2016 Feb;20(9):1-334.

Tab. 34. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Olivieri 2016	Olivieri I, Fanizza C, Gilio M, Ravasio R. Efficacy, safety and cost per responder of biologics in the treatment of non-radiographic axial spondyloarthritis. <i>Rheumatology</i> 2016 Vol.34, N 5.	Brak oszacowanych kosztów i efektów terapii etanerceptem względem certolizumabu. W publikacji, autorzy analizowali jedynie koszty leczenia inhibitorami TNF.

Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

Nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej, w której oszacowano by koszty i efekty zdrowotne stosowania etanerceptu względem certolizumabu. W trakcie przeglądu zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną, w której autorzy porównywali koszty i efekty zdrowotne stosowania etanerceptu jak i certolizumabu względem leczenia standardowego [Corbett 2016]. W niniejszej pracy autorzy omówili wyniki analiz ekonomicznych, dostarczonych przez producentów poszczególnych leków biologicznych (w tym wyniki dla etanerceptu i certolizumabu) oraz dodatkowo przedstawili wyniki przygotowanego *de novo* modelu York, za pomocą którego ocenili m.in. efektywność kosztową etanerceptu oraz certolizumabu stosowanych w populacji pacjentów z nr-axSpA (porównanie etanerceptu i certolizumabu względem standardowego leczenia).

W Tab. 35 podsumowano wyniki analiz ekonomicznych dostarczonych przez producentów poszczególnych leków biologicznych. W przypadku modelu dostarczonego przez firmę UCB, ICER oszacowany dla porównania etanerceptu względem standardowego leczenia był znacznie wyższy niż ICER oszacowany dla porównania certolizumabu względem standardowego leczenia. Jak zaznaczono w publikacji Corbett 2016, przyczyną tak dużej dysproporcji między uzyskanymi wynikami jest najprawdopodobniej znaczna heterogeniczność badań uwzględnionych w metaanalizie oraz znacznie wyższe efekty zdrowotne przypisane dla certolizumabu względem innych ocenianych leków biologicznych. W przypadku wyników dostarczonych przez firmę Pfizer, uzyskane wartości ICER były porównywalne (nieco niższą wartość oszacowano dla etanerceptu).

Tab. 35. Porównanie wartości ICER oszacowanych przez producentów poszczególnych leków (leki biologiczne vs terapia standardowa) – populacja pacjentów z nr-axSpA.

Substancja czynna*	Pfizer (etanercept), ICER [£]	UCB (certolizumab), ICER [£]
Etanercept	23 195	50 692
Certolizumab	23 575	15 615

Substancja czynna*	Pfizer (etanercept), ICER [£]	UCB (certolizumab), ICER [£]
--------------------	-------------------------------	------------------------------

ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *Incremental Cost Effectiveness Ratio*).

* w modelu dostarczonym przez firmę AbbVie oraz w modelu dostarczonym przez firmę Merck Sharp and Dohme, w przypadku populacji nr-axSpA nie oceniano etanerceptu. Dlatego też w tabeli przedstawiono jedynie wyniki dostarczone przez firmę Pfizer oraz UCB.

W Tab. 36 podsumowano wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej przez autorów Corbett 2016. W przygotowanym *de novo* modelu analizowano dwa scenariusze:

- scenariusz pierwszy, w przypadku którego przyjęto założenie, że po nieskuteczności terapii (nieskuteczność po początkowej odpowiedzi) oba analizowane wskaźniki, tj. BASDAI i BASFI pogarszają się o wartość odpowiadającą poprawie po odpowiedzi na leczenie;
- scenariusz drugi, w którym przyjęto założenie, że po nieskuteczności leczenia (nieskuteczność po początkowej odpowiedzi) wskaźniki BASFI przyjmuje wartości odpowiadające wartościom dla braku wcześniejszej odpowiedzi na leczenie, tj. jak w przypadku leczenia standardowego.

W przypadku obu analizowanych scenariuszy, uzyskane wartości ICER były porównywalne (nieco niższą wartość oszacowano dla etanerceptu).

Tab. 36. Porównanie wartości ICER oszacowanych w przygotowanym *de novo* modelu York (leki biologiczne vs terapia standardowa) – populacja pacjentów z nr-axSpA.

Substancja czynna	ICER [£]
Scenariusz pierwszy	
Etanercept	29 784
Certolizumab	30 807
Scenariusz drugi	
Etanercept	35 290
Certolizumab	36 444

ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *Incremental Cost Effectiveness Ratio*).

Wnioski

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej, w której oszacowano by koszty i efekty zdrowotne stosowania etanerceptu względem certolizumabu. W trakcie przeglądu zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną, w której

autorzy porównywali koszty i efekty zdrowotne stosowania zarówno etanerceptu, jak i certolizumabu względem leczenia standardowego. W przypadku większości wyników przedstawionych w niniejszej analizie, oszacowane wartości współczynnika ICER dla porównania etanerceptu z leczeniem standardowym oraz dla porównania certolizumabu z leczeniem standardowym osiągały zbliżone wartości. Wyjątek stanowią wyniki dostarczone przez firmę UCB, w przypadku których wartość współczynnika ICER była znacznie wyższa dla etanerceptu. Autorzy publikacji Corbett 2016 zaznaczyli, że przyczyną tak dużej dysproporcji między uzyskanymi wynikami jest najprawdopodobniej znaczna heterogeniczność badań uwzględnionych w metaanalizie oraz znacznie wyższe efekty zdrowotne przypisane dla certolizumabu względem innych ocenianych leków biologicznych.

Aneks 3 – zestawienie parametrów

Tab. 37. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Konfiguracja modelu			
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ	Nie	Rozporządzenie MZ 2012, ze względu na niewielkie koszty ponoszone po stronie pacjenta zrezygnowano z perspektywy wspólnej, rozdział 1.5
Dyskontowanie kosztów i efektów	Dyskontowanie kosztów: 5% Dyskontowanie efektów zdrowotnych: 3,5%	Tak	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.6
Horyzont czasowy analizy	Horyzont czasowy 78 tygodni (18 miesięcy), co wynika z warunków przedstawionych we wnioskowanym programie lekowym	Tak	Zapisy we wnioskowanym programie lekowym, rozdział 1.6
Dane demograficzne pacjentów			
Średni wiek pacjentów [lata]	34 lata	Tak	Wartość średnia wieku w RCT zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym (EMBARK, RAPID-axSpA), rozdział 1.3
Stosunek mężczyzn do kobiet	1:1	Tak	Rozdział 1.3
Prawdopodobieństwo zgonu dla populacji pacjentów z ZZSK	1,5	Tak	Publikacja McLeod 2007 (tabela 26, str. 77), rozdział 2.2
Parametry dotyczące skuteczności			
% pacjentów przerywających leczenie po 3 miesiącach terapii z powodu braku odpowiedzi	53,0%	Tak	Na podstawie danych z badania EMBARK oraz badania RAPID-axSpA, rozdział 2.2
% pacjentów przerywających leczenie po 9 miesiącach terapii z powodu braku niskiej aktywności choroby	8,6%	Tak	
% pacjentów przerywających leczenie po 12 miesiącach terapii z powodu braku niskiej aktywności choroby	0,0%	Nie	
% pacjentów przerywających leczenie po 15 miesiącach terapii z powodu braku niskiej aktywności choroby	0,0%	Nie	
% pacjentów, którzy przerywają leczenie z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub brak niskiej aktywności choroby	15,0%	Tak	Publikacja McLeod 2007 (tabela 26, str. 77), rozdział 2.2
Wartości użyteczności			
Brak odpowiedzi na leczenie	0,638	Tak	Wartość przedstawiona w publikacji Sieper 2016 (rysunek 2, str. 980), rozdział 2.3
Odpowiedź na leczenie	0,834	Tak	Wartość przedstawiona w publikacji Sieper 2016 (rysunek 2, str. 980), rozdział 2.3

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Zużycie zasobów i koszty			
koszt oraz liczba dawek etanerceptu (50 mg)	cena bez RSS (dawka 50 mg) – ██████; cena z RSS (dawka 50 mg) – ██████ liczba dawek 50 mg w roku – 52	Nie	Obwieszczenie MZ z dnia 25.10.2017 oraz dane przekazane przez producenta, zużycie etanerceptu oszacowane na podstawie informacji przedstawionych w ChPL [ChPL Erelzi]; rozdział 2.4.1.1
koszt oraz liczba dawek certolizumabu pegol (200 mg)	██████; liczba dawek 200 mg w roku (leczenie podtrzymujące) – 26	Nie	Koszty leku wyznaczone na podstawie danych DGL styczeń - lipiec 2017, zużycie certolizumabu pegol oszacowane na podstawie informacji przedstawionych w ChPL [ChPL Cimzia]; rozdział 2.4.1.2
koszt oraz liczba dawek certolizumabu pegol (400 mg)	██████; liczba dawek 400 mg w indukcji – 3; liczba dawek 400 mg w roku (leczenie podtrzymujące) – 14	Nie	
koszt podania leczenia	108,16 zł	Nie	Wyznaczony na podstawie informacji przedstawionych w załączniku nr 1 do zarządzenia nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ, rozdział 2.4.2
koszt monitorowania leczenia	879,88 zł	Nie	Wyznaczony na podstawie informacji przedstawionych w załączniku nr 2 do zarządzenia nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ, rozdział 2.4.3
koszt kwalifikacji do programu lekowego	338,00 zł	Nie	Wyznaczony na podstawie informacji przedstawionych w załączniku nr 1 do zarządzenia nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ, rozdział 2.4.4

BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; DGL – Departament Gospodarki Lekami; MZ - Ministerstwo Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; nr-axSpA – spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych (ang. *non-radiographic axial spondyloarthritis*); ZZSK – zeszczywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

Aneks 4 – omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel.

Wykorzystany w analizie model umożliwia oszacowanie kosztów terapii etanerceptem w porównaniu do kosztów terapii certolizumabem pegol (porównanie względem dwóch schematów dawkowania certolizumabu pegol).

Arkusze wyróżnione w modelu podzielono na cztery główne grupy:

- arkusze wynikowe oznaczone kolorem niebieskim:
 - „Wyniki CMA” – wyniki analizy podstawowej minimalizacji kosztów oraz analizy podstawowej ilorazu kosztów i efektów. Przed przystąpieniem do generowania wyników, należy upewnić się czy wszystkie parametry w arkuszu „Parametry wejściowe” zawierają podstawowe wartości;
 - „Analiza wrażliwości (CMA)” – wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów. Przed przystąpieniem do generowania wyników, należy upewnić się czy wszystkie parametry w arkuszu „Parametry wejściowe” zawierają podstawowe wartości;
 - „Analiza wrażliwości (CMA)” – wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości dla analizy ilorazu kosztów i efektów. Przed przystąpieniem do generowania wyników, należy upewnić się, czy wszystkie parametry w arkuszu „Parametry wejściowe” zawierają podstawowe wartości;
- arkusze z wartościami parametrów wejściowych uwzględnionych w modelu oznaczone kolorem zielonym:
 - „Parametry wejściowe” – podsumowanie wszystkich parametrów wejściowych uwzględnionych w modelu, w niniejszym arkuszu można wprowadzać własne wartości dla poszczególnych parametrów;
 - „Parametry kliniczne” – kalkulacja parametrów dotyczących skuteczności leczenia;
 - „Dane kosztowe” – oszacowanie kosztów związanych z kosztem analizowanych substancji czynnych, podaniem rozpatrywanych leków, monitorowaniem procesu leczenia oraz kwalifikacją do wnioskowanego programu lekowego;
 - „Wartości użyteczności” – podsumowanie wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu;
 - „Zgon” – tablice trwania życia (dane dotyczące prawdopodobieństwa zgonu, przedstawione w zależności od płci i wieku pacjenta);

- arkusze obliczeniowe modelu oznaczone kolorem szarym:
 - arkusze stanowiące główną część modelowania (tzw. „engine”):
 - „Etanercept”;
 - „Certolizumab 200 mg”;
 - „Certolizumab 400 mg”;
- arkusze analizy wpływu na budżet oznaczone kolorem pomarańczowym:
 - „Wyniki BIA” – wyniki analizy wpływu na budżet. Przed przystąpieniem do generowania wyników za pomocą przycisku „Brak dyskontowania”, należy wyłączyć dyskontowanie;
 - „Populacja”, „Prognoza”, „Analiza danych NFZ” – oszacowanie liczebności populacji docelowej.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

W celu wygenerowania wyników scenariuszowej analizy wrażliwości wykorzystano makro, pozwalające na wygodne i szybkie przejście przez zdefiniowane scenariusze analizy wrażliwości. Przycisk uruchamiający analizę wrażliwości (oznaczony literami „Wyniki SA (CMA)” oraz „Wyniki SA (CER)”) umieszczono w arkuszu „Analiza wrażliwości (CMA)” oraz „Analiza wrażliwości (CER)”. Czas takiej analizy to kilka/kilkanaście minut. Przed uruchomieniem analizy należy sprawdzić w arkuszu „Parametry wejściowe”, czy wszystkie parametry ustawione są zgodnie z intencjami (tj. z założeniami analizy podstawowej).

Analizę wrażliwości można także przeprowadzić dla dowolnego scenariusza indywidualnie, zmieniając poszczególne parametry podsumowane w arkuszu „Parametry wejściowe”.

Aneks 5 – zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku

Tab. 38. Wyniki z zakresu skuteczności.

Punkt końcowy	Badanie	OR (95% CI)			RD* lub ciągle (95% CI)		
		Etanercept vs placebo	Certolizumab vs placebo	Porównanie pośrednie	Etanercept vs placebo	Certolizumab vs placebo	Porównanie pośrednie
% pacjentów uzyskujących ASAS20	EMBARK RAPID-axSpA	1,95 (1,12; 3,37)	2,33 (1,16; 4,68)	0,84 (0,34; 2,04)	16,27 (3,10; 29,44)	20,82 (4,13; 37,52)	-4,55 (-25,81; 16,71)
% pacjentów uzyskujących ASAS40	EMBARK RAPID-axSpA	2,88 (1,47; 5,61)	4,74 (2,01; 11,13)	0,61 (0,20; 1,80)	18,52 (7,28; 29,75)	31,42 (17,21; 45,64)	-12,90 (-31,02; 5,22)
% pacjentów uzyskujących ASAS 5/6	EMBARK RAPID-axSpA	4,45 (2,12; 9,37)	9,16 (3,06; 27,44)	0,49 (0,13; 1,83)	23,24 (12,60; 33,88)	36,33 (23,91; 48,75)	-13,09 (-29,44; 3,26)
% pacjentów uzyskujących ASAS PR	EMBARK RAPID-axSpA	2,43 (1,17; 5,04)	6,36 (1,83; 22,12)	0,38 (0,09; 1,62)	12,84 (2,58; 23,09)	22,87 (11,70; 34,03)	-10,03 (-25,19; 5,13)
% pacjentów uzyskujących ASDAS ID	EMBARK RAPID-axSpA	3,16 (1,68; 5,93)	39,40 (2,35; 661,08)	0,08 (0,00; 1,44)	22,57 (10,80; 34,34)	27,84 (18,54; 37,13)	-5,27 (-20,27; 9,73)
% pacjentów uzyskujących BASDAI50	EMBARK RAPID-axSpA	2,49 (1,39; 4,47)	4,94 (2,10; 11,60)	0,50 (0,18; 1,42)	19,96 (7,54; 32,37)	32,45 (18,23; 46,67)	-12,49 (-31,37; 6,39)
Zmiana wartości BASDAI	EMBARK RAPID-axSpA	n.d.	n.d.	n.d.	-0,70 (-0,78; -0,62)	-1,75 (-2,43; -1,08)	1,05 (0,37; 1,73)
Zmiana wartości BASFI	EMBARK RAPID-axSpA	n.d.	n.d.	n.d.	-0,60 (-0,65; -0,55)	-1,80 (-2,48; -1,12)	1,20 (0,52; 1,88)
Zmiana wartości BASMI	EMBARK RAPID-axSpA	n.d.	n.d.	n.d.	0,00 (-0,04; 0,04)	-0,60 (-0,85; -0,35)	0,60 (0,35; 0,85)
Zmiana wartości ASDAS	EMBARK RAPID-axSpA	n.d.	n.d.	n.d.	-0,60 (-0,63; -0,57)	-1,10 (-1,43; -0,77)	0,50 (0,17; 0,83)
Zmiana wartości SPARCC (SI joints)	EMBARK RAPID-axSpA	n.d.	n.d.	n.d.	-3,00 (-3,17; -2,83)	-5,60 (-8,91; -2,29)	2,60 (-0,71; 5,91)

n.d. – nie dotyczy; OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

* Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

Spis rysunków

Rys. 1. Odsetek pacjentów uzyskujących ASDAS ID w kolejnych tygodniach leczenia (dane z badania EMBARK oraz RAPID-nr-axSpA).	16
Rys. 2. Korelacja pomiędzy BASDAI a BASFI (wykres oryginalny oraz wykres z odczytanymi wartościami z publikacji Lin 2011).	20
Rys. 3. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.	50
Rys. 4. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	57

Spis tabel

Tab. 1. Wiek pacjentów w analizowanych badaniach.	7
Tab. 2. Koszt opakowania leku Erelzi®.	10
Tab. 3. Odsetek pacjentów z redukcją BASDAI o co najmniej 50% w 12. tygodniu.	14
Tab. 4. Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi BASDAI50 w 12. tygodniu.	14
Tab. 5. Odsetek pacjentów uzyskujących ASDAS ID (ASDAS inactive disease) w kolejnych tygodniach badań EMBARK i RAPID-nr-axSpA.	16
Tab. 6. Prawdopodobieństwo niezyskania niskiej aktywności choroby po 39 tygodniach leczenia.	17
Tab. 7. Wyjściowe wartości parametrów BASDAI oraz BASFI.	19
Tab. 8. Wartości zmiany BASDAI i BASFI w 12. tygodniu względem wartości wyjściowej. ..	20
Tab. 9. Alternatywna wartość użyteczności dla stanu „brak odpowiedzi na leczenie”.	21
Tab. 10. Koszt opakowania etanerceptu (bez RSS).	22
Tab. 11. Koszt opakowania etanerceptu (z RSS).	23
Tab. 12. Koszt opakowania certolizumabu pegol.	23
Tab. 13. Koszt podania leków.	24
Tab. 14. Wycena monitorowania leczenia.	24
Tab. 15. Wycena kwalifikacji do programu lekowego.	25
Tab. 16. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.	27
Tab. 17. Wyniki analizy podstawowej – analiza bez RSS.	31
Tab. 18. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów – analiza bez RSS.	33
Tab. 19. Zmiany % kosztów terapii vs analiza podstawowa dla analizy minimalizacji kosztów – analiza bez RSS.	34
Tab. 20. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla analizy ilorazu kosztów i efektów – analiza bez RSS.	34
Tab. 21. Zmiany % CER terapii vs analiza podstawowa dla analizy ilorazu kosztów i efektów – analiza bez RSS.	36
Tab. 22. Wyniki analizy podstawowej – analiza z RSS.	38
Tab. 23. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów – analiza z RSS.	40
Tab. 24. Zmiany % kosztów terapii vs analiza podstawowa dla analizy minimalizacji kosztów – analiza z RSS.	41
Tab. 25. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla analizy ilorazu kosztów i efektów – analiza z RSS.	42

Tab. 26. Zmiany % CER terapii vs analiza podstawowa dla analizy ilorazu kosztów i efektów – analiza z RSS.	43
Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 24.10.2017.	49
Tab. 28. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.	51
Tab. 29. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.	51
Tab. 30. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach.	52
Tab. 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 24.10.2017.	54
Tab. 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 24.10.2017.	55
Tab. 33. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.	57
Tab. 34. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.	58
Tab. 35. Porównanie wartości ICER oszacowanych przez producentów poszczególnych leków (leki biologiczne vs terapia standardowa) – populacja pacjentów z nr-axSpA.	58
Tab. 36. Porównanie wartości ICER oszacowanych w przygotowanym de novo modelu York (leki biologiczne vs terapia standardowa) – populacja pacjentów z nr-axSpA.	59
Tab. 37. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.	61
Tab. 38. Wyniki z zakresu skuteczności.	65

Bibliografia

- AEK Erelzi 2017** Etanercept (Erelzi®) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych, analiza efektywności klinicznej, Warszawa 2017.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016
- APD Erelzi 2017** Etanercept (Erelzi®) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych, analiza problemu decyzyjnego, Warszawa 2017.
- ChPL Cimzia** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia®.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf, dostęp online: 2017.10.20.
- ChPL Erelzi** Charakterystyka Produktu Leczniczego Erelzi®.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004192/WC500230142.pdf, dostęp online: 2017.10.19.
- Dougados 2014** Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, Miceli-Richard C, Wei JC, Pedersen R, Bonin R, Rahman MU, Logeart I, Wajdula J, Koenig AS, Vlahos B, Alvarez D, Bukowski JF. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Aug;66(8):2091-102.
- Dougados 2015** Dougados M, Tsai WC, Saaibi DL, Bonin R, Bukowski J, Pedersen R, Vlahos B, Kotak S. Evaluation of Health Outcomes with Etanercept Treatment in Patients with Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 2015 Oct;42(10):1835-41.
- GUS 2016** Tablice trwania życia w 2016 roku, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2016-r-,2,11.html>, dostęp online: 2017.10.23.
- Kiltz 2012** Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, Krause D, Schmitz-Bortz E, Flörecke M, Bollow M, Braun J. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Sep;64(9):1415-22. doi: 10.1002/acr.21688.
- Landewé 2014** Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, Reveille JD, Rudwaleit M, van der Heijde D, Stach C, Hoepken B, Fichtner A, Coteur G, de Longueville M, Sieper J. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):39-47.
- Lin 2011** Lin Z, Gu J, He P, Gao J, Zuo X, Ye Z, Shao F, Zhan F, Lin J, Li L, Wei Y, Xu M, Liao Z, Lin Q. Multicenter validation of the value of BASFI and BASDAI in Chinese ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathy patients. *Rheumatol Int.* 2011 Feb; 31(2): 233-238.
- McLeod 2007** McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing

- spondylitis: a systematic re-view and economic evaluation. Health Technology Assessment 2007; Vol. 11: No. 28.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Sieper 2016** Sieper J, Holbrook T, Black CM, Wood R, Hu X, Kachroo S. Burden of illness associated with non-radiographic axial spondyloarthritis: a multiperspective European cross-sectional observational study. Clin Exp Rheumatol. 2016 Nov-Dec;34(6):975-983.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
- van der Heijde 2017** van der Heijde D, Dougados M, Landewé R, Sieper J, Maksymowych WP, Rudwaleit M, Van den Bosch F, Braun J, Mease PJ, Kivitz AJ, Walsh J, Davies O, Bauer L, Hoepken B, Peterson L, Deodhar A. Sustained efficacy, safety and patient-reported outcomes of certolizumab pegol in axial spondyloarthritis: 4-year outcomes from RAPID-axSpA. Rheumatology (Oxford). 2017 Sep 1;56(9):1498-1509. Rudwaleit M, Van den Bosch F, Braun J, Mease PJ, Kivitz AJ, Walsh J, Davies O, Bauer L, Hoepken B, Peterson L, Deodhar A. Sustained efficacy, safety and patient-reported outcomes of certolizumab pegol in axial spondyloarthritis: 4-year outcomes from RAPID-axSpA. Rheumatology (Oxford). 2017 Sep 1;56(9):1498-1509.
- Wallman 2015** Wallman JK, Kapetanovic MC, Petersson IF, Geborek P, Kristensen LE. Comparison of non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis patients--baseline characteristics, treatment adherence, and development of clinical variables during three years of anti-TNF therapy in clinical practice. Arthritis Res Ther. 2015 Dec 24;17:378.