



IGNORANTIA NOCET

Taltz[®] (iksekizumab) stosowany w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA sp. z o. o.
ul. Modra 90/111
02-661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 28.04.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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 Eli Lilly 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.....	12
2. Strategia analityczna.....	14
3. Perspektywa	15
4. Horyzont czasowy	16
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	17
6. Technika analityczna.....	18
7. Modelowanie.....	19
7.1. Struktura modelu.....	19
7.2. Oszacowania wskaźników śmiertelności	21
7.3. Horyzont czasowy w modelu	21
7.4. Dyskontowanie.....	22
8. Analiza kosztów.....	23
8.1. Koszty leków	24
8.1.1. Dawkowanie.....	24
8.1.2. Ceny leków	26
8.2. Koszty podania leków.....	27
8.3. Całkowity koszt różniący	29
9. Założenia i dane wejściowe	30

10. Wyniki analizy	36
10.1. Analiza minimalizacji kosztów	36
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	38
10.3. Analiza CUR	40
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	42
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	51
13. Walidacja modelu	52
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	52
13.2. Walidacja konwergencji.....	55
13.3. Walidacja zewnętrzna	55
14. Ograniczenia i założenia	56
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	57
16. Dyskusja	58
17. Załączniki	59
17.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	59
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	59
17.1.2. Strategia wyszukiwania	60
17.1.3. Selekcja badań.....	60
17.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	63
17.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	63

17.2. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach istniejącej grupy limitowej	64
17.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	64
18. Spis tabel	68
19. Spis rysunków	71
20. Bibliografia.....	72

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
anty-TNF	ang. <i>tumor necrosis factor inhibitor</i> – inhibitor czynnika martwicy nowotworów
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ASAS	ang. <i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i> – międzynarodowa grupa ekspertów w obszarze spondyloartropatii
ASDAS	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i> – skala służąca do pomiaru aktywności choroby
AW	jednokierunkowa analiza wrażliwości
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
BASDAI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> – wskaźnik aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa
bLMPCh	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	ang. <i>cost-minimization analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
DGL	Departament Gospodarki Lekami
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
EULAR	ang. <i>The European League against Rheumatism</i> – Europejska Liga Antyreumatyczna
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IKS	iksekizumab
m.c.	masa ciała
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
nr-axSpA	ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i> – spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

Skrót	Rozwinięcie
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
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
RWE	ang. <i>real world evidence</i> – dane z praktyki klinicznej
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SEK	sekukinumab
SF-36	ang. <i>Short Form 36 Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Taltz® (iksekizumab) w leczeniu dorosłych chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Iksekizumab jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niedostateczna. Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Taltz® jest ograniczona względem wskazania z Charakterystyki Produktu Leczniczego zawężającymi zapisami *Projektu programu lekowego leczenia ZZSK*. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego mają być włączeni chorzy spełniający wszystkie poniższe kryteria:

- ⊕ z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem *sacroilitis* w badaniu rentgenowskim,
- ⊕ z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie,
- ⊕ z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowolająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie iksekizumab porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. sekukinumabem.

Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej

techniką minimalizacji kosztów, polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

Wyniki zaprezentowano osobno dla populacji chorych niestosujących uprzednio leków biologicznych, dla populacji chorych stosujących uprzednio leki biologiczne oraz dla łącznej populacji chorych niestosujących oraz stosujących uprzednio leki biologiczne.

W celu wyznaczenia kosztów wykonano model Markowa. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory 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. Ponadto w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariancie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 1,5-letnim horyzoncie czasowym.

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

WYNIKI

Wyniki analizy ekonomicznej – wariant z RSS

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej – wariant bez RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] Ponadto wyniki badań, które przedstawiono w *Analizie klinicznej* wskazują jednoznacznie na wysoką skuteczność i bezpieczeństwo terapii iksekizumabem u chorych na ZZSK (zarówno niestosujących jak i stosujących uprzednio leki biologiczne). Co ważne udowodniono, iż wnioskowana technologia poprawia ogólne funkcjonowanie i stan zdrowia chorych oraz wpływa korzystnie na raportowane przez chorych parametry dotyczące obciążenia chorobą, tj. zmęczenie czy ból kręgosłupa.

Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Taltz® będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych na ZZSK. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mieli do dyspozycji leczenie z wykorzystaniem pięciu inhibitorów TNF-alfa i tylko jeden inhibitor IL-17 (sekukinumab), będą mogli również zastosować terapię iksekizumabem.

W rozpatrywanej populacji chorych nadal występuje niezaspokojona potrzeba medyczna odnośnie do dostępu chorych do nowych, skutecznych opcji terapeutycznych. Łączna liczba chorych z chorobami zapalnymi stawów w Polsce może sięgać ok. 1 mln. Tymczasem dostęp do leczenia biologicznego w Polsce pozostaje na jednym z najniższych poziomów w Europie. Bardzo ważne jest, aby chorzy w Polsce mogli być leczeni zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, co pozwoliłoby na uzyskanie i utrzymanie remisji u coraz większej liczby chorych, a w dłuższej perspektywie na dalsze ograniczanie pośrednich kosztów choroby. Produkt leczniczy Taltz® może zatem stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu rozpatrywanej populacji chorych.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego oraz udowodnioną skuteczność leczenia, finansowanie iksekizumabu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. Dodatkowo Podmiot odpowiedzialny gotowy jest obniżyć koszt terapii lekiem w ramach umowy podziału ryzyka (RSS).

Finansowanie iksekizumabu z budżetu płatnika publicznego przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych na ZZSK.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce iksekizumabu (Taltz®, IKS) w leczeniu chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

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

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca. Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Taltz® jest ograniczona względem wskazania z Charakterystyki Produktu Leczniczego zawężającymi zapisami *Projektu programu lekowego leczenia aktywnej postaci ZZSK (ICD-10 M 45)*. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego mają być włączeni chorzy spełniający wszystkie poniższe kryteria:
 - a) z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem *sacroillitis* w badaniu rentgenowskim;
 - b) z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie;
 - c) z niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowalająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia.

Interwencja:

- ⊕ iksekizumab (IKS)

Komparatory:

- ⊕ sekukinumab (SEK).

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);

Analiza ekonomiczna została oparta przede wszystkim na wynikach badań z 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 IKS we wnioskowanym wskazaniu. Obliczenia oparto na wynikach badań odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej*.

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

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym 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).

Należy zaznaczyć, że w niniejszej analizie wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

4. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* "w przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego". W związku z tym, że w niniejszej analizie CMA po drugim cyklu modelu (6 miesiącach) następuje stabilizacja kosztów porównywanych terapii, w analizie podstawowej uwzględniono krótszy niż dożywotni horyzont czasowy, równy 18 miesięcy (maksymalny nieprzerwany czas leczenia w *Programie lekowym leczenia ZZSK* do końca 2020 r.). W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie 1-rocznego i 2-letniego horyzontu czasowego.

5. Ocena wyników zdrowotnych

W *Analizie klinicznej* przedstawiono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa IKS vs SEK w leczeniu dorosłych chorych na ZZSK na podstawie wyników porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie danych z badań *COAST-V* i *COAST-W* włączonych dla badanej interwencji oraz danych z badań *MEASURE 2* i *MEASURE 4* dla komparatora.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na zbliżoną skuteczność iksekizumabu i sekukinumabu w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi BASDAI50, częstości występowania odpowiedzi ASAS20 i ASAS40, zmiany wyniku w skali BASDAI czy wpływu na jakość życia chorych (zmiana wyniku kwestionariusza SF-36). Wyniki w populacjach chorych stosujących uprzednio lub niestosujących bLMPCh potwierdzają porównywalną skuteczność obu leków bez względu na uprzednią terapię anty-TNF. Istotnych statystycznie różnic między grupami nie odnotowano także w przypadku głównych kategorii zdarzeń rozpatrywanych w ramach oceny bezpieczeństwa (zgon, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia).

6. Technika analityczna

Jak wspomniano w rozdziale 5. wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między IKS a wskazanym komparatorem w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi BASDAI50, częstości występowania odpowiedzi ASAS20 i ASAS40, zmiany wyniku w skali BASDAI czy wpływu na jakość życia chorych (zmiana wyniku kwestionariusza SF-36). Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic, w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów** (CMA) polegająca na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

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).

W związku z tym, że w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu do jednego z leków dotychczas refundowanych we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie z art. 13. ust. 3. i ust. 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. kosztów uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz komparatora stosowanego w ramach programu lekowego.

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CMA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej względem komparatora 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 1,5-rocznym horyzoncie czasowym (uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 7.3.). Długość cyklu przyjęto na poziomie 3 miesiące, która odpowiada częstotliwości monitorowania leczenia, po której dokonywana jest decyzja o kontynuacji lub zmianie terapii.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

W analizie uwzględniono brak korekty połowy cyklu, ponieważ w pierwszych cyklach modelu, w których generowany jest głównie koszt różniący terapii, chory może zmieniać linie leczenia po monitorowaniach, których częstotliwość jest spójna z długością cyklu w modelu (innymi słowy chory może kończyć bądź zmieniać terapie pomiędzy kolejnymi cyklami, a nie w środku cyklu; w związku z tym zastosowanie korekty połowy cyklu w analizie nie jest uzasadnione, ponieważ prowadziłoby do otrzymywania zaniżonych oszacowań kosztowych).

W ramach przeprowadzonego w *Analizie klinicznej* porównania pośredniego wskazano na zbliżoną skuteczność pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem. W związku z tym przyjęto, że prawdopodobieństwa adekwatnej odpowiedzi na leczenie w programie lekowym oraz działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania

terapii w programie lekowym będą równe dla wszystkich technologii ocenianych w analizie, a oszacowano je na podstawie danych dla IKS z badań włączonych do *Analizy klinicznej*.

Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie w I cyklu w populacji chorych niestosujących uprzednio leków biologicznych oszacowano na poziomie odpowiedzi BASDAI 50 po 16 tyg. terapii IKS z badania *COAST-V* [*van der Heijde 2018*] (jedno z kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie w trakcie I monitorowania w programie lekowym po 3 ± 1 miesiącach terapii).

Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie w I cyklu w populacji chorych stosujących uprzednio leki biologiczne oszacowano na poziomie odpowiedzi BASDAI 50 po 16 tyg. terapii IKS z badania *COAST-W* [*EMA 2020*] (jedno z kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie w trakcie I monitorowania w programie lekowym po 3 ± 1 miesiącach terapii).

Należy zauważyć, że w badaniach klinicznych obserwuje się utrzymywanie w długim okresie wyniku zdrowotnego w populacji odpowiadających na leczenie, na co zwrócono także uwagę w opracowaniu NICE dla sekukinumabu¹. W populacji chorych przyjmujących IKS pomiędzy 16 a 52 tyg. terapii obserwowano utrzymywanie się lub poprawę poszczególnych parametrów klinicznych w badaniach *COAST-V* oraz *COAST-W*, w tym odsetka chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 (jedno z kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie w trakcie II monitorowania w programie lekowym po 6 ± 1 miesiącach terapii). W ramach niniejszej analizy założono, że u wszystkich chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 w trakcie II monitorowania stwierdzono również odpowiedź BASDAI 50 przy I monitorowaniu. W związku z brakiem odpowiednich danych dla okresu po 6 miesiącach leczenia odsetek chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 po 16 tygodniach terapii przyjęto do oszacowania prawdopodobieństwa adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w trakcie II monitorowania (w badaniach *COAST-V* oraz *COAST-W* leczenie IKS kontynuowali wszyscy chorzy bez względu na to, czy uzyskali odpowiedź BASDAI 50 po 16 tyg. leczenia, w związku z tym uwzględnienie odsetka chorych z ASDAS < 1,3 po 52 tyg. leczenia mogłoby prowadzić do uzyskania zawyżonych kosztów w modelu w kontekście zapisów programu lekowego). Przyjęto także, iż skuteczność z II monitorowania utrzymuje się w długim okresie, w którym to chory może realnie zakończyć leczenie daną substancją w programie lekowym tylko z powodu działań niepożądanych. W ramach analizy wrażliwości testowano wykorzystanie odsetka chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 po 52 tygodniach terapii

¹ "The differences in BASDAI from baseline were assumed to remain constant over the longer-term horizon, for as long as patients continued on their initial treatment" [*NICE Sekukinumab*]

do oszacowania prawdopodobieństwa adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w trakcie II monitorowania.

Prawdopodobieństwo działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii w programie lekowym (uwzględnione jako jedyna możliwość zaprzestania danej terapii po II cyklu modelu) obliczono na podstawie danych dla IKS z badań *COAST-V* oraz *COAST-W*. Szczegółowe dane dotyczące prawdopodobieństw odpowiedzi na leczenie oraz działań niepożądanych przyjętych w analizie podstawowej oraz testowanych w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 8).

7.2. Oszacowania wskaźników śmiertelności

W ramach analizy oszacowano 2 typy wskaźników śmiertelności – w populacji generalnej uzależnione od płci i wieku oraz ryzyko zgonu chorych na ZZSK względem populacji generalnej.

Na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Exarchou 2015* oraz uwzględniając odsetek mężczyzn i kobiet w populacji chorych na ZZSK, przyjęto, że chorzy na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa wykazują średnio 1,61 razy większe ryzyko zgonu niż chorzy z populacji generalnej.

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. 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.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* "w przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego". W związku z tym, że w niniejszej analizie CMA po drugim cyklu modelu (6 miesiącach) następuje stabilizacja kosztów porównywanych terapii, w analizie podstawowej uwzględniono

krótszy niż dożywotni horyzont czasowy, tj. 18 miesięcy (maksymalny nieprzerwany czas leczenia w programie lekowym do końca 2020 r.) równy sześciu 3-miesięcznym cyklom w modelu. W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie 1-rocznego i 2-letniego horyzontu czasowego.

7.4. 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 badań włączonych do *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu zapisów programu lekowego w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- ⊗ koszty leków (w tym IKS);
- ⊗ koszty podania leków;

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

Tabela 1.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy technologią wnioskowaną i komparatorem w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	Chorzy będą kwalifikowani do programu lekowego w takim samym stopniu zarówno w ramieniu wnioskowanej interwencji jak i komparatora
Koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego	Chorzy będą monitorowani w takim samym stopniu zarówno w ramieniu wnioskowanej interwencji jak i komparatora

Poszczególne koszty lub zużycie zasobów prezentowano najczęściej w okresie odpowiadającym 1 cyklowi modelu (3 miesiące). W przypadku kosztu leków stosowanych w programie lekowym z uwagi na ich odmienne dawkowanie w okresie indukcji i leczenia podtrzymującego, konieczne było wyszczególnienie odrębnych wartości w okresie leczenia indukcyjnego i podtrzymującego.

8.1. Koszty leków

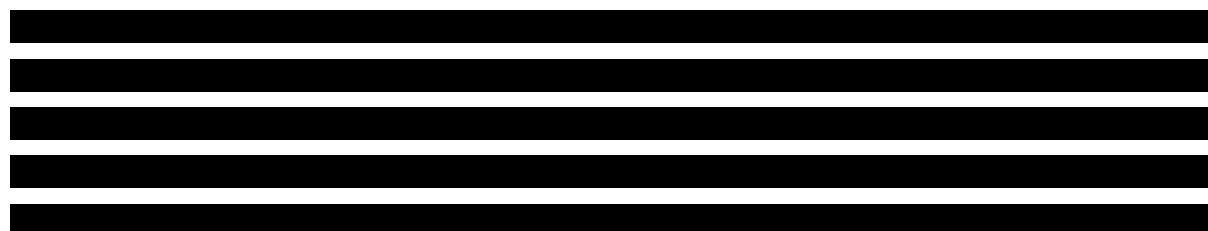
Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

8.1.1. Dawkowanie

Zgodnie z zapisami *Projekt programu lekowego leczenia ZZSK* iksekizumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w *ChPL Taltz®*, tj. 160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0, a następnie 80 mg co 4 tygodnie. Zgodnie z zapisami *Programu lekowego leczenia ZZSK* oraz *Projekt programu lekowego leczenia ZZSK*, SEK należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS. Dawkowanie wnioskowanej interwencji i komparatora podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Dawkowanie substancji stosowanych w programie lekowym

Substancja	Źródło danych	Dawkowanie	Droga podania
IKS	<i>ChPL Taltz®</i>	Zalecana dawka to 160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0, a następnie 80 mg co 4 tygodnie.	podskórna
SEK	<i>ChPL Cosentyx</i>	Zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3.i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg.	podskórna



Tak jak każde oszacowanie również to uwzględnione w analizie podstawowej jest obarczone niepewnością, w związku z tym wartość wspomnianego wyżej parametru testowano w analizie wrażliwości. Wykorzystano jednak najlepsze dostępne dane celem uzyskania najbardziej wiarygodnych wyników.

W związku z odmiennym dawkowaniem zalecanym w okresie indukcji i leczenia podtrzymującego w przypadku rozważanych w niniejszej analizie substancji (IKS oraz SEK), w obliczeniach przyjęto odrębne wielkości zużycia leków dla pierwszego, drugiego i kolejnych cykli modelu. Ponadto biorąc pod uwagę długość cyklu (3 miesiące²) oraz niejednorodną częstotliwość podawania leków stosowanych w programie lekowym (raz na tydzień, co 4 tygodnie, raz na miesiąc), określono dokładną (co do jedności, bez części ułamkowej) liczbę dawek rozważanych leków przyjmowanych w pierwszym oraz drugim cyklu leczenia z wykorzystaniem danej substancji, celem uzyskania jak najbardziej precyzyjnych wyników analizy (pierwszy i drugi cykl leczenia daną substancją wykazuje największy wpływ na wyniki analizy). W przypadku kolejnych cykli leczenia daną substancją liczbę dawek uwzględnionych w modelu obliczono jako iloraz długości cyklu przez częstotliwość podawania danej substancji (to rozwiązanie dopuszcza możliwość uzyskania liczby dawek w cyklu z częścią ułamkową). Szczegółowe oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

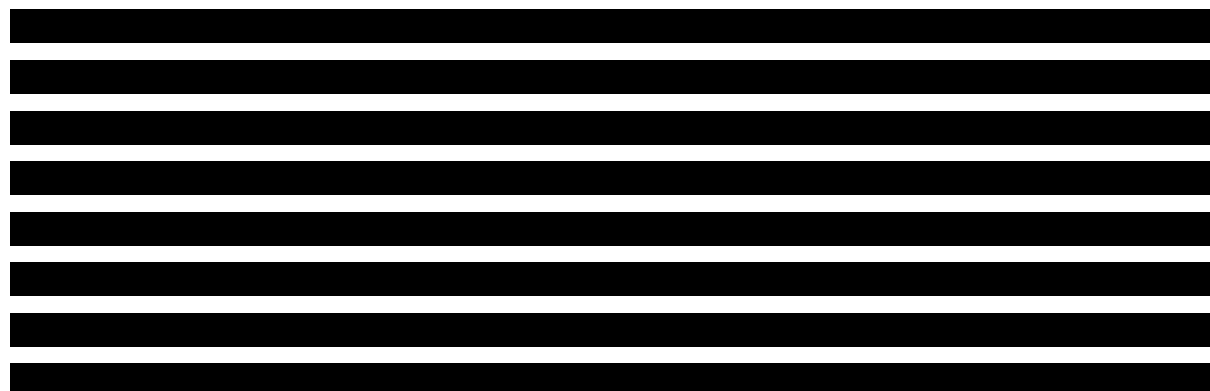
Tabela 3.
Liczba wizyt związanych z podaniem leku oraz wielkość zużycia leków stosowanych w programie lekowym w przeliczeniu na cykl modelu

Substancja	I cykl		II cykl		Kolejne cykle	
	Dawka na cykl (mg)	Liczba wizyt związanych z podaniem leku	Dawka na cykl (mg)	Liczba wizyt związanych z podaniem leku	Dawka na cykl (mg)	Liczba wizyt związanych z podaniem leku
IKS	400,00	4,00	240,00	3,00	260,00	3,25
SEK	1050,00	7,00	█	3,00	█	3,00

² W związku z różnymi jednostkami, w których precyzuje się częstotliwość podawania leków (dni, tygodnie, miesiące) przyjęto upraszczające założenie, że długość cyklu (3 miesiące) jest równa 13 tygodniom oraz 91 dniom.






















8.1.2. Ceny leków

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek Taltz® po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w ramach programu lekowego i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.2. Przyjęto, że opakowanie leku Taltz®, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml (2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione po 80 mg iksekizumabu) będzie wyznaczało podstawę limitu w grupie.



Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono cenę zbytu netto, urzędową cenę zbytu oraz wysokość limitu finansowania. Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

Tabela 4.
Charakterystyka kosztowa leku Taltz® (PLN)

Uwzględniony w analizie komparator jest obecnie finansowany w *Programie lekowym leczenia ZZSK* i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W rozdziale 9. (Tabela 8.) przedstawiono źródła danych dla oszacowania kosztu za 1 mg SEK refundowanego w ramach programu lekowego. Na podstawie cen leków i przyjętego dawkowania (Tabela 2 i Tabela 3.) oszacowano koszty leczenia w przeliczeniu na cykl modelu. Szczegółowe obliczenia oraz dane dotyczące cen leków zestawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, zaś

w poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów leków stosowanych w programie lekowym w przeliczeniu na cykl modelu.

Tabela 5.
Koszty leków stosowanych w programie lekowym³

Substancja	Koszt leku w I cyklu podania danej substancji (PLN)	Koszt leku w II cyklu podania danej substancji (PLN)	Koszt leku w kolejnych cyklach (PLN)
SEK ⁴	10 889,08	■	■
IKS – wersja bez RSS	■	■	■
IKS – wersja z RSS	■	■	■

8.2. Koszty podania leków

Zgodnie z *ChPL Taltz®* iksekizumab podawany jest we wstrzyknięciach podskórnych. Założono zatem, że terapia IKS oraz komparatorem podawanymi podskórnie będzie generowało dodatkowe koszty związane z podaniem leku. W analizie podstawowej koszt podania przyjęto zgodnie z wyceną świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*. W analizie wrażliwości przetestowano uwzględnienie wyceny świadczenia *hospitalizacja w trybie jednodniowym* związana z wykonaniem programu.

W rozdziale 9. (Tabela 8.) przedstawiono źródła danych oraz przyjęte koszty jednostkowe podania leków refundowanych w ramach programu lekowego. Na podstawie tych kosztów oraz przyjętego dawkowania (Tabela 3.) szacowano koszty podania w przeliczeniu na cykl modelu. Szczegółowe obliczenia zaprezentowano w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, zaś w poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów podania leków w przeliczeniu na cykl modelu.

³ Przedstawione koszty obowiązują zarówno dla perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej.

⁴ Założenia związane z odsetkiem chorych stosujących sekukinumab w dawce 300 mg przedstawiono w rozdziale 9.

Tabela 6.
Koszt podania leków stosowanych w programie lekowym⁵

Substancja	Koszt podania w I cyklu leczenia daną substancją (PLN)	Koszt podania w II cyklu leczenia daną substancją (PLN)	Koszt podania w kolejnych cyklach leczenia daną substancją (PLN)
SEK	757,12	324,48	324,48
IKS	432,64	324,48	351,52

Założono, iż przepisanie leków uwzględnionych w analizie odbywa się w ramach wizyt monitorujących.

⁵ Przedstawione koszty obowiązują zarówno dla perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej.

8.3. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały podsumowane w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Koszty różniące – podsumowanie

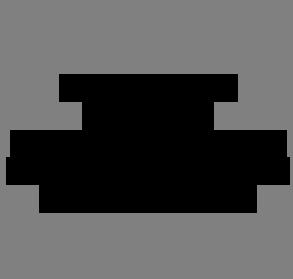
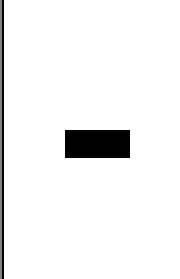

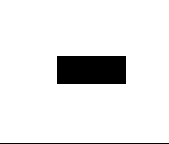
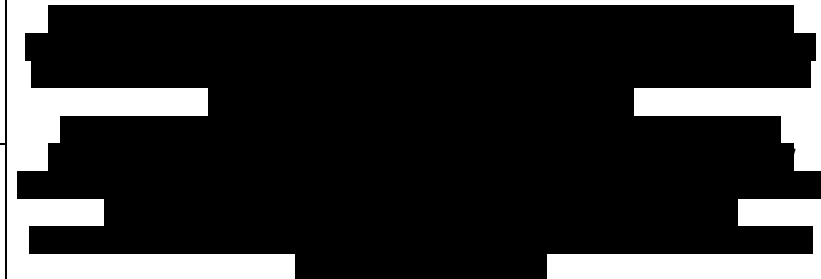
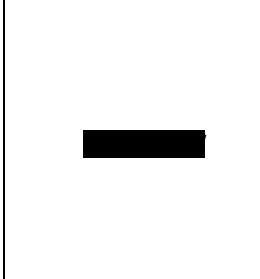


Kategoria kosztowa		Koszt w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)	
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Koszt leku w I cyklu podania danej substancji	SEK	10 889,08	
	IKS – wersja bez RSS	██████████	
	IKS – wersja z RSS	██████████	
Koszt leku w II cyklu podania danej substancji	SEK	██████████	
	IKS – wersja bez RSS	██████████	
	IKS – wersja z RSS	██████████	
Koszt leku w kolejnych cyklach podania danej substancji	SEK	██████████	
	IKS – wersja bez RSS	██████████	
	IKS – wersja z RSS	██████████	
Koszt podania w I cyklu leczenia daną substancją	SEK	757,12	
	IKS	432,64	
Koszt podania w II cyklu leczenia daną substancją	SEK	324,48	
	IKS	324,48	
Koszt podania w kolejnych cyklach leczenia daną substancją	SEK	324,48	
	IKS	351,52	


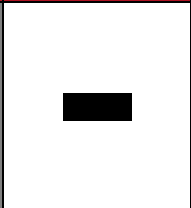
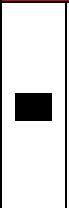
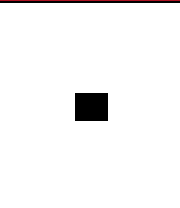


9. Założenia i dane wejściowe

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







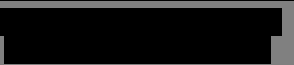





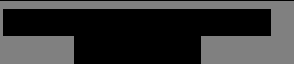











Tabela 8.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

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%	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%	n/d	n/d	n/d	Wytyczne AOTMiT
Horyzont czasowy (lata)	1,5	alter	1	Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT "w przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego". W związku z tym, że w niniejszej analizie CMA po drugim cyklu modelu (6 miesiącach) następuje stabilizacja kosztów porównywanych terapii, w analizie podstawowej uwzględniono krótszy niż dożywotni horyzont czasowy równy 18 miesięcy (maksymalny nieprzerwany czas leczenia w programie lekowym do końca 2020 r.). W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie 1-letniego i 2-letniego horyzontu czasowego	Założenie
		alter	2		
Horyzont czasowy (cykle)	6	n/d	n/d	n/d	Założenie
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 roku	52	n/d	n/d	n/d	Założenie
Tygodni w cyklu	13	n/d	n/d	n/d	Założenie
Liczba dni w cyklu	91	n/d	n/d	n/d	Założenie
Średni wiek wejścia do modelu - w populacji	41,7	min	41,0	Analiza podstawowa: średnia ważona wieku z badania COAST-V Wartość min: minimalny średni wiek notowany w poszczególnych	COAST-V (van der Heijde 2018)

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
chorych niestosujących uprzednio leków biologicznych (lata)		max	42,7	podgrupach badań Wartość max: maksymalny średni wiek notowany w poszczególnych podgrupach badań	
Średni wiek wejścia do modelu - w populacji chorych stosujących uprzednio leki biologiczne (lata)	46,1	min	44,2	Analiza podstawowa: średnia ważona wieku z badania COAST-W Wartość min: minimalny średni wiek notowany w poszczególnych podgrupach badań Wartość max: maksymalny średni wiek notowany w poszczególnych podgrupach badań	COAST-W (Deodhar 2019)
		max	47,4		
Odsetek mężczyzn	72,6%	n/d	n/d	Odsetek mężczyzn w populacji chorych leczonych w Programie lekowym ZZSK w latach 2017-2019	Statystyki NFZ
Ryzyko zgonu chorych na ZZSK względem populacji generalnej	1,61	min	1,40	Analiza podstawowa: średnia wartość z badania przy uwzględnieniu odsetka mężczyzn i kobiet w populacji chorych na ZZSK Wartość min: dolna granica 95% przedziału ufności Wartość max: górna granica 95% przedziału ufności	Exarchou 2015
		max	1,86		
					
					

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
					
Użyteczność chorych na ZZSK (EQ-5D)	0,64	n/d	n/d	n/d	Boonen 2007
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w I cyklu - w populacji chorych niestosujących uprzednio leków biologicznych	42,0%	min	33,6%	Analiza podstawowa: wartość na poziomie odpowiedzi BASDAI 50 po 16 tyg. terapii IKS (jedno z kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie w trakcie I monitorowania w programie lekowym po 3 ± 1 miesiącach terapii) z badania Wartość min: wartość mniejsza o 20% niż w analizie podstawowej Wartość max: wartość większa o 20% niż w analizie podstawowej	COAST-V (van der Heijde 2018)
		max	50,4%		
Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w I cyklu - w populacji chorych stosujących uprzednio leki biologiczne	21,9%	min	17,5%	Analiza podstawowa: wartość na poziomie odpowiedzi BASDAI 50 po 16 tyg. terapii IKS (jedno z kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie w trakcie I monitorowania w programie lekowym po 3 ± 1 miesiącach terapii) z badania Wartość min: wartość mniejsza o 20% niż w analizie podstawowej Wartość max: wartość większa o 20% niż w analizie podstawowej	COAST-W (EMA 2020)
		max	26,3%		

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 adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w II cyklu - w populacji chorych niestosujących uprzednio leków biologicznych	38,2%	alter	52,9%	Należy zauważyć, że w badaniach klinicznych obserwuje się utrzymywanie w długim okresie wyniku zdrowotnego w populacji odpowiadających na leczenie, na co zwrócono także uwagę w opracowaniu NICE dla sekukinumabu w ZZSK: "The differences in BASDAI from baseline were assumed to remain constant over the longer-term horizon, for as long as patients continued on their initial treatment" [<i>NICE Sekukinumab</i>]. W populacji chorych przyjmujących IKS pomiędzy 16 a 52 tyg. terapii obserwowano utrzymywanie się lub poprawę poszczególnych parametrów klinicznych w badaniach <i>COAST-V</i> oraz <i>COAST-W</i> , w tym odsetka chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 (jedno z kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie w trakcie II monitorowania w programie lekowym po 6 ± 1 miesiącach terapii). W ramach niniejszej analizy założono, że u wszystkich chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 w trakcie II monitorowania stwierdzono również odpowiedź BASDAI 50 przy I monitorowaniu. W związku z brakiem odpowiednich danych dla okresu po 6 miesiącach leczenia odsetek chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 po 16 tygodniach terapii przyjęto do oszacowania prawdopodobieństwa adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w trakcie II monitorowania (w badaniach <i>COAST-V</i> oraz <i>COAST-W</i> leczenie IKS kontynuowali wszyscy chorzy bez względu na to, czy uzyskali odpowiedź BASDAI 50 po 16 tyg. leczenia, w związku z tym uwzględnienie odsetka chorych z ASDAS < 1,3 po 52 tyg. leczenia mogłoby prowadzić do uzyskania zawyżonych kosztów w modelu w kontekście zapisów programu lekowego). Przyjęto także, iż skuteczność z II monitorowania utrzymuje się w długim okresie, w którym to chory może realnie zakończyć leczenie daną substancją w programie lekowym tylko z powodu działań niepożądanych. W ramach analizy wrażliwości testowano wykorzystanie odsetka chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 po 52 tygodniach terapii do oszacowania prawdopodobieństwa adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w trakcie II monitorowania.	<i>COAST-V (van der Heijde 2018), NICE Sekukinumab</i>
Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w II cyklu - w populacji chorych stosujących uprzednio leki biologiczne	16,0%	alter	40,0%	Należy zauważyć, że w badaniach klinicznych obserwuje się utrzymywanie w długim okresie wyniku zdrowotnego w populacji odpowiadających na leczenie, na co zwrócono także uwagę w opracowaniu NICE dla sekukinumabu w ZZSK: "The differences in BASDAI from baseline were assumed to remain constant over the longer-term horizon, for as long as patients continued on their initial treatment" [<i>NICE Sekukinumab</i>]. W populacji chorych przyjmujących IKS pomiędzy 16 a 52 tyg. terapii obserwowano utrzymywanie się lub poprawę poszczególnych parametrów klinicznych w badaniach <i>COAST-V</i> oraz <i>COAST-W</i> , w tym odsetka chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 (jedno z kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie w trakcie II monitorowania w programie lekowym po 6 ± 1 miesiącach terapii). W ramach niniejszej analizy założono, że u wszystkich chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 w trakcie II monitorowania stwierdzono również odpowiedź BASDAI 50 przy I monitorowaniu. W związku z brakiem odpowiednich danych dla okresu po 6 miesiącach leczenia odsetek chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 po 16 tygodniach terapii przyjęto do oszacowania prawdopodobieństwa adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w trakcie II monitorowania (w badaniach <i>COAST-V</i> oraz <i>COAST-W</i> leczenie IKS kontynuowali wszyscy chorzy bez względu na to, czy uzyskali odpowiedź BASDAI 50 po 16 tyg. leczenia, w związku z tym uwzględnienie odsetka chorych z ASDAS < 1,3 po 52 tyg. leczenia mogłoby prowadzić do uzyskania zawyżonych kosztów w modelu w kontekście zapisów programu lekowego). Przyjęto także, iż skuteczność z II monitorowania utrzymuje się w długim okresie, w którym to chory może realnie zakończyć leczenie daną substancją w programie lekowym tylko z powodu działań niepożądanych. W ramach analizy wrażliwości testowano wykorzystanie odsetka chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 po 52 tygodniach terapii do oszacowania prawdopodobieństwa adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w trakcie II monitorowania.	<i>COAST-W (Dougados 2020), NICE Sekukinumab</i>
Prawdopodobieństwo działań niepożądanych	6,6%	min	5,3%	Analiza podstawowa: wartość oszacowana dla chorych przyjmujących IKS co 4 tygodnie w badaniach <i>COAST-V</i> oraz <i>COAST-W</i> ; parametr	<i>Dougados 2020</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
prowadzących do zaprzestania terapii w programie lekowym w skali roku		max	7,9%	uwzględniony w populacji chorych leczonych daną substancją po II monitorowaniu skuteczności terapii w programie lekowym Wartość min: wartość mniejsza o 20% niż w analizie podstawowej Wartość max: wartość większa o 20% niż w analizie podstawowej	
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>
					
					
					
					
Koszt SEK za 1 mg (PLN)	10,37	n/d	n/d	n/d	<i>Przetargi publiczne</i>
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>	<i>Zarządzenie programy lekowe</i>

10. Wyniki analizy

10.1. Analiza minimalizacji kosztów

Podstawowymi wynikami analizy minimalizacji kosztów jest koszt inkrementalny oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne przedstawiono w poniższych tabelach.

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego, która jest tożsama z wynikami z perspektywy wspólnej. Dodatkowo wyniki przedstawiono z uwzględnieniem lub nie instrumentów dzielenia ryzyka.

Wyniki zaprezentowano osobno dla populacji chorych niestosujących uprzednio leków biologicznych, dla populacji chorych stosujących uprzednio leki biologiczne oraz dla łącznej populacji chorych niestosujących oraz stosujących uprzednio leki biologiczne. [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 9.
Wyniki analizy CMA z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej w wariancie z RSS

[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]	

Tabela 10.
Wyniki analizy CMA z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej w wariancie bez RSS

[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]	

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności kosztów został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości i wymieniono je w rozdziale 9. (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów oraz zmiany długości horyzontu czasowego analizy⁶)

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

⁶ przyjęto, że parametry te mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

Tabela 11.

Zestawienie kosztów i konsekwencji – IKS oraz SEK z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej w populacji chorych niestosujących uprzednio leków biologicznych

Kategoria	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólnej		Perspektywa łączna	
	Koszt	Konsekwencja	Koszt	Konsekwencja	Koszt	Konsekwencja
Wartość
Wartość

Tabela 12.

Zestawienie kosztów i konsekwencji – IKS oraz SEK z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej w populacji chorych stosujących uprzednio leki biologiczne

Kategoria	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólnej		Perspektywa łączna	
	Koszt	Konsekwencja	Koszt	Konsekwencja	Koszt	Konsekwencja
Wartość
Wartość

Tabela 13.

Zestawienie kosztów i konsekwencji – IKS oraz SEK z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej w populacji łącznej

Kategoria	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólnej		Perspektywa łączna	
	Koszt	Konsekwencja	Koszt	Konsekwencja	Koszt	Konsekwencja
Wartość
Wartość

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 od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono współczynniki kosztów-żyteczności (CUR) dla porównywanych schematów. Na tej podstawie oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy niż koszt technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wyniki analizy dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższych tabelach w wariacie bez i z RSS, w populacji chorych niestosujących uprzednio leków biologicznych, w populacji chorych stosujących uprzednio leki biologiczne oraz w populacji łącznej.

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone 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.

Parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwości 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. Ze względu na wybór techniki analitycznej, tj. CMA, odstąpiono od przeprowadzania wielokierunkowej analizy wrażliwości.

13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

13.1. Walidacja wewnętrzna

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

Tabela 22.
Wyniki walidacji wewnętrznej⁷ w populacji chorych niestosujących uprzednio leków biologicznych

Kategoria	Kategoria	Kategoria	Kategoria		Kategoria		Kategoria
			Kategoria	Kategoria	Kategoria	Kategoria	

Tabela 23.
Wyniki walidacji wewnętrznej⁸ w populacji chorych stosujących uprzednio leki biologiczne

Kategoria	Kategoria	Kategoria	Kategoria		Kategoria		Kategoria
			Kategoria	Kategoria	Kategoria	Kategoria	

⁷ Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego w wersji z RSS

⁸ Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego w wersji z RSS

[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]

Tabela 24.
Wyniki walidacji wewnętrznej⁹ w populacji łącznej

[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]

⁹ Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego w wersji z RSS

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonuje się porównania modelu opisywanego w analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach niniejszej analizy dla populacji wskazanej we wniosku (rozdział 17.1) nie odnaleziono jednak żadnej analizy ekonomicznej w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji – leku Taltz®. W związku z powyższym przeprowadzenie walidacji konwergencji nie było możliwe.

13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonuje się oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* ten element walidacji powinien polegać na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań.

Walidacja zewnętrzna w postaci zalecanej przez AOTMiT nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność analizowanej interwencji. Należy jednak podkreślić, że w analizie uwzględniono najlepsze dostępne dane, a ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości, w których testowano przyjęcie alternatywnych wartości parametrów określających skuteczność porównywanych interwencji, dowodzących stabilności uzyskanych wyników. W związku z powyższym można uznać, iż modelowanie przeprowadzone w ramach niniejszego raportu dobrze odzwierciedla długookresowe wyniki zdrowotne.

14. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych. Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

Przyjęto również, że 1 rok trwa 52 tygodnie. W związku z różnymi jednostkami, w których określa się częstotliwość podawania leków (dni, tygodnie, miesiące) założono, że długość cyklu (3 miesiące) jest równa 13 tygodniom oraz 91 dniom.

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

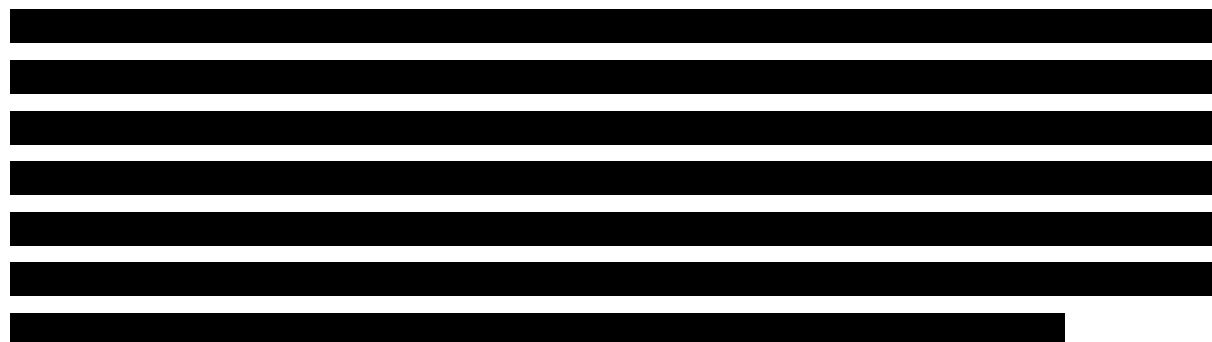
Dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania iksekizumabu w leczeniu dorosłych chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Wykorzystano technikę analityczną minimalizacji kosztów (CMA) polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

W celu wyznaczenia kosztów wykorzystano model Markowa. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie danych przetargowych. Koszt 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 1,5-letnim horyzoncie czasowym.



Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Taltz® będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych na ZZSK. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mieli do dyspozycji leczenie z wykorzystaniem pięciu inhibitorów TNF-alfa i tylko jeden inhibitor IL-17 (sekukinumab), będą mogli również zastosować terapię iksekizumabem.

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej oraz komparatorów w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny przedstawiony w rozdziale 17.1. Ostatecznie nie odnaleziono żadnej innej analizy ekonomicznej, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania iksekizumabu w populacji chorych na ZZSK. W związku z tym nie ma możliwości porównania wyników niniejszej analizy ekonomicznej do wyników jakiegokolwiek innej analizy, w której przedstawione byłyby analogiczne oszacowania kosztów.

W analizie przeprowadzono walidację modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w przypadku uwzględnienia alternatywnych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno kosztu inkrementalnego, jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

17. Załączniki

17.1. 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.

17.1.1. 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 zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa;
- ⊕ **interwencja:** iksekizumab;
- ⊕ **komparator:** 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;
- ⊕ **komparator:** inny niż wyżej wymieniony;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.1.2. 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 25.

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*	1 433 712	97 571
#2	ixekizumab OR Taltz OR LY2439821 OR "LY-2439821" OR "ly 2439821"	666	502
#3	#1 AND #2	67	16

Data ostatniego wyszukiwania: 03.03.2021

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

Tabela 26.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Ixekizumab	12
2	Taltz	2

Data ostatniego wyszukiwania: 03.03.2021

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.

17.1.3. Selekcja badań

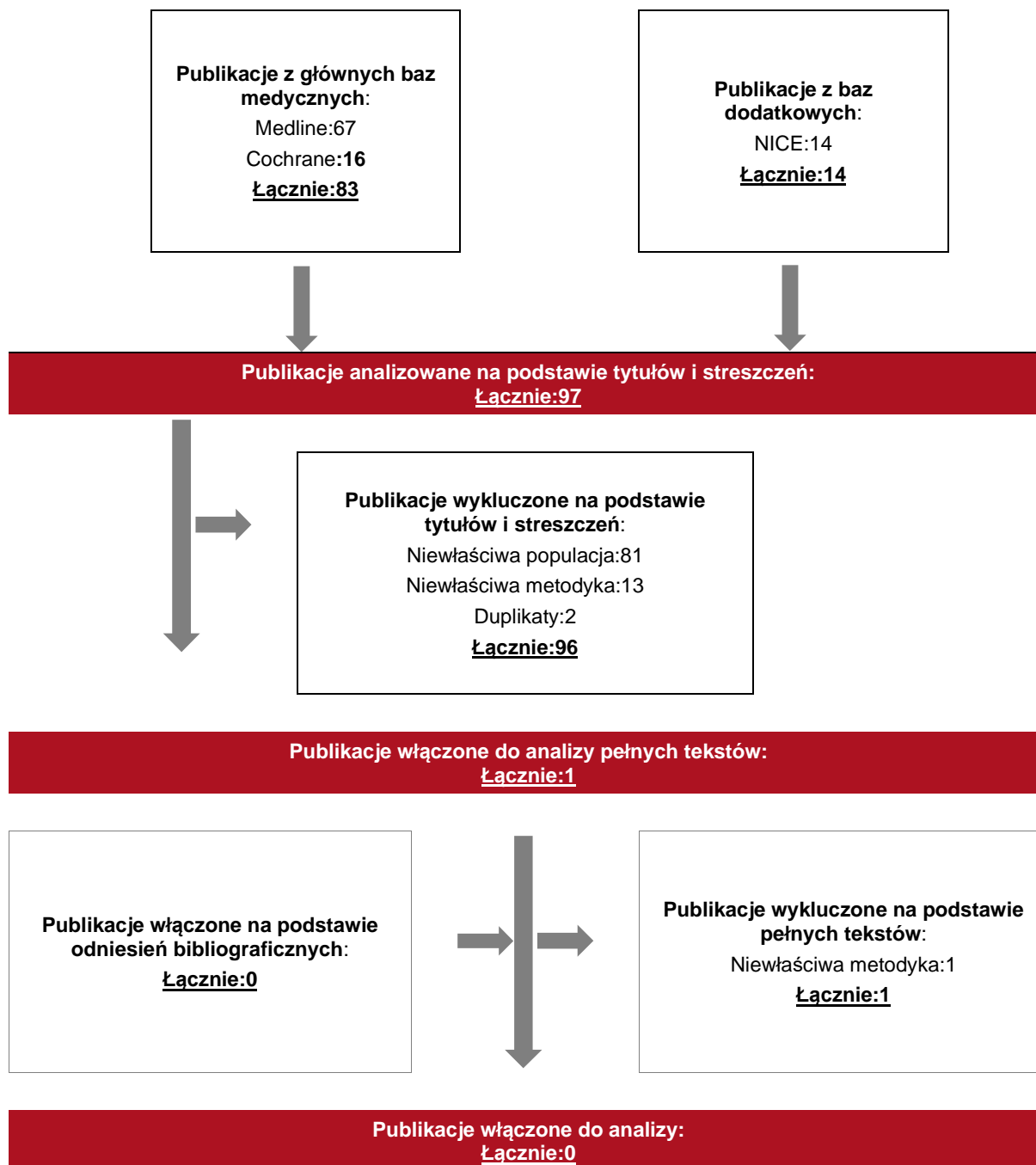
Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze

konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.1.1.

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

Rysunek 1.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 97 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 67 publikacji;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 16 publikacji;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 14 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania iksekizumabu w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

17.2. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach istniejącej grupy limitowej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że lek Taltz® można zakwalifikować do finansowania w ramach obecnie istniejącej grupy limitowej 1184.0, *Iksekizumab*. Lek ten spełnia kryteria kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 *Ustawy o refundacji*, ponieważ w grupie limitowej 1184.0, *Iksekizumab* jest już dostępny lek o tej samej nazwie międzynarodowej, który posiada taką samą skuteczność w porównaniu do wnioskowanego produktu. Lek Taltz® jest już obecnie finansowany w grupie limitowej 1184.0, *Iksekizumab* [*Wykaz leków refundowanych*].

Założono, że podstawę limitu w grupie limitowej stanowić będzie opakowanie leku Taltz®, *roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml (2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione po 80 mg iksekizumabu)*.

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

Tabela 27.

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 11.
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 17.1
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	TAK, rozdział 17.1

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
4.	<p>Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.1
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	n/d
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 progu opłacalności	n/d
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 10.1.
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	TAK, rozdział 10.1.
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 kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	TAK, rozdział 10.3.
8.2.	oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych 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, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych	TAK, rozdział 10.3.
8.3.	kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 10.3.

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	n/d, analiza CMA
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 11.
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 	TAK
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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	23
Tabela 2. Dawkowanie substancji stosowanych w programie lekowym	24
Tabela 3. Liczba wizyt związanych z podaniem leku oraz wielkość zużycia leków stosowanych w programie lekowym w przeliczeniu na cykl modelu	25
Tabela 4. Charakterystyka kosztowa leku Taltz® (PLN)	26
Tabela 5. Koszty leków stosowanych w programie lekowym	27
Tabela 6. Koszt podania leków stosowanych w programie lekowym	28
Tabela 7. Koszty różniące – podsumowanie.....	29
Tabela 8. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	31
Tabela 9. Wyniki analizy CMA z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej w wariancie z RSS	37
Tabela 10. Wyniki analizy CMA z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej w wariancie bez RSS	37
Tabela 11. Zestawienie kosztów i konsekwencji – IKS oraz SEK z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej w populacji chorych niestosujących uprzednio leków biologicznych	39
Tabela 12. Zestawienie kosztów i konsekwencji – IKS oraz SEK z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej w populacji chorych stosujących uprzednio leki biologiczne.....	39
Tabela 13. Zestawienie kosztów i konsekwencji – IKS oraz SEK z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej w populacji łącznej	39
Tabela 14. Wyniki analizy CUR – wersja z RSS z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej	41

Tabela 15. Wyniki CUR – wersja bez RSS z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej.....	41
Tabela 16. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania IKS vs SEK – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie z RSS w populacji chorych niestosujących uprzednio leków biologicznych	43
Tabela 17. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania IKS vs SEK – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie z RSS w populacji chorych stosujących uprzednio leki biologiczne	44
Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania IKS vs SEK – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie z RSS w populacji łącznej ..	45
Tabela 19. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania IKS vs SEK – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie bez RSS w populacji chorych niestosujących uprzednio leków biologicznych	47
Tabela 20. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania IKS vs SEK – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie bez RSS w populacji chorych stosujących uprzednio leki biologiczne	48
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania IKS vs SEK – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie bez RSS w populacji łącznej	49
Tabela 22. Wyniki walidacji wewnętrznej w populacji chorych niestosujących uprzednio leków biologicznych	53
Tabela 23. Wyniki walidacji wewnętrznej w populacji chorych stosujących uprzednio leki biologiczne	53
Tabela 24. Wyniki walidacji wewnętrznej w populacji łącznej.....	54
Tabela 25. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	60

Tabela 26. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień
odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia
innych analiz ekonomicznych60

Tabela 27. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi
w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.....64

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą62

20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	[Redacted] Taltz® (iksekizumab) stosowany w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza kliniczna, MAHTA 2021
Analiza problemu decyzyjnego	[Redacted] Taltz® (iksekizumab) stosowany w leczeniu zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2021
Boonen 2007	Boonen A, van der Heijde D, Landewé R, i in., <i>How do the EQ-5D, SF-6D and the well-being rating scale compare in patients with ankylosing spondylitis?</i> Ann Rheum Dis. 2007 Jun;66(6):771-7
[Redacted]	[Redacted]
ChPL Cosentyx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx
ChPL Taltz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 11.03.2021 r.)
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej oraz plik <i>MedZoom Terapie Biologiczne Reumatologia 2020</i> dostarczony wraz z publikacjami do raportu
Dane GUS – tablice trwania życia	Tablice trwania życia GUS za 2019 r.
Deodhar 2019	Deodhar A., Poddubnyy D., Pacheco-Tena C. i in., <i>Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors</i> , Arthritis and Rheumatology 2019 71:4 (599-611)
Dougados 2020	Dougados M., Wei J.C.-C., Landewé R., i in., <i>Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W)</i> , Ann Rheum Dis 2020;79:176–185
EMA 2020	EMA, Assessment report Taltz, 2020
Exarchou 2015	Exarchou S, Lie E, Lindström U, i in., <i>Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study</i> . Ann Rheum Dis. 2016 Aug;75(8):1466-72.
NICE Sekukinumab	NICE, <i>Secukinumab for the treatment of active ankylosing spondylitis in adults who have responded inadequately to conventional therapy [ID719]</i> , https://www.nice.org.uk/guidance/ta407/documents/committee-papers (data dostępu: 06.04.2021 r.)
Program lekowy leczenia ZZSK	Program lekowy „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” regulowany załącznikiem B.36 do <i>Wykazu leków refundowanych</i>
Projekt programu lekowego leczenia ZZSK	Projekt programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Przetargi publiczne	Przetargi publiczne: https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,28309,29164fd7d8f7d8ebed7f5e0a58a9e8bb.html (data dostępu 15.04.2021 r.)
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Statystyki NFZ	Statystyki NFZ dostępne na stronie https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms (data dostępu 15.04.2021 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
van der Heijde 2018	van der Heijde D., Cheng-Chung Wei J., Dougados M., i in., Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. <i>The Lancet</i> 2018 392:10163 (2441-2451)
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 r.
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 59/2021/DGL Prezesa NFZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe