



IGNORANTIA NOCET

Hyrimoz[®] (adalimumab) w leczeniu czynnego i postępującego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Sandoz Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 13.11.2019 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Prusko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.prusko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana 13 listopada 2019 roku w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4330.15.2019.DG.5. Pierwotnie analiza została zakończona 7 października 2019 roku.

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

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Sandoz Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	14
2. Strategia analityczna.....	17
3. Perspektywa	17
4. Horyzont czasowy	17
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	18
5.1. Skuteczność kliniczna	18
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	20
6. Technika analityczna.....	20
7. Modelowanie.....	21
7.1. Struktura modelu.....	21
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	31
7.3. Jakość życia w modelu.....	34
7.4. Horyzont czasowy w modelu	36
7.5. Dyskontowanie.....	37
8. Analiza kosztów.....	38
8.1. Koszt leków.....	39
8.1.1. Dawkowanie leków.....	39
8.1.2. Ceny leków	42

8.2. Koszty podania leków.....	47
8.3. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego	48
8.4. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.....	48
8.5. Całkowity koszt różniący	50
9. Założenia i dane wejściowe	52
10. Wyniki analizy	63
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	63
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	66
10.3. Analiza CUR	67
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	69
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	95
13. Walidacja modelu	95
14. Ograniczenia i założenia	99
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	100
16. Dyskusja	101
17. Załączniki	105
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	105
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	105
17.1.2. Strategia wyszukiwania	105
17.1.3. Selekcja badań.....	106
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	108

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	108
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	112
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	112
17.2.2. Strategia wyszukiwania	113
17.2.3. Selekcja badań.....	114
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	116
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	116
17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	117
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	117
18. Spis tabel	120
19. Spis rysunków	123
20. Bibliografia.....	124

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology response criteria</i> – kryteria odpowiedzi na leczenie określone przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne
ADA	adalimumab
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
bLMPCh	biologiczne LMPCh
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CER	certolizumab pegol
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
DAS-28	ang. <i>disease activity score using 28 joint count</i> – wskaźnik aktywności choroby oceniający 28 stawów
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ETA	etanercept
EU5	ang. <i>European Union 5</i> – grupa zrzeszająca 5 państw, do której należy Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania oraz Wielka Brytania
EULAR	ang. <i>European League Against Rheumatism</i> – Europejska Liga Przeciwrreumatyczna
EUR	euro
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie
GOL	golimumab
HAQ-DI	ang. <i>Health Assessment Questionnaire–Disability Index</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik dotyczący niepełnosprawności
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
INF	infliksymab

Skrót	Rozwinięcie
ksLMPCh	klasyczne, syntetyczne LMPCh
LMPCh	leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
m.c.	masa ciała
MTX	metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
OB	odczyn Biernackiego
PASI	ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PsAJAI	ang. <i>Psoriatic Arthritis Joint Activity Index</i> – wskaźnik aktywności łuszczycowego zapalenia stawów
PsARC	ang. <i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i> – kryteria odpowiedzi na leczenie w ŁZS
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
SEK	sekukinumab
WLQ	ang. <i>Work Limitation Questionnaire</i> – kwestionariusz do oceny ograniczeń produktywności w pracy

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Hyrimoz® (ADA, adalimumab) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*, umożliwiając chorym w Polsce odpowiednie i skuteczne leczenie bez ograniczenia czasowego. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Obecnie adalimumab w Polsce mogą otrzymywać tylko chorzy na łuszczycowe zapalenie stawów spełniający kryteria kwalifikacji do *Programu lekowego leczenia ŁZS*. U chorych na ŁZS, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, niekwalifikujących się do obecnie obowiązującego programu lekowego, istnieje niezaspokojona potrzeba odnośnie finansowania ze środków publicznych w Polsce skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej. Niezaspokojona potrzeba leczenia występuje także u chorych kwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenia ŁZS*. Kryteria wyłączenia z programu wskazują m.in., że czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy. Chorzy, u których konieczne jest zaprzestanie podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej, zgodnie z zapisami *Programu lekowego leczenia ŁZS* są obecnie leczeni nieoptymalnie, a ponownie lek biologiczny mogą otrzymać dopiero po wystąpieniu nawrotu aktywnej choroby.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek Hyrimoz® po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie adalimumab porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. klasycznymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby, lekami biologicznymi finansowanymi obecnie w ramach *Programu lekowego leczenia ŁZS* oraz leczeniem stosowanym po zaprzestaniu stosowania adalimumabu.

Należy zauważyć, że wskazanych wyżej komparatorów nie można analizować w oderwaniu od rzeczywistości klinicznej i potencjalnych ścieżek leczenia chorych. Trzeba wziąć pod uwagę wszystkie różniące koszty czy wyniki zdrowotne, które następują nie tylko po zastosowaniu wnioskowanej interwencji i komparatora, ale i przed ich zastosowaniem. W związku z tym w ramach analizy ekonomicznej rozważano osobne modelowanie dla następujących rozłącznych subpopulacji chorych, stanowiących łącznie populację docelową:

- ⊕ dorosłych chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, **kwalfikujących się** do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenia ŁZS* – populacja 1.;
- ⊕ dorosłych chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów **postaci ciężkiej**, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, **niekwalfikujących się** do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenia ŁZS* – populacja 2.;
- ⊕ dorosłych chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów **postaci innej niż ciężka**, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, **niekwalfikujących się** do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenia ŁZS* – populacja 3.

Porównywane w ramach powyższych subpopulacji ścieżki leczenia, obejmujące wnioskowaną technologię oraz komparatory, zostały dokładnie opisane w rozdziale 7.1.

Do oceny opłacalności stosowania porównywanych ścieżek leczenia wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Oszacowanie efektów zdrowotnych oparto przede wszystkim na wynikach badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w *Analizie klinicznej*, przy pomocy których porównano wnioskowaną technologię z komparatorami.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykonano model Markowa. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz technologie odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty podania leków, koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.

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

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

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej CUA dla populacji 1.

[Redacted content]

[Redacted content]

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej CUA dla populacji 2.

[Redacted content]

[REDACTED]

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej CUA dla populacji 3.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED] Zastosowanie wnioskowanej technologii związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość.

Należy zauważyć, że obecnie adalimumab (i inne leki biologiczne) w Polsce mogą otrzymać tylko chorzy na ŁZS spełniający kryteria kwalifikacji do *Programu lekowego leczenia ŁZS*. U chorych, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, niekwalifikujących się do obecnie obowiązującego programu lekowego, stosowany jest inny klasyczny lek modyfikujący przebieg choroby lub terapia skojarzona lekami z tej grupy. **Większość obecnie stosowanych klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby nie powoduje jednak całkowitej redukcji procesu zapalnego. Spowalniają one w różnym stopniu destrukcję stawów, lecz jej nie hamują.** Pozostawienie chorego bez właściwego leczenia często powoduje wystąpienie przetrwałego stanu zapalnego, postępującego uszkodzenia stawów, skutkującego poważnymi ograniczeniami fizycznymi, istotnym upośledzeniem funkcjonowania oraz zwiększeniem śmiertelności. Nieoptymalna terapia u chorych na ŁZS wpływa także na wzrost kosztów pośrednich – kosztów zwolnień, wypadania z rynku pracy, ale także na wzrost kosztów społecznych ponoszonych przez rodziny chorych. **U chorych niekwalifikujących się do obecnie obowiązującego Programu lekowego leczenia ŁZS istnieje zatem znaczna niezaspokojona potrzeba odnośnie finansowania ze środków publicznych w Polsce skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej.**

Niezaspokojona potrzeba leczenia w Polsce występuje także u chorych kwalifikujących się do leczenia w ramach programu lekowego. Prowadzenie leczenia biologicznego w ramach programu wprowadza bowiem duże ograniczenia w dostępie chorych do tej formy terapii. Kryteria włączenia do *Programu lekowego* są bardzo restrykcyjne. Ponadto zgodnie z zapisami *Programu lekowego leczenia ŁZS* czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy. **Przerywanie skutecznego leczenia jest istotnym problemem dla chorych na ŁZS.** W większości przypadków wiąże się z nawrotem choroby, większym ryzykiem utraty skuteczności leczenia oraz wystąpienia działań niepożądanych. Chorzy, u których konieczne jest zaprzestanie podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami *Programu lekowego leczenia ŁZS*, **są obecnie leczeni nieoptymalnie**, a ponownie **lek biologiczny mogą otrzymać dopiero po wystąpieniu nawrotu aktywnej choroby.**

Produkt leczniczy Hyrimoz® (adalimumab) finansowany w ramach Wykazu leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w leczeniu czynnego i postępującego łuszczykowego*

zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego oraz udowodnioną skuteczność leczenia adalimumabem, finansowanie we wnioskowanym wskazaniu leku Hyrimoz® z budżetu płatnika publicznego w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, należy uznać za zasadne.*

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Hyrimoz® (ADA, adalimumab) w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca. Obecnie lek ten jest finansowany w ramach *Programu lekowego leczenia ŁZS* u chorych z ustalonym rozpoznaniem ŁZS, z aktywną i ciężką postacią choroby oraz z niezadowalającą odpowiedzią na dotychczas stosowane leki¹. We wniosku wnosi się o dopuszczenie do stosowania leku Hyrimoz® w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*.

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

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca.

W *Analizie problemu decyzyjnego* wyróżniono następujące grupy chorych, w ramach których przeprowadzono *Analizę kliniczną*:

- ⊕ dorosłych chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, niekwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenia ŁZS* z uwagi na niespełnienie wszystkich wymaganych kryteriów kwalifikacji – populacja A;

¹ Niezadowalająca odpowiedź na stosowane dotychczas leki definiowana jest jako utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) a u chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniętych dodatkowo po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi oraz po niepowodzeniu co najmniej jednego miejscowego podania glikokortykosteroidów

- ⊕ dorosłych chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, kwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenia ŁZS* – populacja B;
- ⊕ dorosłych chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, kwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenia ŁZS*, wykazujących skuteczność terapii adalimumabem w ramach *Programu lekowego leczenia ŁZS* i spełniających kryteria wyłączenia z *Programu lekowego leczenia ŁZS* (tj. przerwania stosowanego leczenia) z uwagi na czas trwania leczenia lub czas utrzymywania się niskiej aktywności choroby (tj. chorzy u których w wyniku leczenia substancją czynną finansowaną w ramach Programu lekowego leczenia ŁZS uzyskano niską aktywność choroby i utrzymuje się ona przez okres 12-15 miesięcy przy pierwszym podawaniu leku biologicznego lub czas leczenia daną substancją czynną w *Programie lekowym leczenia ŁZS* przy pierwszym podawaniu leku biologicznego wynosi 18 miesięcy) – populacja C.

Interwencja:

- ⊕ lek Hyrimoz® (ADA, adalimumab)

Komparatory wskazane w *Analizie problemu decyzyjnego*:

- ⊕ w populacji A – klasyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ksLMPCh);
- ⊕ w populacji B – leki finansowane obecnie w ramach *Programu lekowego leczenia ŁZS* (biologiczne LMPCh: adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol i sekukinumab);
- ⊕ w populacji C – zaprzestanie podawania adalimumabu i zastosowanie najlepszego leczenia wspomagającego, tj. ksLMPCh.

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊕ lata życia skorygowane o jakość.

Należy zauważyć, że wskazanych wyżej komparatorów nie można analizować w oderwaniu od rzeczywistości klinicznej i potencjalnych ścieżek leczenia chorych. Trzeba wziąć pod uwagę wszystkie różniące koszty czy wyniki zdrowotne, które następują nie tylko po zastosowaniu wnioskowanej interwencji i komparatora, ale i przed ich zastosowaniem (dotyczy to przede wszystkim komparatora wskazanego w populacji C). W związku z tym w ramach analizy ekonomicznej rozważano osobne modelowanie dla następujących rozłącznych subpopulacji chorych, stanowiących łącznie populację docelową:

- ⊕ dorosłych chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, **kwalfikujących się** do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenia ŁZS* (po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma ksLMPCh) – populacja 1.;
- ⊕ dorosłych chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów **postaci ciężkiej**, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, **niekwalfikujących się** do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenia ŁZS* (po niepowodzeniu leczenia jednym ksLMPCh) – populacja 2.;
- ⊕ dorosłych chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów **postaci innej niż ciężka**, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, **niekwalfikujących się** do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenia ŁZS* – populacja 3.

Porównywane w ramach powyższych subpopulacji ścieżki leczenia, obejmujące wnioskowaną technologię oraz komparatory, zostały dokładnie opisane w rozdziale 7.1.

Analiza ekonomiczna została oparta przede wszystkim na wynikach przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu wnioskowanej populacji [*Analiza kliniczna*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki skuteczności ADA oraz komparatorów stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na przede wszystkim na danych z badań odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej*.

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

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

4. Horyzont czasowy

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

W związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się przez całe życie chorego oraz z uwagi na fakt, że terapia wnioskowaną technologią ma być

kontynuowana tak długo jak chory na nią odpowiada, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Przeciętny wiek chorych dla populacji włączanej do modelu wynosi 48,1 lat. Biorąc pod uwagę powyższe oraz dostępność danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej [*Dane GUS – tablice trwania życia*] przyjęto, że ok. 51,9-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 7.4.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności technologii wnioskowanej i komparatorów w *Analizie klinicznej* uwzględniono następujące punkty końcowe:

- ⊕ odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR;
- ⊕ odpowiedź na leczenie wg kryteriów PsARC;
- ⊕ odpowiedź w skali PASI;
- ⊕ odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR;
- ⊕ remisja choroby;
- ⊕ nawrót choroby;
- ⊕ jakość życia;
- ⊕ wskaźnik DAS-28;
- ⊕ wskaźnik PsAJAI;
- ⊕ wynik kwestionariusza WLQ;
- ⊕ ocena aktywności choroby;
- ⊕ ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*);
- ⊕ ocena zapalenia palców (*dactylitis*);
- ⊕ liczba opuchniętych i tkliwych stawów;
- ⊕ liczba obrzękniętych i bolesnych stawów;
- ⊕ aktywność łuszczycy;
- ⊕ powierzchnia ciała zajęta chorobą;
- ⊕ minimalna aktywność choroby;
- ⊕ ocena stanu stawów i skóry;
- ⊕ ocena zmian docelowych;
- ⊕ ocena zmian łuszczycowych;

- ⊕ ocena nasilenia zmęczenia;
- ⊕ ocena nasilenia bólu;
- ⊕ stężenie CRP.

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* w zakresie punktów końcowych dotyczących częstości występowania odpowiedzi na leczenie odnotowano znamienne statystycznie różnice wskazujące na korzyść technologii wnioskowanej względem ksLMPCh. Brak statystycznie różnic w ramach kluczowych punktów końcowych odnoszących się do odpowiedzi na leczenie czy remisji klinicznej odnotowano natomiast w przypadku porównania ADA i innych bLMPCh. W przypadku przerwania skutecznej terapii biologicznej zgromadzone dowody naukowe wskazują na stosunkowo wysoki odsetek nawrotów objawów ŁZS u chorych, którzy uzyskali remisję choroby i w związku z tym zaprzestali leczenia bLMPCh. Przerwanie skutecznego leczenia wiąże się z większym ryzykiem utraty skuteczności leczenia.

Przedstawione w *Analizie klinicznej* wyniki wskazują na korzystny wpływ rozpatrywanej interwencji na zmniejszenie aktywności czynnego ŁZS (w tym osiągnięcie remisji choroby lub minimalnej aktywności choroby), poprawę jakości życia chorych związanej ze stanem zdrowia (w tym zmniejszenie niepełnosprawności), zmniejszenie liczby bolesnych i opuchniętych stawów, zmniejszenie nasilenia bólu, zmniejszenia nasilenia zmęczenia i poprawę produktywności.

W niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono wyniki skuteczności dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ odpowiedź na leczenie wg kryteriów PsARC;
- ⊕ nawrót choroby.

Wyniki skuteczności przedstawione w *Analizie klinicznej*, które uwzględniono w obliczeniach niniejszej analizy, zaprezentowano w rozdziale 7.1. (Tabela 1.). Wartości parametrów oszacowane na podstawie tychże wyników, które uwzględniono w niniejszej analizie ekonomicznej oraz testowano w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy, przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 20.).

5.2. Profil bezpieczeństwa

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i komparatorów w *Analizie klinicznej* uwzględniono następujące punkty końcowe:

- ⊕ zgony;
- ⊕ działania niepożądane;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Na podstawie wyników przedstawionych w *Analizie klinicznej* oraz mając na uwadze korzyści wynikające z zastosowania ADA w populacji docelowej i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa technologii wnioskowanej jest akceptowalny a stosunek korzyści do ryzyka korzystny.

6. Technika analityczna

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* analiza ekonomiczna powinna standardowo składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Biorąc pod uwagę fakt, że przeżycie chorych nie było punktem końcowym analizowanym w ramach badań uwzględnionych w *Analizie klinicznej*, w niniejszym raporcie odstępiono od wykonania analizy kosztów-efektywności (CEA) z uwzględnieniem lat życia (LYG) jako wyniku zdrowotnego. Biorąc pod uwagę powyższe oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad lekami refundowanymi w ramach *Programu lekowego leczenia ŁZS* w populacji B, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz leków refundowanych w ramach *Programu lekowego leczenia ŁZS*.

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 49 008 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **147 024 PLN**.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej względem komparatorów w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano model Markowa. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie czy śmierci chorego nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

7.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

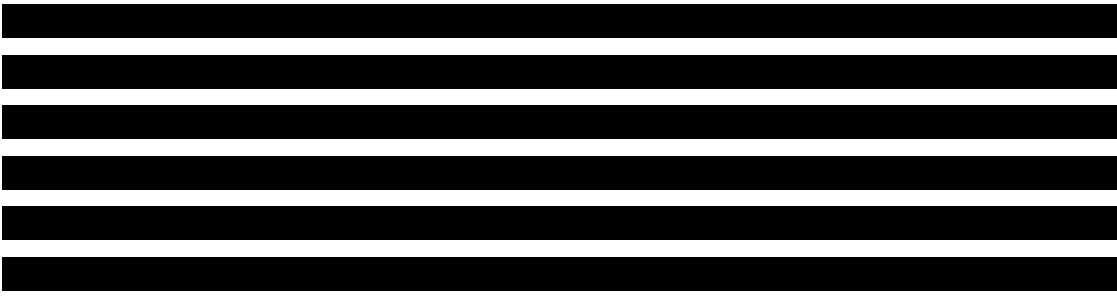
Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. W związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii wynikający ze zróżnicowanych prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Biorąc pod uwagę przeciętny wiek chorych włączanych do modelu (48,1 lat) oraz dostępność danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej [*Dane GUS – tablice trwania życia*] przyjęto, że ok. 51,9-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni²) odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 7.4.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

W ramach modelu uwzględniono szereg założeń porządkujących, które wymieniono poniżej:

- 1) Ze względu na potencjalnie różne ścieżki leczenia we wnioskowanej populacji, w ramach analizy rozważano osobne modelowanie dla następujących populacji chorych:
 - ⊕ dorosłych chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, **kwalfikujących się** do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenia ŁZS* (po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma ksLMPCh) – populacja 1.;
 - ⊕ dorosłych chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów **postaci ciężkiej**, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, **niekwalfikujących się** do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenia ŁZS* (po niepowodzeniu leczenia jednym ksLMPCh) – populacja 2.;
 - ⊕ dorosłych chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów **postaci innej niż ciężka**, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, **niekwalfikujących się** do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenia ŁZS* – populacja 3.;
- 2) Chory może być leczony z wykorzystaniem następujących terapii:
 - ⊕ bLMPCh (w tym ADA);

² Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.

- ⊕ ksLMPCh;
 - ⊕ BSC.
- 3) Na podstawie *Sprawozdania z Działalności NFZ* założono, że terapią biologiczną (bLMPCh) pierwszego wyboru stosowaną w leczeniu chorych we wnioskowanej populacji jest ADA. Przyjęto również, że w ramach drugiej linii leczenia bLMPCh stosuje się terapię z wykorzystaniem jednej spośród substancji: ETA, INF, GOL lub CER (udziały SEK są na tyle nieznaczące, że uznano je za pomijalnie małe).
 - 4) Zgodnie z zapisami *Programu lekowego leczenia ŁZS* założono, że w populacji 1. ADA może zostać zastosowany w przypadku utrzymywania się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej 2 linii leczenia z wykorzystaniem ksLMPCh.
 - 5) Zgodnie z treścią *ChPL Hyrimoz®* wnioskowana technologia może być zastosowana, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane ksLMPCh okazała się niewystarczająca. W związku z tym, że nie wyszczególniono liczby nieskutecznych linii leczenia, przyjęto, iż w populacji 2. i 3. lek Hyrimoz® można stosować już po utracie odpowiedzi na pierwszą linię leczenia z wykorzystaniem ksLMPCh.
 - 6) W przypadku braku lub utraci odpowiedzi na leczenie chory przechodzi na kolejną linię leczenia.
 - 7) Chory nie może być leczony terapią biologiczną, w ramach której utracił odpowiedź na leczenie w dowolnym momencie w przeszłości (utrata odpowiedzi definiowana jest zapisami *Programu lekowego leczenia ŁZS*).
 - 8) W przypadku wykazania nieskuteczności leczenia 2 różnych terapii biologicznych (w tym przypadku 2 inhibitorów TNF alfa) chory do końca horyzontu czasowego przyjmuje wyłącznie BSC (założenie oparte na zapisach *Programu lekowego leczenia ŁZS*).
 - 9)  W przypadku utraci odpowiedzi

podczas terapii ksLMPCCh chory wraca na dokładnie tę samą terapię biologiczną, którą stosował bezpośrednio przed ksLMPCCh.

W modelu uwzględniono następujące stany:

1. Odpowiedź na leczenie (ODP),
2. Utrata odpowiedzi na leczenie (U_ODP),
3. Brak odpowiedzi na leczenie (B_ODP),
4. Zgon (ZGON).

Zmiana pomiędzy stanami mogła zachodzić w cyklach 3-miesięcznych (długość cyklu odpowiadająca częstotliwości monitorowania leczenia, po której dokonywana jest decyzja o kontynuacji lub zmianie leczenia) w horyzoncie dożywoć. Zdarzenia, takie jak utrata odpowiedzi na leczenie albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu i jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu, jest stan B_ODP. W przypadku braku odpowiedzi na przyjmowaną w pierwszym cyklu terapię chory pozostaje w stanie B_ODP i przechodzi na kolejną linię leczenia, zaś w przypadku wykazania odpowiedzi na leczenie przechodzi do stanu ODP i kontynuuje skuteczną terapię.

W stanie ODP chory pozostaje tak długo, jak wykazuje odpowiedź na leczenie. W przypadku utraty odpowiedzi na leczenie chory trafia do stanu U_ODP.

Stan U_ODP jest stanem tunelowym, co oznacza, że chory przebywa w nim tylko jeden cykl. Po utracie odpowiedzi chory zmienia terapię na kolejną dostępną w jego ścieżce leczenia i w przypadku odpowiedzi przechodzi do stanu ODP, zaś w przypadku braku odpowiedzi do stanu B_ODP. Biorąc pod uwagę zapisy *Programu lekowego leczenia ŁZS*, chory nie trafia bezpośrednio po utracie odpowiedzi na terapię bLMPCCh na kolejną linię leczenia. W ramach *Programu lekowego leczenia ŁZS* zmiana terapii na inną może nastąpić w wyniku utraty odpowiedzi stwierdzonej w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących, które po początkowej fazie leczenia odbywają się co 6 miesięcy. W związku z tym założono, że po

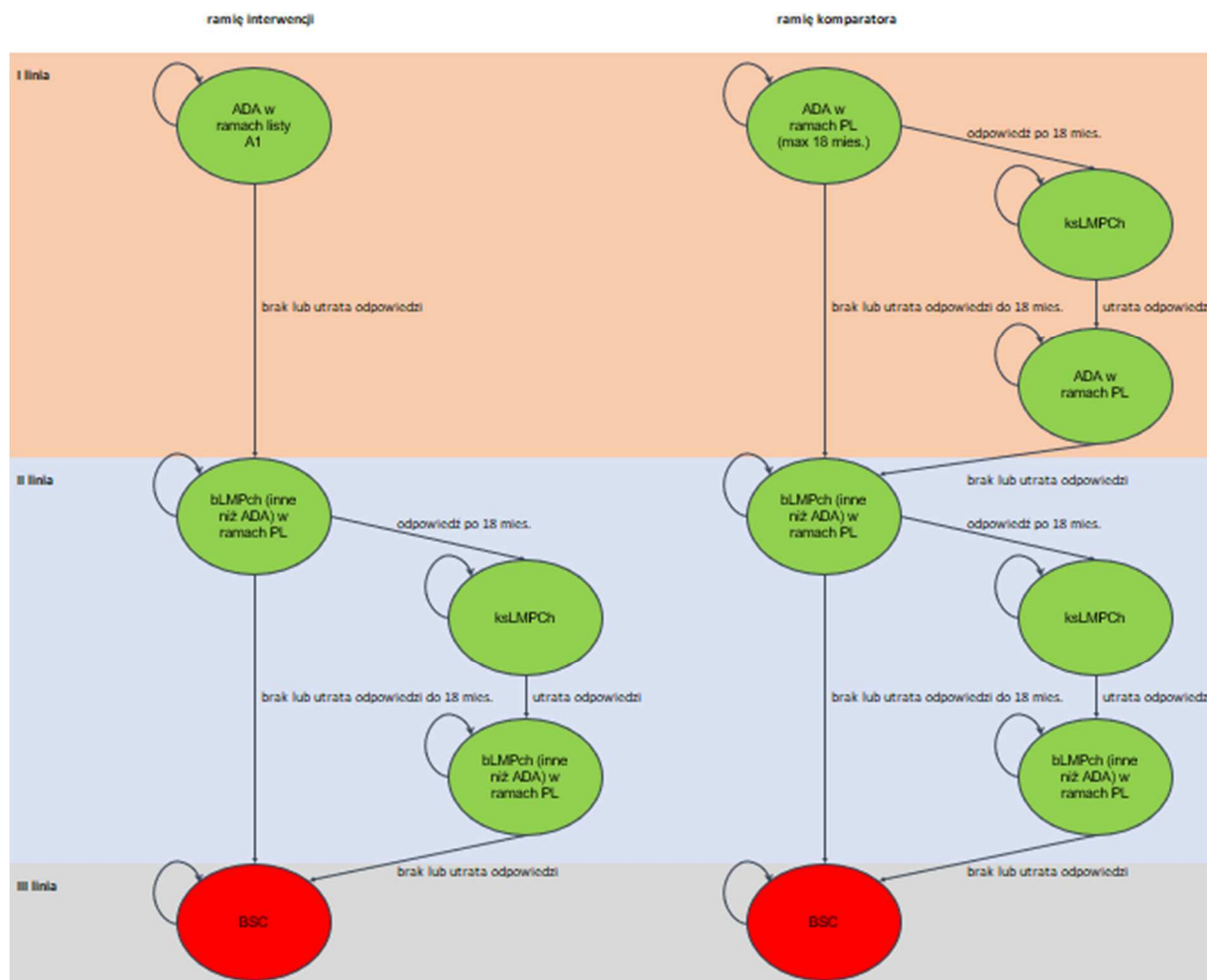
stwierdzeniu utraty odpowiedzi na leczenie bLMPCh w ramach pierwszej wizyty monitorującej chory stosuje daną terapię biologiczną w stanie B_ODP do drugiej wizyty monitorującej i dopiero po niej przechodzi na kolejną linię leczenia (przyjęto przy tym, że chory wykazujący utratę odpowiedzi podczas pierwszej wizyty monitorującej, wykaże ją także przy drugim monitorowaniu, a reguła dotycząca konieczności potwierdzenia utraty odpowiedzi podczas dwóch wizyt monitorujących obowiązuje także chorych stosujących wnioskowaną technologię w ramieniu interwencji). W przypadku terapii ksLMPCh lub BSC chory bezpośrednio po stwierdzeniu utraty odpowiedzi rozpoczyna kolejną dostępną formę leczenia.

W sytuacji braku lub utraty odpowiedzi i niemożności przejścia na kolejną aktywną formę leczenia, chory przyjmuje BSC do końca życia w stanie B_ODP.

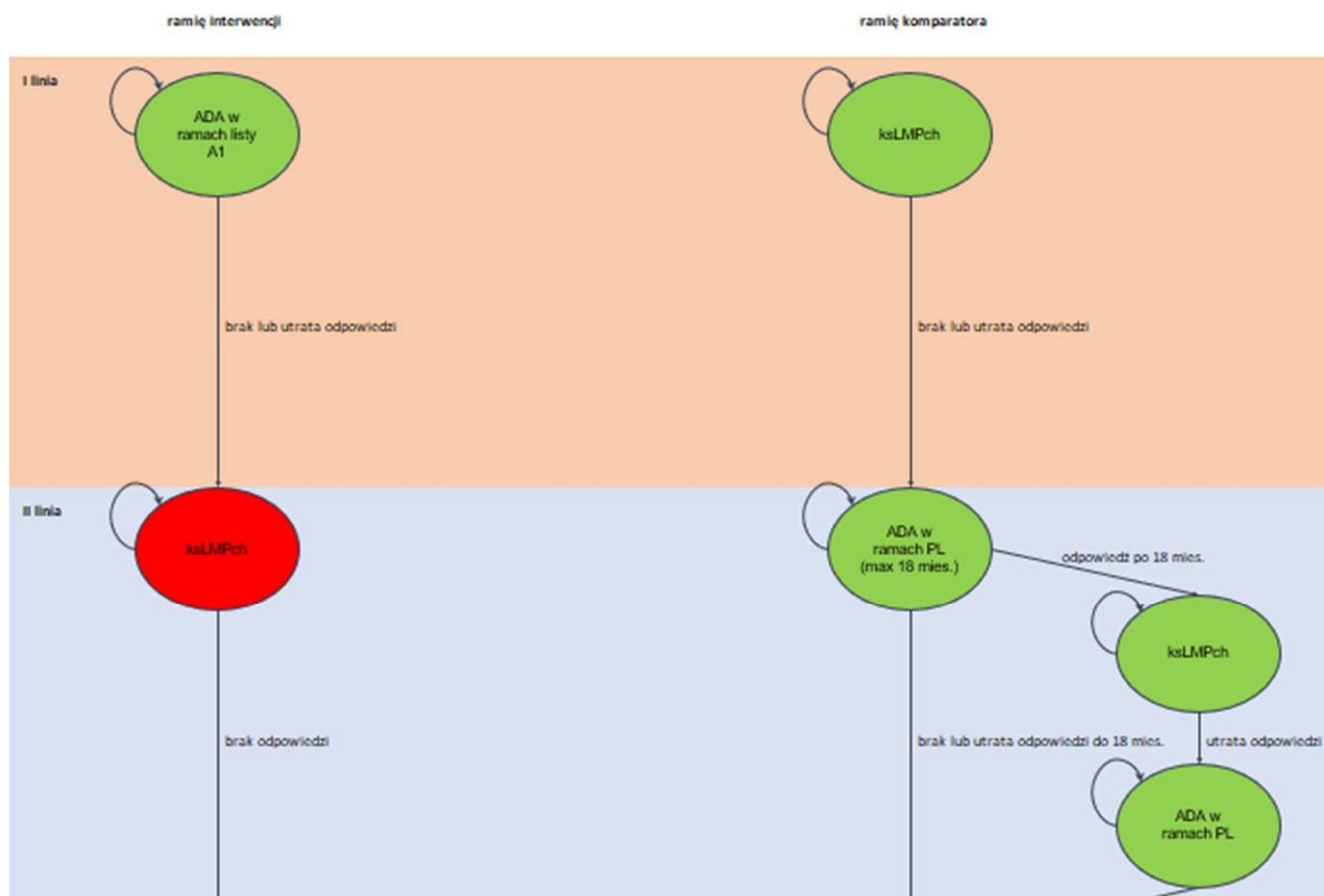
Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów modelu.

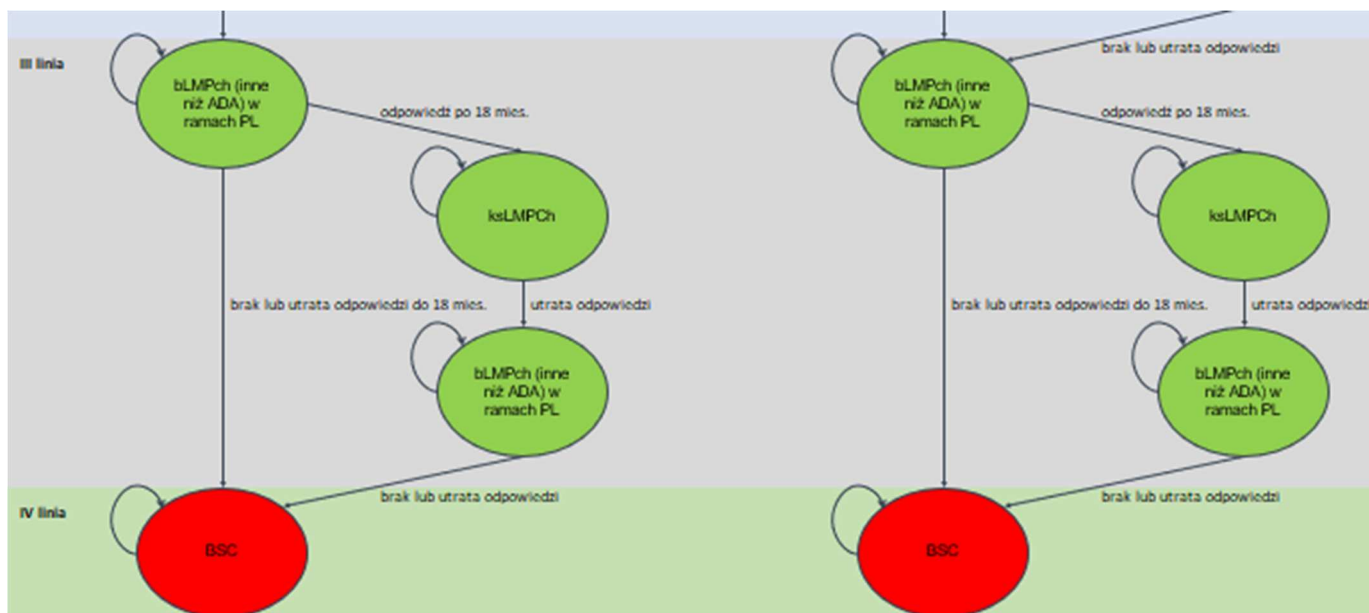
Biorąc pod uwagę wyżej wymienione założenia oraz opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu, na poniższych schematach przedstawiono możliwe ścieżki leczenia dla 3 analizowanych populacji chorych.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej – populacja 1.

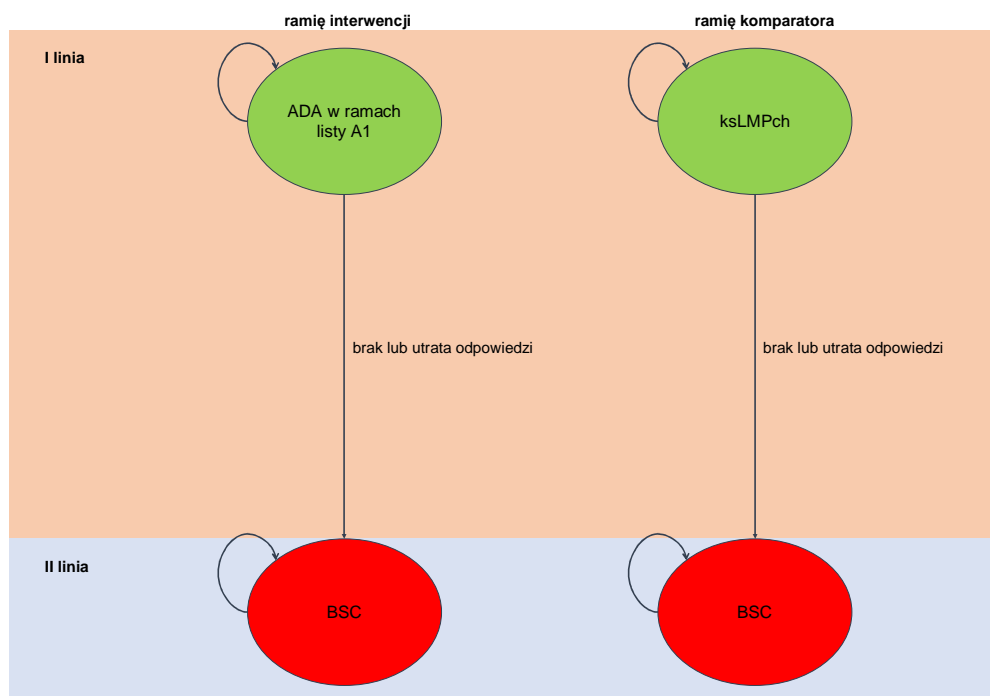


Rysunek 2.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej – populacja 2.





Rysunek 3.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej – populacja 3.



Zgodnie z przedstawionymi na powyższym schemacie ścieżkami chory przyjmuje w pierwszym cyklu modelu w ramieniu interwencji terapię z wykorzystaniem leku Hyrimoz® dostępnego w aptece na receptę i wydawanego świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. W ramieniu komparatora w populacji 1. chory rozpoczyna udział w modelu od leczenia z wykorzystaniem ADA stosowanego w ramach *Programu lekowego leczenia ŁZS*. W ramieniu komparatora w populacji 2. i 3. chory rozpoczyna udział w modelu od leczenia z wykorzystaniem ksLMPCh.

W populacji 1. w przypadku braku/utruty odpowiedzi na leczenie ADA chory rozpoczyna terapię innym niż ADA bLMPCh w ramach *Programu lekowego leczenia ŁZS* zarówno w ramieniu interwencji, jak i komparatora.

W populacji 2. w przypadku braku/utruty odpowiedzi na terapię lekiem Hyrimoz® w ramieniu interwencji chory trafia na terapię ksLMPCh. Założono, że po nieskuteczności leczenia biologicznego chory nie może również wykazać odpowiedzi na terapię z wykorzystaniem ksLMPCh (drugim w historii swojego leczenia), w związku z czym po 1 formalnym cyklu leczenia ksLMPCh rozpoczyna terapię innym niż ADA bLMPCh w ramach *Programu lekowego leczenia ŁZS*. W przypadku braku/utruty odpowiedzi na terapię z wykorzystaniem ksLMPCh w ramieniu komparatora chory może w dalszej kolejności zastosować jeszcze 2 linie leczenia bLMPCh w ramach *Programu lekowego leczenia ŁZS*.

W populacji 3. w wyniku braku/utruty odpowiedzi na terapię lekiem Hyrimoz® (ramię interwencji) lub terapię z wykorzystaniem ksLMPCh (ramię komparatora), chory pozbawiony jest możliwości skutecznego leczenia z wykorzystaniem LMPCh, w związku z czym rozpoczyna terapię BSC.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 9.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Biorąc pod uwagę strukturę modelu przedstawioną w rozdziale 7.1., oszacowano zestaw prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami, które w głównej mierze obliczono z wykorzystaniem danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej*.

W ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzono ocenę skuteczności leczenia ADA w porównaniu z ksLMPCh na podstawie randomizowanych badań *OPAL Broaden* (publikacja *Mease 2017*) oraz *Genovese 2007*. W oparciu o dane ze wskazanych wyżej badań oszacowano prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie bLMPCh oraz odpowiedzi na leczenie ksLMPCh. Przy uwzględnieniu wniosków z *Analizy klinicznej*, iż w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi na leczenie różnice między ADA i innymi lekami bLMPCh stosowanymi w analizowanej populacji chorych nie były istotne statystycznie, przyjęto, że wyniki skuteczności ADA z badań *OPAL Broaden* oraz *Genovese 2007* odpowiadają skuteczności innych bLMPCh.

Biorąc pod uwagę stosunkowo krótki horyzont czasowy badań włączonych do *Analizy klinicznej*, prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie bLMPCh oszacowano na podstawie innego źródła danych – publikacji *Rodgers 2011*, w ramach której przedstawiono opis ocenionego przez NICE raportu HTA porównującego terapie biologiczne stosowane w leczeniu ŁZS. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie ksLMPCh oszacowano z wykorzystaniem danych z badania *Mease 2004* (szczegółowe dane z badania w podgrupach, których nie wymieniono w publikacji *Mease 2004*, zostały przedstawione w opracowaniu *Rodgers 2011*).

Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w trakcie terapii ksLMPCh stosowanej po przerwaniu skutecznej terapii biologicznej (czas leczenia daną substancją czynną w ramach *Programu lekowego leczenia ŁZS* przy pierwszym podawaniu leku biologicznego wynosi 18 miesięcy), obliczono w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych (wyniki ankiet znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*) (w analizie wrażliwości testowano uwzględnienie wyników badania *Araujo 2013*, w którym dokonano oceny utrzymywania się korzystnego efektu zdrowotnego osiągniętego w trakcie terapii biologicznej).

W ramach analizy założono również, że prawdopodobieństwo odpowiedzi na drugą linię leczenia bLMPCh zastosowaną bezpośrednio po nieskuteczności pierwszego bLMPCh może być niższe niż prawdopodobieństwo odpowiedzi na pierwszą linię leczenia bLMPCh (w tym przypadku ADA). Prawdopodobieństwo odpowiedzi na drugą linię leczenia bLMPCh oszacowano przy uwzględnieniu danych z włączonego do *Analizy klinicznej* badania obserwacyjnego ACCLAIM (publikacja Gladman 2010), w ramach którego przedstawiono wyniki skuteczności w podgrupach, tj. chorych niestosujących uprzednio leków z grupy inhibitorów TNF oraz chorych stosujących uprzednio leki z grupy inhibitorów TNF. Względna różnica pomiędzy prawdopodobieństwami odpowiedzi w tych podgrupach posłużyła do oszacowania prawdopodobieństwa odpowiedzi na drugą linię leczenia bLMPCh obniżonego w stosunku do prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie bLMPCh oszacowanego na podstawie danych z badań *OPAL Broaden* oraz *Genovese 2007*.

Tabela 1.
Zestawienie wyników klinicznych wykorzystanych w modelowaniu skuteczności bLMPCh oraz ksLMPCh

Badanie (publikacja)	Obserwacja	Punkt końcowy	Podgrupa	odsetek	n	N
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>	3 mies.	Odpowiedź PsARC	ADA±ksLMPCh	61,3%	65	106
<i>Genovese 2007</i>				51,0%	26	51
Metaanaliza badań <i>OPAL Broaden</i> i <i>Genovese 2007</i>				58,0%	91	157
<i>OPAL Broaden (Mease 2017)</i>			PLC±ksLMPCh	44,8%	47	105
<i>Genovese 2007</i>				24,5%	12	49
Metaanaliza badań <i>OPAL Broaden</i> i <i>Genovese 2007</i>				38,3%	59	154
<i>Araujo 2013</i>	6 mies.	Nawrót choroby	Chorzy po zaprzestaniu terapii ksLMPCh i bLMPCh	76,9%	20	26

Badanie (publikacja)	Obserwacja	Punkt końcowy	Podgrupa	odsetek	n	N
			Chorzy po zaprzestaniu terapii bLMPCh	83,3%	10	12
ACCLAIM (Gladman 2010)	12 tyg.	Odpowiedź PsARC	Chorzy niestosujący uprzednio leków z grupy inhibitorów TNF	72,2%	65	90
			Chorzy stosujący uprzednio leki z grupy inhibitorów TNF	64,9%	24	37
Mease 2004	12 tyg.	Odpowiedź PsARC	Placebo (w tym MTX)	30,8%	32	104
			MTX	32,6%	14	43
	24 tyg.		Placebo (w tym MTX)	23,1%	24	104
			MTX	25,6%	11	43

Zestawienie prawdopodobieństw uzyskania odpowiedzi na leczenie i utrzymania odpowiedzi na leczenie bLMPCh oraz ksLMPCh w przeliczeniu na cykl modelu, które oszacowano na podstawie danych przedstawionych w powyższej tabeli (oraz wyników badania ankietowego) wraz z opisem założeń oraz z alternatywnymi wariantami testowanymi w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy, przedstawiono w rozdziale 9. Dokładne oszacowania przedstawiono natomiast w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

W ramach analizy oszacowano 2 typy wskaźników śmiertelności – w populacji generalnej uzależnione od płci i wieku oraz w stanach zdrowotnych uwzględnionych w modelu względem populacji generalnej.

W analizie podstawowej przyjęto, że chorzy odpowiadający na leczenie (stan ODP) znajdują się w na tyle dobrym stanie zdrowia, iż nie ma podstaw, by w ich przypadku zakładać zwiększone ryzyko zgonu w stosunku do populacji generalnej. Podwyższone ryzyko śmiertelności założono natomiast w przypadku chorych nieodpowiadających na leczenie (stany U_ODP oraz B_ODP).

Na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Ali 2007* przyjęto, że chorzy w stanach U_ODP oraz B_ODP wykazują 1,36 razy większe ryzyko zgonu niż chorzy z populacji generalnej (a zatem także chorzy w stanie ODP).

Wskaźniki śmiertelności w populacji generalnej uzależnione od płci i wieku obliczono na podstawie tablic trwania życia [*dane GUS – tablice trwania życia*]. Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

7.3. Jakość życia w modelu

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 7.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisals*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym w analizie w pierwszej kolejności brano pod uwagę badania, w których jakość życia chorych w stanach uwzględnionych w modelu mierzono z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D lub innego kwestionariusza, którego wyniki można stosunkowo łatwo i wiarygodnie zmapować na skalę EQ-5D.

W ramach przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia (rozdział 17.1.) odnaleziono tylko jedną publikację (*Alten 2018*), w ramach której znajdowały się oceny jakości życia chorych na ŁZS warunkowane faktem odpowiedzi lub braku odpowiedzi na leczenie. W związku z tym, że w opracowaniu *Rodgers 2011* odnaleziono dowody na to, że jakość życia chorych różni się nie tylko w zależności od skuteczności leczenia lub jej braku, ale i typu przyjmowanej terapii, użyteczności chorych przyjęte w analizie ekonomicznej oszacowano w inny sposób. W tym celu wykorzystano dane z badań włączonych do *Analizy klinicznej*

(publikacje *Mease 2017* i *Genovese 2007*), opracowania *Rodgers 2011* oraz przedstawionej w publikacji *Bansback 2006* funkcji mapującej jakość życia z kwestionariusza HAQ-DI na jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D:

$$EQ-5D = -0,31 * HAQ-DI + 0,82.$$

Na podstawie danych z publikacji *Mease 2017* i *Genovese 2007* obliczono średnią ważoną wartość HAQ-DI w momencie wejścia do modelu (1,09), która podstawiona do powyższej funkcji mapującej pozwoliła wyznaczyć użyteczność chorych w pierwszym cyklu modelowania. W opracowaniu *Rodgers 2011* przedstawiono natomiast średnie (oraz 95% przedziały ufności) zmiany wyniku HAQ-DI względem wartości początkowych w przypadku odpowiedzi oraz braku odpowiedzi PsARC w populacjach chorych poddanych leczeniu biologicznemu lub innym formom leczenia (grupa PLC). Wartości te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Zmiana wyniku HAQ-DI względem wartości początkowych

Terapia	w przypadku odpowiedzi PsARC			w przypadku braku odpowiedzi PsARC		
	średnia	95% przedział ufności		średnia	95% przedział ufności	
		min	max		min	max
PLC	-0,244	-0,337	-0,151	0,000	0,000	0,000
ETA	-0,630	-0,805	-0,455	-0,190	-0,381	0,000
INF	-0,657	-0,793	-0,523	-0,194	-0,333	-0,057
ADA	-0,477	-0,596	-0,351	-0,130	-0,262	-0,001
biologiczne średnia	-0,588	-0,731	-0,443	-0,171	-0,325	-0,019

Wartości przedstawione w powyższej tabeli wraz z oszacowaniem wyjściowego poziomu HAQ-DI posłużyły do oszacowania użyteczności chorych odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie bLMPCh, ksLMPCh oraz BSC. Zestawienie użyteczności uwzględnionych w analizie podstawowej oraz testowanych w analizie scenariuszy przedstawiono w poniższej tabeli, zaś dokładne obliczenia w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

Tabela 3.
Zestawienie użyteczności uwzględnionych w modelu (EQ-5D)

Kategoria	Analiza podstawowa	Scenariusz 1	Scenariusz 2
pierwszy cykl (wejście do modelu)	0,482	0,482	0,482

Kategoria	Analiza podstawowa	Scenariusz 1	Scenariusz 2
odpowiadający na leczenie bLMPCh (w stanie ODP)	0,664	0,708	0,619
nieodpowiadający na leczenie bLMPCh (w stanie U_ODP oraz B_ODP)	0,535	0,582	0,488
odpowiadający na leczenie ksLMPCh i BSC (w stanie ODP)	0,557	0,586	0,528
nieodpowiadający na leczenie ksLMPCh i BSC (w stanie U_ODP oraz B_ODP)	0,482	0,482	0,482

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

7.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni. Biorąc pod uwagę strukturę modelu, w analizie podstawowej przyjęto, że ok. 51,9-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni) równy 208 cyklom odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej. Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniach *OPAL Broaden (Mease 2017)* i *Genovese 2007* średni ważony wiek we wnioskowanej populacji chorych wynosi ok. 48,1 lat (przyjęty w analizie podstawowej za wiek wejścia do modelu), co przy dostępności danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej (tablice trwania życia obejmują przedział wiekowy do 100. roku życia) [dane GUS – tablice trwania życia] pozwala na wykonanie oszacowań w maksymalnie 51,9-letnim horyzoncie czasowym.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych. W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego

odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [Orlewska 1999].

Konkludując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należycie uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należycie interpretowane. W analizie wrażliwości dołączonej do niniejszego raportu testowano 10-letni oraz 20-letni horyzont czasowy.

7.5. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

8. Analiza kosztów

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

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

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

- ⊕ koszty leków: bLMPCh, ksLMPCh, BSC;
- ⊕ koszty podania leków;
- ⊕ koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- ⊕ koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 4.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 4.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano istotnych różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorami.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: *Programu lekowego leczenia ŁZS*, *Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL)* analizowanych leków oraz wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych (wyniki ankiet znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*).

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego [*dane dostarczone przez Zamawiającego*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ*, *danych NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)* oraz *Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*].

8.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

8.1.1. Dawkowanie leków

Lek Hyrimoz®

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Hyrimoz®* i *Programu lekowego leczenia ŁZS* określono, że w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, adalimumab podawany jest w pojedynczej dawce wynoszącej 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Opis uzasadnienia dla przyjętych wartości oraz zakres zmienności zostały przedstawione w rozdziale 9. (Tabela 20.).

bLMPCCh

Dawkowanie leków biologicznych uwzględnianych w niniejszej analizie zaczerpnięto z *Charakterystyk Produktów Leczniczych* zgodnie z opisem wskazanym w poniższej tabeli. Dla

substancji: infliksymab i certolizumab pegol założono inne dawkowanie w pierwszym cyklu modelu ze względu na zróżnicowanie dawkowania w pierwszych tygodniach leczenia tymi substancjami wskazane w ich ChPL.

Tabela 5.
Dawkowanie bLMPCh

Substancja	Dawkowanie	Źródło
Adalimumab	40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym	ChPL Hyrimoz®
Etanercept	Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel® lub 50 mg raz w tygodniu.	ChPL Enbrel®
Infliksymab	5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni.	ChPL Remicade®
Golimumab	Produkt Simponi® należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca	ChPL Simponi®
Certolizumab pegol	Zalecana dawka początkowa produktu Cimzia® u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia® u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 200 mg co 2 tygodnie.	ChPL Cimzia®

ksLMPCh



Dawkowanie leków klasycznych uwzględnianych w niniejszej analizie zaczerpnięto z Charakterystyk Produktów Leczniczych zgodnie z opisem wskazanym w poniższej tabeli. W przypadku, gdy w ChPL podano zakres dawkowania, przyjęto wartość średnią do analizy podstawowej, natomiast wartość minimalną i maksymalną dawkowania testowano w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 6.
Dawkowanie ksLMPCh

Substancja	Dawkowanie	Źródło
Azatiopryna	Zwykle dawka początkowa wynosi od 1 do 3 mg/kg mc. na dobę. Wymagana dawka podtrzymująca może wynosić od mniej niż 1 mg/kg mc. na dobę do 3 mg/kg mc. na dobę	ChPL Imuran®
Chlorochina	Zwykle stosowaną dawką jest 250 mg na dobę	ChPL Arechin®
Cyklosporyna	W celu wywołania remisji zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg/kg mc. na dobę, doustnie w 2 dawkach podzielonych. Jeżeli po miesiącu nie ma poprawy, dawkę można stopniowo zwiększać, nie przekraczając 5 mg/kg mc. na dobę. W leczeniu podtrzymującym dawkę należy ustalić indywidualnie, aby uzyskać najmniejszą skuteczną dawkę leku. Nie powinna ona być większa niż 5 mg/kg mc. na dobę.	ChPL Equora®
Leflunomid	Zalecana dawka podtrzymująca wynosi od 10 do 20 mg leflunomidu raz na dobę	ChPL Leflunomide Sandoz®
Metotreksat (roztwór)	Zalecana początkowa dawka wynosi 7,5 mg metotreksatu raz na tydzień, podanych podskórnie, domięśniowo lub dożylnie. Dawkę należy stopniowo zwiększać, ale zasadniczo nie należy przekraczać maksymalnej tygodniowej dawki metotreksatu wynoszącej 25mg	ChPL Ebetrexat®
Metotreksat (tabletki)	Dawka tygodniowa wynosi zazwyczaj od 10 do 25 mg metotreksatu podawanego doustnie.	ChPL Methotrexat Ebewe®
Sulfasalazyna	Zalecane dawkowanie wynosi od 1 do 3 gramów na dobę. Najczęściej stosowaną dawką są 2 tabletki dojelitowe dwa razy na dobę.	ChPL Salazopyrin EN®

BSC

Dawkowanie leków stosowanych w ramach BSC uwzględnianych w niniejszej analizie zaczerpnięto z Charakterystyk Produktów Leczniczych zgodnie z opisem wskazanym w poniższej tabeli. W przypadku, gdy w ChPL podano zakres dawkowania, przyjęto wartość średnią do analizy podstawowej, natomiast wartość minimalną i maksymalną dawkowania testowano w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 7.
Dawkowanie leków w ramach BSC

Substancja	Dawkowanie	Źródło
Ibuprofen	Zalecana dawka dobową wynosi 1200 do 1800 mg w dawkach podzielonych.	ChPL <i>Ibuprofen Pabi</i> ®
Diklofenak	150 mg diklofenaku sodowego (1 tabletkę Diclac 150 Duo) jeden raz na dobę.	ChPL <i>Diclac 150 Duo</i> ®
Naproksen	Od 500 mg do 1 g na dobę	ChPL <i>Apo-Napro</i> ®
Metylprednizon (roztwór)	W leczeniu podtrzymującym u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów tygodniowa dawka domięśniowa wynosi od 40 do 120 mg. U pacjentów ze zmianami skórnymi, które ustępują pod wpływem ogólnego podawania kortykosteroidów, zazwyczaj stosuje się od 40 do 120 mg metyloprednizonu octanu podawanego domięśniowo w czasie od jednego do czterech tygodni.	ChPL <i>Depo-Medrol</i> ®
Metylprednizon (tabletki)	Dawka podtrzymująca wynosi zwykle od 4 do 12 mg na dobę i jest podawana jednorazowo w godzinach porannych	ChPL <i>Metypred</i> ®
Prednizon	Dorośli i młodzież: 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę	ChPL <i>Encorton</i> ®
Triamcynolon	Dawka początkowa wynosi od 8 mg do 16 mg na dobę,	ChPL <i>Polcortolon</i> ®

Ze względu na złożony zakres danych, szczegółowe wielkości dawek uwzględniane w poszczególnych cyklach modelu przedstawiono w dołączonych arkuszu kalkulacyjnym.

8.1.2. Ceny leków

Lek Hyrimoz®

Obecnie lek Hyrimoz® jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w ramach *Programu lekowego leczenia ŁZS*. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej we wnioskowanym wskazaniu dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3. W związku z powyższym przyjęto, że produkt Hyrimoz® będzie wyznaczał podstawę limitu w grupie.

Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz cenę detaliczną leku obowiązującą w oszacowaniu kosztu ADA ponoszonego w ramieniu interwencji. Przyjęto, że opakowanie leku *Hyrimoz® roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg (2 amp. - strzyk. z zabezpieczeniem)* będzie wyznaczało podstawę limitu w grupie.

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

Tabela 8.
Ceny interwencji uwzględnione w analizie (PLN)

bLMPCh

Uwzględniane w analizie leki biologiczne są obecnie finansowane w *Programie lekowym leczenia ŁZS* i wydawane świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leków zgodne z *Wykazem leków refundowanych* zestawiono w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym, zaś w analizie uwzględniono jednostkowe wyceny zgodne z danymi przedstawionymi w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Koszty jednostkowe bLMPCh uwzględnione w analizie wraz ze źródłem danych (PLN)

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Uzasadnienie przyjętej wartości	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt ADA za 1 mg w ramieniu komparatora (PLN)	10,46	wycena wg stanu na sierpień 2019 r.	Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)
Koszt ETA za 1 mg (PLN)	6,30	wycena wg stanu na sierpień 2019 r.	Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Uzasadnienie przyjętej wartości	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt INF za 1 mg (PLN)	6,06	wycena wg stanu na sierpień 2019 r.	<i>Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)</i>
Koszt GOL za 1 mg (PLN)	60,14	średnia ważona za okres styczeń - marzec 2019 r.	<i>Dane refundacyjne NFZ</i>
Koszt CER za 1 mg (PLN)	5,10	średnia ważona za okres styczeń - marzec 2019 r.	<i>Dane refundacyjne NFZ</i>
Koszt SEK za 1 mg (PLN)	4,12	średnia ważona za okres styczeń - marzec 2019 r.	<i>Dane refundacyjne NFZ</i>

Ostateczny średni dobowy koszt leczenia bLMPCh (będących drugą linią leczenia biologicznego, zatem bez uwzględnienia kosztu ADA) wraz z przeliczeniem na cykl modelu przedstawiono w poniższej tabeli. Udziały poszczególnych substancji uwzględnione w analizie podstawowej zostały przyjęte na podstawie danymi ze *Sprawozdania z Działalności NFZ*, natomiast w analizie wrażliwości testowano warianty poszczególnych substancji stosowanych w ramach drugiej linii leczenia bLMPCh.

Tabela 10.
Koszty leczenia bLMPCh uwzględnione w analizie (PLN)

Cykl modelu	Wariant	Średni koszt dobowy NFZ - lista B	Średni koszt dobowy wspólny - lista B	Średni koszt dobowy NFZ - lista D	Średni koszt dobowy wspólny - lista D
pierwszy cykl	Łączny koszt dobowy (PLN)	76,27	76,27	76,27	76,27
	Łączny koszt w cyklu (PLN)	6964,33	6964,33	6964,33	6964,33
kolejny cykl	Łączny koszt dobowy (PLN)	69,28	69,28	69,28	69,28
	Łączny koszt w cyklu (PLN)	6326,32	6326,32	6326,32	6326,32

ksLMPCh

Uwzględniane w analizie leki klasyczne są obecnie finansowane w ramach listy aptecznej A1. Ceny leków zgodne z *Wykazem leków refundowanych* zestawiono w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym, w analizie uwzględniono jednostkowe wyceny zgodnie z danymi przedstawionymi w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Koszty jednostkowe ksLMPCh uwzględnione w analizie wraz z źródłem danych (PLN)

Parametr	Średni koszt NFZ za mg (PLN) – lista A1	Średni koszt wspólny za mg (PLN) – lista A1	Średni koszt NFZ za mg (PLN) – lista D	Średni koszt wspólny za mg (PLN) – lista D	Uzasadnienie przyjętej wartości	Źródła danych dla wartości parametru
Azatiopryna	0,0098	0,0113	0,0098	0,0113	średnia ważona za okres styczeń - marzec 2019 r.	<i>Dane refundacyjne NFZ</i>
Chlorochina	0,0018	0,0026	0,0026	0,0026	średnia ważona za okres styczeń - marzec 2019 r.	<i>Dane refundacyjne NFZ</i>
Cyklosporyna	0,0529	0,0544	0,0529	0,0544	średnia ważona za okres styczeń - marzec 2019 r.	<i>Dane refundacyjne NFZ</i>
Leflunomid	0,0000	0,1962	0,0000	0,1962	W perspektywie NFZ przyjęto zerowy koszt leku, ze względu na brak refundacji w omawianym wskazaniu. W perspektywie wspólnej średnia ważona za okres styczeń - marzec 2019 r.	<i>Wykaz leków refundowanych, dane refundacyjne NFZ</i>
Metotreksat (roztwór)	2,6650	2,7120	2,7120	2,7120	średnia ważona za okres styczeń - marzec 2019 r.	<i>Dane refundacyjne NFZ</i>
Metotreksat (tabletki)	0,0342	0,0821	0,0342	0,0821	średnia ważona za okres styczeń - marzec 2019 r.	<i>Dane refundacyjne NFZ</i>
Sulfasalazyna	0,0011	0,0012	0,0012	0,0012	średnia ważona za okres styczeń - marzec 2019 r.	<i>Dane refundacyjne NFZ</i>

Natomiast ostateczny koszt dobowy leczenia ksLMPCh wraz z przeliczeniem na cykl modelu z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej przedstawiono w poniższej tabeli. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] a w analizie wrażliwości zgodnie z *Danymi refundacyjnymi NFZ*.

Tabela 12.
Koszty leczenia ksMPCh uwzględnione w analizie (PLN)

BSC

Uwzględniane w analizie leki stosowane w ramach BSC są obecnie finansowane w ramach listy aptecznej A1. Jednakże ibuprofen, diklofenak i naproksen nie są obecnie refundowane we wskazaniu ŁZS, dlatego w analizie dla tych substancji przyjęto, że pełen koszt tych leków będzie ponoszony przez pacjenta. Dodatkowo, ze względu na łatwiejszą drogę podania, założono dla tych substancji jedynie wyceny prezentacji w formie tabletek. Ceny leków zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* zestawiono w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym, w analizie uwzględniono jednostkowe wyceny zgodnie z danymi przedstawionymi w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Koszty jednostkowe BSC uwzględnione w analizie wraz z źródłem danych (PLN)

Parametr	Średni koszt NFZ za mg (PLN) – lista A1	Średni koszt wspólny za mg (PLN) – lista A1	Średni koszt NFZ za mg (PLN) – lista D	Średni koszt wspólny za mg (PLN) – lista D	Uzasadnienie przyjętej wartości	Źródła danych dla wartości parametru
Ibuprofen	0,0000	0,0006	0,0000	0,0006	średnia ważona za okres styczeń - marzec 2019 r.	<i>Dane refundacyjne NFZ</i>
Diklofenak	0,0000	0,0055	0,0000	0,0055	średnia ważona za okres styczeń - marzec 2019 r.	<i>Dane refundacyjne NFZ</i>
Naproksen	0,0000	0,0014	0,0000	0,0014	średnia ważona za okres styczeń - marzec 2019 r.	<i>Dane refundacyjne NFZ</i>
Metylprednizon (roztwór)	0,1845	0,3693	0,1845	0,3693	średnia ważona za okres styczeń - marzec 2019 r.	<i>Dane refundacyjne NFZ</i>
Metylprednizon (tabletki)	0,0447	0,0727	0,0447	0,0727	średnia ważona za okres styczeń - marzec 2019 r.	<i>Dane refundacyjne NFZ</i>

Parametr	Średni koszt NFZ za mg (PLN) – lista A1	Średni koszt wspólny za mg (PLN) – lista A1	Średni koszt NFZ za mg (PLN) – lista D	Średni koszt wspólny za mg (PLN) – lista D	Uzasadnienie przyjętej wartości	Źródła danych dla wartości parametru
Prednizon	0,0448	0,0819	0,0448	0,0819	średnia ważona za okres styczeń - marzec 2019 r.	Dane refundacyjne NFZ
Triamcynolon	0,1856	0,2653	0,1856	0,2653	średnia ważona za okres styczeń - marzec 2019 r.	Dane refundacyjne NFZ

Natomiast ostateczny koszt dobowy leczenia BSC wraz z przeliczeniem na cykl modelu z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej przedstawiono w poniższej tabeli. Udział leków w analizie podstawowej uwzględniono zgodnie z danymi refundacyjnymi.

Tabela 14.
Koszt leczenia BSC uwzględnione w analizie (PLN)

Wariant	Średni koszt dobowy NFZ - lista A1	Średni koszt dobowy wspólny - lista A1	Średni koszt dobowy NFZ - lista D	Średni koszt dobowy wspólny - lista D
Łączny koszt dobowy (PLN)	0,20	0,99	0,20	0,99
Łączny koszt w cyklu (PLN)	18,00	90,66	18,00	90,66

8.2. Koszty podania leków

Koszt podania leków w *Programie lekowym leczenia ŁZS* wyznaczono zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe*. W niniejszej analizie przyjęto, iż podanie leków we wlewie dożylnym będzie rozliczane w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”, którego koszt wynosi 486,72 PLN. W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym podanie leków we wlewie dożylnym rozliczane jest w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, którego koszt wynosi 108,16 PLN. W przypadku podskórnego podawania leków przyjęto, iż w wariantcie podstawowym analizy jego koszt będzie równoważny kosztowi świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”. Natomiast w ramach analizy wrażliwości przyjęto, iż koszt podskórnego podawania leków będzie rozliczany w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”, którego koszt wynosi 486,72 PLN. Koszt podania leku poza programem lekowym

wyceniono zgodnie z wyceną świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (*Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*), tj. 34,00 PLN.

8.3. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego

Chorzy, aby rozpocząć leczenie z wykorzystaniem leków stosowanych w programach lekowych, muszą spełniać kryteria kwalifikacji do leczenia. Aby możliwe było stwierdzenie czy dany chory kwalifikuje się do danego programu lekowego, konieczne jest przeprowadzenie odpowiednich badań. W niniejszej analizie przyjęto, że koszt kwalifikacji chorych do *Programu lekowego leczenia ŁZS* będzie rozliczany w ramach świadczenia „kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności”, którego koszt wynosi 338,00 PLN.

Tabela 15.
Koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego

Świadczenie	Koszt (PLN)
Koszt kwalifikacji do <i>Programu lekowego leczenia ŁZS</i>	338,00

8.4. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia

Wycena monitorowania i diagnostyki w *Programie lekowym leczenia ŁZS* określona została na podstawie wyceny obowiązującej w aktualnie realizowanym programie lekowym, zgodnie z obowiązującym *Zarządzeniem programy lekowe*. Pełne koszty badań w tym programie ujęte zostały w ramach rocznej wyceny ryczałtowej, rozliczanej w częściach odpowiadających okresowi realizacji świadczeń w programie. Zestawienie danych dotyczących kosztów leczenia w ramach obowiązującego programu lekowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Diagnostyka w *Programie lekowym leczenia ŁZS* – ujęcie roczne

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt roczny (PLN)
5.08.08.0000044	Diagnostyka w programie leczenia łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	778,75

W analizie przyjęto, że diagnostyka i monitorowanie terapii rozliczane są proporcjonalnie do liczby cykli leczenia, co pozwoliło na przypisanie stałego kosztu badań diagnostycznych do 1 cyklu w modelu, przedstawiono go w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Diagnostyka w Programie lekowym leczenia ŁZS – ujęcie cykliczne

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt na cykl (PLN)
5.08.08.0000044	Diagnostyka w programie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	194,69

Koszt monitorowania i diagnostyki dorosłych chorych na łuszczycowe zapalenie stawów, poza programem lekowym określony został na podstawie wyceny badań diagnostycznych wykonywanych w ramach monitorowania leczenia chorych w *Programie lekowym leczenia ŁZS*. Listę wykonywanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Badania wykonywane w ramach monitorowania leczenia chorych w Programie lekowym leczenia ŁZS

Badanie diagnostyczne	Świadczenie specjalistyczne
Morfologia krwi	W1
Odczyn Biernackiego (OB)	W1
Stężenie białka C-reaktywnego (CRP)	W1
Stężenie kreatyniny w surowicy	W1
AspAT i AIAT	W1

Zgodnie z *Zarządzeniem Prezesa NFZ ambulatoryjna opieka specjalistyczna* w celu rozliczenia danej grupy badań jako świadczenia „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” konieczne jest wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1. Wszystkie badania wykonywane w ramach monitorowania leczenia chorych w *Programie lekowym leczenia ŁZS* należą do tej grupy. Ostatecznie jako koszt monitorowania i diagnostyki chorych poza programem lekowym przyjęto wycenę świadczenia „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu”, którego koszt wynosi 67,00 PLN.

W ramach analizy przyjęto, że częstotliwość monitorowania w przypadku leczenia bLMPCCh będzie równa częstotliwości opisanej w *Programie lekowym leczenia ŁZS*, tj. monitorowanie terapii inhibitorem TNF alfa odbywa się po 90 dniach (przyjęto 3 miesiące) i 180 dniach (przyjęto 6 miesięcy) od rozpoczęcia leczenia, a następnie po każdych kolejnych 180 dniach

(przyjęto 6 miesięcy)³. W przypadku pozostałych opcji terapeutycznych (ksLMPCh oraz BSC) założono, że monitorowanie odbywa się raz w cyklu modelu, tj. co 3 miesiące.

8.5. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli. Należy wziąć pod uwagę orientacyjny charakter poniższych wartości, który wynika z faktu, że w różnych cyklach modelu oraz w zależności od stanów, w jakich przebywa chory, koszty te mogą się od siebie różnić.

³ Założono również, że w ramieniu interwencji w momencie rozpoczynania terapii ADA wykonywane są badania w ramach dodatkowego monitorowania (w ramieniu komparatora w przypadku rozpoczynania terapii ADA wykonywane są badania w ramach kwalifikacji do programu lekowego).

Tabela 19.
Koszty stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)

Kategoria kosztowa	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
████████████████████	████████	████████
Koszt ADA w ramieniu komparatora w cyklu (PLN)	2 727,68	2 727,68
Średni koszt bLMPCh (bez ADA) w pierwszym cyklu leczenia (PLN)	6 964,33	6 964,33
Średni koszt bLMPCh (bez ADA) w kolejnych cyklach leczenia (PLN)	6 326,32	6 326,32
Średni koszt BSC w cyklu (PLN)	18,00	90,66
Średni koszt BSC w grupie wiekowej powyżej 75 r.ż. w cyklu (PLN)	18,00	90,66
████████████████████	████████	████████
████████████████████	████████	████████
Koszt monitorowania w Programie lekowym ŁZS w cyklu (PLN)	194,69	194,69
Koszt podania ADA w ramieniu interwencji w cyklu (PLN)	221,76	221,76
Koszt podania ADA w ramieniu komparatora w cyklu (PLN)	705,45	705,45
Średni koszt podania bLMPCh (bez ADA) w pierwszym cyklu leczenia (PLN)	924,68	924,68
Średni koszt podania bLMPCh (bez ADA) w kolejnych cyklach leczenia (PLN)	832,54	832,54
Średni koszt podania BSC w cyklu (PLN)	4,24	4,24
████████████████████	████████	████████

9. Założenia i dane wejściowe

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

Tabela 20.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry modelu					
Stopa dyskonta kosztów	5%	alter	0%	<i>Wytyczne AOTMiT</i>	<i>Wytyczne AOTMiT</i>
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%	alter	0%		
Dni w roku	365,25	n/d	n/d	n/d	Założenie
Dni w miesiącu	30,44	n/d	n/d	n/d	Założenie
Tygodni w roku	52,18	n/d	n/d	n/d	Założenie
Tygodni w miesiącu	4,35	n/d	n/d	n/d	Założenie
Próg opłacalności (PLN/QALY)	147 024	n/d	n/d	n/d	<i>Obwieszczenie Prezesa GUS</i>
Horyzont czasowy (cykle)	208	alter	40	Analiza podstawowa: w związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy Wartość alter 1: 10-letni horyzont czasowy Wartość alter 2: 20-letni horyzont czasowy	Założenie
		alter	80		
Długość cyklu w modelu (miesiące)	3	n/d	n/d	Długość cyklu odpowiadająca częstotliwości monitorowania leczenia, po której dokonywana jest decyzja o kontynuacji lub zmianie leczenia	Założenie
Tygodni w cyklu	13,04	n/d	n/d	n/d	Założenie

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Średni wiek wejścia do modelu (lata)	48,1	min	46,9	Analiza podstawowa: średnia ważona wieku z badań <i>OPAL Broaden i Genovese 2007</i> Wartość min: minimalny średni wiek notowany w poszczególnych podgrupach badań Wartość max: maksymalny średni wiek notowany w poszczególnych podgrupach badań	<i>OPAL Broaden (Mease 2017) i Genovese 2007</i>
		max	50,4		
Odsetek mężczyzn	48,1%	min	40,4%	Analiza podstawowa: średni ważony odsetek z badań <i>OPAL Broaden i Genovese 2007</i> Wartość min: minimalny odsetek notowany w poszczególnych podgrupach badań Wartość max: maksymalny odsetek notowany w poszczególnych podgrupach badań	<i>OPAL Broaden (Mease 2017) i Genovese 2007</i>
		max	56,9%		
Masa ciała chorych (kg)	84,3	min	82,1	Analiza podstawowa: średnia ważona masy ciała z badań <i>OPAL Broaden i Genovese 2007</i> Wartość min: minimalna średnia masa ciała notowana w poszczególnych podgrupach badań Wartość max: maksymalna średnia masa ciała notowana w poszczególnych podgrupach badań	<i>OPAL Broaden (Mease 2017) i Genovese 2007</i>
		max	91,5		
Dawka jednostkowa ADA (mg)	40,0	n/d	n/d	Adalimumab podawany jest w dawce 40 mg podskórnice co drugi tydzień	<i>ChPL Hyrimoz®</i>
Ryzyko zgonu chorych na ŁZS względem populacji generalnej	1,36	min	1,12	Analiza podstawowa: średnia wartość z badania Wartość min: dolna granica 95% przedziału ufności Wartość max: górna granica 95% przedziału ufności	<i>Ali 2007</i>
		max	1,64		
Ryzyko zgonu chorych odpowiadających na leczenie względem populacji generalnej	1,00	alter	1,36	Analiza podstawowa: przyjęto, że śmiertelność chorych odpowiadających na leczenie jest taka sama jak w populacji generalnej Wartość alter: testowano przyjęcie takiej samej wartości jak w przypadku chorych nieodpowiadających na leczenie	Założenie; <i>Ali 2007</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Ryzyko zgonu chorych nieodpowiadających na leczenie względem populacji generalnej	1,36	n/d	n/d	Przyjęto średnią wartość z publikacji <i>Ali 2007</i>	<i>Ali 2007</i>
Średni poziom HAQ-DI w momencie wejścia do modelu	1,09	min	0,90	Analiza podstawowa: średnia ważona wartość z badań <i>OPAL Broaden i Genovese 2007</i> Wartość min: minimalna wartość notowana w poszczególnych podgrupach badań Wartość max: maksymalna wartość notowana w poszczególnych podgrupach badań	<i>OPAL Broaden (Mease 2017) i Genovese 2007</i>
		max	1,20		
Użyteczność chorych w momencie wejścia do modelu (EQ-5D)	0,482	n/d	n/d	Rozdział 7.3. Przyjęcie wartości alternatywnych testowano łącznie w ramach scenariusza „Zestaw użyteczności w skali EQ-5D w uwzględnionych stanach zdrowia”	<i>Rodgers 2011, Mease 2017, Bansback 2006, Genovese 2007</i>
Użyteczność chorych odpowiadających na leczenie bLMPCh (EQ-5D)	0,664	n/d	n/d		
Użyteczność chorych nieodpowiadających na leczenie bLMPCh (EQ-5D)	0,535	n/d	n/d		
Użyteczność chorych odpowiadających na leczenie ksLMPCh i BSC (EQ-5D)	0,557	n/d	n/d		
Użyteczność chorych nieodpowiadających na leczenie ksLMPCh i BSC (EQ-5D)	0,482	n/d	n/d		
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie pierwszym bLMPCh	58,0%	n/d	n/d		<i>OPAL Broaden (Mease 2017) i Genovese 2007</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie ksLMPCh	38,3%	n/d	n/d	Przyjęcie wartości alternatywnych testowano łącznie w ramach scenariusza „Źródło danych dla oszacowania prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie LMPCh”	
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie pierwszym bLMPCh w przeliczeniu na cykl	95,6%	min	95,1%	<p>Analiza podstawowa: w publikacji <i>Rodgers 2011</i> przedstawiono prawdopodobieństwo roczne wycofania z terapii biologicznej (spowodowanego przez utratę odpowiedzi, wystąpienie działań niepożądanych bądź innych przyczyn uniemożliwiających kontynuację terapii), które zostało przeliczone na prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w cyklu</p> <p>Wartość min: uwzględniono o 10% wyższą niż w analizie podstawowej wartość prawdopodobieństwa rocznego, którą przeliczono na prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w cyklu</p> <p>Wartość max: uwzględniono o 10% niższą niż w analizie podstawowej wartość prawdopodobieństwa rocznego, którą przeliczono na prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w cyklu</p>	<i>Rodgers 2011</i>
		max	96,1%		
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie ksLMPCh w przeliczeniu na cykl	76,9%	alter	73,1%	<p>Analiza podstawowa: W obliczeniach uwzględniono odsetek chorych utrzymujących odpowiedź na leczenie metotreksatem z badania <i>Mease 2004</i> (założono, że wszyscy chorzy utrzymujący odpowiedź w 24 tyg. odpowiedzieli na leczenie także w 12 tyg.)</p> <p>Wartość alter: W obliczeniach uwzględniono odsetek chorych utrzymujących odpowiedź w ramieniu placebo (z czego część chorych stosowała metotreksat) z badania <i>Mease 2004</i></p>	<i>Mease 2004</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Ankieta wśród ekspertów klinicznych (Analiza wpływu na system ochrony zdrowia); Araujo 2013
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	40,8%	Wartość alter 3: W obliczeniach przyjęto odsetek nawrotów w grupie chorych po zaprzestaniu terapii bLMPCh na podstawie danych z publikacji Araujo 2013	
Prawdopodobieństwo uzyskania ponownej odpowiedzi na leczenie bLMPCh po nieskutecznym ksLMPCh	95,6%	n/d	n/d	Założono wartość analogiczną jak przed przerwaniem skutecznej terapii bLMPCh (Wartości alternatywne testowane pośrednio w ramach alternatywnych wartości parametru „Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie pierwszym bLMPCh w przeliczeniu na cykl”)	Rodgers 2011

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie kolejnym bLMPCh po nieskuteczności leczenia pierwszym bLMPCh	52,1%	alter	58,0%	Analiza podstawowa: Przyjęto wartość obniżoną w stosunku odpowiedzi na leczenie pierwszym bLMPCh oszacowaną na podstawie danych z <i>Gladman 2010</i> Wartość alter: Testowano przyjęcie wartości analogicznej jak w przypadku odpowiedzi na leczenie pierwszym bLMPCh	<i>OPAL Broaden (Mease 2017), Genovese 2007, ACCLAIM (Gladman 2010)</i>
Parametry kosztowe					
VAT	8%	n/d	n/d	<i>Ustawa o refundacji</i>	<i>Ustawa o refundacji</i>
Marża hurtowa	5%	n/d	n/d	<i>Ustawa o refundacji</i>	<i>Ustawa o refundacji</i>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt ADA za 1 mg w ramieniu komparatora (PLN)	10,46	n/d	n/d	wycena wg stanu na sierpień 2019 r.	<i>Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)</i>
Koszt ETA za 1 mg (PLN)	6,30	n/d	n/d	wycena wg stanu na sierpień 2019 r.	<i>Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)</i>
Koszt INF za 1 mg (PLN)	6,06	n/d	n/d	wycena wg stanu na sierpień 2019 r.	<i>Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt GOL za 1 mg (PLN)	60,14	n/d	n/d	średnia ważona za okres styczeń – marzec 2019 r.	Dane refundacyjne NFZ
Koszt CER za 1 mg (PLN)	5,10	n/d	n/d	średnia ważona za okres styczeń – marzec 2019 r.	Dane refundacyjne NFZ
Koszt SEK za 1 mg (PLN)	4,12	n/d	n/d	średnia ważona za okres styczeń – marzec 2019 r.	Dane refundacyjne NFZ
Koszt monitorowania w Programie lekowym ŁZS – ryczałt roczny (PLN)	778,75	n/d	n/d	Zgodnie z wyceną świadczenia <i>diagnostyka w programie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i>	Zarządzenie programy lekowe
Koszt badań w ramach monitorowania chorego na ŁZS poza PL (PLN)	67,00	n/d	n/d	Zgodnie z wyceną świadczenia <i>W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu</i>	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Koszt kwalifikacji do Programu lekowego ŁZS (PLN)	338,00	n/d	n/d	Zgodnie z wyceną świadczenia <i>kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności</i>	Zarządzenie programy lekowe
Koszt podania leku we wlewie dożylnym w ramach PL (PLN)	486,72	alter	108,16	Analiza podstawowa: zgodnie z wyceną świadczenia <i>hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu</i> Wartość alter: zgodnie z wyceną świadczenia <i>przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu</i>	Zarządzenie programy lekowe
Koszt podskórnego podania leku w ramach PL (PLN)	108,16	alter	486,72	Analiza podstawowa: zgodnie z wyceną świadczenia <i>przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu</i> Wartość alter: zgodnie z wyceną świadczenia <i>hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu</i>	Zarządzenie programy lekowe
Koszt podskórnego/domięśniowego podania leku poza PL (PLN)	34,00	n/d	n/d	Analiza podstawowa: zgodnie z wyceną świadczenia <i>W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu</i>	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna

W modelu przyjęto założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych. Dla kluczowych założeń przeprowadzono analizę scenariuszy. Scenariusze analizy podstawowej oraz scenariusze analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 21.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Wartości rozpatrywane w analizie podstawowej oraz analizie scenariuszy są regulowane przez <i>Wytyczne AOTMiT</i>	<i>Wytyczne AOTMiT</i>
Źródło danych dla oszacowania prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie LMPCh	Metaanaliza badań <i>OPAL Broaden i Genovese 2007</i>	badanie <i>OPAL Broaden</i>	Analiza podstawowa: celem uzyskania najbardziej wiarygodnych wyników analizy ekonomicznej uwzględniono wyniki skuteczności wg kryteriów PsARC z obu badań włączonych do <i>Analizy klinicznej</i> Scenariusz 1: uwzględniono wyniki skuteczności wg kryteriów PsARC z badania <i>OPAL Broaden</i> Scenariusz 2: uwzględniono wyniki skuteczności wg kryteriów PsARC z badania <i>Genovese 2007</i>	<i>OPAL Broaden (Mease 2017) i Genovese 2007</i>
		badanie <i>Genovese 2007</i>		
bLMPCh stosowane w skojarzeniu z ksLMPCh	NIE	TAK	Analiza podstawowa: zgodnie z wytycznymi klinicznymi <i>ACR/NPFG 2018</i> opisanymi w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> założono, że u chorych stosujących uprzednio ksLMPCh, u których nadal utrzymuje się aktywna choroba i którzy mogą rozpocząć terapię inhibitorem TNF, zalecane jest stosowanie tych leków w monoterapii a nie w skojarzeniu z metotreksatem Scenariusz alternatywny: testowano alternatywny scenariusz, w którym bLMPCh stosowane są w skojarzeniu z ksLMPCh (wariant dozwolony, choć niezalecany zgodnie z wytycznymi klinicznymi <i>ACR/NPFG 2018</i>)	<i>Założenie</i>
Dawkowanie ksLMPCh	wariant podstawowy	wariant minimalny	W analizie podstawowej uwzględniono średnie dawkowanie wymienione w ChPL poszczególnych leków, zaś w wariantach minimalnym i maksymalnym odpowiednio najniższe i najwyższe spośród wymienionych dawek leków	<i>ChPL Imuran, ChPL Arechin, ChPL Equoral, ChPL Leflunomide Sandoz, ChPL Ebetrexat, ChPL Methotrexat Ebewe, ChPL Salazopyrin EN</i>
		wariant maksymalny		

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Dawkowanie BSC	wariant podstawowy	wariant minimalny	W analizie podstawowej uwzględniono średnie dawkowanie wymienione w ChPL poszczególnych leków, zaś w wariantach minimalnym i maksymalnym odpowiednio najniższe i najwyższe spośród wymienionych dawek leków	<i>ChPL Ibuprofen Pabi, ChPL Diclac 150 DUO, ChPL Apo-Napro, ChPL Depo-Medrol, ChPL Metypred, ChPL Encorton, ChPL Polcortolon</i>
		wariant maksymalny		
Zestaw użyteczności w skali EQ-5D w uwzględnionych stanach zdrowia	wariant podstawowy	scenariusz alter 1	<p>Rozdział 7.3.</p> <p>Analiza podstawowa: wyjściowa: 0,482; odpowiadający na leczenie bLMPCh: 0,664; nieodpowiadający na leczenie bLMPCh: 0,535; odpowiadający na leczenie ksLMPCh i BSC: 0,557; nieodpowiadający na leczenie ksLMPCh i BSC: 0,482;</p> <p>Scenariusz alter 1: wyjściowa: 0,482; odpowiadający na leczenie bLMPCh: 0,708; nieodpowiadający na leczenie bLMPCh: 0,582; odpowiadający na leczenie ksLMPCh i BSC: 0,586; nieodpowiadający na leczenie ksLMPCh i BSC: 0,482;</p> <p>Scenariusz alter 2: wyjściowa: 0,482; odpowiadający na leczenie bLMPCh: 0,619; nieodpowiadający na leczenie bLMPCh: 0,488; odpowiadający na leczenie ksLMPCh i BSC: 0,528; nieodpowiadający na leczenie ksLMPCh i BSC: 0,482</p>	<i>Rodgers 2011, Mease 2017, Bansback 2006, Genovese 2007</i>
		scenariusz alter 2		
Substancja stosowana w II linii leczenia bLMPCh	średni ważony koszt ETA, INF, GOL, CER	ETA	W analizie podstawowej uwzględniono średnie udziały innych niż ADA inhibitorów TNF-alfa refundowanych w leczeniu ŁZS, zaś w wariantach alternatywnych jedną spośród substancji ETA, INF, GOL (uznano, iż udziały CER oraz SEK są na tyle nieznaczące, że nie jest możliwe, by stanowiły one II linię leczenia bLMPCh)	Założenie
		INF		
		GOL		
Udział leków ksLMPCH	Zgodnie z opinią ekspertów	Zgodnie z danymi refundacyjnymi	<p>Analiza podstawowa: zgodnie z wartościami podanymi przez ekspertów klinicznych</p> <p>Wartość alternatywna: zgodnie z danymi refundacyjnymi z okresu styczeń-marzec 2019</p>	<i>Ankieta wśród ekspertów klinicznych (Analiza wpływu na system ochrony zdrowia), Dane NFZ</i>

10. Wyniki analizy

10.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne przedstawiono w poniższych tabelach.

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej.

Tabela 22.
Wyniki analizy CUA w perspektywie płatnika publicznego

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

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności kosztów oraz wyników zdrowotnych został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy i wymieniono je w rozdziale 9. (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych oraz zmiany długości horyzontu czasowego analizy⁴)

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej.

Tabela 24.
Zestawienie kosztów i konsekwencji – populacja 1.

Kategoria	Koszt		Wynik zdrowotny	
	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek
Grupa 1
Grupa 2
Grupa 3

Tabela 25.
Zestawienie kosztów i konsekwencji – populacja 2.

Kategoria	Koszt		Wynik zdrowotny	
	Wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek
Grupa 1
Grupa 2

⁴ przyjęto, że parametry te mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

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

Tabela 26.
Zestawienie kosztów i konsekwencji – populacja 3.

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

10.3. Analiza CUR

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad lekami refundowanymi w ramach *Programu lekowego leczenia ŁZS* w populacji B, obliczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych schematów. Na tej podstawie oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której współczynnik CUR wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy od współczynnika CUR technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W ramach oszacowań kosztów leczenia substancjami dostępnymi w ramach *Programu lekowego leczenia ŁZS* uwzględniono koszty ADA, ETA i INF w oparciu o najbardziej aktualne *Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)*. W związku z tym, że NFZ nie publikuje danych o liczbie zrefundowanych opakowań w ramach *Danych refundacyjnych NFZ* w okresie po marcu 2019 r., wnioskodawca jest pozbawiony możliwości oszacowania aktualnych kosztów CER, GOL i SEK w oparciu o te dane.

Biorąc pod uwagę powyższe, wnioskodawca oszacował koszty CER, GOL i SEK jako koszt minimalny wynikający z *Danych refundacyjnych NFZ* w okresie styczeń – marzec 2019 r. (ostatnie dostępne dane), aktualnego *Wykazu leków refundowanych*, a w przypadku SEK także odnalezionych danych z przetargów publicznych (*dane z przetargu*). Należy zaznaczyć, że wnioskodawca nie jest w posiadaniu danych systematycznych dotyczących cen poszczególnych substancji wynikających z przetargów publicznych, a dane odnalezione dla SEK zostały odnalezione w sposób niesystematyczny. W wyniku przeglądu niesystematycznego nie odnaleziono danych pozwalających oszacować koszty CER i GOL.

Szczegółowe oszacowania kosztów jednostkowych poszczególnych substancji czynnych przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, zaś podsumowanie kosztów stosowania poszczególnych substancji czynnych w rocznym horyzoncie czasowym, na podstawie którego obliczono wartości współczynników CUR, w poniższej tabeli.

Tabela 27.

Koszt stosowania poszczególnych substancji czynnych w rocznym horyzoncie czasowym we wnioskowanym wskazaniu

Kategoria kosztowa	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
████████████████████	████████	████████
Koszt ADA w ramieniu komparatora w ciągu roku (PLN)	10 910,71	10 910,71
Koszt ETA w ramieniu komparatora w ciągu roku (PLN)	16 440,75	16 440,75
Koszt INF w ramieniu komparatora w ciągu roku (PLN)	16 663,66	16 663,66
Koszt GOL w ramieniu komparatora w ciągu roku (PLN)	34 935,12	34 935,12
Koszt CER w ramieniu komparatora w ciągu roku (PLN)	26 615,47	26 615,47
Koszt SEK w ramieniu komparatora w ciągu roku (PLN)	14 846,16	14 846,16

Wyniki analizy dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższych tabelach.⁵

Tabela 28.
Wyniki analizy CUR

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

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

⁵ W obliczeniach uwzględniono użyteczność chorych odpowiadających na leczenie bLMPCz z analizy podstawowej,

Parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności, wskazano w rozdziale 9.

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w celu określenia niepewności wyników analizy ekonomicznej należy przeprowadzić również wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości (AWW), w której uwzględnia się parametry, które mają potencjalnie największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej. Należy jednak zauważyć, że w ramach przedstawionej w rozdziale 10.3. analizy wrażliwości wykonano nie tylko jednokierunkową analizę wrażliwości, ale również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W związku z tym, że modelowanie rozkładów pojedynczych parametrów w ramach AWW miałyby potencjalnie niewielki wpływ na wynik ICUR, odstąpiono od wykonania analizy probabilistycznej w ramach niniejszego raportu.

13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.3.

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie wartości

zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Wyniki walidacji wewnętrznej⁶

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

⁶ Wyniki walidacji przedstawiono dla perspektywy płatnika publicznego w porównaniu technologii wnioskowanej z komparatorem w populacji 1.

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równania:

- ⊕ odsetek chorych w stanie ODP + odsetek chorych w stanie U_ODP + odsetek chorych w stanie B_ODP + odsetek chorych w stanie ZGON = 1.

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

14. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy. Celem uzyskania najbardziej wiarygodnych wyników oszacowano zestaw prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami, które w głównej mierze obliczono na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej*.

W ramach modelu uwzględniono szereg założeń porządkujących, które wymieniono w rozdziale 7.1. Biorąc pod uwagę te założenia, w rozdziale 7.1. (Rysunek 1., Rysunek 2., Rysunek 3.) oraz w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu przedstawiono potencjalne ścieżki leczenia (obejmujące wnioskowaną technologię oraz komparatory) w 3 rozłącznych subpopulacjach chorych stanowiących łącznie populację docelową.

Biorąc pod uwagę objawy oraz progresywny charakter choroby, założono, że leczenie chorego powinno trwać przez całe życie. W związku z tym w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

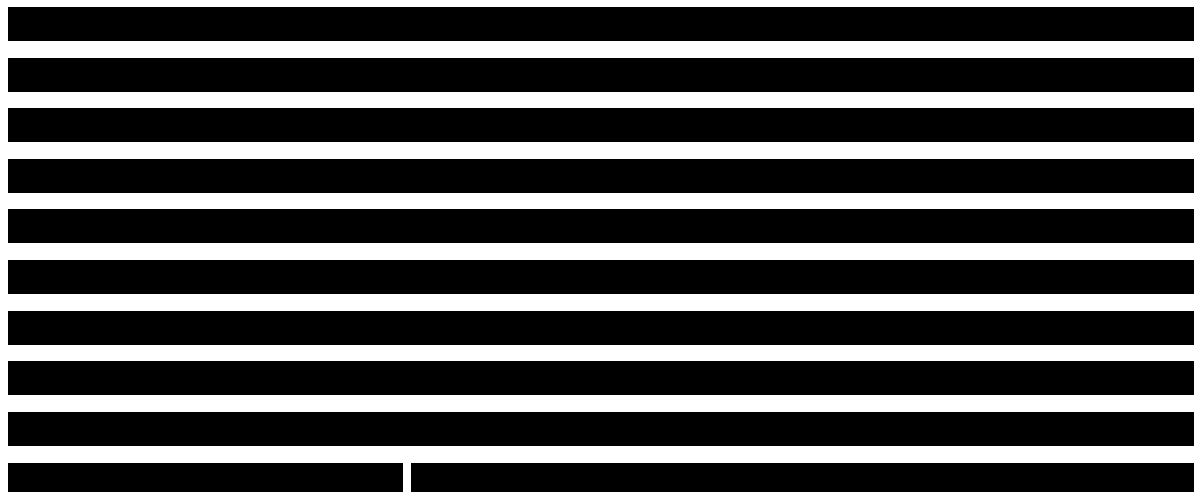
Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania w Polsce leku Hyrimoz® w leczeniu czynnego i postępującego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, w sytuacji finansowania wnioskowanego leku w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych opracowano od podstaw model Markowa (model wykonany *de novo*). Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto przede wszystkim na wynikach badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w *Analizie klinicznej*. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego. Koszty pozostałych leków oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ, danych NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)* oraz *Wykazu leków refundowanych*. Koszt procedur zabiegowych oraz świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o odpowiednie Zarządzenia Prezesa NFZ.

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



16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.2. W przeglądzie odnaleziono trzy publikacje: *Cawson 2014*, *Bojke 2011* oraz *Rodgers 2011*.

W publikacji *Cawson 2014* przedstawiono wyniki efektywności kosztowej stosowania adalimumabu w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym w grupie chorych z czynnym, postępującym łuszczykowym zapaleniem stawów, u których odpowiedź na standardowe leczenie okazała się niewystarczająca. Wartość inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztowej przedstawiona została w sytuacji uwzględnienia odpowiednio 10-letniego oraz 40-letniego horyzontu czasowego. Wyniki dla obu wariantów zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 36.
Wyniki publikacji *Cawson 2014* – horyzont czasowy 10-letni

Interwencja	Średni koszt (GBP)	QALY	Inkrementalny koszt (GBP)	Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztowej (GBP/QALY)
ADA	39 070	4,5	23 484	0,7	31 830
BSC	15 587	3,8			

Uzyskany wynik ICUR nieznacznie przekracza próg opłacalności w Wielkiej Brytanii.

Tabela 37.
Wyniki publikacji Cawson 2014 – horyzont czasowy 40-letni

Interwencja	Średni koszt (GBP)	QALY	Inkrementalny koszt (GBP)	Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztowej (GBP/QALY)
ADA	69 332	6,7	25 941	1,5	17 222
BSC	43 391	5,2			

Na podstawie uzyskanego wyniku ICUR określono, iż w sytuacji przyjęcia w modelu ekonomicznym 40-letniego horyzontu czasowego, adalimumab w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym, jest efektywną pod względem kosztów strategią leczenia chorych z czynnym, postępującym łuszczycowym zapaleniem stawów, u których odpowiedź na standardowe leczenie okazała się niewystarczająca.

W publikacji *Bojke 2011* określono efektywność kosztową stosowania adalimumabu w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym w grupie chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów i łagodną do umiarkowanej postacią łuszczycy. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.
Wyniki publikacji Bojke 2011

Interwencja	Średni koszt (GBP)	QALY	Inkrementalny koszt (GBP)	Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztowej (GBP/QALY)
ADA	66 408	6,642	24 203	1,401	17 276
BSC	42 205	5,241			

Wyniki z publikacji *Bojke 2011* są bardzo zbliżone do wyników z publikacji *Cawson 2014* dla wariantu 40-letniego horyzontu czasowego. Zarówno pod względem wysokości kosztów, uzyskanego QALY oraz inkrementalnych wyników otrzymano podobne wartości. Na podstawie wartości ICUR z publikacji *Bojke 2011* wnioskować można, iż adalimumab w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym, jest efektywną pod względem kosztów strategią leczenia chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów i łagodną do umiarkowanej postacią łuszczycy.

Z kolei w publikacji *Rodgers 2011* przedstawiono opis ocenionego przez NICE raportu HTA porównującego terapie biologiczne stosowane w leczeniu ŁZS [NICE 2009]. W publikacji tej

zaprezentowano wyniki efektywności kosztowej stosowania adalimumabu w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym w grupie chorych z czynnym, postępującym łuszczycowym zapaleniem stawów, po niepowodzeniu co najmniej dwóch LMPCh. Wyniki te zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Wyniki publikacji Rodgers 2011

Interwencja	Średni koszt (GBP)	QALY	Inkrementalny koszt (GBP)	Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztowej (GBP/QALY)
ADA	68 638	6,580	26 470	1,409	18 786
BSC	42 168	5,171			

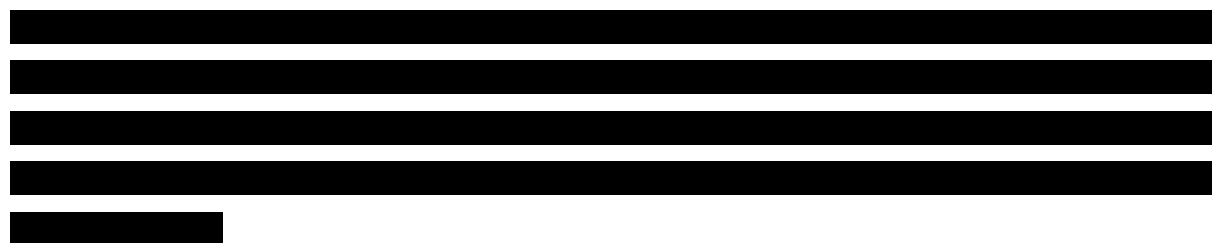
Uzyskany wynik ICUR nie przekroczył progu opłacalności w Wielkiej Brytanii. Określono, iż adalimumab w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym, jest efektywną pod względem kosztów strategią leczenia chorych z czynnym, postępującym łuszczycowym zapaleniem stawów, po niepowodzeniu co najmniej dwóch LMPCh.

W ramach publikacji *Rodgers 2011* wykonano również przegląd systematyczny w celu odnalezienia dokumentów oceniających efektywność kosztową stosowania leków biologicznych w ramach leczenia łuszczycowego zapalenia stawów. Spośród 6 włączonych opracowań 3 stanowiły wystosowane przez producentów zgłoszenia branżowe do NICE. Ze względu na zbieżność populacji oraz interwencji ocenianych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w rozdziale 17.2. z populacją (chorzy na łuszczycowe zapalenie stawów) oraz interwencją (adalimumab) przedstawioną w 2 wystosowanych przez producentów zgłoszeniach branżowych do NICE, postanowiono zaprezentować ich wyniki. Rezultaty dla opracowań *Abbott* oraz *Wyeth* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 40.
Wyniki wystosowanych przez producentów zgłoszeń branżowych do NICE

Opracowanie	Interwencja	Komparator	Inkrementalny koszt (GBP)	Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztowej (GBP/QALY)	Źródło danych
Abbott	ADA	LMPCh	25 651	0,86	29 827	<i>Rodgers 2011</i>
Wyeth	ADA	INF	b.d.	0,15	Dominujący	<i>Rodgers 2011</i>

W przypadku porównania adalimumabu z LMPCh wynik ICUR nie przekroczył progu opłacalności w Wielkiej Brytanii. Natomiast dla porównania ADA z INF interwencja okazała się być dominująca, tj. pozwala na osiągnięcie korzystniejszych efektów zdrowotnych przy niższym koszcie.



W analizie przeprowadzono dodatkowo walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR, jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

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

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

Kryteria włączenia badań:

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

Kryteria wykluczenia badań:

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

17.1.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 41.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	“quality-adjusted life year” OR “quality-adjusted life years” OR QALY OR utility OR utilities OR HRQoL OR Euroqol OR “standard gamble” OR “time trade-off” OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR “health utilities index” OR SF6D OR SF-6D	599 697
#2	“psoriasis arthritic” OR “arthritic psoriasis” OR “psoriatic arthritis” OR “psoriasis arthropathica” OR “psoriatic arthropathy” OR “arthropathies psoriatic” OR “arthropathy psoriatic” OR “psoriatic arthropathies”	9 906
#3	#1 AND #2	930

Data ostatniego wyszukiwania: 07.08.2019

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

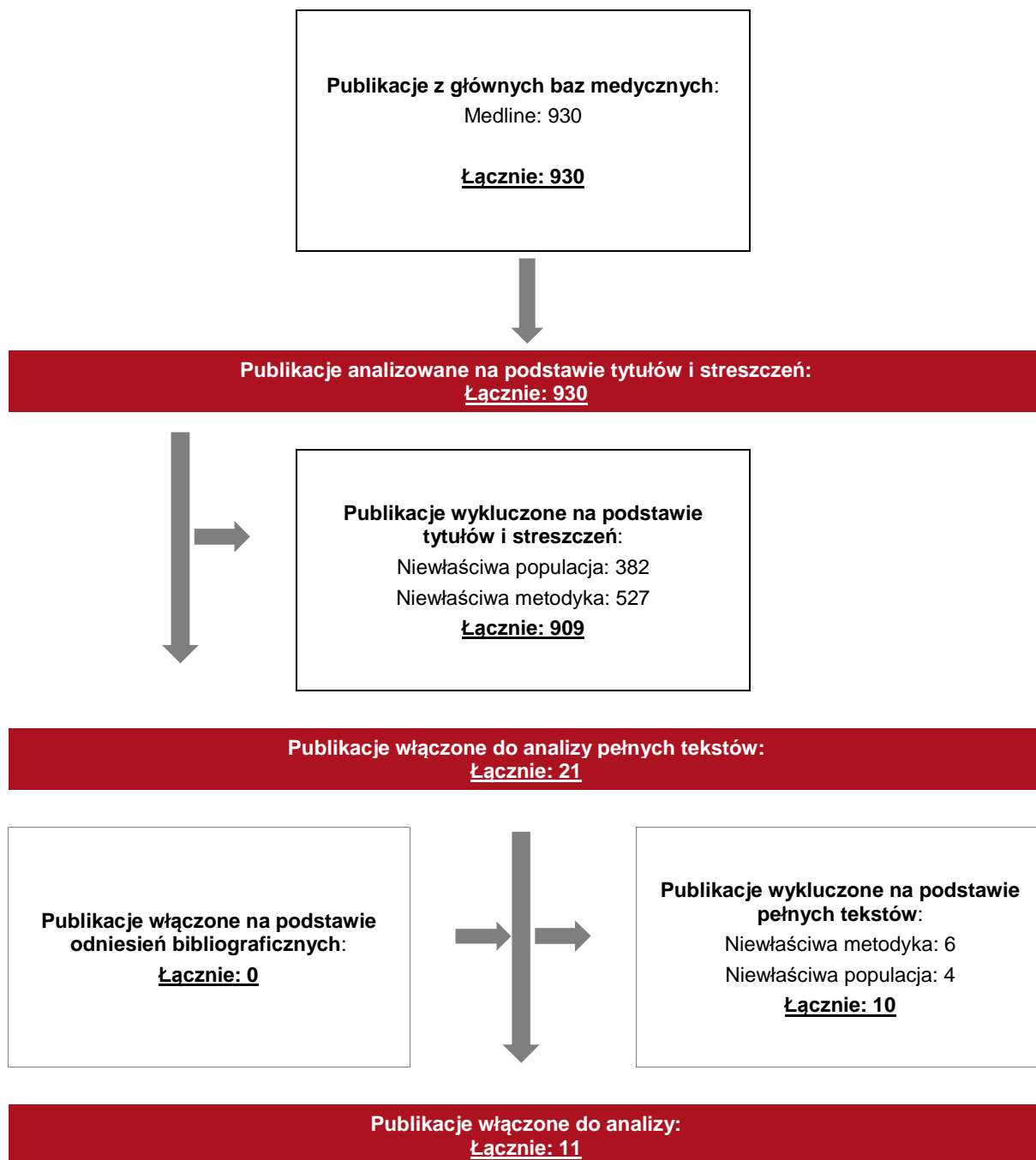
17.1.3. Selekcja badań

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

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

Rysunek 4.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



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

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 930 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 21 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 11 publikacji do oceny jakości życia chorych.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 11 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Alten 2018*, *Chiochchanwisawakit 2018*, *da Silva 2018*, *Kawalec 2016*, *Rencz 2014*, *Gratacós 2014*, *Rosen 2011*, *Rodgers 2011*, *Brodzsky 2010*, *Bansback 2006*, *Sokoll 2001*.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 42.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
<i>Alten 2018</i>	EQ-5D	Chorzy na łuszczykowe zapalenie stawów łącznie	0,80*	b.d.	1 809
		Chorzy na łuszczykowe zapalenie stawów z grupy państw EU5	0,84*	b.d.	742

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
		Chorzy na łuszczycowe zapalenie stawów, u których zastosowanie terapii immunomodulującej okazało się nieskuteczne, chorzy łącznie (brak odpowiedzi na leczenie)	0,774	b.d.	535
		Chorzy na łuszczycowe zapalenie stawów, u których zastosowanie terapii immunomodulującej okazało się skuteczne, chorzy łącznie (odpowiedź na leczenie)	0,605	b.d.	87
		Chorzy na łuszczycowe zapalenie stawów, u których zastosowanie terapii immunomodulującej okazało się nieskuteczne, chorzy z grupy państw EU5 (brak odpowiedzi na leczenie)	0,802	b.d.	275
		Chorzy na łuszczycowe zapalenie, u których zastosowanie terapii immunomodulującej okazało się skuteczne, chorzy z grupy państw EU5 (odpowiedź na leczenie)	0,632	b.d.	39
Chowchanwisawakit 2018	EQ-5D**	Chorzy na łuszczycowe zapalenie stawów	0,76	± 0,23*** (0,05; 1)	129

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
<i>da Silva 2018</i>	EQ-5D	Chorzy na łuszczycowe zapalenie stawów – początek badania	0,66	(0,52; 0,82)	122
<i>Kawalec 2016</i>	EQ-5D	Chorzy na łuszczycowe zapalenie stawów	0,6567	± 0,2738*** (0,04; 1)	50
<i>Rencz 2014</i>	EQ-5D	Chorzy na łuszczycowe zapalenie stawów	0,51	± 0,34***	48
<i>Gratacós 2014</i>	EQ-5D	Chorzy na łuszczycowe zapalenie stawów	0,67	± 0,23***	287
<i>Rosen 2011</i>	EQ-5D	Chorzy na łuszczycowe zapalenie stawów	0,80	± 0,20***	201
<i>Brodzky 2010</i>	EQ-5D	Chorzy na łuszczycowe zapalenie stawów	0,50****	± 0,30***	183
			0,587*	(-0,594; 1)	183
<i>Sokoll 2001</i>	EQ-5D	Chorzy na łuszczycowe zapalenie stawów	0,59*	(-0,24; 1)	47

*Mediana

**Tajska wersja kwestionariusza EQ-5D. Od europejskiej różni się zakresem przyjmowanych wartości. Minimalna wartość wynosi -0,28, maksymalna natomiast 1,00.

***Odchylenie standardowe

****Wynik średni

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

Wspomniana zależność funkcyjna przyjmuje następującą postać:

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

Chorzy poddawani leczeniu biologicznemu charakteryzują się wyższą jakością życia z uwagi na redukcję wartości wskaźników HAQ oraz PASI. Autorzy publikacji zakładają, że efekt ten utrzymuje się. W przypadku chorych niepoddawanych leczeniu biologicznemu jakość życia

pogarsza się stopniowo aż do osiągnięcia wartości minimalnej mniejszej od 0, co oznacza, że w przypadku długotrwałego braku terapii objawy choroby postrzegane są w populacji generalnej jako tożsame ze śmiercią. W przypadku chorych, którzy rezygnują z leczenia po 5 latach, jakość życia powraca do wartości początkowej.

W publikacji *Bansback 2006* oceniano jakość życia w grupie dorosłych chorych na łuszczykowe zapalenie stawów, po niepowodzeniu dwóch ksLMPCh. W raporcie wartość jakości życia przedstawiono w postaci funkcyjnej jako zależność oczekiwanej jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D od wskaźnika HAQ.

Wspomniana zależność funkcyjna przyjmuje następującą postać:

$$\text{Oczekiwana użyteczność} = -0.31 * \text{HAQ} + 0.82$$

W przeciwieństwie do publikacji *Rodgers 2011* jako zmiennej objaśniającej nie wykorzystano wskaźnika PASI, gdyż jego wpływ na wynik kwestionariusza EQ-5D był bardzo niewielki oraz nieistotny statystycznie.

17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca;
- ⊕ **interwencja:** adalimumab;
- ⊕ **komparatory:** klasyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby; najlepsze leczenie wspomagające; leki biologiczne: certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

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

17.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 43.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 129 068	87 579
#2	psoriatic arthritis	9 847	1 889
#3	adalimumab	7 654	2 824
#4	#1 AND #2 AND #3	111	47

Data ostatniego wyszukiwania: 07.08.2019

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 44.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
#1	psoriatic arthritis	50
#2	adalimumab	84

Data ostatniego wyszukiwania: 07.08.2019

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji (ADA) względem zdefiniowanych komparatorów.

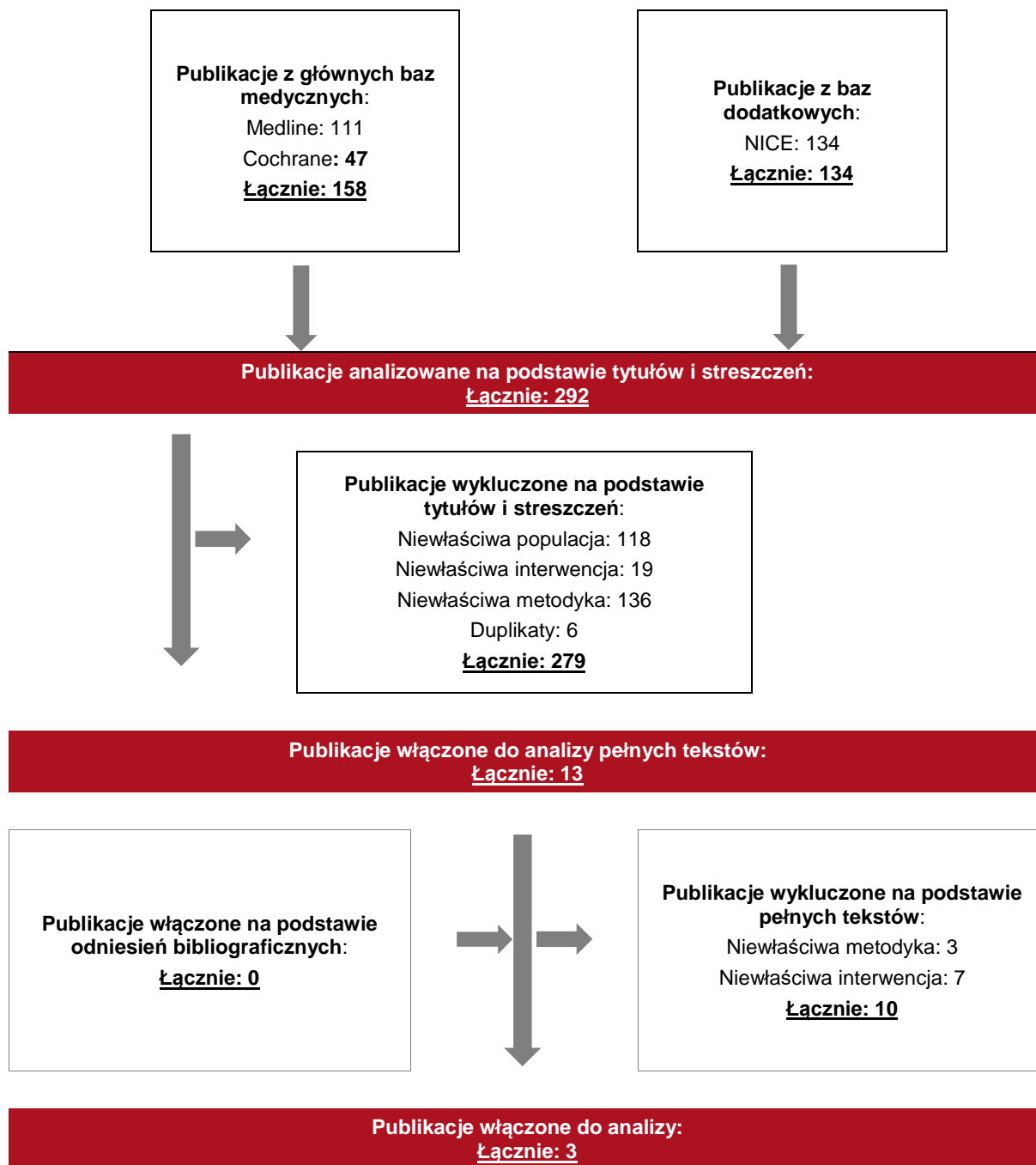
17.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.1.

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

Rysunek 5.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 292 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 111 publikacji;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 47 publikacji;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 134 publikacje.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 13 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje: *Cawson 2014*, *Bojke 2011* oraz *Rodgers 2011*, prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono 3 inne analizy ekonomiczne, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania wnioskowanej technologii względem komparatorów w leczeniu czynnego i postępującego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 16.).

17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Hyrimoz® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.*

Objęcie refundacją adalimumabu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Hyrimoz® do jednej z już istniejących grup limitowych, gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność w kategorii dostępności refundacyjnej: *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym,* więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji.*

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

Tabela 45.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10.3.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.2.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1.
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości prognozy odpłacalności	TAK, rozdział 10.1.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. I 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10.3.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> * z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), * bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	Tylko w wariacie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

18. Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie wyników klinicznych wykorzystanych w modelowaniu skuteczności bLMPCh oraz ksLMPCh	32
Tabela 2. Zmiana wyniku HAQ-DI względem wartości początkowych	35
Tabela 3. Zestawienie użyteczności uwzględnionych w modelu (EQ-5D)	35
Tabela 4. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	39
Tabela 5. Dawkowanie bLMPCh	40
Tabela 6. Dawkowanie ksLMPCh	41
Tabela 7. Dawkowanie leków w ramach BSC	42
Tabela 8. Ceny interwencji uwzględnione w analizie (PLN)	43
Tabela 9. Koszty jednostkowe bLMPCh uwzględnione w analizie wraz ze źródłem danych (PLN)	43
Tabela 10. Koszty leczenia bLMPCh uwzględnione w analizie (PLN)	44
Tabela 11. Koszty jednostkowe ksLMPCh uwzględnione w analizie wraz z źródłem danych (PLN)	45
Tabela 12. Koszty leczenia ksMPCh uwzględnione w analizie (PLN)	46
Tabela 13. Koszty jednostkowe BSC uwzględnione w analizie wraz z źródłem danych (PLN)	46
Tabela 14. Koszt leczenia BSC uwzględnione w analizie (PLN)	47
Tabela 15. Koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego	48
Tabela 16. Diagnostyka w <i>Programie lekowym leczenia ŁZS</i> – ujęcie roczne	48
Tabela 17. Diagnostyka w <i>Programie lekowym leczenia ŁZS</i> – ujęcie cykliczne	49

Tabela 18. Badania wykonywane w ramach monitorowania leczenia chorych w <i>Programie lekowym leczenia ŁZS</i>	49
Tabela 19. Koszty stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu (PLN).....	51
Tabela 20. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	53
Tabela 21. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości.....	61
Tabela 22. Wyniki analizy CUA w perspektywie płatnika publicznego	64
Tabela 23. Wyniki analizy CUA w perspektywie wspólnej.....	65
Tabela 24. Zestawienie kosztów i konsekwencji – populacja 1.	66
Tabela 25. Zestawienie kosztów i konsekwencji – populacja 2.	66
Tabela 26. Zestawienie kosztów i konsekwencji – populacja 3.	67
Tabela 27. Koszt stosowania poszczególnych substancji czynnych w rocznym horyzoncie czasowym we wnioskowanym wskazaniu.....	68
Tabela 28. Wyniki analizy CUR	69
Tabela 29. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy w populacji 1. – perspektywa płatnika publicznego.....	71
Tabela 30. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy w populacji 2. – perspektywa płatnika publicznego.....	75
Tabela 31. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy w populacji 3. – perspektywa płatnika publicznego.....	79
Tabela 32. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy w populacji 1. – perspektywa wspólna.....	83
Tabela 33. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy w populacji 2. – perspektywa wspólna.....	87

Tabela 34. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy w populacji 3. – perspektywa wspólna.....	91
Tabela 35. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	97
Tabela 36. Wyniki publikacji <i>Cawson 2014</i> – horyzont czasowy 10-letni	101
Tabela 37. Wyniki publikacji <i>Cawson 2014</i> – horyzont czasowy 40-letni	102
Tabela 38. Wyniki publikacji <i>Bojke 2011</i>	102
Tabela 39. Wyniki publikacji <i>Rodgers 2011</i>	103
Tabela 40. Wyniki wystosowanych przez producentów zgłoszeń branżowych do NICE	104
Tabela 41. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	106
Tabela 42. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	108
Tabela 43. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	113
Tabela 44. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	113
Tabela 45. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	117

19. Spis rysunków

- Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej – populacja 1.26
- Rysunek 2. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej – populacja 2.27
- Rysunek 3. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej – populacja 3.29
- Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....107
- Rysunek 5. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą115
-

20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Ali 2007	Ali Y., Tom B.D., Schentag C.T. i in., <i>Improved survival in psoriatic arthritis with calendar time</i> , Arthritis Rheum. 2007 Aug;56(8):2708-14.
Alten 2018	Alten R., Conaghan P.G., Strand V. i in., <i>Unmet needs in psoriatic arthritis patients receiving immunomodulatory therapy: results from a large multinational real-world study</i> , Clinical Rheumatology, 2018; 38(6):1615-1626
Analiza kliniczna	████████████████████ Hyrimoz® (adalimumab) w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca. Analiza kliniczna, MAHTA 2019
Analiza problemu decyzyjnego	████████████████████ Hyrimoz® (adalimumab) w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2019
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	████████████████████ Hyrimoz® (adalimumab) w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA 2019
Araujo 2013	Araujo E., Finzel S., Englbrecht M. i in., <i>High incidence of disease recurrence after discontinuation of disease-modifying antirheumatic drug treatment in patients with psoriatic arthritis in remission</i> , Ann Rheum Dis. 2013, 0:1–6.
Bansback 2006	Bansback N.J., Ara R., Barkham N. i in., <i>Estimating the cost and health status consequences of treatment with TNF antagonists in patients with psoriatic arthritis</i> , Rheumatology, 2006; 45(8):1029-38
Bojke 2011	Bojke L., Epstein D., Craig D. i in., <i>Modelling the cost-effectiveness of biologic treatments for psoriatic arthritis</i> , Rheumatology (Oxford, England), 2011; 50 Suppl 4:iv39-iv47
Brodzky 2010	Brodzky V., Pentek M., Balint P.V. i in., <i>Comparison of the Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQoL) questionnaire, the functional status (HAQ) and utility (EQ-5D) measures in psoriatic arthritis: results from a cross-sectional survey</i> , Scand J Rheumatol, 2010; 39:303-309
Cawson 2014	Cawson M.R., Mitchell S.A., Knight C. i in., <i>Systematic review, network meta-analysis and economic evaluation of biological therapy for the management of active psoriatic arthritis</i> , BMC Musculoskeletal Disorders, 2014; 20:15-26
Chiwchanwisawakit 2018	Chiwchanwisawakit P., Srinonprasert V., Thaweeratthakul P. i in., <i>Disease activity and functional status associated with health-related quality of life and patient-acceptable symptom state in patients with psoriatic arthritis in Thailand: A cross-sectional study</i> , International Journal of Rheumatic Diseases, 2018; 22(4):700-707
ChPL Apo-Napro®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Apo-Napro®
ChPL Arechin®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Arechin®
ChPL Cimzia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia®
ChPL Depo-Medrol®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Depo-Medrol®

Publikacja/Źródło danych	Referencje
ChPL Diclac 150 DUO®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diclac 150 DUO®
ChPL Ebetrexat®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebetrexat®
ChPL Enbrel®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel®
ChPL Encorton®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®
ChPL Equoral®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Equoral®
ChPL Hyrimoz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hyrimoz®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyrimoz-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 30.07.2019 r.)
ChPL Ibuprofen Pabi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ibuprofen Pabi®
ChPL Imuran®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imuran®
ChPL Leflunomide Sandoz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Leflunomide Sandoz®
ChPL Methotrexat Ebewe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat Ebewe®
ChPL Metypred®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metypred®
ChPL Polcortolon®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Polcortolon®
ChPL Remsima®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®
ChPL Salazopyrin EN®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Salazopyrin EN®
ChPL Simponi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi®
da Silva 2018	da Silva M.R.R., Dos Santos J.B.R., Almeida A.M. i in., <i>Effectiveness and safety of anti-TNF in psoriatic arthritis patients in Brazil: a post-incorporation analysis</i> , Journal of Comparative Effectiveness Research, 2018; 7(10):989-1000
Dane dostarczone przez Zamawiającego	Dane otrzymane od Zamawiającego w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej
Dane GUS – tablice trwania życia	Tablice trwania życia GUS za 2018 r.
Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)	NFZ, Komunikaty DGL – Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2019 r.
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji leków według kodów EAN (styczeń-marzec 2019 r.)
Dane z przetargu	Biuletyn Informacji Publicznej Szpitala Biegańskiego https://szpitale.lodzkie.pl/bieganski/bip/pl/c/zp-66-18-dostawa-lekow-programowych.html (data dostępu: 12.11.2019 r.)
Genovese 2007	Genovese M.C., Mease P.J., Thomson G.T. i in., <i>Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy</i> , The Journal of Rheumatology, 2007; 34(5):1040-50
Gladman 2010	Gladman D., Sampalis J.S., Illouz O., Guérette B., <i>Responses to adalimumab in patients with active psoriatic arthritis who have not adequately responded to prior therapy: effectiveness and safety results from an open-label study</i> , J Rheumatol. 2010 Sep;37 (9): 1898-906
Gratacós 2014	Gratacos J., Dauden E., Gomez-Reino J. i in., <i>Health-related quality of life in psoriatic arthritis patients in Spain</i> , Reumatol Clin., 2014; 10(1):25-31

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Kawalec 2016	Kawalec P., Malinowski K.P., Pilc A., <i>Disease activity, quality of life and indirect costs of psoriatic arthritis in Poland</i> , <i>Rheumatology International</i> , 2016; 36(9):1223-30
Mease 2004	Mease P.J., Kivitz A.J., Burch F.X., i in., <i>Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression</i> , <i>Arthritis Rheum.</i> 2004 Jul;50(7):2264-72.
Mease 2017	Mease P., Hall S., FitzGerald O. i in., <i>Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis</i> , <i>The New England Journal of Medicine</i> , 2017; 377(16):1537-1550
NICE 2009	National Institute for Health and Clinical Excellence, <i>Etanercept, Infliximab and Adalimumab for the Treatment of Psoriatic Arthritis: a Systematic Review and Economic Evaluation</i> , 2009
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2013, https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781 (data dostępu 11.09.2019 r.)
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015–2017
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Program lekowy leczenia ŁZS	Program lekowy „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS)” (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3) regulowany załącznikiem B.35 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2019 r.
Rencz 2014	Rencz F., Holló P., Kárpáti S. i in., <i>Moderate to severe psoriasis patients' subjective future expectations regarding health-related quality of life and longevity</i> , <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> , 2014; 29(7):1398-405
Rodgers 2011	Rodgers M., Epstein D., Bojke L. i in., <i>Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation</i> , <i>Health Technology Assessment</i> , 2011; Vol. 15:No. 10
Rosen 2011	Rosen C.F., Mussani F., Chandran V. i in., <i>Patients with psoriatic arthritis have worse quality of life than those with psoriasis alone</i> , <i>Rheumatology</i> , 2011; 51:571-576
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sokoll 2001	Sokoll K.B., Helliwell P.S., <i>Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis</i> , <i>The Journal of Rheumatology</i> , 2001; 28;1842-1846

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Sprawozdania z Działalności NFZ	Załącznik IV.3.2. do Uchwały Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r.
Ustawa o refundacji	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
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2019 r.
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 88/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 czerwca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 100/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 2 sierpnia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe