

**Sekukinumab (Cosentyx[®])
w leczeniu spondyloartropatii bez zmian
radiograficznych charakterystycznych
dla ZZSK**

Analiza minimalizacji kosztów

Warszawa, 2020

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Wkład pracy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Novartis Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa
Polska
www.novartis.pl

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Wstęp	6
1.1 Cel analizy.....	6
1.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	6
2 Metody	7
2.1 Strategia i technika analityczna.....	7
2.2 Perspektywa analizy	7
2.3 Horyzont analizy.....	8
2.4 Populacja	8
2.5 Efekty zdrowotne	8
2.6 Analizowane koszty	9
2.6.1 Koszty leków.....	9
2.6.1.1 Sekukinumab.....	9
2.6.1.2 Etanercept.....	10
2.6.2 Koszty leczenia w programie.....	10
2.7 Czas leczenia w PL	11
2.8 Dyskontowanie	12
2.9 Analiza wrażliwości	12
2.10 Analiza progowa	15
2.11 Podsumowanie tabelaryczne założeń.....	15
2.12 Walidacja	16
3 Wyniki	17
3.1 Analiza podstawowa	17
3.2 Analiza wrażliwości	17
4 Ograniczenia	21
5 Dyskusja	22
5.1 Metody	22
5.2 Wyniki.....	22
5.3 Wyniki innych analiz	22
6 Wnioski	23
7 Aneks numerowany	24
7.1 Wnioskowany program lekowy.....	24
7.2 Przegląd badań użyteczności	35
7.3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	38
7.4 Opis modelu	44

7.5	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami	44
Spis rysunków	47
Spis tabel	48
Bibliografia	49

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASAS	<i>Assessment of SpondyloArthritis International Society</i>
ASAS 5/6	odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 20% poprawę w 5 na 6 domen ASAS
ASAS20	odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 20%-ową poprawę wg ASAS
ASAS40	odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 40%-ową poprawę wg ASAS
ASDAS	<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>
ASQoL	chorobowo specyficzny kwestionariusz jakości życia (ang. <i>Ankylosing Spondylitis Quality of Life</i>).
BASDAI 50	wystąpienie co najmniej 50%-owej poprawy wskaźnika <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
CRP	oznaczenie białka C-reaktywnego (ang. <i>high-sensitivity C-reactive protein</i>)
CUR	iloraz kosztu stosowania technologii i wyników zdrowotnych
hsCRP	wysoce czułe oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (ang. <i>high-sensitivity C-reactive protein</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
nr-axSpA	nieradiograficzna postać spondyloartropatii osiowej (ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i>)
PL	program lekowy
QALY	rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SF-36	kwestionariusza generyczny do oceny jakości życia SF-36 (ang. <i>Short Form-36</i>)
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

Cel i zakres analizy

Celem analizy jest ocena ekonomiczna stosowania sekukinumabu (Cosentyx®) w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK w porównaniu z etanerceptem w ramach programu lekowego.

Metodyka

Ocena opłacalności stosowania sekukinumabu w porównaniu z etanerceptem została wykonana techniką minimalizacji kosztów. Zastosowanie tej techniki było możliwe z uwagi na wyniki analizy klinicznej wskazujące na brak różnicy w skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych terapii.

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i wspólnej (NFZ+pacjenta).

W analizie uwzględniono koszty leków, diagnostyki i monitorowania w programie lekowym.

Wykonano przegląd analiz ekonomicznych, scenariuszową analizę wrażliwości oraz analizę progową.

Wyniki analizy przedstawiono w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla leku Cosentyx® oraz bez RSS.

Wyniki

Wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ z uwagi na brak kosztów pacjenta ponoszonych na leczenie w ramach programu lekowego.

Koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym dla sekukinumabu i etanerceptu są takie same stąd też w streszczeniu przedstawiono wyniki analizy odnoszące się do kosztów leków.

Koszty leku Cosentyx® w horyzoncie analizy wynoszą 62,0 tys. zł i są większe o 7,9 tysiąca złotych w porównaniu z terapią lekiem Enbrel w scenariuszu bez RSS. Po uwzględnieniu RSS dla leku Cosyntex koszt terapii sekukinabem zmniejsza się do [REDACTED]. Prowadzi to do oszczędności względem terapii lekiem Enbrel wynoszących [REDACTED].

Wnioski

Terapia lekiem Cosentyx® jest opłacalna względem terapii etanerceptem. Stosowanie leku Cosentyx® wiąże się z mniejszymi kosztami.

1 Wstęp

1.1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena ekonomiczna stosowania sekukinumabu (Cosentyx®) w leczeniu spondyloartropatii w ramach programu lekowego B.82. Analizę kosztów terapii lekiem Cosentyx® przeprowadzono na tle kosztów terapii etanerceptem.

Uzasadnienie wyboru komparatora znajduje się w analizie problemu decyzyjnego (APD 2020).

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PKO.

Populacja	Dorośli pacjenci (wiek \geq 18 lat) z rozpoznaną spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK wg kryteriów ASAS
Interwencja	Sekukinumab w dawce 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce i roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu - oba zarejestrowane pod kodem EAN: 5909991203832. W fazie indukcji podanie w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., następnie comiesięcznie dawki podtrzymujące
Komparator	Etanercept
Wyniki	<ul style="list-style-type: none">Bezpośrednie koszty medyczne

1.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wniosek refundacyjny dotyczy leku Cosentyx® (sekukinumab) w leczeniu pacjentów ze spondyloartropatią w ramach programu lekowego B.82.

Lek obecnie znajduje się na liście leków refundowanych stosowanych w ramach programów lekowych B.35, B.36 i B.47.

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazania refundacyjnego poprzez objęcie refundacją w ramach programu lekowego B.82. W związku z powyższym nie jest konieczne utworzenie nowej grupy limitowej.

Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo sekukinumabu i etanerceptu. W konsekwencji przyjęto technikę minimalizacji kosztów do porównania opłacalności terapii. Szczegółowe uzasadnienie wyboru techniki analitycznej znajduje się w rozdziale 2.1.

Wnioskowana cena leku Cosentyx® została zamieszczona w rozdziale 2.6.1.

2 Metody

2.1 Strategia i technika analityczna

Ze względu na istnienie dowodów pochodzących z analizy klinicznej (AK 2020), wskazujących na równoważność sekukinumabu w porównaniu z etanerceptem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Analiza oparta o wyniki porównania pośredniego przez wspólną referencję wykazała zbliżoną skuteczność sekukinumabu w porównaniu z etanerceptem w ogólnej populacji pacjentów z nr-axSpA.

Terapia sekukinumabem jak i etanerceptem wiązała się z podobnym prawdopodobieństwem wystąpienia:

- odpowiedzi ASAS40, ASAS20, ASAS 5/6;
- częściowej remisji wg ASAS;
- nieaktywnej choroby wg ASDAS-CRP podczas 12./16. tyg.;
- redukcję aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem BASDAI oraz ASDAS-CRP;
- poprawy sprawności fizycznej mierzonej wskaźnikiem BASFI;
- obniżenia hsCRP.

Pod względem jakości życia leczenie sekukinumabem w porównaniu z etanerceptem nie różniło się istotnie statystycznie zarówno w zakresie średniej zmiany kwestionariusza generycznego SF-36 w domenie zdrowia fizycznego jak i kwestionariusza chorobowo specyficznego ASQoL.

Porównanie pośrednie bezpieczeństwa sekukinumabu i etanerceptu było możliwe do przeprowadzenia wyłącznie w zakresie następujących punktów końcowych: poważnych zdarzeń niepożądanych, jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz poważnych infekcji. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w ryzyku wystąpienia ww. zdarzeń niepożądanych.

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z Wtycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 r. analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne. Jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (AOTMiT 2016).

W niniejszym dokumencie przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego. Zleceńiodawca ubiega się o refundację leku Cosentyx® w ramach programu lekowego B.82, co nie będzie wiązało się z wydatkami pacjentów. Stąd też wyniki analizy z perspektywy wspólnej (płatnik + pacjent) będą takie same jak z perspektywy płatnika publicznego.

2.3 Horyzont analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. „w przypadku gdy analiza ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównawczych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok”. Zgodnie z propozycją leczenie w programie lekowym miałyby się odbywać bez limitów czasowych. Ze względu na charakter niniejszej analizy (analiza minimalizacji kosztów) oraz stałość kosztów terapii w ramach analizowanego programu lekowego, w niniejszej analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Przyjęty horyzont jest zgodny z czasem obowiązywania decyzji refundacyjnej.

2.4 Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do PL B.82.

2.5 Efekty zdrowotne

W analizie ekonomicznej przyjęto technikę minimalizacji kosztów w związku z czym w ramach tej analizy nie szacowano efektów zdrowotnych. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz ekonomicznych (Rozporządzenie MZ 2012, §5 ust.6) oszacowano iloraz kosztu stosowania technologii i wyników zdrowotnych (CUR) dla technologii wnioskowanej (sekukinumab) i opcjonalnej (etanercept).

Oszacowanie współczynnika CUR wykonano wykorzystując metodologię opisaną w innym raporcie HTA złożonym do AOTMiT - we wskazaniu spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK dla golimumabu (AOTMiT 2018). Zaktualizowano przegląd systematyczny opisany w tej analizie. Odnaleziono publikacje Emery 2018 i Goeree 2019 (populacja badań MEASURE 1 i 2, N=590) i Borse 2018 (populacja badania GO-AHEAD, N=198) zawierały algorytmy stworzone na bazie znacząco mniejszej populacji pacjentów w porównaniu z algorytmem wybranym do analizy w McLeod 2007 (N=1144).

Biorąc po uwagę powyższe nie odnaleziono badań, które pozwoliłyby na oszacowanie użyteczności o większej wiarygodności niż oszacowanie w oparciu o dane z McLeod 2007. Opis oszacowania użyteczności opisano poniżej.

Pacjenci włączeni do analizy mają użyteczność stanu zdrowia odpowiadającą aktywnemu nraxSpA. Użyteczność tę, jak i zmianę tego stanu oszacowano na podstawie algorytmu wykorzystanego w modelu rekomendowanym przez McLeod i wsp. (McLeod 2007):

$$\text{użyteczność} = 0,8772 - 0,0323 * \text{BASFI} - 0,0384 * \text{BASDAI} - 0,0279 * \text{odsetek mężczyzn} + 0,0017 * \text{wiek}$$

Wykorzystując powyższe równanie oszacowano użyteczność w momencie rozpoczęcia leczenia, po 16 tygodniu leczenia oraz po 52 tygodniach leczenia dla pacjentów leczonych sekukinumabem w badaniu PREVENT (Tab. 2).

Tab. 2. Oszacowanie użyteczności stanu zdrowia na podstawie algorytmu z McLeod 2007 oraz danych z badania PREVENT.

Parametr	Przed leczeniem	Po leczeniu 16 tygodni	Po leczeniu 52 tygodni	Źródło
BASDAI	7,08	4,38	2,48	Badanie PREVENT
BASFI	6,24	4,01	1,44	Badanie PREVENT
Użyteczność*	0,458	0,634	0,790	Oszacowanie własne

* założono odsetek mężczyzn na poziomie 43%, średnia wieku 39 lat na podstawie wartości dla pacjentów leczonych sekukinumabem w badaniu PREVENT

Założono liniową zmianę wartości użyteczności. Założono, że pacjenci zaprzestający leczenia mają użyteczność na poziomie przed rozpoczęciem leczenia.

Nie zróżnicowano użyteczności między pacjentami leczonymi sekukinumabem i etanerceptem z uwagi na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo leczenia wykazane w analizie klinicznej (AK 2020).

2.6 Analizowane koszty

W ramach niniejszej analizy będą szacowane koszty różnicujące porównywane technologie lekowe, tj. koszty leków.

Dodatkowo w ramach minimalizacji oszacowano pozostałe koszty PL, tj.:

- koszt monitorowania i diagnostyki, w tym:
 - koszt diagnostyki
 - koszt porad ambulatoryjnych.

Odstąpiono od szacowania kosztów zdarzeń niepożądanych z uwagi na brak różnicy w bezpieczeństwie stosowania porównywanych leków (AK 2020).

2.6.1 Koszty leków

2.6.1.1 Sekukinumab

Lek znajduje się na liście leków refundowanych w ramach programu lekowego i jest dostępny dla pacjenta za odpłatnością bezpłatnie.

Koszt leku Cosentyx® oszacowano na podstawie ceny z obwieszczenia oraz informacji o instrumencie dzielenia ryzyka (RSS) przekazanym przez wnioskodawcę (Tab. 3).

Tab. 3. Koszt leku Cosentyx®.

Opakowanie	Cena zbytu netto [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit [zł]	Koszt z uwzględnieniem RSS [zł]
2 amp.-strz.; 2 wstrz., 150 mg/ml	4 134,25	4 464,99	4 688,24	4 688,24	

2.6.1.2 Etanercept

Zgodnie z obwieszczeniem MZ w ramach PL B.82 jest refundowany lek Enbrel zawierający substancję czynną etanercept (Tab. 4). Pozostałe refundowane leki zawierające etanercept nie mogą być stosowane w ramach PL B.82.

Tab. 4. Cena leku Enbrel według obwieszczenia MZ z 21.10.2020.

Nazwa leku	Cena hurtowa za opakowanie [zł]	Limit za opakowanie [zł]	Dopłata NFZ za 50 mg* [zł]
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg, 4 ampułkostrzykawki	2891,70	2154,60	538,65
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, 4 wstrzykiwacze	2891,70	2154,60	538,65

* 1 ampułka lub 1 wstrzykiwacz

Sprawozdania NFZ dotyczące kosztu rozliczeń mg wybranych substancji czynnych w ramach PL i chemioterapii dla etanerceptu (NFZ 2020) dotyczą wszystkich leków zawierających etanercept (w tym również leków biopodobnych). Ponadto ostatnie dostępne sprawozdanie dotyczy sierpnia 2020, tj. okresu sprzed wprowadzenia do refundacji leku Enbrel do PL B.82.

Biorąc pod uwagę powyższe koszt etanerceptu w PL B.82 oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ.

Etanercept w PL należy stosować zgodnie z ChPL. Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub 50 mg raz w tygodniu (ChPL Enbrel). Na potrzeby analizy założono podanie 50 mg 1 raz w tygodniu.

2.6.2 Koszty leczenia w programie

Na koszt leczenia w PL B.82 składa się koszt świadczenia związanego z kwalifikacją do PL. Ponadto pacjent będący w programie lekowym odbywa regularne porady ambulatoryjne związane z monitorowaniem stanu zdrowia oraz uzyskaniem recepty na kontynuację terapii.

Liczbę porad określono na podstawie:

- zapisów PL,
- ChPL podawanych leków
- oraz możliwości rozliczenia świadczeń w PL.

Pacjent zakwalifikowany do PL otrzymuje pierwsze podanie leku w ramach porady ambulatoryjnej, podczas której zostaje poinstruowany jak samodzielnie wykonywać podanie leku. Zgodnie z ChPL lek podawany jest podskórnie i pacjent może podawać lek samodzielnie po przekazaniu przez personel medyczny informacji dotyczących techniki samodzielnego wstrzykiwania (ChPL Cosentyx®, ChPL Enbrel). Następne porady w pierwszym roku leczenia odbywają się zgodnie z harmonogramem PL, tj. po 90 dniach, następnie co 180 dni. Zgodnie z zarządzeniem NFZ nr 162/2020/DGL świadczeniodawca może rozliczyć w ramach PL B.82 poradę ambulatoryjną dotyczącą przyjęcia pacjenta raz na 3 miesiące (5.08.07.0000026),

jeśli u pacjenta nie są konieczne porady wcześniej niż za 3 miesiące. Założono, że porady ambulatoryjne w PL będą rozliczane jako porada ambulatoryjna dotycząca przyjęcia pacjenta raz na 3 miesiące, biorąc pod uwagę:

- harmonogram monitorowania PL,
- korzystniejszą wycenę świadczenia 5.08.07.0000026 w porównaniu ze zwykłą poradą ambulatoryjną.

Założono 4 porady ambulatoryjne na rok.

Koszty monitorowania stanu zdrowia to również koszt diagnostyki w PL.

Koszt świadczeń określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 162/2020/DGL (Tab. 5).

Tab. 5. Koszt świadczeń związanych z realizacją programu lekowego (Zarządzenie 162/2020/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.08.07.0000023	Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00	338,00
5.08.08.0000092	Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ryczałt roczny)	879,88	879,88
5.08.07.0000026	Przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	324,48	324,48

* 1 punkt = 1 zł

Nie różnicowano harmonogramu porad dla obu porównywanych leków z uwagi na brak różnicowania harmonogramu monitorowania w PL dla obu leków oraz założenie o samodzielnym podawaniu leku przez pacjenta.

2.7 Czas leczenia w PL

Horyzont analizy wynosi 2 lata. Zgodnie z proponowanymi zapisami wnioskowanego PL pacjent może zakończyć leczenie wcześniej, m.in.:

- z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie
- czy działań niepożądanych.

Analiza kliniczna wykazała, że terapia sekukinumabem jest podobnie skuteczna i bezpieczna jak terapia etanerceptem (AK 2020). Tym samym nie ma podstaw do różnicowania odsetka pacjentów zaprzestających leczenia pomiędzy porównywanymi lekami.

Średni czas leczenia w PL jest trudny do oszacowania. Zgodnie z danymi z protokołów Zespołu Koordynującego liczba pacjentów zaprzestających udziału w PL jest relatywnie mała. Od wprowadzenia PL B.82 do 21.10.2019 zakończyło leczenie 17 pacjentów podczas, gdy w PL B.82 odnotowano 303 pacjentów (Protokoły 2020). Większość pacjentów PL B.82 wykorzystywała maksymalny dopuszczalny czas leczenia w PL lecząc się de facto przewlekłe.

Stąd też w ramach analizy podstawowej porównano koszty 2-letniej terapii, tj. terapii właściwej dla większości chorych w horyzoncie obowiązywania decyzji refundacyjnej.

W ramach analizy wrażliwości skrócono czas leczenia kalkulując przybliżone miesięczne ryzyko zaprzestania leczenia na podstawie danych z protokołów zakładając, że ryzyko jest stałe w czasie.

Ponadto przedstawiono wariant analizy wrażliwości, w którym założono, że pacjenci nie osiągający odpowiedzi na leczenie będą zaprzestawać leczenia. Odsetek pacjentów bez odpowiedzi na leczenie po 3 miesiącach określono na podstawie wyników badania PREVENT. W badaniu PREVENT nie zdefiniowano punktu końcowego zbieżnego z definicją odpowiedzi na leczenie z PL. Do oceny odsetka zaprzestających leczenia wykorzystano dane o skuteczności sekukinumabu w zakresie BASDAI50 w 16. tygodniu leczenia. Uznano, że ten punkt końcowy najbardziej odpowiada definicji odpowiedzi w PL. Oszacowany na tej podstawie odsetek pacjentów zaprzestających leczenia jest większy niż w rzeczywistości z uwagi, że część pacjentów mogła spełnić pozostałe kryteria odpowiedzi na leczenie. Stąd też wyniki tego wariantu można uznać za scenariusz minimalny.

2.8 Dyskontowanie

Koszty i efekty zdrowotne dyskontowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT. W analizie podstawowej zastosowano stopę dyskontową 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Wykonano analizę wrażliwości dla 0% stopy dyskontowej dla kosztów i efektów (AOTMiT 2016).

2.9 Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości zaplanowano scenariusze dla wartości niepewnych, o dużym wpływie na wyniki analizy. Porównywane technologie lekowe różnicuje koszt leku, stąd też znaczenie dla kosztów ma czas leczenia. W ramach analizy wrażliwości przeanalizowano scenariusze związane z:

- modyfikacją parametrów wpływających na czas leczenia w PL;
- zmianą wartości stóp dyskontowych;
- zmianą kosztu etanerceptu.

W Tab. 6 zamieszczono listę scenariuszy analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem.

Ze względu na wybrany typ analizy ekonomicznej, tj. minimalizację kosztów odstąpiono od przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości.

Tab. 6. Scenariusze analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem.

Scenariusz	Zmieniany parametr	Wartość w scenariuszu podstawowym	Wartość w scenariuszu analizy wrażliwości	Uzasadnienie
Miesięczne ryzyko zaprzestania leczenia oszacowane na podstawie danych z protokołów Zespołu Koordynującego	Miesięczne ryzyko zaprzestania terapii	0%	0,160%	Średni czas leczenia w PL jest trudny do oszacowania. Zgodnie z danymi z protokołów Zespołu Koordynującego liczba pacjentów zaprzestających udziału w PL jest relatywnie mała. Od wprowadzenia PL B.82 do 21.10.2019 zakończyło leczenie 17 pacjentów podczas, gdy w PL B.82 odnotowano 303 pacjentów (Protokoły 2020). Można zakładać, że większość pacjentów PL B.82 wykorzystuje maksymalny dopuszczalny czas leczenia w PL. Stąd też w ramach analizy podstawowej porównano koszty 18-miesięcznej terapii właściwej dla większości chorych. W ramach analizy wrażliwości skrócono czas leczenia kalkulując przybliżone miesięczne ryzyko zaprzestania leczenia na podstawie danych z protokołów zakładając, że ryzyko jest stałe w czasie.
Zaprzestanie leczenia z powodu nieskuteczności na podstawie wyników badania klinicznego	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	100%	37,3%	Zgodnie z zapisami PL po 3 miesiącach odbywa się ocena skuteczności leczenia. Brak skuteczności może się wiązać z zaprzestaniem leczenia. Odsetek pacjentów bez odpowiedzi na leczenie po 3 miesiącach określono na podstawie wyników badania PREVENT. W badaniu PREVENT nie zdefiniowano punktu końcowego zbieżnego z definicją odpowiedzi na leczenie z PL. Do oceny odsetka zaprzestających leczenie wykorzystano dane o skuteczności sekukinumabu w zakresie BASDAI50 w 16. tygodniu leczenia. Uznano, że ten punkt końcowy najbardziej odpowiada definicji odpowiedzi w PL. Oszacowany na tej podstawie odsetek pacjentów zaprzestających leczenia jest większy niż w rzeczywistości z uwagi, że część pacjentów mogła spełnić pozostałe kryteria odpowiedzi na leczenie. Stąd też wyniki tego wariantu można uznać za scenariusz minimalny.
Stopy dyskontowe	Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych i kosztów	5% i 3,5%	0%	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zmieniono stopy dyskontowe dla efektów zdrowotnych i kosztów na 0%.

Scenariusz	Zmieniany parametr	Wartość w scenariuszu podstawowym	Wartość w scenariuszu analizy wrażliwości	Uzasadnienie
Koszt etanerceptu na podstawie danych NFZ	Koszt dawki (50 mg) etanerceptu	538,65	269,46	<p>Oszacowanie bazujące na cenie etanerceptu z danych DGL jest wariantem analizy wrażliwości z uwagi na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sposób publikowania danych. Dane DGL dotyczą etanerceptu stosowanego w różnych PL. W programie lekowym B.82 są obecnie dostępne 2 leki (Enbrel oraz Erelzi), w innych programach lekowych są dostępne 3 leki (Enbrel, Erelzi, Benepali). Leki nabywane są przez szpitale poprzez przetargi. Udział w przetargach 3 oferentów zamiast 2 wymusza większą konkurencję i tym samym wpływa na finalną cenę etanerceptu. Cena etanerceptu w danych DGL (wszystkie PL) może nie odpowiadać cenie rzeczywistej etanerceptu stosowanego w ramach PL B.82; • ceny uzyskiwane w przetargach nie są wartością stałą w czasie i mogą podlegać zmianom do wartości określonej limitem w obwieszczeniu MZ; • sekukinumab podobnie jak etanercept będzie nabywany przez szpitale w drodze przetargów i podobnie jak w przypadku etanerceptu cena sekukinumabu w przetargu może być mniejsza niż limit określony w obwieszczeniu MZ.

2.10 Analiza progowa

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (Rozporządzenie MZ 2012) w ramach analizy ekonomicznej, w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.

Ponadto zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz ekonomicznych (Rozporządzenie MZ 2012,) w przypadku spełnienia art. 13. ust. 3 Ustawy refundacyjnej konieczne jest oszacowanie ceny zbytu netto, dla której wartości CUR się zrównują. Z uwagi na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 6 pkt 3 będzie taka sama jak cena zbytu netto opisana w §5 ust. 4 (Rozporządzenie MZ 2012).

Tym samym cena progowa w niniejszej analizie oznacza cenę zbytu netto leku Cosentyx® przy której koszty całkowite leczenia lekiem Cosentyx® będą takie same jak koszty całkowite leczenia technologią opcjonalną, tj. lekiem Enbrel.

2.11 Podsumowanie tabelaryczne założeń

W tabeli poniżej zestawiono wszystkie parametry i założenia zastosowane w ramach analizy podstawowej.

Tab. 7. Zestawienie parametrów i założeń wykorzystanych w analizie.

Parametr	Wartość	Rozdział
Ogólne		
Perspektywa analizy	NFZ i wspólna	Rozdział 2.2
Horyzont czasowy	2 lata	Rozdział 2.3
Dyskontowanie	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	Rozdział 2.7
Efekt kliniczny		
Skuteczność	Brak różnic między porównywanymi lekami. Na podstawie wyników analizy klinicznej (AK 2020)	Rozdział 2.1
Bezpieczeństwo		
Koszty		
Koszt opakowania leku Cosentyx® bez RSS	4 688,24	Rozdział 2.6.1.1
Koszt opakowania leku Cosentyx® z RSS		
Koszt 50 mg leku Enbrel	538,65	Rozdział 2.6.1.2
Koszt porady ambulatoryjnej co 3 miesiące w ramach PL	324,48	Rozdział 2.6.2
Koszt kwalifikacji do PL	338,00	
Koszt diagnostyki w PL (ryczałt roczny)	879,88	
Częstotliwość porad ambulatoryjnych	4 razy w roku	
Ryzyko zaprzestania leczenia	0%	Rozdział 2.7

2.12 Walidacja

Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną poprzez wprowadzenie wartości zerowych dla kosztów interwencji i komparatora. Sprawdzono wyniki przy zmianie parametrów na wartości graniczne.

Walidacja konwergencji

Nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanego wskazania.

Walidacja zewnętrzna

Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej z uwagi na zastosowaną technikę minimalizacji kosztów.

3 Wyniki

3.1 Analiza podstawowa

Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w PL nie zależą od stosowanego leku.

Koszty leku Cosentyx® są większe o 7,9 tysiąca złotych w porównaniu z terapią lekiem Enbrel w scenariuszu bez RSS. Terapia sekukinumabem generuje oszczędności wynoszące [REDACTED] (Tab. 8) po uwzględnieniu RSS dla leku Cosentyx®.

Oszacowana cena progowa to [REDACTED] za opakowanie leku Cosentyx®.

Tab. 8. Wyniki analizy scenariusz podstawowy.

Koszt	Cosentyx®	Enbrel	Różnica
Scenariusz bez RSS			
Koszt leku [zł]	61 951,74	54 084,86	7 866,89
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia [zł]	4 589,90	4 589,90	0,00
Koszty całkowite [zł]	66 541,64	58 674,75	7 866,89
Scenariusz z RSS			
Koszt leku [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Oszacowanie ceny progowej zamieszczono w Tab. 9.

Tab. 9. Oszacowanie ceny progowej: scenariusz podstawowy.

Cena zbytu netto [zł]
[REDACTED]

Tab. 10. Oszacowanie CUR: scenariusz podstawowy.

Interwencja	CUR [zł/QALY]
Cosentyx®: wariant z RSS	[REDACTED]
Cosentyx®: wariant bez RSS	46 661,69
Enbrel	41 145,11

3.2 Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wskazują, że zmiana założeń dotyczących ryzyka zaprzestania leczenia oraz wartości stopy dyskontowej nie zmieniła wniosków z analizy.

W scenariuszu bez RSS terapia lekiem Cosentyx® jest droższa w porównaniu z terapią lekiem Enbrel (Tab. 13).

W scenariuszu z RSS dla leku Cosentyx® terapia sekukinumabem jest tańsza w porównaniu z terapią lekiem Enbrel (Tab. 14).

Wyniki scenariusza zakładającego koszt etanerceptu na podstawie danych NFZ wskazuje na wyższy koszt leczenia lekiem Cosentyx®. Należy ostrożnie interpretować wyniki tego scenariusza mając na uwadze fakt, że dane NFZ dotyczą etanerceptu dostępnego w różnych PL. W programie lekowym B.82 są obecnie dostępne 2 leki (Enbrel oraz Erelzi), w innych programach lekowych są dostępne 3 leki (Enbrel, Erelzi, Benepali). Leki nabywane są przez szpitale poprzez przetargi. Udział w przetargach 3 oferentów zamiast 2 wymusza większą konkurencję i tym samym wpływa na finalną cenę etanerceptu. Cena etanerceptu w danych DGL (wszystkie PL) może nie odpowiadać cenie rzeczywistej etanerceptu stosowanego w ramach PL B.82. Ponadto ceny uzyskiwane w przetargach nie są wartością stałą w czasie i mogą podlegać zmianom do wartości określonej limitem w obwieszczeniu MZ. Sekukinumab podobnie jak etanercept będzie nabywany przez szpitale w drodze przetargów i podobnie jak w przypadku etanerceptu cena sekukinumabu w przetargu może być mniejsza niż limit określony w obwieszczeniu MZ.

Wyniki oszacowania ceny progowej zamieszczono w Tab. 11 natomiast wartości CUR w Tab. 12.

Tab. 11. Oszacowanie ceny progowej: scenariusze analizy wrażliwości.

Scenariusz	Cena zbytu netto [zł]
Miesięczne ryzyko zaprzestania leczenia oszacowane na podstawie danych z protokołów Zespołu Koordynującego	██████████
Zaprzestanie leczenia z powodu nieskuteczności na podstawie wyników badania klinicznego	██████████
Stopy dyskontowe na poziomie 0%	██████████
Koszt etanerceptu na podstawie danych NFZ	██████████

Tab. 12. Oszacowanie CUR: analiza wrażliwości.

Scenariusz	CUR [zł/QALY]
Miesięczne ryzyko zaprzestania leczenia oszacowane na podstawie danych z protokołów Zespołu Koordynującego	
Cosentyx®: wariant z RSS	██████████
Cosentyx® wariant bez RSS	46 281,15
Enbrel	40 731,59
Zaprzestanie leczenia z powodu nieskuteczności na podstawie wyników badania klinicznego	
Cosentyx®: wariant z RSS	██████████
Cosentyx® wariant bez RSS	30 920,13
Enbrel	24 218,60
Stopy dyskontowe na poziomie 0%	
Cosentyx®: wariant z RSS	██████████
Cosentyx® wariant bez RSS	46 797,30
Enbrel	41 368,13
Koszt etanerceptu na podstawie danych NFZ	
Cosentyx®: wariant z RSS	██████████
Cosentyx® wariant bez RSS	46 661,69
Enbrel	22 191,39

Tab. 13. Wyniki analizy wrażliwości: wariant bez RSS.

	Cosentyx®		Enbrel		Różnica	
	Koszt leku [zł]	Koszt całkowity [zł]	Koszt leku [zł]	Koszt całkowity [zł]	Koszt leku [zł]	Koszt całkowity [zł]
Scenariusz podstawowy	61 951,74	66 541,64	54 084,86	58 674,75	7 866,89	7 866,89
Scenariusze analizy wrażliwości						
Miesięczne ryzyko zaprzestania leczenia oszacowane na podstawie danych z protokołów Zespołu Koordynującego	60 964,12	65 481,54	53 112,24	57 629,66	7 851,88	7 851,88
Zaprzestanie leczenia z powodu nieskuteczności na podstawie wyników badania klinicznego	31 926,58	34 191,91	24 515,94	26 781,27	7 410,64	7 410,64
Stopy dyskontowe na poziomie 0%	63 291,24	67 984,84	55 404,00	60 097,60	7 887,24	7 887,24
Koszt etanerceptu na podstawie danych NFZ	61 951,74	66 541,64	27 056,02	31 645,91	34 895,73	34 895,73

Tab. 14. Wyniki analizy wrażliwości: wariant z RSS.

	Cosentyx®		Enbrel		Różnica	
	Koszt leku [zł]	Koszt całkowity [zł]	Koszt leku [zł]	Koszt całkowity [zł]	Koszt leku [zł]	Koszt całkowity [zł]
Scenariusz podstawowy	████████	████████	54 084,86	58 674,75	████████	████████
Scenariusze analizy wrażliwości						
Miesięczne ryzyko zaprzestania leczenia oszacowane na podstawie danych z protokołów Zespołu Koordynującego	████████	████████	53 112,24	57 629,66	████████	████████
Zaprzestanie leczenia z powodu nieskuteczności na podstawie wyników badania klinicznego	████████	████████	24 515,94	26 781,27	████████	████████
Stopy dyskontowe na poziomie 0%	████████	████████	55 404,00	60 097,60	████████	████████
Koszt etanerceptu na podstawie danych NFZ	████████	████████	27 056,02	31 645,91	████████	████████

4 Ograniczenia

Ograniczeniem analizy jest brak szczegółowych danych odnośnie czasu leczenia w PL. W ramach scenariusza podstawowego porównano koszty 2-letniej terapii. Zgodnie z proponowanymi zapisami PL leczenie będzie można prowadzić bez limitu czasu. Dane z protokołów Zespołu Koordynującego wskazują na niewielki odsetek pacjentów zaprzestających terapii w PL. Tym samym należy przyjąć, że leczenie przewlekłe będzie dotyczyło większości pacjentów wchodzących do PL. W ramach analizy wrażliwości przeanalizowano 2 scenariusze skracające czas leczenia w PL. Zmiana założeń nie zmieniła wniosków z analizy.

5 Dyskusja

5.1 Metody

Opłacalność terapii lekiem Cosentyx® (sekukinumab) porównano z lekiem Enbrel (etanercept). Wyniki analizy klinicznej wskazują na równoważność obu terapii w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa (AK 2020). Na tej podstawie podjęto decyzję o przyjęciu techniki minimalizacji kosztów. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika. Wyniki z perspektywy wspólnej są takie same jak z perspektywy płatnika z uwagi na brak kosztów ponoszonych przez pacjenta na leczenie w ramach programu lekowego.

Koszty monitorowania i diagnostyki zostały określone na podstawie zapisów programu lekowego oraz biorąc pod uwagę zapisy ChPL. Założono, że sposób monitorowania i diagnostyki nie różni się pomiędzy lekami z uwagi na brak zróżnicowania w PL.

5.2 Wyniki

W niniejszym rozdziale opisano wyniki z perspektywy płatnika. Wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika.

Terapia lekiem Cosentyx® (sekukinumab) po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka jest opłacalna względem leczenia lekiem Enbrel (etanercept). Różnica w koszcie leku dla 2-letniej terapii to ██████████ na korzyść leku Cosentyx®. Koszty leków stanowią ok. ok. 90% kosztów całkowitych dla terapii. Koszty diagnostyki i monitorowania nie różnią się pomiędzy porównywanymi lekami.

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.” (Ustawa refundacyjna). W scenariuszu uwzględniającym RSS dla sekukinumabu, cena leku Cosentyx® spełnia warunek opisany w ustawie.

5.3 Wyniki innych analiz

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych zgodnie z metodyką opisaną w aneksie (7.3).

Nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych dotyczących sekukinumabu w leczeniu pacjentów ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

6 Wnioski

Terapia sekukinumabem jest opłacalna względem terapii lekiem Enbrel po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Cosentyx®. Stosowanie leku Cosentyx® wiąże się z mniejszymi kosztami.

7 Aneks numerowany

7.1 Wnioskowany program lekowy

LECZENIE PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ, AKTYWNĄ POSTACIĄ SPONDYLOARTROPATII (SpA) BEZ ZMIAN RADIOGRA- FICZNYCH CHARAKTERYSTYCZNYCH DLA ZZSK (ICD-10 M46.8)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>A. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1. Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, którym mowa powyżej.</p>	<p>Dawkowanie:</p> <p>1) Certolizumab pegol, etanercept i sekukinumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS, w tym możliwości zmniejszenia dawki leku lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii.</p> <p>2) U pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych należy rozważyć łączne stosowanie certolizumabu pegol, etanerceptu i sekukinumabu z metotreksatem lub sulfasalazyną w skutecznych klinicznie i dobrze tolerowanych dawkach.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <p>1) oznaczenie antygenu HLA B27 kiedykolwiek w przeszłości;</p> <p>2) morfologia krwi;</p> <p>3) płytki krwi (PLT);</p> <p>4) odczyn Biernackiego (OB);</p> <p>5) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</p> <p>6) aminotransferaza alaninowa (ALAT);</p> <p>7) stężenie kreatyniny w surowicy;</p> <p>8) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>9) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza);</p> <p>10) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</p> <p>11) obecność antygenu HBs;</p> <p>12) przeciwciała anti-HCV;</p> <p>13) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</p>

<p>wów obwodowych (postać obwodowa) pomimo leczenia dwoma syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi postęp choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) sulfasalazyna w dawce 2-3 g/dobę lub maksymalnej tolerowanej; b) metotreksat w dawce 25 mg/tydzień lub maksymalnej tolerowanej; <p>przez okres minimum 3 miesięcy każdym oraz po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym glikokortykosteroidów;</p> <p>3) przy zapaleniu ścięgien (postać obwodowa) pomimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce lub co najmniej jednokrotnego miejscowego podania glikokortykosteroidów.</p> <p>lub</p> <p>2.2 z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych, wcześniej leczonych biologicznie w programie „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztyniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”, u któ-</p>		<p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia</p>
--	--	--

<p>nych wystąpił brak skuteczności leczenia w trakcie terapii jednym inhibitorem TNF alfa lub wystąpiły działania niepożądane w trakcie terapii maksymalnie dwoma inhibitorami TNF alfa i którzy obecnie spełniają pozostałe kryteria kwalifikacyjne do niniejszego programu lekowego.</p> <p>3. Aktywną postać choroby stwierdza się, gdy spełnione są poniższe kryteria:</p> <p>3.1 w postaci osiowej przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wartość wskaźnika BASDAI ≥ 4 lub ASDAS $\geq 2,1$ w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni; 2) ból kręgosłupa ≥ 4 oceniony za pomocą wizualnej skali analogowej VAS od 0 do 10 cm w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni; 3) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej) większa niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm: <ol style="list-style-type: none"> a) ocena ta powinna być dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza - eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi; b) w ocenie eksperta uwzględnia się: 		
--	--	--

<ul style="list-style-type: none"> - obraz kliniczny choroby, - czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby, - wyniki badania wskaźników ostrej fazy, - wyniki badań obrazowych, - status aktywności zawodowej, - występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy, - współistnienie zapalenia przyczepów ścięgnistych, zajęcia narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami zapalenia błony naczyniowej, możliwości alternatywnych sposobów leczenia; <p>c) ocena przez lekarza eksperta jest prowadzona jednokrotnie po drugim pomiarze wartości BASDAI lub ASDAS;</p> <p>3.2w postaci obwodowej przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych i/lub przyczepów ścięgnistych:</p> <p>1) liczba obrzękniętych stawów i/lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgnistych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych)</p>		
---	--	--

<p>co najmniej 3 łącznie - w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz</p> <p>2) liczba tkliwych stawów i/lub przyczepów ścięgnistych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągłych podszwowych) - co najmniej 3 łącznie - w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz</p> <p>3) ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz</p> <p>4) ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz</p> <p>5) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana jednokrotnie po drugim pomiarze ilości zajętych stawów i przyczepów ścięgnistych przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza - eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm, przy czym w ocenie eksperta uwzględnia się:</p> <p>a) obraz kliniczny choroby,</p> <p>b) czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby,</p>		
--	--	--

<p>c) wyniki badania wskaźników ostrej fazy,</p> <p>d) wyniki badań obrazowych,</p> <p>e) status aktywności zawodowej,</p> <p>f) występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy,</p> <p>g) współistnienie zapalenia przy-czępów ścięgniastych, zajęcia narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami zapalenia błony naczyniowej,</p> <p>możliwości alternatywnych sposobów leczenia.</p> <p>4. W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>5. W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.</p> <p>B. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do kwalifikacji do programu:</p>		
---	--	--

<p>Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego substancji czynnej ujętej w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS.</p> <p>C. Adekwatna odpowiedź na leczenie:</p> <p>1. w przypadku postaci osiowej:</p> <p>a) po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii zmniejszenie wartości BASDAI $\geq 50\%$ lub ≥ 2 jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub $\geq 1,1$ jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia,</p> <p>b) po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI < 3 albo ASDAS $< 1,3$;</p> <p>2. w przypadku postaci obwodowej:</p> <p>a) po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii zmniejszenie o co najmniej 30% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgnistych oraz zmniejszenie aktywności choroby wg skali Likerta o co najmniej jedną jednostkę, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza,</p> <p>b) po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii osiągnięcie niskiej aktywności choroby definiowanej jako zmniejszenie o co najmniej 50% w stosunku do</p>		
--	--	--

<p>wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgnistych oraz aktywności choroby wg skali Likerta, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza.</p> <p>D. Kryteria i warunki zamiany terapii na inną:</p> <p>1. Zmiana terapii na leczenie inną, wymienioną w programie substancją czynną, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) wystąpienie ciężkiej reakcji uczuleniowej na substancję czynną lub pomocniczą lub b) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub c) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną substancję czynną zgodnie z pkt C lub utrata adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących. <p>2. W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p>3. Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem.</p> <p>E. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <p>1. brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt C;</p>		
---	--	--

<p>2. utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt. C stwierdzony w trakcie dwóch wizyt monitorujących;</p> <p>3. wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną.</p> <p>F. Czas leczenia w programie:</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</p> <p>2. W przypadku istotnej czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną, schemat monitorowania ulega modyfikacji z uwzględnieniem okresu przerwy w podawaniu leku.</p> <p>3. Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w . uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku niezyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt C ppkt 1b) lub 2b), szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii nie jest możliwe.</p>		
--	--	--

<p>G. Kryteria ponownego włączenia do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjent, u którego zakończono leczenie w ramach programu substancją czynną leku biologicznego zastosowaną zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby zgodny z kryteriami udziału w programie, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji. 2. Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby. 3. Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta. 		
---	--	--

7.2 Przegląd badań użyteczności

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w odniesieniu do analiz ekonomicznych, jeżeli analiza obejmuje oszacowania użyteczności stanów zdrowia, to musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (Rozporządzenie MZ 2012).

Zaktualizowano przegląd użyteczności opisany w analizie ekonomicznej dla leku Simponi złożonego do AOTMiT na potrzeby refundacji w populacji ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (AOTMiT 2018).

W procesie wyszukiwania wykorzystano opisane strategie dla bazy MEDLINE (Tab. 15), EMBASE (Tab. 16) oraz Cochrane (Tab. 17) zawężając okres publikacji od daty odcięcia opisanej w raporcie dla Simponi (AOTMiT 2018).

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (██████████). Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 1).

Poszukiwano badań spełniających następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	badania użyteczności, przeglądy użyteczności
<i>Populacja:</i>	pacjenci ze spondyloartropatią
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, polski

Wyniki z włączonych publikacji (Tab. 21) opisano w rozdziale 5.3. Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 27.

Tab. 15 Strategia wyszukiwania użyteczności, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 04.12.2020.

#1	"Spondylitis, Ankylosing"[mesh]	14 831
#2	„Spondylitis, Ankylosing[tw]	14 865
#3	Bechterew*[tw] AND Disease[tw]	460
#4	Marie-Struempell[tw] AND Disease[tw]	5
#5	Marie[tw] AND Struempell[tw] AND Disease[tw]	8
#6	Ankylosing[tw] AND Spondylitis[tw]	19 507
#7	Rheumatoid[tw] AND Spondylitis[tw]	5505
#8	Spondylitis, Rheumatoid[tw]	55
#9	Spondylarthritis[tw] AND Ankylopoietica[tw]	69
#10	Ankylosing[tw] AND Spondyloarthritides[tw]	183
#11	Ankylosing[tw] AND Spondyloarthritis[tw]	22 14
#12	Ankylosing[tw] AND Spondylarthritis[tw]	1602
#13	Ankylosing[tw] AND Spondylarthritides[tw]	31

#14	spondyloarthritis[tw]	4492
#15	"axial spondyloarthritis"[tw]	1528
#16	"axial SpA"[tw]	504
#17	"axSpA"[tw]	789
#18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	22 223
#19	utilit*[Text Word]	215 610
#20	#18 AND #19	210
#21	#20 from 2017/5/1 - 2020/12/4	75

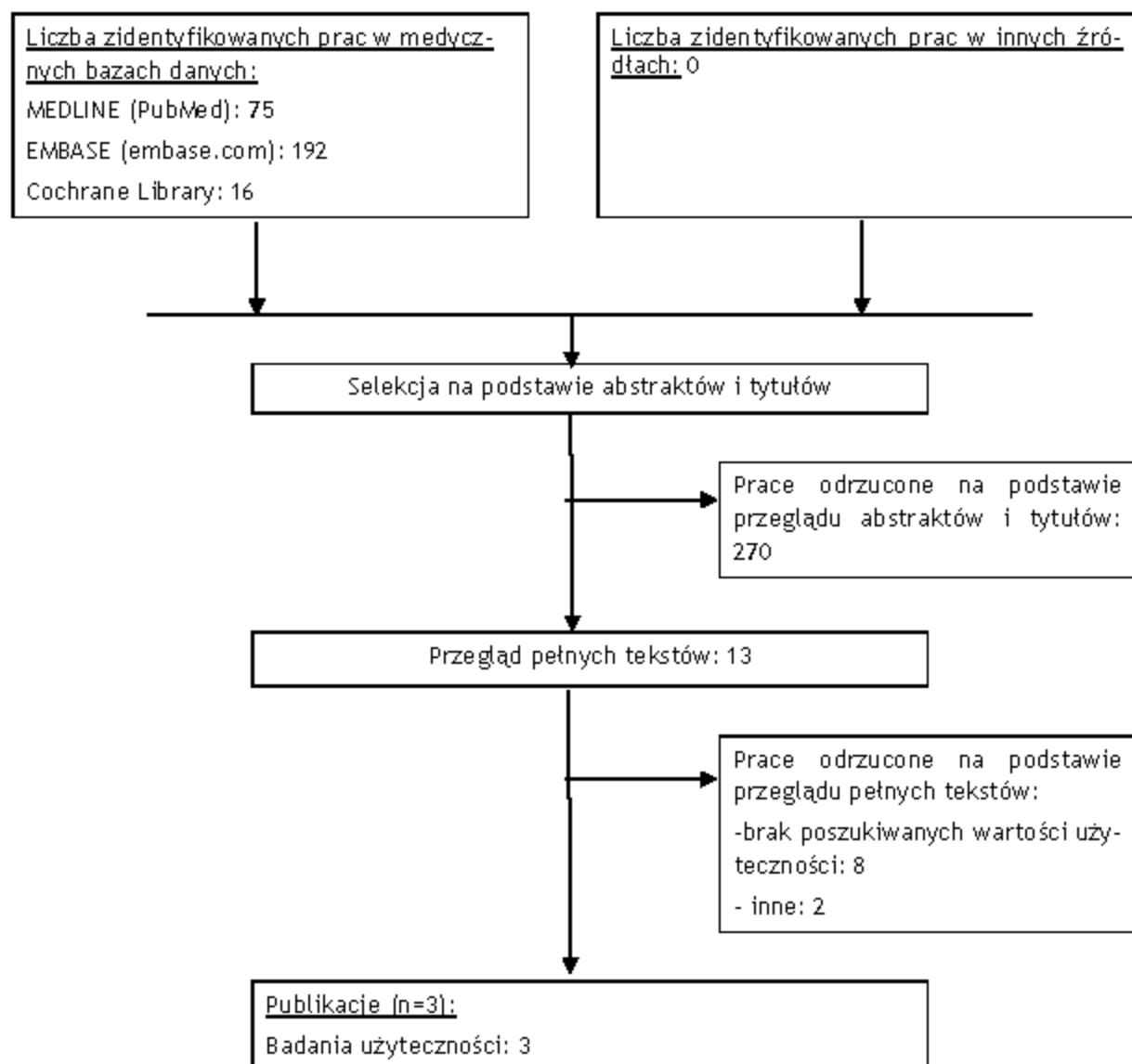
Tab. 16 Strategia wyszukiwania użyteczności, w bazie EMBASE, na dzień 04.12.2020.

1	'spondylitis ankylosing'/syn AND [embase]/lim	29 731
2	axial spondyloarthritis/syn AND [embase]/lim	11 058
3	axial SpA/syn AND [embase]/lim	26 56
4	#1 OR #2 OR #3	35 158
5	utility AND [embase]/lim	250 820
6	#4 AND #5	495
7	#6 AND [1-5-2017]/sd	192

Tab. 17 Strategia wyszukiwania użyteczności, w bazie Cochrane, na dzień 04.12.2020.

1	MeSH descriptor Spondylitis, Ankylosing explode all trees	688
2	Ankylosing spondylitis	2128
3	Bechterew* disease	37
4	Marie Struempell disease	9
5	Rheumatoid spondylitis	456
6	Spondylarthritis Ankylopoietica	4
7	Ankylosing Spondylarthritis	373
8	Ankylosing Spondylarthritides	2
9	Ankylosing Spondyloarthritides	4
10	Ankylosing Spondyloarthritis	605
11	axial spondyloarthritis	588
12	axial SpA	224
13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	2360
14	utilit*	15 898
15	#13 AND #14	40
16	#15 with Cochrane Library publication date from May 2017 to present	16

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).



Tab. 18 Publikacje odrzucone z przeglądu użyteczności na etapie przeglądu pełnych tekstów.

Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Borse RH, Brown C, Muszbek N, Chaudhary AA, Kachroo S. Cost-Effectiveness of Golumumab in Ankylosing Spondylitis from the UK Payer Perspective. Rheumatol. Ther. 2017; 4:427-443	Brak możliwości zweryfikowania wartości użyteczności.
Chiwchanwisawakit P, Thaweeratthakul P, Wattanamongkolsil L, Srinonprasert V, Koolvisoot A, Muangchan C, Nilganuwong S, Arromdee E, Katchamart W. Relationship Between Health-Related Quality of Life and Patient Acceptable Symptom State With Disease Activity and Functional Status in Patients With Ankylosing Spondylitis in Thailand. J.Clin. Rheumatol. 2019; 25:16-23	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Chiwchanwisawakit P. Relationship between health-related quality of life with disease activity and functional status, in patients with ankylosing spondylitis. Annals of the Rheumatic Diseases 2017; 76 Supplement 2:930	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Essers I, Hilgsmann M, Kiltz U, Barsback N, Braun J, van der Heijde D, Boonen A. Development of one general and	Brak poszukiwanych wartości użyteczności

Publikacja	Przyczyna odrzucenia
six country-specific algorithms to assess societal health utilities based on ASAS HI. <i>RMD.Open.</i> 2019; 5:e000872	
Le QA. Cost-effectiveness of treatment strategies with biologics in accordance with treatment guidelines for ankylosing spondylitis: A patient-level model. <i>Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy</i> 2020; 26:1219-1231	Publikacja wtórna. Wykorzystano algorytm z McLeod 2007
Rohde G, Berg KH, Præven A, Haugeberg G. The relationship between demographic- and disease-related variables and health-related quality of life in patients with axial spondyloarthritis. <i>BMC Musculoskelet. Disord.</i> 2017; 18:328	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Salaffi F. The impact of different rheumatic diseases on health-related quality of life: A comparison with a selected sample of healthy individuals using SF-36 questionnaire, EQ-5D and SF-6D utility values. <i>Acta Biomedica</i> 2018; 89:541-557	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Spierings J. Health-related quality of life in patients with immune mediated inflammatory diseases: A cross-sectional, multidisciplinary study. <i>Clinical Immunology</i> 2020; 214 Article Number	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Tsang HHL, Cheung JPY, Wong CKH, Cheung PWH, Lau CS, Chung HY. Psychometric validation of the EuroQol 5-dimension (EQ-5D) questionnaire in patients with spondyloarthritis. <i>Arthritis Res. Ther.</i> 2019; 21:41	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Zrubka Z, Rencz F, Závada J, Golicki D, Rupel VP, Simon J, Brodzky V, Baji P, Petrova G, Rotar A, Gulácsi L, Pentelek M. EQ-5D studies in musculoskeletal and connective tissue diseases in eight Central and Eastern European countries: a systematic literature review and meta-analysis. <i>Rheumatol.Int.</i> 2017; 37:1957-1977	Brak poszukiwanych wartości użyteczności

Tab. 19. Publikacje spełniające kryteria selekcji dla badań użyteczności.

Publikacja	Przypis piśmienniczy
Borse 2018	Borse RH, Kachroo S, Brown C, McCann E, Insinga RP. Cost-effectiveness Analysis of Golumab in the Treatment of Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis in Scotland. <i>Rheumatol. Ther.</i> 2018; 5:57-73
Emery 2018	Emery P, Van KM, Beard S, Graham C, Wiles L, Jugl SM, Gunda P, Halliday A, Marzo-Ortega H. Cost Effectiveness of Secukinumab for the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis in the UK. <i>Pharmacoeconomics</i> 2018; 36:1015-1027
Goeree 2019	Goeree R, Chiva-Razavi S, Gunda P, Jain M, Jugl SM. Cost-effectiveness analysis of secukinumab in ankylosing spondylitis from the Canadian perspective. <i>J. Med. Econ.</i> 2019; 22:45-52

7.3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania sekukinumabu we wnioskowanej populacji:

- MEDLINE (PubMed): do 15.10.2020;
- Embase (embase.com): 15.10.2020;

- Cochrane Library: do 15.10.2020.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano analiz ekonomicznych poprzez stronę <https://www.vork.ac.uk/crd/>.

Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych złożonych do zagranicznych agencji oceny technologii medycznych. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia – <http://www.kunnskapssenteret.no/en/publications>.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 20, Tab. 21, Tab. 22). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■). Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 2).

Poszukiwano badań spełniających następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne
<i>Populacja:</i>	pacjenci ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK
<i>Rodzaj interwencji:</i>	sekukinumab
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

Wyniki przeglądu opisano w rozdziale 5.3. Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 23.

Tab. 20 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych sekukinumabu, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 15.10.2020.

1	"secukinumab" [Supplementary Concept]	527
2	AIN 457[Text Word]	4
3	AIN457[Text Word]	22
4	AIN-457[Text Word]	4
5	secukinumab[Text Word]	1174
6	Cosentyx[Text Word]	31
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1 177
8	"Spondylitis, Ankylosing"[MeSH Terms]	14 767
9	"Spondylitis, Ankylosing"[Text Word]	14 803
10	"Ankylosing Spondylitis"[Text Word]	14 314
11	"Ankylosing Spondyloarthritis"[Text Word]	99
12	Spondyloarthritis Ankylopoietica[Text Word]	10
13	"Rheumatoid Spondylitis"[Text Word]	135
14	"Spondylitis, Rheumatoid"[Text Word]	55
15	"Spondylarthritis Ankylopoietica"[Text Word]	67
16	"Ankylosing Spondylarthritis"[Text Word]	397
17	"Ankylosing Spondylarthritis"[Text Word]	1
18	Bechterew* Disease[Text Word]	487
19	Marie Struempell Disease[Text Word]	2
20	axial spondyloarthritis[Text Word]	1476
21	axial SpA[Text Word]	489
22	axSpA[Text Word]	750
23	spondyloarthropathy [MeSH Terms]	24 297
24	spondyloarthropathy [Text Word]	1731
25	spondylarthropathies [Text Word]	1579
26	SpA[Text Word]	13 271
27	peripheral spondyloarthritis[Text Word]	111
28	pSpA[Text Word]	678

29	peripheral SpA[Text Word]	131
30	peripheral arthritis [Text Word]	908
31	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	42 392
32	#7 AND #31	314

Tab. 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych sekukinumabu, w bazie EMBASE (embase.com), na dzień 15.10.2020.

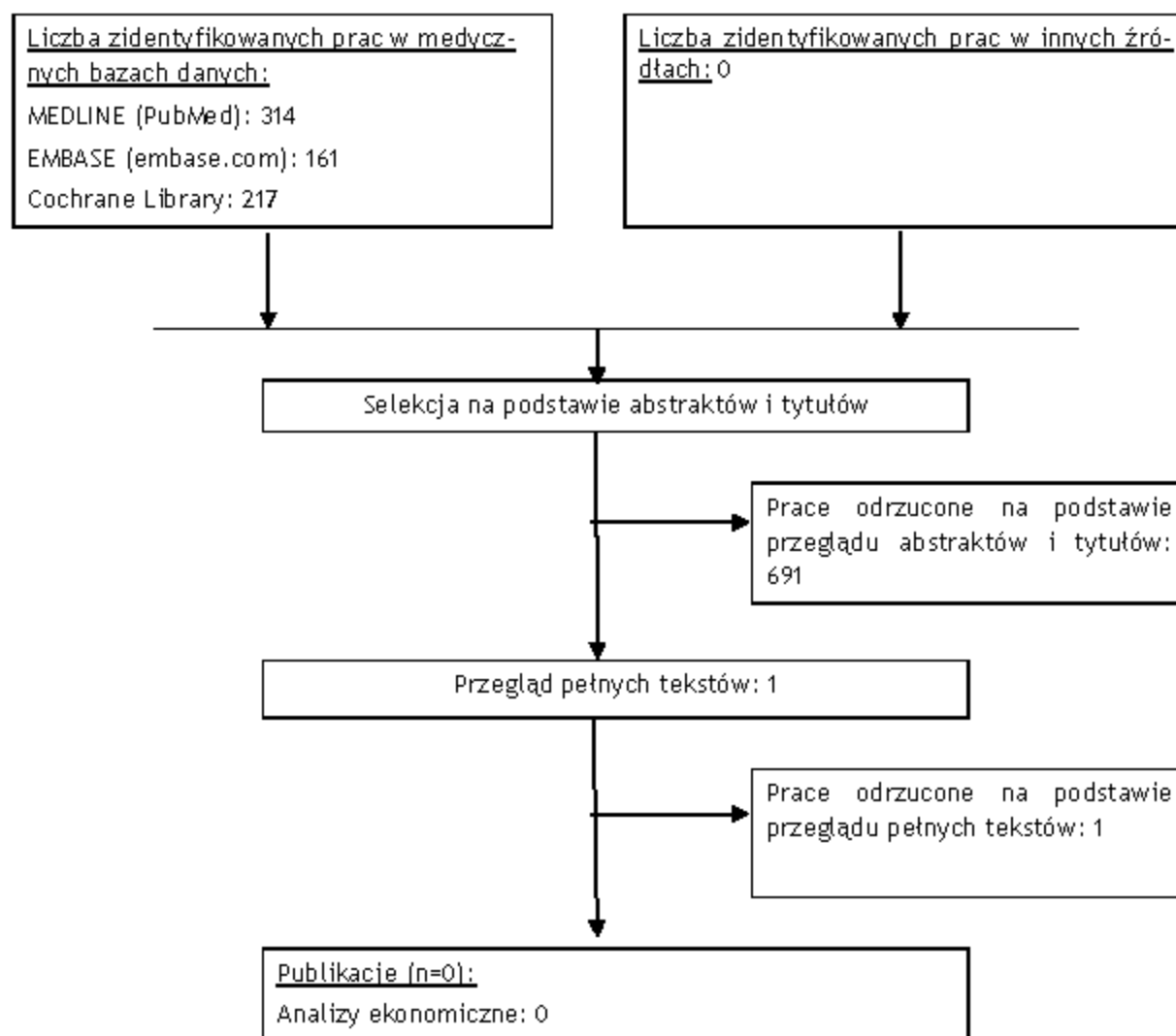
1	ain-457:ab,ti	5
2	ain457: ab,ti	67
3	ain 457:ab,ti	5
4	Cosentyx:ab,ti	28
5	secukinumab:ab,ti	2350
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	2361
7	'rheumatoid spondylitis'	153
8	'spondylarthritis ankylopoietica'	72
9	'ankylosing spondylarthritis'	476
10	'ankylosing spondylarthritides'	2
11	'bechterew* disease'	52
12	'marie struempell disease'	3
13	'axial spondyloarthritis'	3426
14	'axial spa'	1371
15	Axspa	2336
16	Spondyloarthropathy	6183
17	Spondylarthropathies	608
18	SpA	35 155
19	'peripheral spondyloarthritis'	268
20	'peripheral SpA'	368
21	pSpA	877
22	'peripheral arthritis'	1793
23	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	45 159
24	#6 AND #23	167
25	#6 AND #23 AND [embase]/lim	161

Tab. 22 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych sekukinumabu w bazie Cochrane Library na dzień 15.10.2020.

1	(secukinumab):ti, ab,kw	794
2	(AIN 457):ti, ab,kw	2
3	(AIN457): ti,ab, kw	157
4	(AIN-457):ti, ab,kw	0
5	(Cosentyx):ti, ab,kw	45
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	839
7	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees	687
8	(Spondylitis, Ankylosing):ti, ab,kw	1993

9	(Ankylosing Spondylitis):ti,ab,kw	1993
10	(Ankylosing Spondyloarthritis):ti,ab,kw	545
11	(Rheumatoid Spondylitis):ti,ab,kw	384
12	(Spondylarthritis Ankylopoietica):ti,ab,kw	1
13	(Ankylosing Spondylarthritis):ti,ab,kw	352
14	(Ankylosing Spondylarthritis):ti,ab,kw	2
15	(Bechterew* Disease):ti,ab,kw	7
16	(axial spondyloarthritis):ti,ab,kw	529
17	(axial SpA):ti,ab,kw	203
18	(axSpA):ti,ab,kw	355
19	MeSH descriptor: [Spondyloarthropathy] explode all trees	1159
20	spondyloarthropathy:ti,ab,kw	128
21	spondylarthropathies:ti,ab,kw	78
22	(SpA):ti,ab,kw	1152
23	(peripheral spondyloarthritis):ti,ab,kw	95
24	(pSpA):ti,ab,kw	44
25	(peripheral SpA):ti,ab,kw	92
26	(peripheral arthritis):ti,ab,kw	821
27	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	4253
28	#6 AND #27	217

Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych sekukinumabu we wnioskowanym wskazaniu (diagram PRISMA).



Tab. 23 Publikacje odrzucone z przeglądu analiz ekonomicznych na etapie przeglądu pełnych tekstów.

Publikacja	Przyczyna odrzucenia
González-Fernández M, Villamañán E, Jiménez-Nácher I, Moreno F, Plasencia C, Gaya F, Herrero A, Balsa A. Cost evolution of biological agents for the treatment of spondyloarthritis in a tertiary hospital: influential factors in price. <i>Int J Clin Pharm.</i> 2018 Dec;40(6):1528-1538.	Nie jest to analiza ekonomiczna. Publikacja dotyczy badania kosztów leczenia różnymi lekami pacjentów ze spondyloartropatią bez rozróżnienia na postać choroby.

7.4 Opis modelu

Do wniosku dołączono model analizy ekonomicznej umożliwiający prześledzenie i powtórzenie kalkulacji opisanych w niniejszym w dokumencie. W modelu wyróżniono następujące arkusze:

- Wprowadzenie: zawierający ogólne informacje dotyczące m.in. celu analizy, przyjętej perspektywy czy horyzontu czasowego,
- Ustawienia: zawierający szczegółowy opis modelu
- Parametry analizy: zawierający dane wejściowe dla modelu
- Analiza podstawowa: zawierający wyniki analizy dla scenariusza podstawowego;
- Analiza scenariuszy: zawierający wyniki analizy wrażliwości;
- Referencje: zawierający spis referencji wykorzystanych w analizie;
- Mechanizm: zawierający obliczenia niezbędne do oszacowania wyników analizy;
- Pomocnicze: zawierający pomocnicze oszacowania lub pomocnicze wartości zapewniające funkcjonalność modelu.

7.5 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 24 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Leki zgodnie z obwieszczeniem z MZ z dnia 21.10.2020.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1 i rozdział 5.3
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3.1, 1.2, 2.5
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Nie dotyczy
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w al. 12 pkt 13 ustawy;	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<ul style="list-style-type: none"> zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...); 	Dane wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale <i>Metody</i>
<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...); 	
<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...). 	Dołączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Rozdział 2.1
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdział 2.10
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; 	Przedstawiono wariant z i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka
<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 	
§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w al. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> 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; 	Rozdział 3
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...); 	
<ul style="list-style-type: none"> 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. 	
§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 2.8
§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział 2.5 i 7.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań; 	Rozdział 2.9
<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności; 	
<ul style="list-style-type: none"> oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej. 	Rozdział 3.2
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 	Rozdział 2.2
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. 	
§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.3

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Opis metodyki przeglądu w aneksie 7.1, 7.2
§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none">• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającą jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none">• wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Spis rysunków

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA)	37
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych sekukinumabu we wnioskowanym wskazaniu (diagram PRISMA).	43

Spis tabel

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	6
Tab. 2. Oszacowanie użyteczności stanu zdrowia na podstawie algorytmu z McLeod 2007 oraz danych z badania PREVENT.	9
Tab. 3. Koszt leku Cosentyx®.....	9
Tab. 4. Cena leku Enbrel według obwieszczenia MZ z 21.10.2020.	10
Tab. 5. Koszt świadczeń związanych z realizacją programu lekowego (Zarządzenie 162/2020/DGL).	11
Tab. 6. Scenariusze analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem.	13
Tab. 7. Zestawienie parametrów i założeń wykorzystanych w analizie.....	15
Tab. 8. Wyniki analizy scenariusz podstawowy.	17
Tab. 9. Oszacowanie ceny progowej: scenariusz podstawowy.	17
Tab. 10. Oszacowanie CUR: scenariusz podstawowy.	17
Tab. 11. Oszacowanie ceny progowej: scenariusze analizy wrażliwości.	18
Tab. 12. Oszacowanie CUR: analiza wrażliwości.....	18
Tab. 13. Wyniki analizy wrażliwości: wariant bez RSS.....	19
Tab. 14. Wyniki analizy wrażliwości: wariant z RSS.....	20
Tab. 15 Strategia wyszukiwania użyteczności, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 04.12.2020.	35
Tab. 16 Strategia wyszukiwania użyteczności, w bazie EMBASE, na dzień 04.12.2020.	36
Tab. 17 Strategia wyszukiwania użyteczności, w bazie Cochrane, na dzień 04.12.2020.	36
Tab. 18 Publikacje odrzucone z przeglądu użyteczności na etapie przeglądu pełnych tekstów.....	37
Tab. 19. Publikacje spełniające kryteria selekcji dla badań użyteczności.....	38
Tab. 20 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych sekukinumabu, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 15.10.2020.	40
Tab. 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych sekukinumabu, w bazie EMBASE (embase.com), na dzień 15.10.2020.....	41
Tab. 22 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych sekukinumabu w bazie Cochrane Library na dzień 15.10.2020.	41
Tab. 23 Publikacje odrzucone z przeglądu analiz ekonomicznych na etapie przeglądu pełnych tekstów.....	43
Tab. 24 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).	44

Bibliografia

- AK 2020** ██████████. Sekukinumab (Cosentyx®) w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Analiza kliniczna. Warszawa, 2020.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- AOTMiT 2018** Analiza ekonomiczna dołączona do wniosku dla leku Simponi (golimumab) w populacji pacjentów z postacią nieradiograficzną spondyloartropatii https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2018/061/AW/061_AW_3_OT_4331.8.2018_Simponi.pdf dostęp: 2020.11.24
- APD 2020** ██████████. Sekukinumab (Cosentyx®) w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020.
- Borse 2018** Borse RH, Kachroo S, Brown C, McCann E, Insinga RP. Cost-effectiveness Analysis of Golimumab in the Treatment of Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis in Scotland. *Rheumatol. Ther.* 2018; 5:57-73
- ChPL Cosentyx®** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Cosentyx-epar-product-information_pl.pdf dostęp: 2020.11.16
- ChPL Enbrel** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf dostęp: 2020.11.16.
- Emery 2018** Emery P, Van KM, Beard S, Graham C, Miles L, Jugl SM, Gunda P, Halliday A, Marzo-Ortega H. Cost Effectiveness of Secukinumab for the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis in the UK. *Pharmacoeconomics* 2018; 36:1015-1027.
- GO-AHEAD** Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA, Berd Y, Bergman G, Curtis S, Tzontcheva A, Huyck S, Weng HH. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Oct;67(10):2702-12.
- Goeree 2019** Goeree R, Chiva-Razavi S, Gunda P, Jain M, Jugl SM. Cost-effectiveness analysis of secukinumab in ankylosing spondylitis from the Canadian perspective. *J. Med. Econ.* 2019; 22:45-52
- McLeod 2007** McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, Hill RA, Jones A, Mota Mujica R, Walley T. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation, *Health Technology Assessment*; 11(28), 2007.
- MEASURE1, MEASURE 2** Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, Deodhar A, Porter B, Martin R, Andersson M, Mpofo S, Richards HB; MEASURE 1 Study Group; MEASURE 2 Study Group. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med.* 2015 Dec 24;373(26):2534-48.
- MZ 2020** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2020-r>, dostęp: 2020.10.26.
- NFZ 2020** <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7841.html> dostęp: 2020.11.24.
- PREVENT** Deodhar A, Blanco R, Dokoupilová E, Hall S, Kameda H, Kivitz AJ, Poddubnyy D, van de Sande M, Wiksten AS, Porter BO, Richards HB, Haemmerle S, Braun

	J. Secukinumab improves signs and symptoms of non-radiographic axial spondyloarthritis: primary re-sults of a randomized controlled phase III study. Arthritis Rheumatol. 2020 Aug 7.
Protokoły 2020	https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/zespoly-koordynujace/leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-protokoly-z-posiedzen,9.html protokół 135 dostęp: 2020.11.24.
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
Zarządzenie 162/2020/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 162/2020/DGL https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1622020dgl,7246.html , dostęp: 2020.11.02.