



IGNORANTIA NOCET

Taltz® (iksekizumab) stosowany w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.2

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, 30.09.2021 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

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana 30 września 2021 roku w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.38.2021.JM.2. Pierwotnie analiza została zakończona 18 marca 2021 roku.

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"> ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych
[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 Pruszkę 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	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	13
2. Strategia analityczna.....	16
3. Perspektywa	17
4. Horyzont czasowy	18
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	19
6. Technika analityczna.....	21
7. Modelowanie.....	23
7.1. Model CMA	23
7.1.1. Struktura modelu.....	23
7.1.2. Oszacowania wskaźników śmiertelności	25
7.1.3. Horyzont czasowy w modelu	25
7.2. Model CUA.....	26
7.2.1. Struktura modelu.....	26
7.2.2. Oszacowania wskaźników śmiertelności	28
7.2.3. Jakość życia w modelu Markowa	28
7.2.4. Horyzont czasowy w modelu	29
7.3. Dyskontowanie.....	30
8. Analiza kosztów.....	31

8.1. Analiza kosztów – analiza CMA	31
8.1.1. Koszty leków	32
8.1.2. Koszty podania leków.....	35
8.1.3. Całkowite koszty różniące	36
8.2. Analiza kosztów – analiza CUA.....	37
8.2.1. Koszty iksekizumabu.....	38
8.2.2. Koszty podania leków.....	39
8.2.3. Koszty kwalifikacji do programu lekowego.....	39
8.2.4. Koszty monitorowania leczenia w programie lekowym	39
8.2.5. Koszty leczenia działań niepożądanych	39
8.2.6. Koszty związane ze stanem zdrowia chorego	39
9. Założenia i dane wejściowe	42
10. Wyniki analizy	55
10.1. Analiza minimalizacji kosztów	55
10.2. Analiza kosztów-użyteczności	56
10.3. Zestawianie kosztów i konsekwencji	57
10.4. Analiza CUR	60
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy	61
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	74
13. Walidacja modelu	75
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	75

13.2. Walidacja konwergencji.....	80
13.3. Walidacja zewnętrzna	80
14. Ograniczenia i założenia	81
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	82
16. Dyskusja	84
17. Załączniki	85
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	85
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	85
17.1.2. Strategia wyszukiwania	85
17.1.3. Selekcja badań.....	86
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	88
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	88
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	91
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	91
17.2.2. Strategia wyszukiwania	91
17.2.3. Selekcja badań.....	92
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	95
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	95

17.3. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach istniejącej grupy limitowej	96
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	96
18. Spis tabel	100
19. Spis rysunków	103
20. Bibliografia.....	104

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
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 zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa
BASFI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i> – skala służąca do oceny funkcjonowania
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CER	certolizumab pegol
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	ang. <i>cost-minimization analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
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
ETA	Etanercept
EULAR	ang. <i>The European League against Rheumatism</i> – Europejska Liga Antyreumatyczna
GBP	funty brytyjskie
GUS	Główny Urząd Statystyczny
hs-CRP	ang. <i>high-sensitivity C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne o wysokiej wrażliwości
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
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IKS	Iksekizumab
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
m.c.	masa ciała
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

Skrót	Rozwinięcie
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
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
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMA	metaanaliza sieciowa
nr-axSpA	ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i> – spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych
PCS	ang. <i>physical component summary</i> – komponent fizyczny
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
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SF-36	ang. <i>Short Form 36 Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia
SpA	ang. <i>spondylarthritis</i> – spondyloartropatia
SPARCC	ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i> – Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii
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) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).

Iksekizumab jest wskazany w leczeniu dorosłych z aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, o czym świadczy podwyższenie stężenia białka C-reaktywnego i (lub) wynik rezonansu magnetycznego, u których odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne była niedostateczna. Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Taltz® jest ograniczona względem wskazania z Charakterystyki Produktu Leczniczego zawężającymi zapisami wnioskowanego *Projekt programu lekowego leczenia nr-axSpA*

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 problemu decyzyjnego* jako komparatory dla iksekizumabu wskazano leki finansowane obecnie w ramach *Programu lekowego leczenia nr-axSpA*, tj. certolizumab pegol i etanercept. W przypadku populacji po niepowodzeniu/nietolerancji leków biologicznych dostępnych w ramach programu jako komparator dla wnioskowanej technologii wskazano najlepsze leczenie wspomagające (BSC) rozumiane jako stosowanie m.in. niesteroidowych leków przeciwzapalnych, kortykosteroidów i klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby.



[REDACTED]. Biorąc pod uwagę wykazaną w ramach *Analizy klinicznej* przewagę w skuteczności wnioskowanej interwencji nad BSC, do oceny opłacalności stosowania iksekizumabu względem najlepszego leczenia wspomagającego wykonano analizę kosztów- użyteczności. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów- użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością.

W celu wyznaczenia kosztów wykonano oddzielne modele Markowa dla analiz minimalizacji oraz kosztów-użyteczności. W modelach uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących). W przypadku analizy minimalizacji kosztów były to: koszty leków oraz koszty podania leków, natomiast w przypadku analizy kosztów-użyteczności: koszty iksekizumabu, koszty podania leków, koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty monitorowania leczenia w programie lekowym, koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty związane ze stanem zdrowia chorego. 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.

Analizy przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent), przy czym analizę minimalizacji kosztów w 1,5-rocznym, natomiast analizę kosztów użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym.

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

WYNIKI

Wyniki analizy minimalizacji kosztów

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy kosztów użyteczności

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted text block]

[Redacted] wyniki badań przedstawione w *Analizie klinicznej* wskazują jednoznacznie na skuteczność i bezpieczeństwo terapii iksekizumabem u chorych na nr-axSpA. Udowodniono skuteczność iksekizumabu w odniesieniu do zmniejszenia aktywności choroby i bólu kręgosłupa, poprawy funkcjonowania, zmniejszenia sztywności stawów i zmęczenia, obniżenia stanu zapalnego i poprawy ruchomości kręgosłupa.

Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Taltz® będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych na spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Rozszerzone zostanie spektrum

terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas w ramach programu lekowego mogli stosować wyłącznie leczenie z wykorzystaniem inhibitorów TNF-alfa (certolizumabu pegol oraz etanerceptu) będą mogli również zastosować terapię iksekizumabem będącym lekiem o innym mechanizmie działania, co jest szczególnie istotne w przypadku pacjentów z nietolerancją lub po niepowodzeniu inhibitorów TNF-alfa..

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, jeśli nie najniższym poziomie 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.

Chorzy na nr-axSpA niezmiennie wykazują niezaspokojoną potrzebę odnośnie wprowadzania nowych i skutecznych opcji terapeutycznych, które pozwolą zmniejszyć ból, zmęczenie, sztywność stawów i obrzęki, spowolnić postęp choroby, poprawić mobilność, produktywność w pracy i zdolność do wykonywania codziennych czynności. 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 nr-axSpA.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce iksekizumabu (Taltz®, IKS) w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).

Iksekizumab jest wskazany w leczeniu dorosłych z aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, o czym świadczy podwyższenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) wynik rezonansu magnetycznego (MRI), u których odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) była niedostateczna. Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Taltz® jest ograniczona względem wskazania z Charakterystyki Produktu Leczniczego zawężającymi zapisami wnioskowanego *Projekt programu lekowego leczenia nr-axSpA*. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego mają być włączeni chorzy:

- ⊕ z przewlekłym bólem krzyża trwającym > 3 miesięcy i pojawieniem się objawów przed 45 r.ż., z obecnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI) bez klasycznych zmian radiograficznych w stawach krzyżowo-biodrowych obserwowanych na zdjęciach rentgenowskich lub obecnym antygenem HLA B27 (ludzki antygen leukocytarnego B27) z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej oraz pacjenci z zapaleniem stawów obwodowych lub przyczepów ścięgnistych z rozpoznaniem spondyloartropatii obwodowej na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych SpA wg ASAS¹ oraz z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie:
 - 1) przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa (postać osiowa) mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce;
 - 2) przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych (postać obwodowa) pomimo leczenia dwoma syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi postępowanie choroby:

¹ międzynarodowa grupa ekspertów w obszarze spondyloartropatii

- a) sulfasalazyna w dawce 2-3 g/dobę lub maksymalnej tolerowanej;
- b) metotreksat w dawce 25 mg/tydzień lub maksymalnej tolerowanej;

przez okres minimum 3 miesięcy każdym oraz po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym glikokortykosteroidów;

- 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.

lub

- ⊕ z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych, wcześniej leczonych biologicznie w programie „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”, u których 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.

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

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy na spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (dokładna charakterystyka populacji opisana powyżej)

Interwencja:

- ⊕ iksekizumab (IKS);

Komparatory:

- ⊕ certolizumab pegol (CER);
- ⊕ etanercept (ETA);
- ⊕ najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Wyniki:

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

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 minimalizacji kosztów opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki skuteczności IKS we wnioskowanym wskazaniu. Analiza kosztów-użyteczności opiera się natomiast na dostosowanym do warunków polskich modelu Markowa (model dostarczony przez Wnioskodawcę), w którym uwzględniono wyniki skuteczności IKS oraz BSC stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto przede wszystkim na danych z badań odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach *Analizy klinicznej*.

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

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie 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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4. Horyzont czasowy

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

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 analizie CMA po drugim cyklu modelu (6 miesiącach) następuje stabilizacja kosztów porównywanych terapii, w podstawowym wariancie analizy minimalizacji kosztów uwzględniono krótszy niż dożywotni horyzont czasowy, równy 18 miesięcy. W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie 1-letniego i 2-letniego horyzontu czasowego.

W związku z tym, że w analizie kosztów użyteczności zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się przez całe życie chorego, w przypadku analizy CUA przyjęto dożywotni horyzont czasowy. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. Ocena wyników zdrowotnych

W *Analizie klinicznej* przedstawiono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa IKS względem CER, ETA oraz BSC w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

Do analizy włączono 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *COAST-X* [Deodhar 2020], w ramach którego przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa iksekizumabu względem placebo u dorosłych chorych ze spondyloartropatią osiową. Chorzy w obu badanych grupach mogli stosować leczenie wspomagające.

W badaniu *COAST-X* odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami, na korzyść terapii iksekizumabem, w odniesieniu do średniej zmiany względem wartości początkowych oceny ASAS według chorego, bólu kręgosłupa, a także wyników: ASDAS, BASDAI, BASFI, wyniku w kwestionariuszu SF-36 PCS i wyniku SPARCC MRI dla stawów biodrowo-krzyżowych. Istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano natomiast w przypadku zmiany wyniku BASMI i zmiany stężenia hs-CRP.

W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi aktywnymi komparatorami w rozpatrywanej populacji docelowej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku Taltz® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a BSC oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY), w przypadku porównania z najlepszym leczeniem wspomagającym zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach tej analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

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

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

W związku z tym, że w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu do CER oraz ETA 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 leków refundowanych 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.

W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 51 838 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **155 514 PLN**.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej względem komparatorów w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano oddzielne modele Markowa dla analizy minimalizacji kosztów oraz analizy kosztów-użyteczności. W modelach tych uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. 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. Model CMA

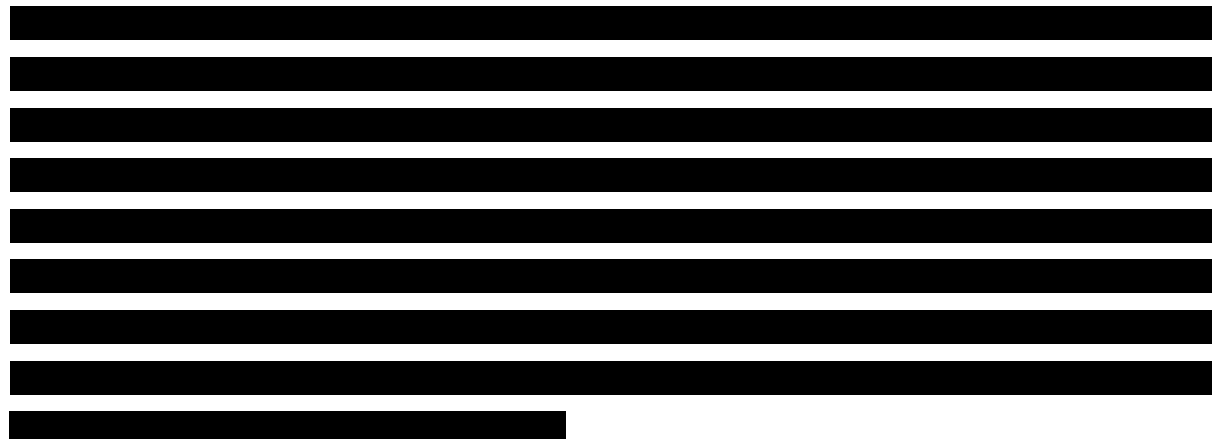
7.1.1. Struktura modelu

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. Długość cyklu przyjęto na poziomie 3 miesięcy, 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 terapię 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).



Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie w I cyklu oszacowano na poziomie odpowiedzi BASDAI 50 po 16 tyg. terapii IKS z badania COAST-X [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 w spondyloartropatii². W populacji chorych przyjmujących IKS pomiędzy 16 a 52 tyg. terapii obserwowano wręcz poprawę poszczególnych parametrów klinicznych w badaniach COAST-W, przy czym w populacji stosujących pierwotnie (do 16 tyg.) dawkę IKS co 4 tyg. możliwa była zmiana dawkowania na co 2 tyg. W ramach niniejszej analizy założono, że parametry kliniczne uzyskane w trakcie I monitorowania (po 3 ± 1 miesiącach terapii) utrzymują się w czasie. W związku z brakiem odpowiednich danych dla okresu po 6 miesiącach leczenia, odsetek chorych z wynikiem BASDAI 50 oraz BASDAI<3 po 16 tygodniach terapii przyjęto do oszacowania prawdopodobieństwa adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w trakcie II monitorowania (BASDAI<3 to jedno z kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie w trakcie II monitorowania w programie lekowym po 6 ± 1 miesiącach terapii). Odsetek chorych z wynikiem BASDAI 50 oraz BASDAI<3 został oszacowany symulacyjnie na podstawie danych o rozkładzie w populacji wyniku BASDAI przed rozpoczęciem terapii oraz danych o zmianie wyniku BASDAI po 16 tyg. leczenia. 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

² "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]

działań niepożądanych. W ramach analizy wrażliwości testowano wykorzystanie odsetka chorych z wynikiem z wynikiem BASDAI<3 (bez uwzględnienia warunku BASDAI 50) po 16 tygodniach terapii 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 iksekizumabu stosowanego co 4 tygodnie w badaniu COAST-X. Szczegółowe dane dotyczące prawdopodobieństw odpowiedzi na leczenie oraz działań niepożądanych przyjętych w analizie podstawowej oraz testowanych w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 11).

7.1.2. Oszacowania wskaźników śmiertelności

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

Na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Exarchou 2015* oraz uwzględniając odsetek mężczyzn i kobiet w populacji chorych na nr-axSpA, przyjęto, że chorzy na spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK wykazują średnio 1,65 razy większe ryzyko zgonu niż osoby 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.

7.1.3. 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 dożywni horyzont czasowy, tj. 18 miesięcy równy sześciu 3-miesięcznym cyklom w modelu. W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie 1-letniego i 2-letniego horyzontu czasowego.

7.2. Model CUA

7.2.1. 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).

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.2.2. Oszacowania wskaźników śmiertelności

[Redacted content]

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.

7.2.3. Jakość życia w modelu Markowa

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

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

7.2.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

W związku z tym, że w analizie kosztów użyteczności zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. [REDACTED]

[REDACTED]

7.3. 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 CUA oraz CMA 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). W związku z tym, że w analizie CMA oraz CUA uwzględniono inne zestawy kategorii kosztowych, opisano je w oddzielnych rozdziałach.

8.1. Analiza kosztów – analiza CMA

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.

Należy zauważyć, że koszt kwalifikacji do programu lekowego i koszt monitorowania są kosztami nieróżniącymi, zatem nie zostały uwzględnione do oszacowania wydatków inkrementalnych analizy. Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich także 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 2.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych	
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	Chorzy będą kwalifikowani do programu lekowego w takim samym stopniu zarówno w przypadku wnioskowanej interwencji jak i komparatorów
Koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego	Chorzy będą monitorowani w takim samym stopniu zarówno w przypadku wnioskowanej interwencji jak i komparatorów.

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.

8.1.1. Koszty leków

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

8.1.1.1. Dawkowanie

Zgodnie z zapisami *Projektu programu lekowego leczenia nr-axSpA* 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 nr-axSpA* oraz *Projektu programu lekowego leczenia nr-axSpA*, CER oraz ETA należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS. Dawkowanie wnioskowanej interwencji i komparatorów podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Dawkowanie substancji stosowanych w programie lekowym

Substancja	Źródło danych	Dawkowanie	Droga podania
IKS	ChPL Taltz®	Zalecana dawka to 160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0, a następnie 80 mg co 4 tygodnie	podskórna
CER	ChPL Cimzia	Zalecana dawka początkowa produktu Cimzia u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią wynosi 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.	podskórna
ETA	ChPL Erelzi	Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25mg produktu Enbrel lub 50 mg raz w tygodniu.	podskórna

W związku z odmiennym dawkowaniem zalecanym w okresie indukcji i leczenia podtrzymującego w przypadku rozważanych w niniejszej analizie substancji (IKS, CER oraz ETA), w obliczeniach przyjęto odrębne wielkości zużycia leków dla pierwszego, drugiego i kolejnych cykli modelu. Ponadto biorąc pod uwagę długość cyklu (3 miesiące³) oraz niejednorodną częstotliwość podawania leków stosowanych w programie lekowym (raz na tydzień, co 2 tygodnie, co 4 tygodnie), 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.

³ 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.

Tabela 4.
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
CER	2000,00	5,00	1200,00	3,00	1300,00	3,25
ETA	650,00	13,00	650,00	13,00	650,00	13,00

8.1.1.2. 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 17.3. 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.

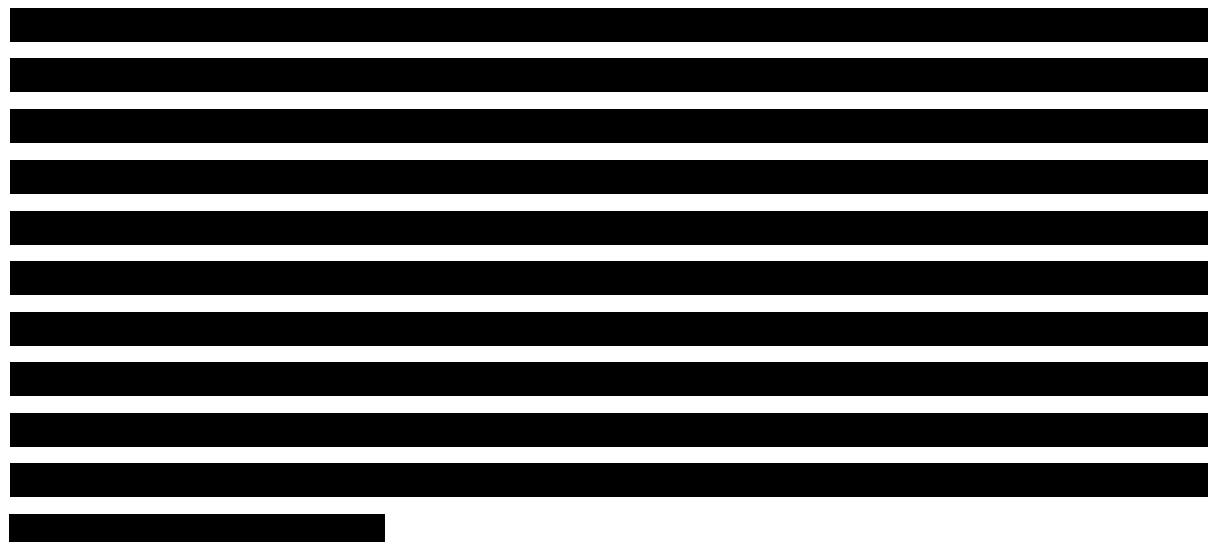


Tabela 5.
Charakterystyka kosztowa leku Taltz® (PLN)

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

Uwzględnione w analizie komparatory (CER oraz ETA) są obecnie finansowane w *Programie lekowym leczenia nr-axSpA* i wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie. W rozdziale 9. (Tabela 11.) przedstawiono źródła danych dla oszacowania kosztu za 1 mg CER i ETA refundowanych w ramach programu lekowego. Na podstawie cen leków i przyjętego dawkowania (Tabela 3. i Tabela 4.) 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 6.
Koszty leków stosowanych w programie lekowym⁴

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)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CER	9 363,60	5 618,16	6 086,34
ETA	3 328,92	3 328,92	3 328,92

8.1.2. Koszty podania leków

Zgodnie z *ChPL Taltz®* iksekizumab podawany jest we wstrzyknięciach podskórnych. Założono zatem, że terapia IKS oraz komparatorami (CER oraz ETA) 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*

⁴ Przedstawione koszty obowiązują zarówno dla perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej.

lekowe. W analizie wrażliwości przetestowano uwzględnienie wyceny świadczenia hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu.

W rozdziale 9. (Tabela 11.) 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.

Tabela 7.
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)
IKS	432,64	324,48	351,52
CER	540,80	324,48	351,52
ETA	1 406,08	1 406,08	1 406,08

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

8.1.3. Całkowite koszty różniące

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

Tabela 8.
Koszty różniące w analizie minimalizacji kosztów – podsumowanie

Kategoria kosztowa		Koszt w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)	
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Koszt leku w I cyklu podania danej substancji	IKS z RSS		
	IKS bez RSS		
	CER	9 363,60	
	ETA	3 328,92	

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

Kategoria kosztowa		Koszt w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)	
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Koszt leku w II cyklu podania danej substancji	IKS z RSS	████████	
	IKS bez RSS	████████	
	CER	5 618,16	
	ETA	3 328,92	
Koszt leku w kolejnych cyklach podania danej substancji	IKS z RSS	████████	
	IKS bez RSS	████████	
	CER	6 086,34	
	ETA	3 328,92	
Koszt podania w I cyklu leczenia daną substancją	IKS	432,64	
	CER	540,80	
	ETA	1 406,08	
Koszt podania w II cyklu leczenia daną substancją	IKS	324,48	
	CER	324,48	
	ETA	1 406,08	
Koszt podania w kolejnych cyklach leczenia daną substancją	IKS	351,52	
	CER	351,52	
	ETA	1 406,08	

8.2. Analiza kosztów – analiza CUA

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 iksekizumabu;
- ⊕ koszty podania leków;
- ⊕ koszty kwalifikacji do programu lekowego;
- ⊕ koszty monitorowania leczenia w programie lekowym;
- ⊕ koszty leczenia działań niepożądanych;
- ⊕ koszty związane ze stanem zdrowia chorego.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich także 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.

8.2.1. Koszty iksekizumabu

Zgodnie z zapisami *Projekt programu lekowego leczenia nr-axSpA* 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.

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 17.3. 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.

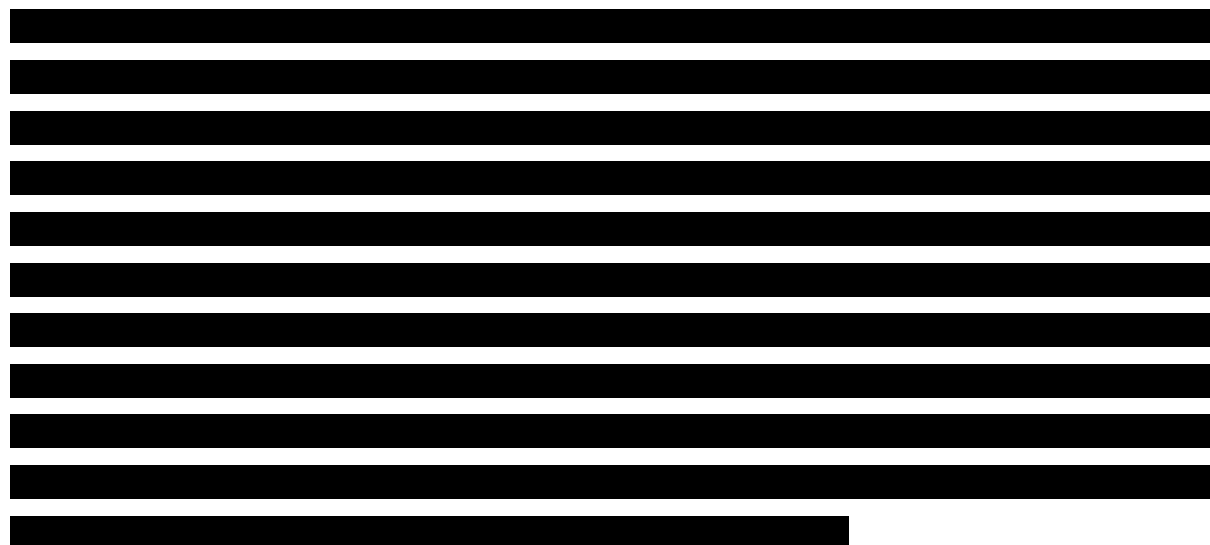
























Tabela 9.
Charakterystyka kosztowa leku Taltz® (PLN)

8.2.2. Koszty podania leków

Zgodnie z *ChPL Taltz®* iksekizumab podawany jest we wstrzyknięciach podskórnych. W analizie podstawowej koszt pojedynczej wizyty związanej z podaniem IKS założono na poziomie 108,16 PLN zgodnie z wyceną świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* na podstawie *Zarządzenia programu lekowe*. Założono także, iż przepisanie IKS odbywa się w ramach wizyt monitorujących.

8.2.3. Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Koszty kwalifikacji do leczenia IKS w ramach programu lekowego oszacowano na poziomie 338,00 PLN zgodnie z wyceną świadczenia *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności* na podstawie *Zarządzenia programu lekowe*.

8.2.4. Koszty monitorowania leczenia w programie lekowym

Roczny koszt monitorowania leczenia IKS w ramach programu lekowego oszacowano na poziomie 879,88 PLN zgodnie z wyceną świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK* na podstawie *Zarządzenia programu lekowe*.

8.2.5. Koszty leczenia działań niepożądanych

[Redacted content]

8.2.6. Koszty związane ze stanem zdrowia chorego

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie scenariuszy testowano wariant, w którym [REDACTED] uwzględniono koszty BSC obejmujące leki finansowane z budżetu płatnika publicznego w ramach *Wykazu leków refundowanych*. W oszacowaniach kosztów BSC uwzględniono refundowane w nr-axSpA niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy i klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby. Na podstawie danych z *Wykazu leków refundowanych* oraz *Danych refundacyjnych NFZ* oszacowano średni ważony koszt za 1 mg poszczególnych substancji czynnych. W kolejnym kroku oszacowano dobowe dawki leków przy wykorzystaniu danych WHO oraz *Corticosteroid Conversion Calculator*, a na ich podstawie oraz *Danych refundacyjnych NFZ* obliczono średnie udziały poszczególnych substancji w ramach grup leków uwzględnionych w ramach BSC. Udziały poszczególnych grup leków oszacowano natomiast na podstawie danych z badania COAST-X [Deodhar 2020]. W ostatnim etapie oszacowano już średni ważony roczny koszt BSC z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej na podstawie kosztu za 1 mg, dobowych dawek oraz udziałów poszczególnych substancji czynnych. Szczegółowe oszacowania przedstawiono w arkuszu w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, natomiast podsumowanie kosztów BSC testowanych w analizie scenariuszy w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Koszt BSC testowany w analizie scenariuszy

Perspektywa	Koszt BSC na rok (PLN)
Płatnika publicznego	248,85
Wspólna	396,96

9. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu CUA oraz CMA, a także przyjęte założenia zebrano w poniższych tabelach.

Dodatkowo w przypadku analizy użyteczności kosztów dla kluczowych założeń związanych z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych przeprowadzono analizę scenariuszy. Scenariusze analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia w analizie CMA

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alter, min, 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 <i>Wytycznymi AOTMiT</i> „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. 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 (lata)	40,3	min	39,9	Analiza podstawowa: średnia ważona wieku z badania COAST-X Wartość min: minimalny średni wiek notowany w poszczególnych podgrupach badania	COAST-X (Deodhar 2020)
		max	40,9	Wartość max: maksymalny średni wiek notowany w poszczególnych podgrupach badania	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alter, min, max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Odsetek mężczyzn	59,8%	n/d	n/d	Odsetek mężczyzn w populacji chorych leczonych w <i>Programie lekowym leczenia nr-axSpA</i> w latach 2017-2019	<i>Statystyki NFZ</i>
Ryzyko zgonu chorych na nr-axSpA względem populacji generalnej	1,65	min	1,42	Analiza podstawowa: średnia wartość z badania przy uwzględnieniu odsetka mężczyzn i kobiet w populacji chorych na nr-axSpA Wartość min: dolna granica 95% przedziału ufności Wartość max: górna granica 95% przedziału ufności	<i>Exarchou 2015</i>
		max	1,92		
Użyteczność chorych na nr-axSpA (EQ-5D)	0,834	n/d	n/d	Uwzględniono wartość dla chorych odpowiadających na leczenie, ponieważ ta grupa realnie została uwzględniona w modelowaniu.	<i>Sieper 2016</i>
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w I cyklu	31,3%	min	25,0%	Analiza podstawowa: wartość na poziomie odpowiedzi BASDAI 50 po 16 tyg. terapii IKS z badania (jedno z kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie w trakcie I monitorowania w programie lekowym po 3 ± 1 miesiącach terapii) Wartość min: wartość mniejsza o 20% niż w analizie podstawowej Wartość max: wartość większa o 20% niż w analizie podstawowej	<i>COAST-X (EMA 2020)</i>
		max	37,5%		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alter, min, max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w II cyklu	70,7%	alter	75,8%	Należy zauważyć, że w badaniach klinicznych obserwuje się utrzymywanie w długim okresie wyniku zdrowotnego w populacji odpowiadających na leczenie, na co zwraca się także uwagę w opracowaniach NICE dla spondyloartropatii: „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]. W populacji chorych przyjmujących IKS pomiędzy 16 a 52 tyg. terapii obserwowano wręcz poprawę poszczególnych parametrów klinicznych w badaniach COAST-W, przy czym w populacji stosujących pierwotnie (do 16 tyg.) dawkę IKS co 4 tyg. możliwa była zmiana dawkowania na co 2 tyg. W ramach niniejszej analizy założono, że parametry kliniczne uzyskane w trakcie I monitorowania (po 3 ± 1 miesiącach terapii) utrzymują się w czasie. W związku z brakiem odpowiednich danych dla okresu po 6 miesiącach leczenia odsetek chorych z wynikiem BASDAI 50 oraz BASDAI<3 po 16 tygodniach terapii przyjęto do oszacowania prawdopodobieństwa adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w trakcie II monitorowania (BASDAI<3 to jedno z kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie w trakcie II monitorowania w programie lekowym po 6 ± 1 miesiącach terapii). Odsetek chorych z wynikiem BASDAI 50 oraz BASDAI<3 został oszacowany symulacyjnie na podstawie danych o rozkładzie w populacji wyniku BASDAI przed rozpoczęciem terapii oraz danych o zmianie wyniku BASDAI po 16 tyg. leczenia. 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 z wynikiem BASDAI<3 (bez uwzględnienia warunku BASDAI 50) po 16 tygodniach terapii do oszacowania prawdopodobieństwa adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w trakcie II monitorowania.	COAST-X (EMA 2020, Deodhar 2020), NICE Sekukinumab

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alter, min, max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Prawdopodobieństwo działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii w programie lekowym w skali roku	1,4%	alter	6,6%	<p>Parametr uwzględniony w populacji chorych leczonych daną substancją po II monitorowaniu skuteczności terapii w programie lekowym</p> <p>Analiza podstawowa: Wartość oszacowana dla chorych przyjmujących IKS co 4 tygodnie w badaniu COAST-X (liczba przypadków podzielona przez liczbę pacjentolat terapii);</p> <p>Analiza wrażliwości: Wartość oszacowana dla chorych przyjmujących IKS co 4 tygodnie w badaniach COAST-V oraz COAST-W (badania dla ZZSK Dougados 2020)</p>	COAST-X (Deodhar 2020), Dougados 2020
Parametry kosztowe					
VAT	8%	n/d	n/d	Ustawa o refundacji	Ustawa o refundacji
Marża hurtowa	5%	n/d	n/d	Ustawa o refundacji	Ustawa o refundacji
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt CER za 1 mg (PLN)	4,68	n/d	n/d	n/d	Przetargi publiczne
Koszt ETA za 1 mg (PLN)	5,12	n/d	n/d	n/d	Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)
Koszt podskórnego podania leku w ramach PL (PLN)	108,16	alter	486,72	<p>Analiza podstawowa: zgodnie z wyceną świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu</p> <p>Wartość alter: zgodnie z wyceną świadczenia hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu</p>	Zarządzenie programy lekowe

Tabela 12.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości w analizie CMA

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywany w ramach analizy wrażliwości		Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Koszt podania leku w ramach programu lekowego	tak	alter	nie	W analizie podstawowej przyjęto, że każde podskórne podanie leku wymaga przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym. W analizie scenariuszy testowano hipotetyczny wariant, w którym chorzy przyjmują leki samodzielnie (brak kosztów podania leku).	Założenie
[Redacted]	■	■	■	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 14.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości w analizie CUA

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości		Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	alter	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Wartości rozpatrywane w analizie podstawowej oraz analizie scenariuszy są regulowane przez <i>Wytyczne AOTMiT</i>	<i>Wytyczne AOTMiT</i>
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości		Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
[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. Wyniki analizy

10.1. Analiza minimalizacji kosztów

Podstawowymi wynikami analizy minimalizacji kosztów są 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.

Tabela 15.
Wyniki analizy CMA z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej

10.3. 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 oraz analizie scenariuszy 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 18.
Zestawienie kosztów i konsekwencji w analizie CUA

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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 19.
Zestawienie kosztów i konsekwencji w analizie CMA z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej

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

10.4. 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 w porównaniu do CER oraz ETA refundowanych we wnioskowanym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. kosztów uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz leków refundowanych w ramach programu lekowego. Na tej podstawie oszacowano urzędową cenę zbytu 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.

Tabela 20.

Wyniki analizy CUR – wersja z RSS z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej

Tabela 21.

Wyniki analizy CUR – wersja bez RSS z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

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.

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

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		+	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Zgodnie z *Wytocznymi 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. W przypadku komparatorów w postaci CER oraz ETA ze względu na wybór techniki analitycznej minimalizacji kosztów odstąpiono od przeprowadzania wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania z tymi technologiami.

W przypadku porównania z BSC również odstąpiono od przeprowadzania AWW. Wyniki analizy wrażliwości przedstawione w rozdziale 11. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W związku z tym, że modelowanie rozkładów pojedynczych parametrów w ramach AWW miałyby potencjalnie niewielki wpływ na wynik ICUR lub jest niemożliwe ze względu na założenia modelu (zmianie ulega cały zestaw parametrów jednocześnie), odstąpiono od wykonania analizy probabilistycznej w ramach niniejszego raportu. W ramach analizy CUA testowano natomiast wiele alternatywnych wariantów modelowania w ramach analizy scenariuszy, której idea jest zbliżona do analizy wielokierunkowej.

13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 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. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Wyniki walidacji wewnętrznej⁷ dla porównania IKS vs CER

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

⁷ Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego w wersji z RSS dla porównania IKS vs CER

Tabela 29.
Wyniki walidacji wewnętrznej⁸ dla porównania IKS vs ETA

[REDACTED]	+	-	[REDACTED]		[REDACTED]		+
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	+	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	+
[REDACTED]	+	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	+
[REDACTED]	+	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	+
[REDACTED]	+	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	+
[REDACTED]	+	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	+
[REDACTED]	+	-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	+

⁸ Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego w wersji z RSS dla porównania IKS vs ETA

Tabela 30.
Wyniki walidacji wewnętrznej⁹ dla porównania IKS vs BSC

Kategoria	Kryterium 1	Kryterium 2	Kryterium 3		Kryterium 4		Kryterium 5		Kryterium 6		Kryterium 7
			Podkryterium 3.1	Podkryterium 3.2	Podkryterium 4.1	Podkryterium 4.2	Podkryterium 5.1	Podkryterium 5.2	Podkryterium 6.1	Podkryterium 6.2	
Grupa 1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Grupa 2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Grupa 3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Grupa 4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Grupa 5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Grupa 6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Grupa 7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Grupa 8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Grupa 9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

⁹ Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego w wersji z RSS dla porównania IKS vs BSC

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 17.2.) 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 oraz analizę scenariuszy, 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 i analizie scenariuszy.

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 modelu CMA (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.

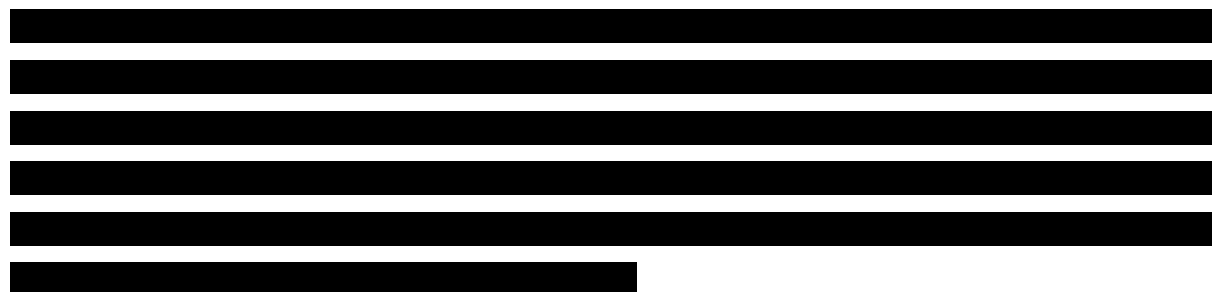
Dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania iksekizumabu w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. W przypadku porównania z certolizumabem pegol oraz etanerceptem wykorzystano technikę analityczną minimalizacji kosztów polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych. W przypadku porównania z najlepszym leczeniem wspomagającym zastosowana została technika analityczna kosztów-żyteczności, w ramach której oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów wykonano oddzielne modele Markowa dla analiz minimalizacji oraz kosztów-żyteczności. W modelach uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Koszt pozostałych leków stosowanych w programie lekowym oszacowano na podstawie *Danych NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)* oraz danych przetargowych [*Przetargi publiczne*]. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o odpowiednie Zarządzenia Prezesa NFZ.

Analizy przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent), przy czym analizę minimalizacji kosztów w 1,5-letnim, natomiast analizę kosztów użyteczności w dożywotnym horyzoncie czasowym.



Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Taltz® będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych na nr-axSpA. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli stosować wyłącznie leczenie z wykorzystaniem inhibitorów TNF-alfa (certolizumabu

pegol oraz etanerceptu) lub nie mieli dostępu do aktywnej terapii, będą mogli również zastosować terapię iksekizumabem, będącym lekiem o innym mechanizmie działania niż dotychczas dostępne w programie lekowym B.82 substancje.

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 17.2. Ostatecznie nie odnaleziono żadnej innej analizy ekonomicznej, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania iksekizumabu w populacji chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla 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 badań do oceny jakości życia chorych

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

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

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

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

17.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania (zaprezentowaną w tabeli poniżej) zawierającą terminy odnoszące się do wnioskowanej jednostki chorobowej

(spondyloartropatii bez zmian radiograficznych). W związku z nieodnalezieniem synonimów dla tej jednostki chorobowej w ramach słownika MeSH uwzględniono różne kombinacje anglojęzycznej formy *non-radiographic axial spondyloarthritis* odnalezione w ramach zasobów internetowych. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 31.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	non-radiographic OR nonradiographic	571
#2	axial	96 187
#3	spondyloarthritis OR spondylarthritides OR spondylitis	41 276
#4	axSpA	853
#5	nr-axSpA OR nraxSpA	211
#6	#1 AND #2 AND #3	418
#7	#1 AND #4	260
#8	#5 OR #6 OR #7	433
#9	("quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR E5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D)	53 968
#10	#8 AND #9	10

Data ostatniego wyszukiwania: 09.03.2021

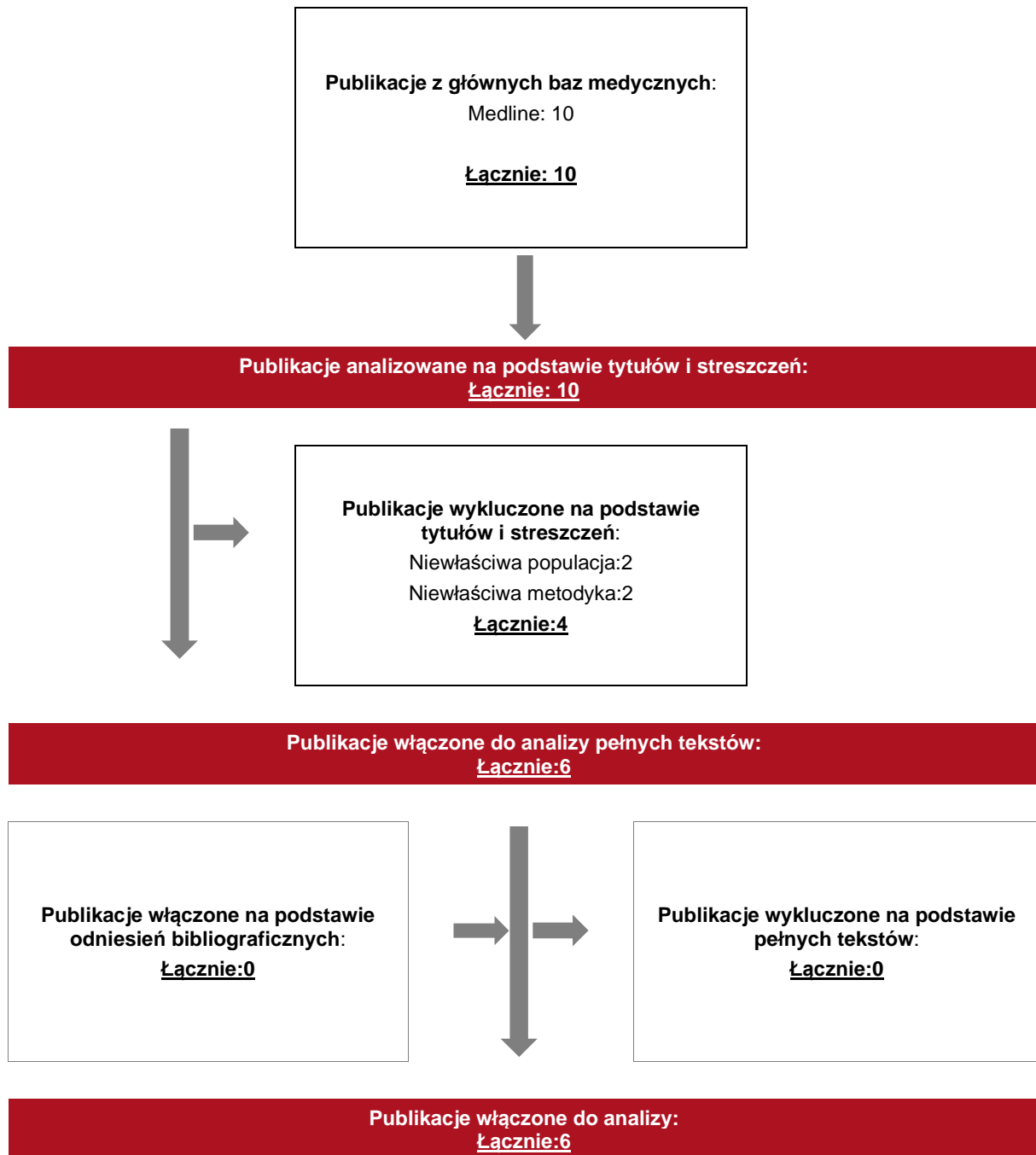
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

17.1.3. Selekcja badań

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

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

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 10 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 6 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 6 publikacji do oceny jakości życia chorych.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 6 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Walsh 2020, Borse 2018, Sieper 2016, Maksymowych 2016, Dougados 2015, Wallman 2015.*

Celem badań była ocena wpływu zastosowanego leczenia lub wpływu nr-axSpA na chorych i społeczeństwo. W pięciu badaniach oszacowana została średnia wartość użyteczności w skali EQ-5D w poszczególnych grupach badanych. W ramach przeglądu uwzględniano badania, w których badano wpływ interwencji na chorych, gdyż została podana w nich średnia wartość użyteczność przed zastosowaniem leczenia.

Wyniki pomiaru jakości życia, charakterystykę populacji chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 32
Wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych

Autor badania i rok publikacji	Charakterystyka populacji	Użyteczność (EQ-5D)	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
Dougados 2015	Dorośli poniżej 50 r.ż.; spełnione kryteria kliniczne ASAS dla axSpA bez radiologicznych dowodów zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych; objawy utrzymujące się od 3 miesięcy do 5 lat; wskaźnik aktywności BASDAI \geq 4; zapalny ból pleców; brak reakcji na stosowanie 2 \geq leków przeciwzapalnych przez 4 \geq tygodnie.	0,52	\pm 0,3	106
		0,57	\pm 0,3	109
Maksymowych 2016	Dorośli poniżej 49 r.ż.; spełnione kryteria kliniczne ASAS dla axSpA bez radiologicznych dowodów zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych; objawy utrzymujące się od 3 miesięcy do 5 lat; wskaźnik aktywności BASDAI \geq 4; brak reakcji na stosowanie 2 \geq leków przeciwzapalnych przez 4 \geq tygodnie.	0,52	\pm 0,33	102
		0,59	\pm 0,28	106
		0,56	\pm 0,31	208
Sieper 2016	Spełnione kryteria kliniczne ASAS dla axSpA bez radiologicznych dowodów zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych; obecne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego.	0,82	\pm 0,25	187
		0,81	\pm 0,26	123
Wallman 2015	Wskaźnik aktywności BASDAI \geq 4; brak reakcji na stosowanie 2 \geq leków przeciwzapalnych przez 3 \geq miesiące.	0,43	\pm 0,32	86
Walsh 2020	Dorośli spełniający kryteria kliniczne ASAS dla axSpA bez radiologicznych dowodów zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych; wskaźnik aktywności BASDAI \geq 4 i całkowity ból pleców \geq 4 (w skali analogowej VAS); brak reakcji na stosowanie 2 \geq leków przeciwzapalnych; brak wcześniejszego leczenia bDMARD; obecne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego; podwyższone stężenie białka C-reaktywnego ($>$ 5 mg/L).	0,49	\pm 0,23	96
		0,44	\pm 0,25	102
		0,47	\pm 0,22	105

W ramach przeglądu systematycznego badań do jakości życia włączono również publikację *Borse 2018*, w której przedstawiono wzór na funkcję mapującą ze skali BASDAI oraz BASFI na skalę EQ-5D, wykorzystującą wiek oraz płeć pacjenta. Parametry funkcji mapującej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33

Parametry funkcji mapującej postaci EQ-5D = a + (b + c1×BASDAI + c2×BASFI + c3×płeć + c4×wiek) z publikacji *Borse 2018*

Parametr funkcji mapującej	Wartość współczynnika
a	0,43
b	0,10034
c1	-0,05735
c2	-0,03120
c3	0,00126
c4	-0,00440

W ramach przeglądu niesystematycznego odnaleziono dokument NICE [*NICE Sekukinumab*], w ramach którego przedstawiono wzór na funkcję mapującą pozwalającą oszacować użyteczność w skali EQ-5D na podstawie kilku zmiennych objaśniających: wyniku w skali BASDAI oraz BASFI, wieku oraz płci, którą oszacowaną na podstawie danych z badań *MEASURE 1* i *MEASURE 2*. Dodatkowo w opracowaniu przedstawiono 2 alternatywne źródła danych, w których przedstawiono funkcje mapujące o podobnej strukturze [*Wailoo 2015*, *McLeod 2007*]. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34

Parametry funkcji mapujących postaci EQ-5D = a + b×BASFI + c×BASDAI + d×płeć + e×wiek z opracowania *NICE Sekukinumab*

Parametr funkcji mapującej	Wartość współczynnika		
	NICE Sekukinumab (analiza podstawowa)	<i>Wailoo 2015</i> (analiza scenariuszy)	<i>McLeod 2007</i> (analiza scenariuszy)
a	0,961	0,722	0,8772129
b	-0,033	-0,233** -0,214***	-0,0322519
c	-0,0442	-0,47****	-0,0384087
d*	-0,0111	n/d	-0,0278913
e	-0,0005	0,003	0,0016809

*1, jeśli mężczyzna, 0 jeśli kobieta

** $(BASFI/100)^2$

*** $BASFI/100$

**** $(BASDAI/100)^2$

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

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

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK;
- ⊕ **interwencja:** iksekizumab;
- ⊕ **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;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych w bazach Medline oraz Cochrane zastosowano strategię wyszukiwania opartą na terminach odnoszących się do badanej interwencji (iksekizumab), zaprezentowaną w tabeli poniżej. W celu odnalezienia i uwzględnienia w strategii słów stanowiących synonimy dla iksekizumabu wykorzystano

słownik haseł przedmiotowych Medical Subject Headings (MeSH). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 35.

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 36.

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.

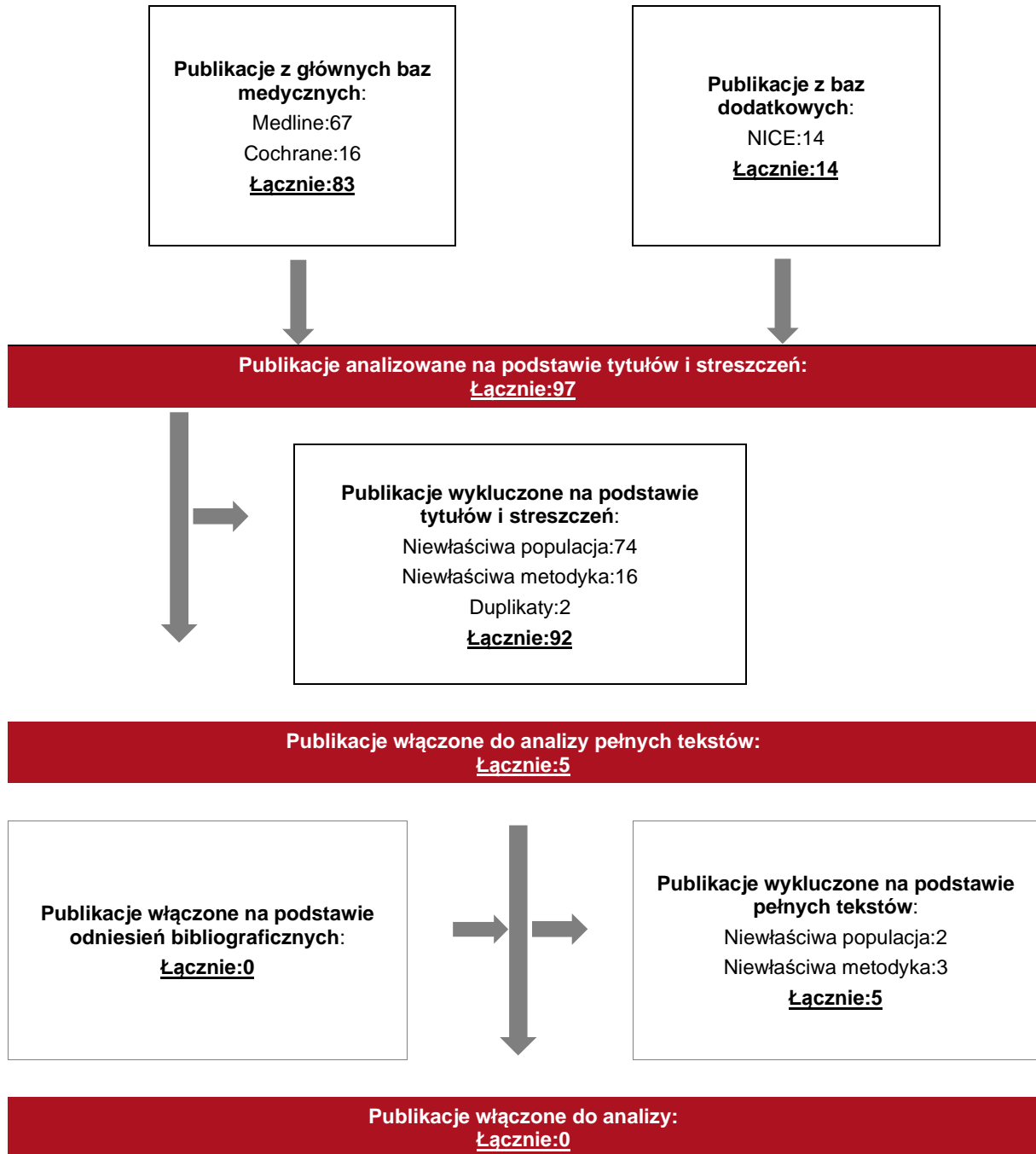
17.2.3. Selekcja badań

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

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

Rysunek 2.

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



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

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

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

17.2.5. 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 spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (we wnioskowanym wskazaniu czy też w postaci nr-axSpA zgodnej z *ChPL Taltz*).

17.3. 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)*.

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

Tabela 37.

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.	Analiza 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 17.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	TAK, rozdział 17.2.

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.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.2. (porównanie z BSC)
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatowego roku życia skorygowanego o jakość)	TAK, rozdział 10.2. (porównanie z BSC)
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.2. (porównanie z BSC)
7.	<p>Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej</p> <p>(w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)</p>	TAK, rozdział 10.1. (porównanie z CER i ETA)
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. (porównanie z CER i ETA).
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 10.4.
8.2.	<p>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 –</p> <p>jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych</p>	TAK, rozdział 10.4.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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 10.4.
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	w przypadku analizy CUA w oparciu o wyniki przeglądu niesystematycznego
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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

18. Spis tabel




	
	
29
Tabela 2. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	32
Tabela 3. Dawkowanie substancji stosowanych w programie lekowym	33
Tabela 4. Liczba wizyt związanych z podaniem leku oraz wielkość zużycia leków stosowanych w programie lekowym w przeliczeniu na cykl modelu	34
Tabela 5. Charakterystyka kosztowa leku Taltz® (PLN)	35
Tabela 6. Koszty leków stosowanych w programie lekowym	35
Tabela 7. Koszt podania leków stosowanych w programie lekowym	36
Tabela 8. Koszty różniące w analizie minimalizacji kosztów – podsumowanie	36
Tabela 9. Charakterystyka kosztowa leku Taltz® (PLN)	38
Tabela 10. Koszt BSC testowany w analizie scenariuszy	41
Tabela 11. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia w analizie CMA	43
Tabela 12. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości w analizie CMA.....	47
Tabela 13. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia w analizie CUA	48
Tabela 14. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości w analizie CUA.....	53
Tabela 15. Wyniki analizy CMA z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej	55
Tabela 16. Wyniki analizy CUA z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej w wariancie z RSS	56

Tabela 17. Wyniki analizy CUA z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej w wariacie bez RSS	56
Tabela 18. Zestawienie kosztów i konsekwencji w analizie CUA	58
Tabela 19. Zestawienie kosztów i konsekwencji w analizie CMA z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej	59
Tabela 20. Wyniki analizy CUR – wersja z RSS z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej	60
Tabela 21. Wyniki analizy CUR – wersja bez RSS z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej	60
Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania IKS vs CER – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariacie z uwzględnieniem RSS	62
Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania IKS vs ETA – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariacie z uwzględnieniem RSS	64
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania IKS vs CER – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariacie bez uwzględnienia RSS	65
Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania IKS vs ETA – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariacie bez uwzględnienia RSS	67
Tabela 26. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania IKS vs BSC – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariacie z RSS.....	68
Tabela 27. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania IKS vs BSC – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariacie bez RSS.....	71
Tabela 28. Wyniki walidacji wewnętrznej dla porównania IKS vs CER	76
Tabela 29. Wyniki walidacji wewnętrznej dla porównania IKS vs ETA.....	77
Tabela 30. Wyniki walidacji wewnętrznej dla porównania IKS vs BSC.....	78

Tabela 31. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	86
Tabela 32 Wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	89
Tabela 33 Parametry funkcji mapującej postaci $EQ-5D = a + (b + c1 \times BASDAI + c2 \times BASFI + c3 \times \text{płeć} + c4 \times \text{wiek})$ z publikacji <i>Borse 2018</i>	90
Tabela 34 Parametry funkcji mapujących postaci $EQ-5D = a + b \times BASFI + c \times BASDAI + d \times \text{płeć} + e \times \text{wiek}$ z opracowania <i>NICE Sekukinumab</i>	90
Tabela 35. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	92
Tabela 36. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	92
Tabela 37. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	96

19. Spis rysunków

- Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....87
- Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....94
-

20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	██████████ Taltz® (iksekizumab) stosowany w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Analiza kliniczna, MAHTA 2021
Analiza problemu decyzyjnego	██████████ Taltz® (iksekizumab) stosowany w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2021
AWA ŁZS	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Taltz (iksekizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD 10 M45)” - Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.37.2021, 30 września 2021 r
Bakland 2011	Bakland G., Gran J.T., Nossent J.C., <i>Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity</i> , Ann Rheum Dis. 2011 Nov;70(11):1921-5
Borse 2018	Borse R.H., Kachroo S., Brown C. I in., <i>Cost-effectiveness Analysis of Golimumab in the Treatment of Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis in Scotland</i> . Rheumatol Ther. 2018 Jun;5(1):57-73
ChPL Cimzia	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia
ChPL Erelzi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Erelzi
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.)
Corbett 2016	Corbett M., Soares M., Jhuti G. I in., <i>Tumour necrosis factor-α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation</i> . Health Technol Assess. 2016 Feb;20(9):1-334
Corticosteroid Conversion Calculator	https://clincalc.com/Corticosteroids/ (data dostępu: 11.03.2021 r.)
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej oraz dane dostarczone wraz z modelem CUA
Dane GUS – tablice trwania życia	Tablice trwania życia GUS za 2019 r.
Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)	NFZ, Komunikaty DGL – Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2020 r.
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-grudzień 2020 r.)
Deodhar 2020	Deodhar A., van der Heijde D., Gensler L.S., <i>Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial</i> . Lancet. 2020 Jan 4;395(10217):53-64
Dougados 2015	Dougados M, Tsai WC, Saaibi DL i in., <i>Evaluation of Health Outcomes with Etanercept Treatment in Patients with Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis</i> . J Rheumatol. 2015 Oct;42(10):1835-41

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Dougados 2020	Dougados M., Cheng-Chung Wei J., Landewé R., i in., <i>Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomized, 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	European Medicine Agency, Taltz, Assessment report, 2020, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/taltz-h-c-003943-ii-0030-epar-assessment-report-variation_en.pdf (data dostępu: 07.03.2021 r.)
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.
Kursy walutowe NBP	https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/statystyka/kursy.html (data dostępu: 10.03.2021 r.)
Maksymowych 2016	Maksymowych WP, Dougados M, van der Heijde D I in., <i>Clinical and MRI responses to etanercept in early non-radiographic axial spondyloarthritis: 48-week results from the EMBARK study</i> . Ann Rheum Dis. 2016 Jul;75(7):1328-35
McLeod 2007	McLeod C., Bagust A., Boland A. i in., <i>Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation</i> , Health Technol Assess. 2007 Aug;11(28):1-158, iii-iv
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: 06.03.2021 r.)
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018
Office for National Statistics	https://www.ons.gov.uk/economy/inflationandpriceindices/timeseries/l522/mm23 (data dostępu: 10.03.2021 r.)
Program lekowy leczenia nr-axSpA	Program lekowy „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)” regulowany załącznikiem B.82 do <i>Wykazu leków refundowanych</i>
Projekt programu lekowego leczenia nr-axSpA	Projekt programu lekowego „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”
Przetargi publiczne	Przetargi publiczne: https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email_28309_29164fd7d8f7d8ebd7f5e0a58a9e8bb.html (data dostępu 15.03.2021 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

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Sieper 2016	Sieper J., Holbrook T., Black C.M. i in., <i>Burden of illness associated with non-radiographic axial spondyloarthritis: a multiperspective European cross-sectional observational study</i> . Clin Exp Rheumatol. 2016 Nov-Dec;34(6):975-983.
Statystyki NFZ	Statystyki NFZ dostępne na stronie https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms (data dostępu 01.03.2021 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
Wailoo 2015	Wailoo A., Hernández M., Philips C. I in., <i>Modeling Health State Utility Values in Ankylosing Spondylitis: Comparisons of Direct and Indirect Methods</i> . Value Health. 2015 Jun;18(4):425-31
Walsh 2020	Walsh JA, Magrey MN, Baraliakos X i in., <i>Ixekizumab Improves Functioning and Health in the Treatment of Active Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: 52-Week Results, COAST-X Trial</i> . Arthritis Care Res (Hoboken). 2020 Oct 12
Wellman 2015	Wallman JK, Kapetanovic MC, Petersson IF i in., <i>Comparison of non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis patients--baseline characteristics, treatment adherence, and development of clinical variables during three years of anti-TNF therapy in clinical practice</i> . Arthritis Res Ther. 2015 Dec 24;17:378
WHO	https://www.whooc.no/atc_ddd_index/ (data dostępu: 11.03.2021 r.)
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 leczenie szpitalne	Zarządzenie Nr 4/2021/DSOZ Prezesa NFZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 29/2021/DGL Prezesa NFZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe