



IGNORANTIA NOCET

Skyrizi® (ryzankizumab) w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów

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:
AbbVie Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 24.10.2022 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 24 października 2022 roku w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.40.2022.MKS.10. Pierwotnie analiza została zakończona 20 czerwca 2022 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"> ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza kosztów; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ 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 Pruszko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AbbVie Polska sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	11
2. Strategia analityczna.....	13
3. Perspektywa	14
4. Horyzont czasowy	15
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	16
6. Technika analityczna.....	18
7. Modelowanie.....	19
7.1. Struktura modelu.....	19
7.2. Oszacowania wskaźników śmiertelności	21
7.3. Horyzont czasowy w modelu	21
7.4. Dyskontowanie.....	22
8. Analiza kosztów.....	23
8.1. Koszty leków	24
8.1.1. Dawkowanie.....	24
8.1.2. Ceny leków	26
8.2. Koszty podania leków.....	28
8.3. Całkowity koszt różniący	29
9. Założenia i dane wejściowe	32

10. Wyniki analizy	43
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	43
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	45
10.3. Analiza CUR	46
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy	47
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	56
13. Walidacja modelu	57
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	57
13.2. Walidacja konwergencji.....	59
13.3. Walidacja zewnętrzna	59
14. Ograniczenia i założenia	60
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	61
16. Dyskusja	62
17. Załączniki	63
17.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	63
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	63
17.1.2. Strategia wyszukiwania	64
17.1.3. Selekcja badań.....	65
17.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	67
17.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	67

17.2. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach istniejącej grupy limitowej	68
17.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	68
17.4. Wyniki porównań z inhibitorami TNF-alfa i JAK	71
18. Spis tabel	96
19. Spis rysunków	100
20. Bibliografia.....	101

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology response criteria</i> – kryteria odpowiedzi na leczenie określone przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne
ADA	adalimumab
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
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
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
GOL	golimumab
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAQ-DI	ang. <i>Health Assessment Questionnaire–Disability Index</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik dotyczący niepełnosprawności
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IKS	iksekizumab
IL	interleukina
INF	infliksymab
JAK	ang. <i>Janus kinase</i> – kinaza janusowa
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
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

Skrót	Rozwinięcie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PASI	ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
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
PsARC	ang. <i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i> – kryteria odpowiedzi na leczenie w ŁZS
PsO	ang. <i>plaque psoriasis</i> – łuszczycyca plackowata
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
RYZ	ryzankizumab
SEK	sekukinumab
SF-36	ang. <i>36-Item Short-Form Health Survey</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia, krótka wersja
TNF-alfa	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa
TOF	tofacytynib
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Skyrizi® (ryzankizumab) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy na czynne łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na jeden lub więcej LMPCh jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Skyrizi® jest ograniczona względem wskazania z Charakterystyki Produktu Leczniczego zawężającymi zapisami wnioskowanego programu lekowego. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego mają być włączeni chorzy spełniający wszystkie poniższe kryteria:

- ⊗ z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR;
- ⊗ z aktywną i ciężką postacią choroby;
- ⊗ z niezadowalającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS

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 ryzankizumab porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj.:

- ⊗ adalimumab (ADA);
 - ⊗ certolizumab pegol (CER);
 - ⊗ etanercept (ETA);
 - ⊗ golimumab (GOL);
 - ⊗ infliksymab (INF);
 - ⊗ iksekizumab (IKS);
 - ⊗ sekukinumab (SEK);
-

⊕ tofacytynib (TOF).

Należy zauważyć, że celem spełnienia wymogów formalnych w ramach analizy ekonomicznej wykonano porównania ze wszystkimi komparatorami refundowanymi w *Programie lekowym B.35*, jednakże realnymi komparatorami dla ryzankizumabu w zdefiniowanej populacji docelowej (stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną) w pierwszej kolejności są leki z grupy inhibitorów IL-17, tj. iksekizumab i sekukinumab.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem techniki minimalizacji kosztów polegającej na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

W celu wyznaczenia kosztów wykonano model Markowa. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty podania leków. Ponadto w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariancie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 1,5-rocznym horyzoncie czasowym. W związku z tym, że uwzględnione w analizie całkowite koszty różniące ponoszone przez płatnika publicznego są tożsame z całkowitymi kosztami różniącymi ponoszonymi z perspektywy wspólnej, w analizie przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

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

WYNIKI



⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Skyrizi® będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych na ŁZS. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli stosować wyłącznie leczenie z wykorzystaniem inhibitorów TNF-alfa, inhibitorów IL-17 oraz inhibitora JAK (tofacytynib), będą mogli również zastosować terapię z wykorzystaniem nowej klasy leków, tj. inhibitorów interleukiny 23 w postaci ryzankizumabu.

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

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

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce ryzankizumabu (Skyrizi®, RYZ) w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów.

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

Populacja:

- ⊗ dorośli chorzy na czynne łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na jeden lub więcej LMPCh jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Skyrizi® jest ograniczona względem wskazania z Charakterystyki Produktu Leczniczego zawężającymi zapisami wnioskowanego programu lekowego. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego mają być włączeni chorzy spełniający wszystkie poniższe kryteria:
 - a) z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR;
 - b) z aktywną i ciężką postacią choroby;
 - c) z niezadowalającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS.

Interwencja:

- ⊗ ryzankizumab (RYZ)

Komparatory:

- ⊗ adalimumab (ADA);
- ⊗ certolizumab pegol (CER);
- ⊗ etanercept (ETA);
- ⊗ golimumab (GOL);
- ⊗ infliksymab (INF);
- ⊗ iksekizumab (IKS);
- ⊗ sekukinumab (SEK);
- ⊗ tofacytynib (TOF).

Wyniki:

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

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

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

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki skuteczności RYZ we wnioskowanym wskazaniu. Obliczenia oparto na wynikach badań odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej*.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości 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.

4. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* "w przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego". W związku z tym, że w niniejszej analizie CMA po drugim cyklu modelu (6 miesiącach) następuje stabilizacja kosztów porównywanych terapii, w analizie podstawowej uwzględniono krótszy niż dożywotni horyzont czasowy, równy 18 miesięcy (maksymalny nieprzerwany czas leczenia w *Programie lekowym B.35* do końca 2020 r.).

5. Ocena wyników zdrowotnych

W *Analizie klinicznej* w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania bezpośrednio porównującego ryzankizumab z którymkolwiek z komparatorów, dlatego zdecydowano o wykorzystaniu porównania pośredniego (NMA, metaanaliza sieciowa) dostarczonego przez Wnioskodawcę.

[Redacted content]

Poza wynikami NMA wykonanej w celu porównania badanej interwencji z komparatorami w *Analizie klinicznej* uwzględniono również wyniki dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań *KEEPSAKE 1* oraz *KEEPSAKE 2*, w których oceniono bezpieczeństwo i skuteczność ryzankizumabu w porównaniu z placebo w populacji chorych na ŁZS. Wyniki tych badań potwierdzają istotnie statystycznie korzystny wpływ ryzankizumabu na częstość występowania odpowiedzi ACR, PASI, osiągnięcia minimalnej aktywności choroby, ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgnistych i zapalenia palców, punktów końcowych dotyczących poprawy jakości życia, nasilenia zmęczenia czy nasilenia objawów łuszczycy.

Porównanie profili bezpieczeństwa RYZ oraz komparatorów przeprowadzone na podstawie odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych wskazuje, że wśród chorych stosujących RYZ odnotowano mniejszą liczbę działań niepożądanych niż w przypadku pozostałych leków poddanych zestawieniu. Stosowanie ryzankizumabu wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (w tym nowotworów, zaburzeń serca czy też zaburzeń nerek i dróg moczowych).

6. Technika analityczna

█ w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów** (CMA), polegająca na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

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

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

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

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

7. Modelowanie

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

7.1. Struktura modelu

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

Model wykonano w 1,5-rocznym horyzoncie czasowym (uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 7.3.). Długość cyklu przyjęto na poziomie 3 miesiące, która odpowiada częstotliwości monitorowania leczenia, po której dokonywana jest decyzja o kontynuacji lub zmianie terapii.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] przyjęto, że prawdopodobieństwa adekwatnej odpowiedzi na leczenie w programie lekowym będą równe dla wszystkich technologii ocenianych w analizie, a oszacowano je na podstawie danych dla RYZ z badań włączonych do *Analizy klinicznej*.

Zgodnie z zapisami *Programu lekowego B.35* kryterium adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 3 miesiącach jest uzyskanie co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wartością wskaźnika DAS 28 $\leq 5,1$, natomiast po 6 miesiącach uzyskanie co najmniej niskiej

aktywności choroby mierzonej wartością wskaźnika DAS 28 $\leq 3,2$. W badaniach dla ryzankizumabu włączonych do *Analizy klinicznej (KEEPSAKE 1 i KEEPSAKE 2)* nie przedstawiono jednak precyzyjnych danych dotyczących skuteczności z wykorzystaniem tego punktu końcowego. Takie wyniki zostały natomiast uwzględnione w przypadku skali ACR.

Zgodnie z opinią ekspercką przedstawioną w *AWA Hyrimoz* w zapaleniu stawów obwodowych alternatywnie stosowane są kryteria ACR 70 oraz DAS 28 $< 3,2$, a także zamiennie ACR 50 oraz DAS 28 $< 5,2$. W związku z tym przyjęto, że we wnioskowanej populacji osiągnięcie odpowiedzi na leczenie wg kryterium ACR 50 jest porównywalne z osiągnięciem co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS 28, natomiast osiągnięcie odpowiedzi na leczenie wg kryterium ACR 70 jest porównywalne z osiągnięciem co najmniej niskiej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS 28. Dlatego też prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie w modelu oszacowano na podstawie wyników skuteczności wg kryteriów ACR.

Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie w I cyklu oszacowano na poziomie odpowiedzi ACR 50 po 16 tyg. terapii RYZ z badań *KEEPSAKE 1 i KEEPSAKE 2*, natomiast w II cyklu na poziomie odpowiedzi ACR 70 po 24 tyg. terapii RYZ z badań *KEEPSAKE 1 i KEEPSAKE 2* [Kristensen 2021, Östör 2021]. Należy zauważyć, że zgodnie z zapisami *Programu lekowego B.35* w przypadku niewykazania co najmniej umiarkowanej aktywności choroby pacjent jest wyłączany z leczenia po 3 miesiącach, a w badaniach klinicznych odpowiedź ACR 70 po 6 miesiącach terapii była raportowana w pełnej populacji rozpoczynającej leczenie (bez względu na wynik osiągnięty po 3 miesiącach). W związku z tym w niniejszej analizie przyjęto upraszczające założenie, że po 6 miesiącach leczenia niską aktywność choroby mogą wykazać tylko pacjenci z odpowiedzią ACR 50 osiągniętą po 3 miesiącach terapii. Na tej podstawie oszacowano prawdopodobieństwa odpowiedzi w II cyklu leczenia w programie lekowym (po 6 miesiącach terapii z wykorzystaniem danej substancji) jako iloraz 2 wartości raportowanych w badaniach klinicznych – odsetka chorych z odpowiedzią ACR 70 po 6 miesiącach leczenia oraz odsetka chorych z odpowiedzią ACR 50 po 3 miesiącach leczenia. Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu, zaś uwzględnione w modelu prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie po I i II cyklu terapii z wykorzystaniem poszczególnych substancji stosowanych w programie lekowym w rozdziale 9. (Tabela 8.).

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 RYZ z badań *KEEPsAKE 1 i KEEPsAKE 2* [EMA 2021]. Szczegółowe dane dotyczące prawdopodobieństw odpowiedzi na leczenie oraz działań niepożądanych przyjętych w analizie podstawowej oraz testowanych w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 8.).

7.2. Oszacowania wskaźników śmiertelności

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

Na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Ali 2007* oraz uwzględniając odsetek mężczyzn i kobiet w populacji chorych na ŁZS, przyjęto, że chorzy na łuszczycowe zapalenie stawów wykazują średnio 1,37 razy większe ryzyko zgonu niż chorzy z populacji generalnej.

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

7.3. Horyzont czasowy w modelu

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

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* "w przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego". W związku z tym, że w niniejszej analizie CMA po drugim cyklu modelu (6 miesiącach) następuje stabilizacja kosztów porównywanych terapii, w analizie podstawowej uwzględniono krótszy niż dożywotni horyzont czasowy, tj. 18 miesięcy (maksymalny nieprzerwany czas leczenia w *Programie lekowym B.35* do końca 2020 r.) równy sześciu 3-miesięcznym cyklom w modelu. W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie 1-rocznego i 2-letniego horyzontu czasowego.

7.4. Dyskontowanie

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

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

8. Analiza kosztów

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

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

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

- ⊗ koszty leków (w tym RYZ);
- ⊗ koszty podania leków.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

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

Tabela 1.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt monitorowania leczenia	Chorzy będą monitorowani w ramach programu lekowego w takim samym stopniu zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	Chorzy będą kwalifikowani do programu lekowego w takim samym stopniu zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora (w pierwszym cyklu modelu)

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

8.1. Koszty leków

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

8.1.1. Dawkowanie

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego ryzankizumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w *ChPL Skyrizi®*, tj. 150 mg we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni. Zgodnie z zapisami *Programu lekowego B.35* oraz wnioskowanego programu lekowego: ADA, ETA, INF, GOL, CER, SEK, IKS, TOF należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR / GRAPPA / ASAS. Dawkowanie leków stosowanych w programie lekowym podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Dawkowanie substancji stosowanych w programie lekowym

Substancja	Źródło danych	Dawkowanie	Droga podania
RYZ	<i>ChPL Skyrizi®</i>	Zalecana dawka to 150 mg podawana we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni (dwa wstrzyknięcia dawki 75 mg w ampułko-strzykawce lub jedno wstrzyknięcie dawki 150 mg we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lub w ampułkostrzykawce).	podskórna
ADA	<i>ChPL Amgevita</i>	40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.	podskórna
ETA	<i>ChPL Erelzi</i>	Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg etanerceptu lub 50 mg raz w tygodniu.	podskórna
INF	<i>ChPL Remicade</i>	5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5mg/kg mc., a potem co 8 tygodni.	dożylna
GOL	<i>ChPL Simponi</i>	Produkt Simponi należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.	podskórna
CER	<i>ChPL Cimzia</i>	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 łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 200 mg co 2 tygodnie. Po potwierdzeniu uzyskania odpowiedzi klinicznej można rozważyć stosowanie alternatywnej dawki podtrzymującej wynoszącej 400 mg co 4 tygodnie.	podskórna

Substancja	Źródło danych	Dawkowanie	Droga podania
SEK	ChPL Cosentyx	U pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF, zalecana dawka wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg. U innych pacjentów zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg.	podskórna
IKS	ChPL Taltz	Zalecana dawka to 160 mg podana we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, a następnie dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i współistniejącą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zalecany schemat dawkowania jest taki sam, jak w łuszczycy plackowatej (zalecana dawka to 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0, następnie 80 mg podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg podawana raz na 4 tygodnie).	podskórna
TOF	ChPL Xeljanz	Zalecana dawka to 5 mg podawane dwa razy na dobę.	doustna

W związku z odmiennym dawkowaniem zalecanym w okresie indukcji i leczenia podtrzymującego w przypadku niektórych z wymienionych wyżej substancji, w obliczeniach przyjęto odrębne wielkości zużycia leków dla pierwszego, drugiego i kolejnych cykli modelu. Ponadto biorąc pod uwagę długość cyklu (3 miesiące¹) oraz niejednorodną częstotliwość podawania leków stosowanych w programie lekowym (każdego dnia, raz na tydzień, co 2 tygodnie, co 4 tygodnie, raz na miesiąc, co 8 tygodni, co 12 tygodni), określono dokładną (co do jedności, bez części ułamkowej) liczbę dawek poszczególnych 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.

¹ 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 3.
Liczba dawek podskórnych/domięśniowych/dożylnych 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
RYZ	300,00	2,00	150,00	1,00	162,50	1,08
ADA	280,00	7,00	240,00	6,00	260,00	6,50
ETA	650,00	13,00	650,00	13,00	650,00	13,00
INF	1323,00	3,00	882,00	2,00	716,63	1,63
GOL	150,00	3,00	150,00	3,00	150,00	3,00
CER	2000,00	7,00	1200,00	6,00	1300,00	6,50
SEK (TNF failure)	2100,00	7,00	900,00	3,00	900,00	3,00
SEK (TNF naive)	1050,00	7,00	450,00	3,00	450,00	3,00
IKS (ŁZS)	400,00	4,00	240,00	3,00	260,00	3,25
IKS (ŁZS i PsO)	640,00	7,00	240,00	3,00	260,00	3,25
TOF	910,00	0,00	910,00	0,00	910,00	0,00

8.1.2. Ceny leków

Cenę zbytu netto leku Skyrizi® otrzymano od Wnioskodawcy, wynosi ona [REDACTED] za opakowanie zawierające 2 ampułko-strzykawki (każda ampułko-strzykawka zawiera 75 mg RYZ) [dane dostarczone przez Wnioskodawcę]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz wysokość limitu finansowania. W obliczeniach analizy uwzględniono ponadto założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS), [REDACTED]

[REDACTED] Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

Tabela 4.
Charakterystyka kosztowa leku Skyrizi® (PLN)

Uwzględnione w analizie pozostałe leki są obecnie finansowane w *Programie lekowym B.35* i wydawane świadczeniobiorcy bezpłatnie. W rozdziale 9. (Tabela 8.) przedstawiono źródła danych dla oszacowania kosztu za 1 mg poszczególnych substancji czynnych refundowanych w ramach programu lekowego. Na podstawie cen leków i przyjętego dawkowania (Tabela 2. i Tabela 3.) oszacowano koszty leczenia w przeliczeniu na cykl modelu. Szczegółowe obliczenia oraz dane dotyczące cen leków zestawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, zaś w poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów leków stosowanych w programie lekowym w przeliczeniu na cykl modelu.

Tabela 5.
Koszty leków stosowanych w programie lekowym²

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)
RYZ – wersja bez RSS			
RYZ – wersja z RSS			
ADA	1 104,73	946,91	1 025,82
ETA	2 644,29	2 644,29	2 644,29
INF	3 696,54	2 464,36	2 002,29
GOL	8 733,78	8 733,78	8 733,78
CER	8 858,59	5 315,16	5 758,08

² Przedstawione koszty obowiązują zarówno dla perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej.

Substancja	Koszt leku w I cyklu podania danej substancji (PLN)	Koszt leku w II cyklu podania danej substancji (PLN)	Koszt leku w kolejnych cyklach (PLN)
SEK ³			
IKS ⁴	15 463,14	7 125,00	7 718,75
TOF	6 515,26	6 515,26	6 515,26

8.2. Koszty podania leków

Zgodnie z *ChPL Skyrizi®* ryzankizumab podawany jest podskórnie w ampułko-strzykawce. Założono zatem, że leczenie RYZ oraz innymi substancjami podawanymi podskórnie wiąże się z przyjęciem pacjenta w trybie ambulatoryjnym, co generuje koszt podania jednej dawki leku w wysokości 108,16 PLN w ramach PL. W przypadku pozostałych leków stosowanych w programie lekowym ich drogę podania wyszczególniono w rozdziale 8.1.1. (Tabela 2.).

W rozdziale 9. (Tabela 8.) przedstawiono źródła danych oraz przyjęte koszty jednostkowe podania leków refundowanych w ramach programu lekowego. Na podstawie tych kosztów oraz przyjętego dawkowania (Tabela 3.) oszacowano 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 6.
Koszt podania leków stosowanych w programie lekowym⁵

Substancja	Koszt podania w I cyklu leczenia daną substancją (PLN)	Koszt podania w II cyklu leczenia daną substancją (PLN)	Koszt podania w kolejnych cyklach leczenia daną substancją (PLN)
RYZ	216,32	108,16	117,17
ADA	757,12	648,96	703,04
ETA	1 406,08	1 406,08	1 406,08
INF	1 460,16	973,44	790,92
GOL	324,48	324,48	324,48
CER	757,12	648,96	703,04
SEK	757,12	324,48	324,48

³ Założenia związane z odsetkiem chorych stosujących sekukinumab w dawce 300 mg przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 8.).

⁴ Wartość średnia przy uwzględnieniu odsetka chorych z rozpoznaniem ŁZS oraz z rozpoznaniem ŁZS i ze współwystępującą łuszczycą plackowatą.

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

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 ⁶	596,05	324,48	351,52
TOF	0,00	0,00	0,00

Założono, iż przepisanie leków uwzględnionych w analizie odbywa się w ramach wizyt monitorujących, które odbywają się z tą samą częstotliwością dla poszczególnych technologii (jest to zatem koszt nieróżniący).

8.3. Całkowity koszt różniący

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

Tabela 7.
Koszty różniące – podsumowanie

Kategoria kosztowa		Koszt w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)	
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Koszt leku w I cyklu podania danej substancji	RYZ – wersja bez RSS		
	RYZ – wersja z RSS		
	ADA		1 104,73
	ETA		2 644,29
	INF		3 696,54
	GOL		8 733,78
	CER		8 858,59
	SEK		
	IKS		15 463,14
	TOF		6 515,26

⁶ Wartość średnia przy uwzględnieniu odsetka chorych z rozpoznaniem ŁZS oraz z rozpoznaniem ŁZS i ze współwystępującą łuszczycą plackowatą.

Kategoria kosztowa		Koszt w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)	
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Koszt leku w II cyklu podania danej substancji (PLN)	RYZ – wersja bez RSS		
	RYZ – wersja z RSS		
	ADA	946,91	
	ETA	2 644,29	
	INF	2 464,36	
	GOL	8 733,78	
	CER	5 315,16	
	SEK		
	IKS	7 125,00	
	TOF	6 515,26	
Koszt leku w kolejnych cyklach podania danej substancji	RYZ – wersja bez RSS		
	RYZ – wersja z RSS		
	ADA	1 025,82	
	ETA	2 644,29	
	INF	2 002,29	
	GOL	8 733,78	
	CER	5 758,08	
	SEK		
	IKS	7 718,75	
	TOF	6 515,26	
Koszt podania w I cyklu leczenia daną substancją	RYZ	216,32	
	ADA	757,12	
	ETA	1 406,08	
	INF	1 460,16	
	GOL	324,48	
	CER	757,12	
	SEK	757,12	
	IKS	596,05	
	TOF	0,00	

Kategoria kosztowa		Koszt w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)	
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Koszt podania w II cyklu leczenia daną substancją	RYZ	108,16	
	ADA	648,96	
	ETA	1 406,08	
	INF	973,44	
	GOL	324,48	
	CER	648,96	
	SEK	324,48	
	IKS	324,48	
	TOF	0,00	
Koszt podania w kolejnych cyklach leczenia daną substancją	RYZ	117,17	
	ADA	703,04	
	ETA	1 406,08	
	INF	790,92	
	GOL	324,48	
	CER	703,04	
	SEK	324,48	
	IKS	351,52	
	TOF	0,00	

9. Założenia i dane wejściowe

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

Tabela 8.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry modelu					
Stopa dyskonta kosztów	5%	alter	0%	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%	n/d	n/d	n/d	Wytyczne AOTMiT
Horyzont czasowy (lata)	1,5	alter	1	Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT "w przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego". W związku z tym, że w niniejszej analizie CMA po drugim cyklu modelu (6 miesiącach) następuje stabilizacja kosztów porównywanych terapii, w analizie podstawowej uwzględniono krótszy niż dożywotni horyzont czasowy równy 18 miesięcy (maksymalny nieprzerwany czas leczenia w Programie lekowym B.35 do końca 2020 r.). W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie 1-rocznego 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

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
DDD (mg) - ryzankizumab	1,67	n/d	n/d	n/d	WHO
Średni wiek wejścia do modelu (lata)	52,1	min	51,2	Analiza podstawowa: średnia wieku z badań <i>KEEPSAKE 1</i> i <i>KEEPSAKE 2</i> Wartość min: minimalny średni wiek notowany w poszczególnych podgrupach badań Wartość max: maksymalny średni wiek notowany w poszczególnych podgrupach badań	EMA 2021
		max	53,1		
Masa ciała chorego (kg)	88,2	min	86,4	Analiza podstawowa: średnia masa ciała z badań <i>KEEPSAKE 1</i> i <i>KEEPSAKE 2</i> Wartość min: minimalna średnia masa ciała notowana w poszczególnych podgrupach badań Wartość max: maksymalna średnia masa ciała notowana w poszczególnych podgrupach badań	EMA 2021
		max	89,2		
Odsetek mężczyzn	47,7%	min	44,6%	Analiza podstawowa: średni odsetek z badań <i>KEEPSAKE 1</i> i <i>KEEPSAKE 2</i> Wartość min: minimalny średni odsetek notowany w poszczególnych podgrupach badań Wartość max: maksymalny średni odsetek notowany w poszczególnych podgrupach badań	EMA 2021
		max	52,2%		
Ryzyko zgonu chorych na ŁZS względem populacji generalnej	1,37	min	1,04	Analiza podstawowa: średnia wartość z badania przy uwzględnieniu odsetka mężczyzn i kobiet w populacji chorych na ŁZS Wartość min: dolna granica 95% przedziału ufności Wartość max: górna granica 95% przedziału ufności	Ali 2007
		max	1,79		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Odsetek chorych stosujących iksekizumab co 2 tygodnie w fazie leczenia indukcyjnego	50,4%	min	40,3%	<p>Zgodnie z <i>ChPL Taltz</i> u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i współistniejącą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zalecany schemat dawkowania jest taki sam jak w łuszczycy plackowatej (tj. w fazie leczenia indukcyjnego dawkowanie IKS co 2 tygodnie w przeciwieństwie do klasycznego dawkowania w ŁZS co 4 tygodnie)</p> <p>Analiza podstawowa: oszacowanie na podstawie danych za 2017 r. z <i>AWA Cosentyx</i> (liczba pacjentów z ŁZS o przebiegu agresywnym i jednoczesną łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego) oraz <i>Statystyk NFZ</i> (liczba chorych leczonych w <i>Programie lekowym B.35</i> w 2017 r.) Wartość min: wartość mniejsza o 20% niż w analizie</p>	<p><i>AWA Cosentyx, Statystyki NFZ, Kristensen 2021, Östör 2021</i></p>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
		alter	55,6%	<p>podstawowej</p> <p>Wartość max: wartość większa o 20% niż w analizie podstawowej</p> <p>Wartość alter: średni odsetek z współwystępującą łuszczycą wśród chorych na ŁZS oszacowany na podstawie wyników badań <i>KEEPSAKE 1</i> i <i>KEEPSAKE 2</i> [Kristensen 2021, Östör 2021]</p>	
Użyteczność chorych na ŁZS (EQ-5D)	0,6567	n/d	n/d	n/d	<i>Kawalec 2016</i>
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie w I cyklu	23,4%	alter 1	26,4%	<p>Zgodnie z zapisami <i>Programu lekowego B.35</i> kryterium adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 3 miesiącach jest uzyskanie co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wartością wskaźnika DAS 28 $\leq 5,1$, natomiast po 6 miesiącach uzyskanie co najmniej niskiej aktywności choroby mierzonej wartością wskaźnika DAS 28 $\leq 3,2$. Zgodnie z opinią ekspercką przedstawioną w <i>AWA Hyrimoz</i> w zapaleniu stawów obwodowych alternatywnie stosowane są kryteria ACR 70 oraz DAS 28 $< 3,2$, a także zamiennie ACR 50 oraz DAS 28 $< 5,2$. W związku z tym przyjęto, że we wnioskowanej populacji osiągnięcie odpowiedzi na leczenie wg kryterium ACR 50 jest porównywalne z osiągnięciem co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS 28, natomiast osiągnięcie odpowiedzi na leczenie wg kryterium ACR 70 jest</p>	<i>Kristensen 2021, Östör 2021</i>
		alter 2	20,3%		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie w II cyklu	58,7%	alter 1	58,0%	porównywalne z osiągnięciem co najmniej niskiej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS 28. Dlatego też prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie w modelu oszacowano na podstawie wyników skuteczności wg kryteriów ACR. Analiza podstawowa: średnie prawdopodobieństwa oszacowane na podstawie wyników badań <i>KEEPSAKE 1</i> i <i>KEEPSAKE 2</i> Wartości alter 1: prawdopodobieństwa oszacowane na podstawie wyników badania <i>KEEPSAKE 1</i> Wartości alter 2: prawdopodobieństwa oszacowane na podstawie wyników badania <i>KEEPSAKE 2</i> Uwaga: Przyjęcie wartości alternatywnych testowano łącznie w ramach scenariuszy obszaru modelowanego jako "Źródła danych dla oszacowania prawdopodobieństwa adekwatnej odpowiedzi na leczenie w I i II cyklu modelu"	<i>Kristensen 2021, Östör 2021</i>
Prawdopodobieństwo działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii w programie lekowym w skali roku	1,7%	alter	2,7%	Parametr uwzględniony w populacji chorych leczonych daną substancją po II monitorowaniu skuteczności terapii w programie lekowym Analiza podstawowa: wartość oszacowana dla chorych przyjmujących RYZ w fazie przedłużonej badań <i>KEEPSAKE 1</i> i <i>KEEPSAKE 2</i> Wartości alter: wartość oszacowana dla chorych przyjmujących RYZ w trakcie 24 tygodni badań <i>KEEPSAKE 1</i> i <i>KEEPSAKE 2</i>	<i>EMA 2021</i>
Parametry kosztowe					
VAT	8%	n/d	n/d	<i>Ustawa o refundacji</i>	<i>Ustawa o refundacji</i>
Marża hurtowa	5%	n/d	n/d	<i>Ustawa o refundacji</i>	<i>Ustawa o refundacji</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt ADA za 1 mg (PLN)	3,95	n/d	n/d	dane aktualne na luty 2022 r.	Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)
Koszt ETA za 1 mg (PLN)	4,07	n/d	n/d	dane aktualne na luty 2022 r.	Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)
Koszt INF za 1 mg (PLN)	2,79	n/d	n/d	dane aktualne na luty 2022 r.	Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)
Koszt GOL za 1 mg (PLN)	58,23	n/d	n/d	n/d	Przetarg publiczny
Koszt CER za 1 mg (PLN)	4,43	n/d	n/d	n/d	Przetarg publiczny
Koszt SEK za 1 mg (PLN)	10,37	n/d	n/d	n/d	Przetarg publiczny

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt IKS za 1 mg (PLN)	29,69	n/d	n/d	n/d	Przetarg publiczny
Koszt TOF za 1 mg (PLN)	7,16	n/d	n/d	n/d	Przetarg publiczny
Koszt podania leku we wlewie dożylnym w ramach PL (PLN)	486,72	n/d	n/d	Zgodnie z wyceną świadczenia <i>hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu</i>	Zarządzenie programy lekowe

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

Tabela 9.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Wariant	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Korekta połowy cyklu	NIE	alter	TAK	W analizie podstawowej uwzględniono brak korekty połowy cyklu, ponieważ w pierwszych cyklach modelu, w których generowany jest głównie koszt różniący terapii, chory może zmieniać linie leczenia po monitorowaniach, których częstotliwość jest spójna z długością cyklu w modelu (innymi słowy chory może kończyć bądź zmieniać terapie pomiędzy kolejnymi cyklami, a nie w środku cyklu; w związku z tym zastosowanie korekty połowy cyklu w analizie podstawowej nie jest uzasadnione, ponieważ prowadziłoby do otrzymywania zaniżonych oszacowań kosztowych). Zastosowanie korekty połowy cyklu testowano w analizie scenariuszy.	Założenie
Wariant oszacowania odsetka chorych stosujących sekukinumab w dawce 300 mg	wariant uśredniony	min	wariant minimalny	Wyjaśnienie dla wariantów przyjętych w analizie podstawowej oraz testowanych w analizie scenariuszy przedstawiono w ramach uzasadnienia przyjętego zakresu zmienności parametrów: "Odsetek chorych stosujących sekukinumab w dawce 300 mg w cyklu leczenia indukcyjnego" oraz "Odsetek chorych stosujących sekukinumab w dawce 300 mg w cyklu leczenia podtrzymującego"	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę
		max	wariant maksymalny		
Źródło danych dla oszacowania prawdopodobieństwa adekwatnej odpowiedzi na leczenie w I i II cyklu modelu	badania KEEPSAKE 1 i KEEPSAKE 2	alter	badanie KEEPSAKE 1	Wyjaśnienie dla wariantów przyjętych w analizie podstawowej oraz testowanych w analizie scenariuszy przedstawiono w ramach uzasadnienia przyjętego zakresu zmienności parametrów: "Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie w I cyklu" oraz "Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie w II cyklu"	Kristensen 2021, Östör 2021
		alter	badanie KEEPSAKE 2		

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Wariant	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Świadczenie do wyceny kosztu podskórnego podania leku	tryb ambulatoryjny	alter	brak kosztu podania	<p>Analiza podstawowa: zgodnie z wyceną świadczenia "przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu"</p> <p>Scenariusz alter 1: wariant, w którym chory przyjmuje lek samodzielnie, zatem nie generuje kosztu dla płatnika publicznego</p> <p>Scenariusz alter 2: wariant, w którym podanie podskórne leków u 2/3 chorych rozliczane jest w ramach świadczenia "przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu", a w przypadku 1/3 chorych w ramach świadczenia "przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu" (ze względu na częstotliwość monitorowania leczenia w <i>Programie lekowym B.35</i> co 6 miesięcy przepisanie i wydanie leków w ramach wizyt monitorujących może być u części chorych zbyt rzadkie – założono zatem, że u części chorych przepisanie i wydanie leków do samodzielnego podania odbywa się w ramach świadczenia "przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu"; dane ze <i>Sprawozdań NFZ</i> wskazują na zbliżoną liczbę chorych leczonych w <i>Programie lekowym B.35</i>, w przypadku których rozlicza się świadczenia "przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu" oraz "przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu" – biorąc pod uwagę powyższe argumenty, założono, że podanie podskórne leków rozliczane jest u większego odsetka chorych w ramach świadczenia "przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu")</p>	Zarządzenie programy lekowe
		alter	średnia 2 świadczeń		

10. Wyniki analizy

10.1. Analiza kosztów-użyteczności

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

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

Celem spełnienia wymogów formalnych w ramach analizy ekonomicznej wykonano porównania ze wszystkimi komparatorami refundowanymi w *Programie lekowym B.35*. Należy jednak zauważyć, że zgodnie z opisem przedstawionym w *Analizie klinicznej* realnymi komparatorami w praktyce klinicznej dla wnioskowanej technologii są inne inhibitory interleukiny, tj. iksekizumab i sekukinumab i dla tych komparatorów wyniki przedstawiono w głównej części analizy ekonomicznej. Wyniki dla porównania wnioskowanej interwencji z inhibitorami TNF-alfa oraz tofacytynibem przedstawiono w załączniku.

Tabela 10.

Wyniki analizy CMA w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS – porównanie RYZ vs SEK

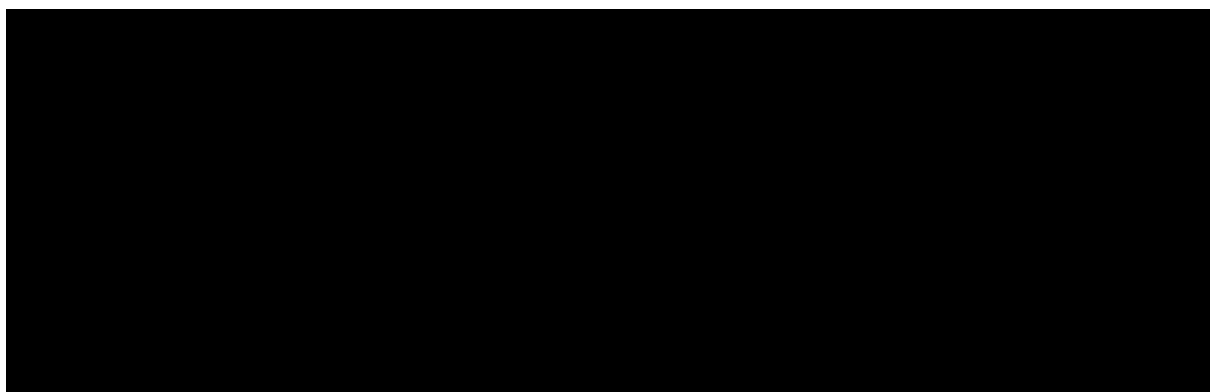


Tabela 11.

Wyniki analizy CMA w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS – porównanie RYZ vs IKS

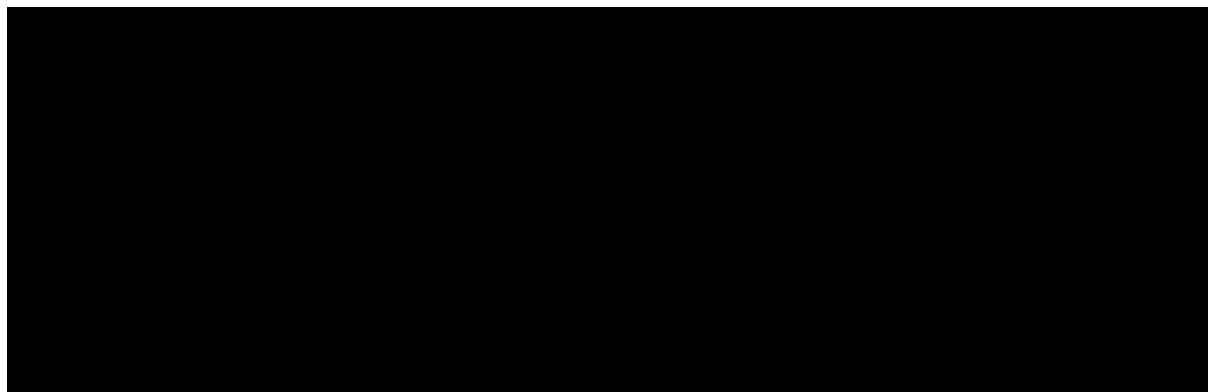


Tabela 12.

Wyniki analizy CMA w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS – porównanie RYZ vs SEK

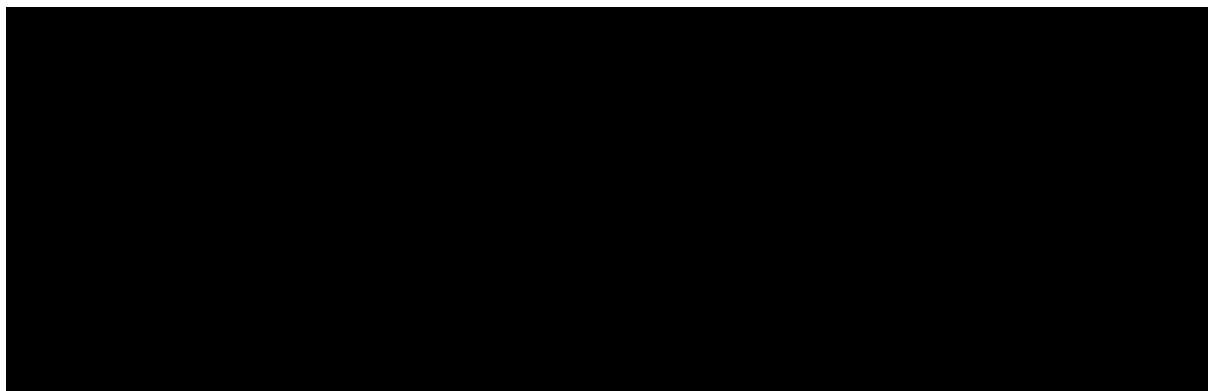
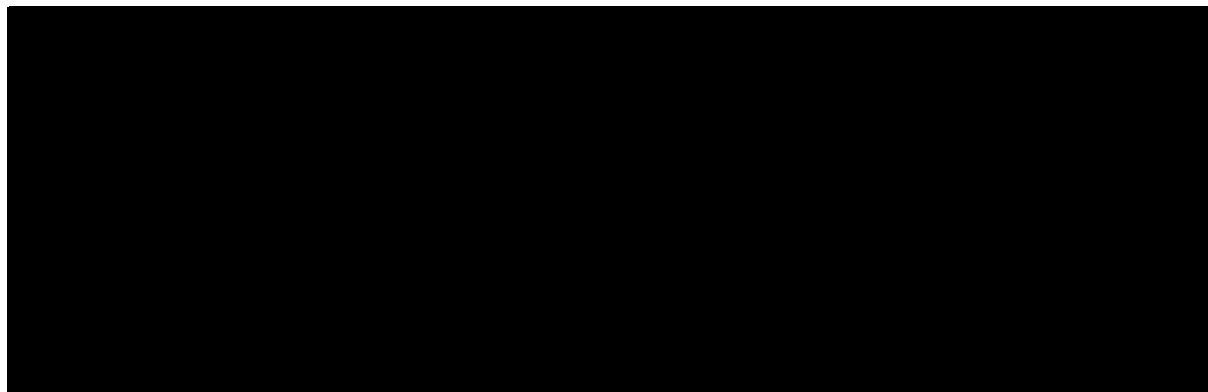


Tabela 13.

Wyniki analizy CMA w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS – porównanie RYZ vs IKS

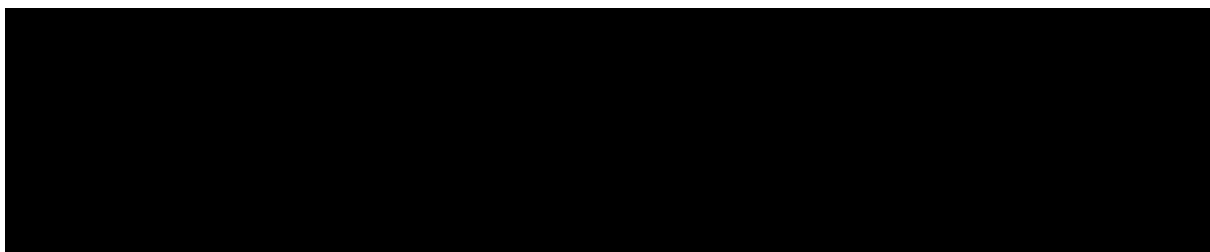


10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności kosztów został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości 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 analizy⁷)

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

Tabela 14.
Zestawienie kosztów i konsekwencji z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej



⁷ przyjęto, że parametry te mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

10.3. Analiza CUR

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych schematów. 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 ([REDACTED]).

Tabela 15.

Współczynniki kosztów użyteczności uzyskane dla technologii dotychczas refundowanych – perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa wspólna

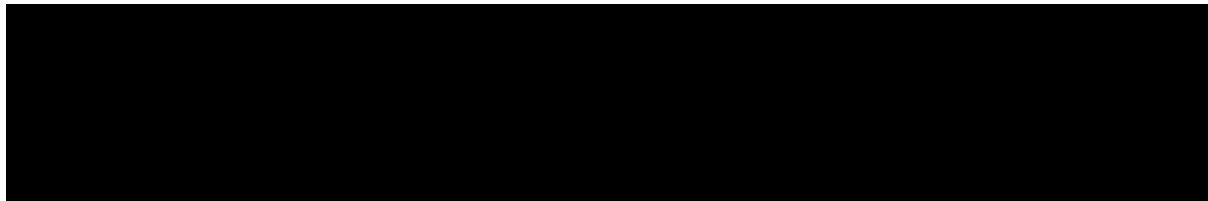


Tabela 16.

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

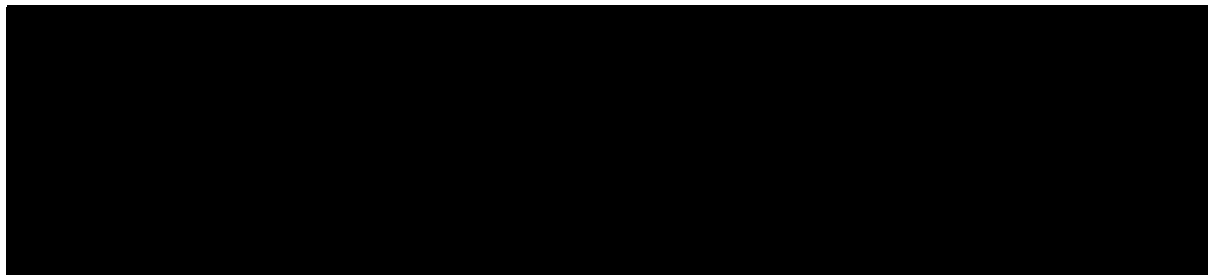
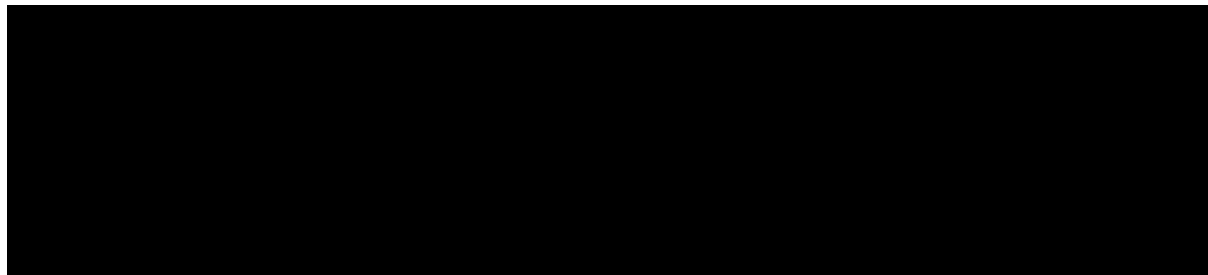


Tabela 17.

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



11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

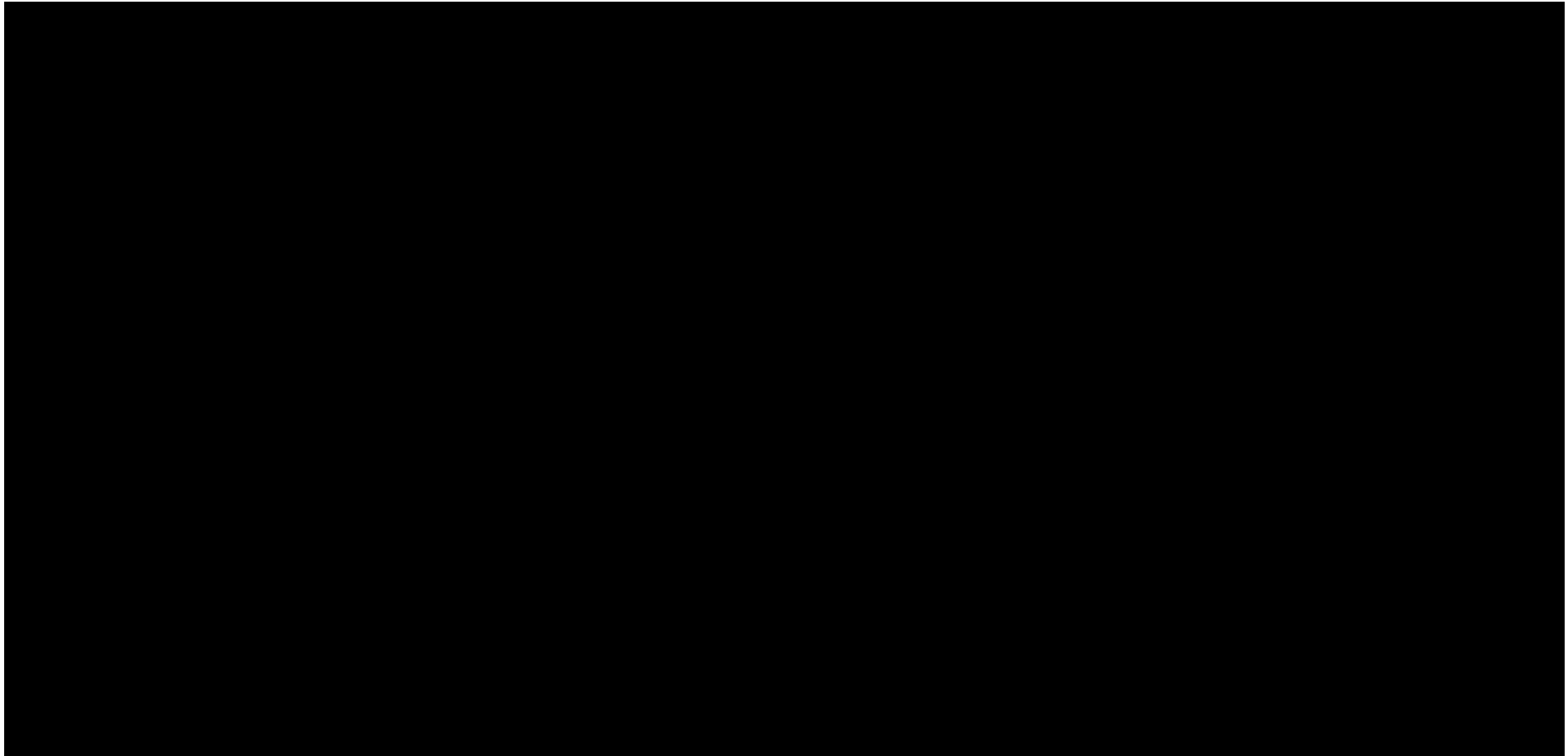
Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy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

Tabela 18.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs SEK – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariacie z RSS



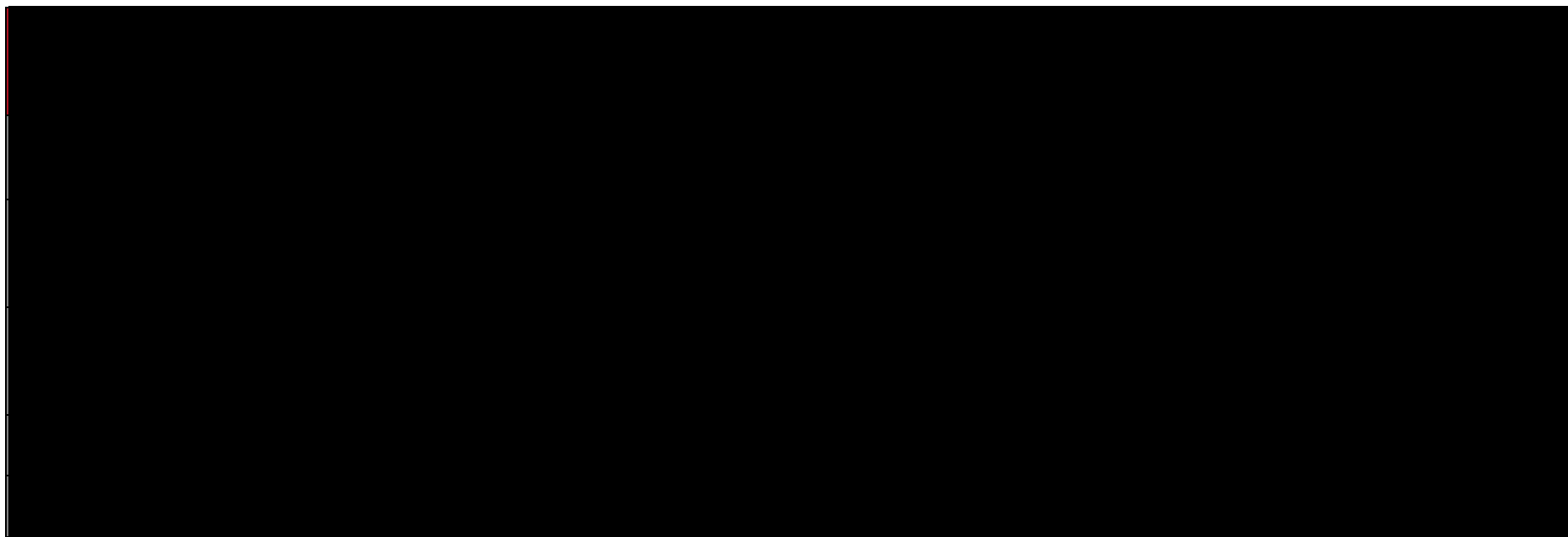
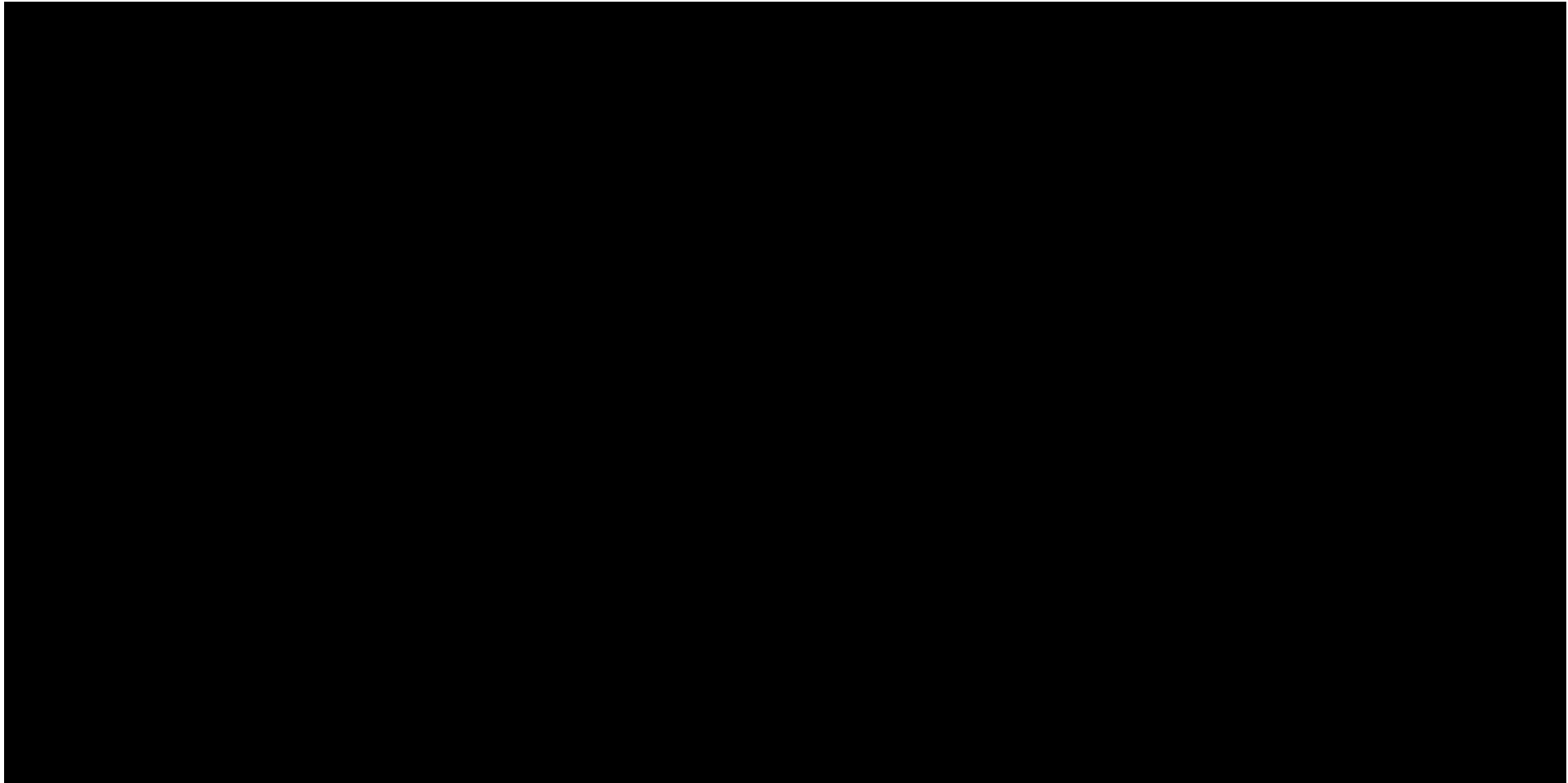


Tabela 19.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs IKS – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie z RSS



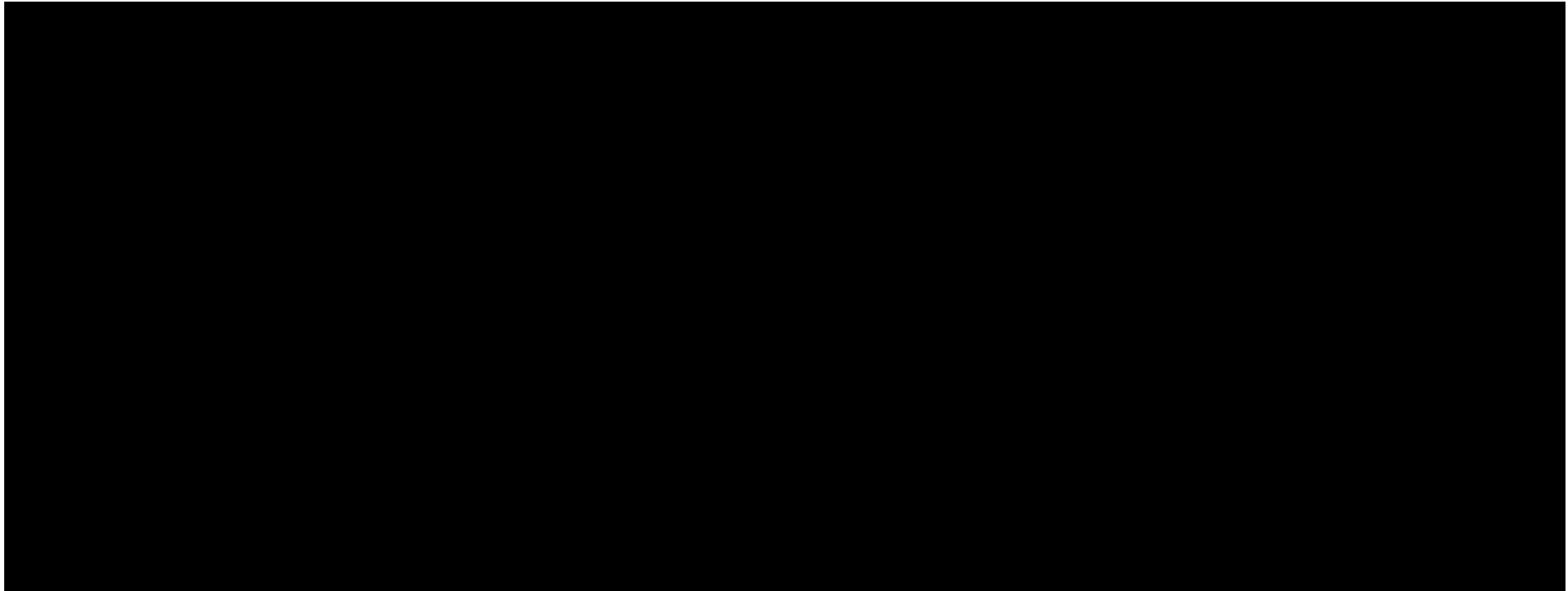
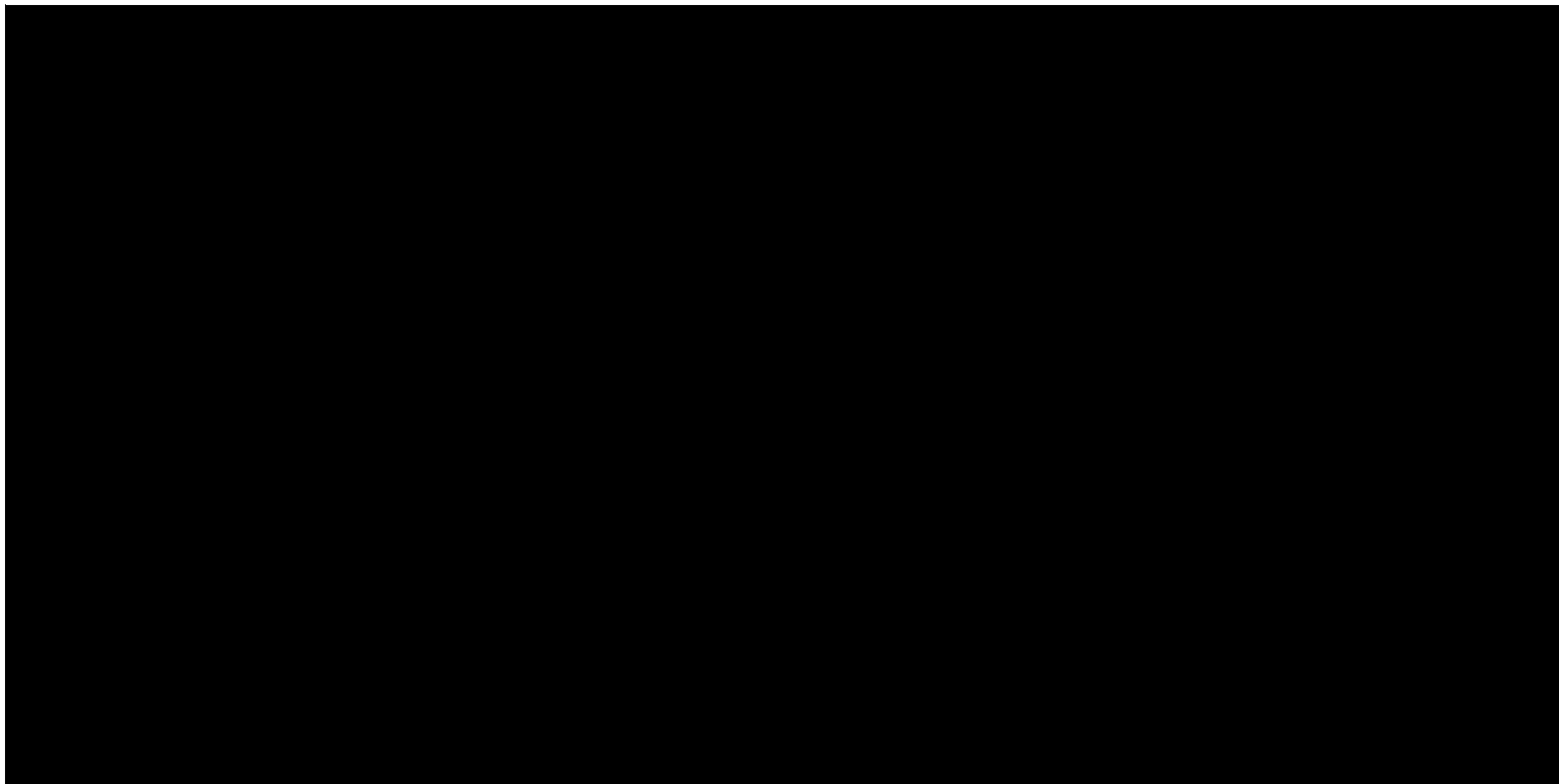


Tabela 20.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs SEK – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariacie bez RSS



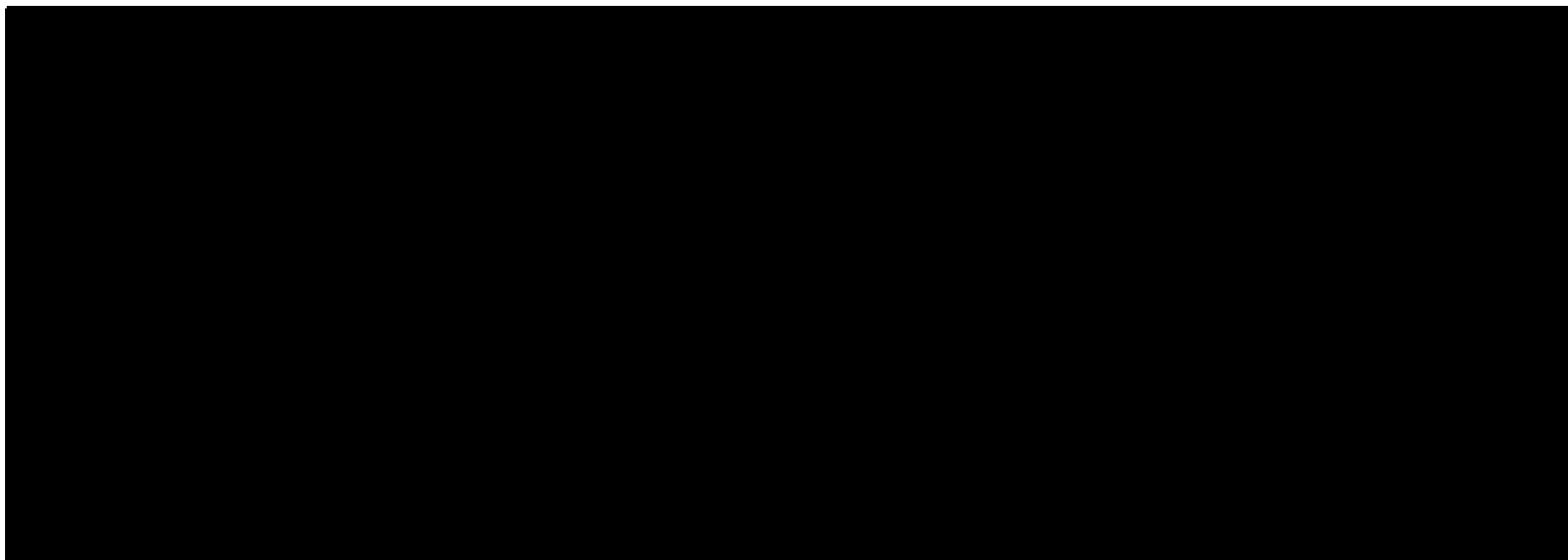
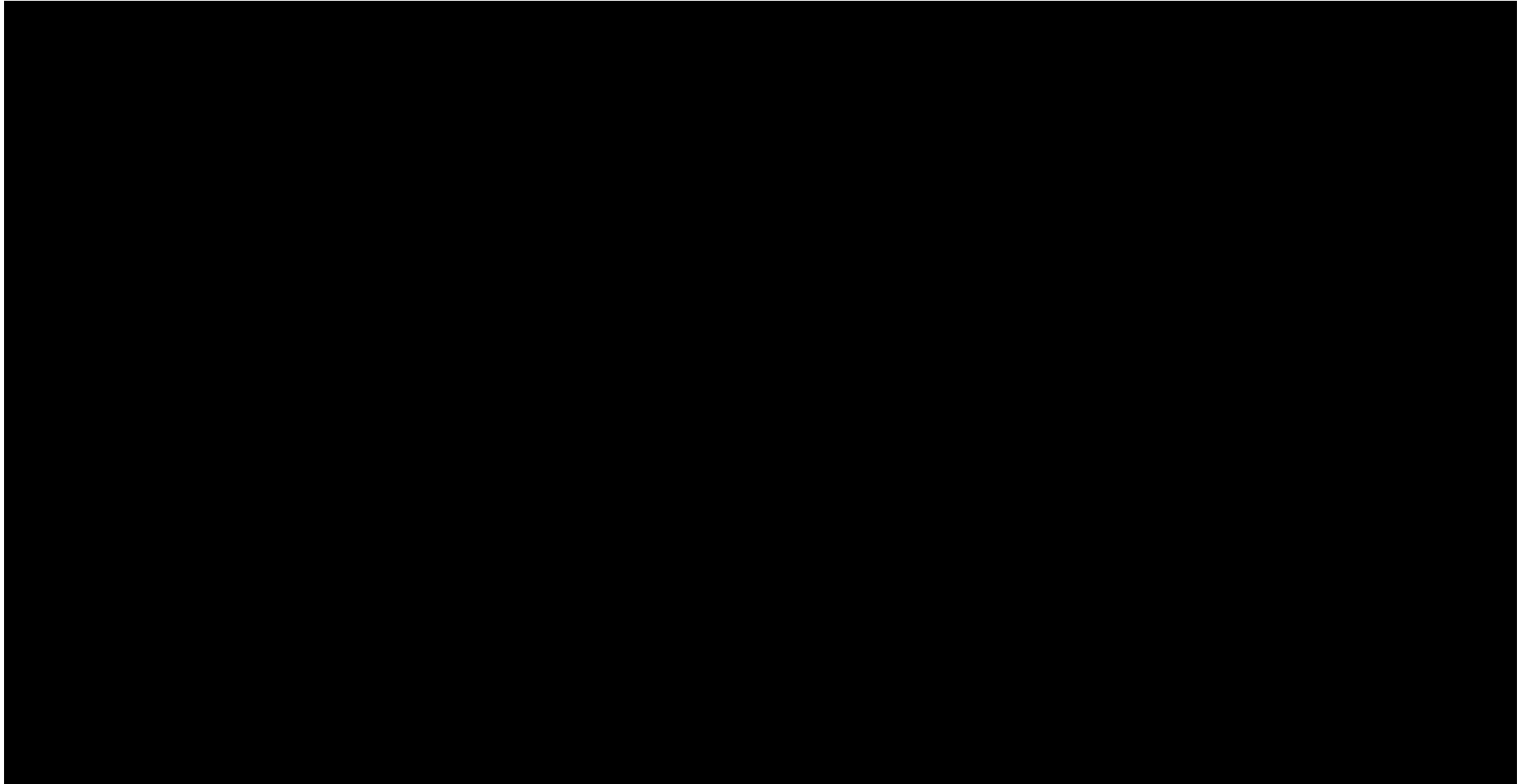
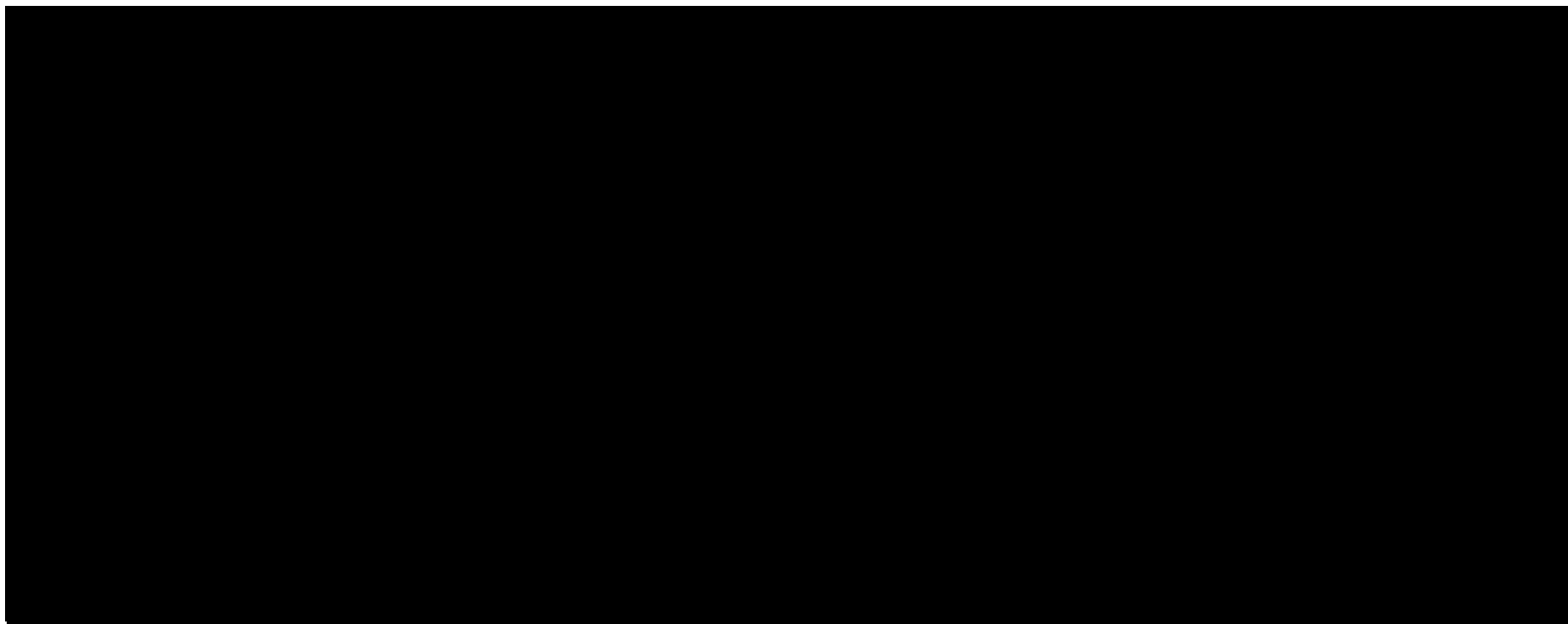


Tabela 21.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs IKS – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariacie bez RSS





12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w celu określenia niepewności wyników analizy ekonomicznej należy przeprowadzić również wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości (AWW), w której uwzględnia się parametry, które mają potencjalnie największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej. Ze względu na wybór techniki analitycznej, tj. CMA, odstąpiono od przeprowadzania wielokierunkowej analizy wrażliwości.

13. Walidacja modelu

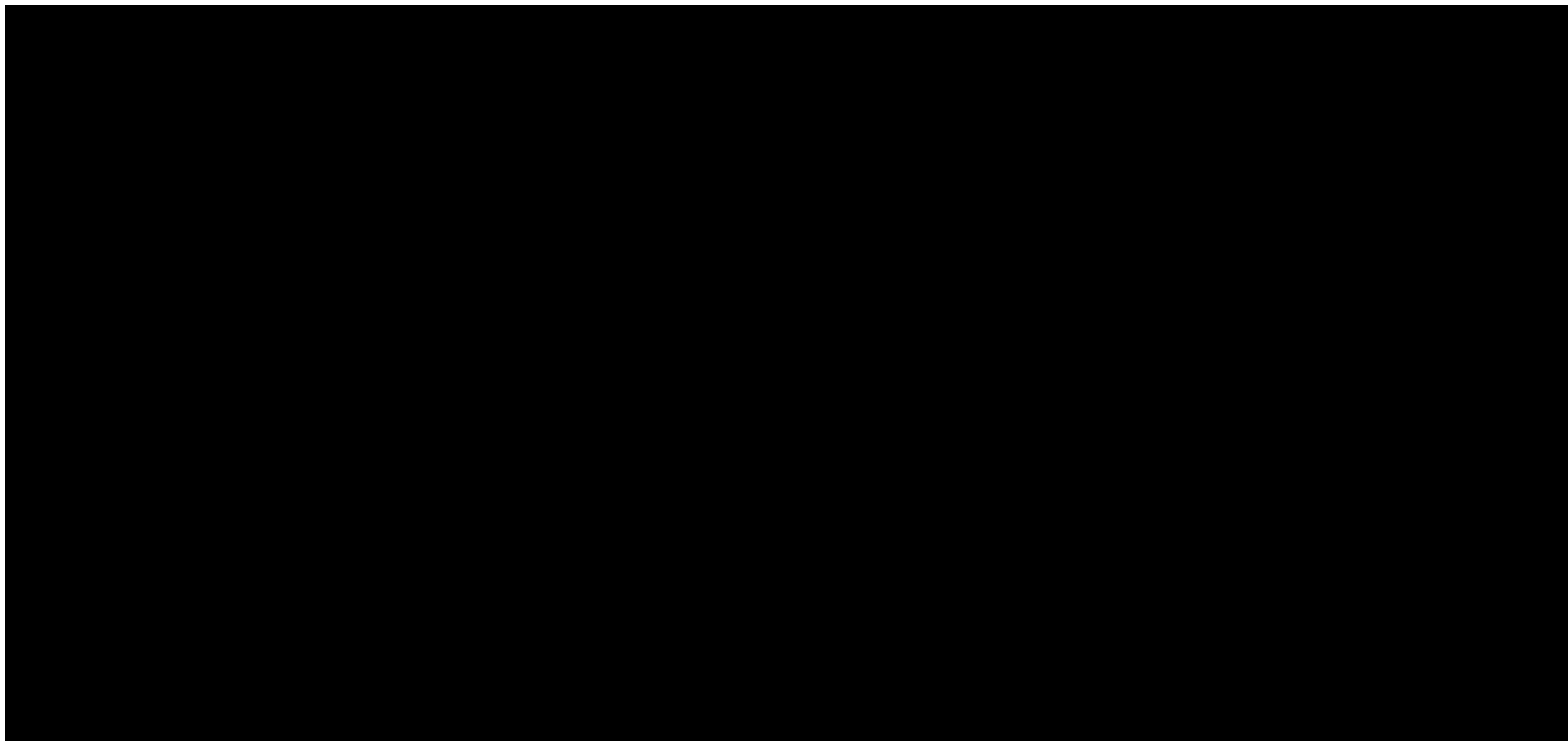
W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

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. Sprawdzono, 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 22.
Wyniki walidacji wewnętrznej⁸



⁸ Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego w wersji z RSS dla porównania RYZ vs SEK

13.2. Walidacja konwergencji

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

Należy zauważyć, że zgodnie z zapisami *Programu lekowego B.35* kryterium adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 3 miesiącach jest uzyskanie co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wartością wskaźnika DAS 28 $\leq 5,1$, natomiast po 6 miesiącach uzyskanie co najmniej niskiej aktywności choroby mierzonej wartością wskaźnika DAS 28 $\leq 3,2$. W badaniach dla ryzankizumabu włączonych do *Analizy klinicznej* nie przedstawiono jednak precyzyjnych danych dotyczących skuteczności z wykorzystaniem tego punktu końcowego. Zgodnie z opinią ekspercką przedstawioną w *AWA Hyrimoz* przyjęto jednak, że w zapaleniu stawów obwodowych alternatywnie stosowane są kryteria ACR 70 oraz DAS 28 $< 3,2$, a także zamiennie ACR 50 oraz DAS 28 $< 5,2$. Dlatego też prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie w modelu oszacowano na podstawie wyników skuteczności wg kryteriów ACR. Założenie to stanowi pewne ograniczenie analizy, jednak biorąc pod uwagę wybraną technikę analityczną minimalizacji kosztów i przyjęcie braku różnic w skuteczności porównywanych interwencji, nie ma ono decydującego wpływu na wyniki analizy.

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

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

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

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

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

W celu wyznaczenia kosztów wykorzystano model Markowa. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Danych NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)* oraz danych przetargowych. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o odpowiednie Zarządzenia Prezesa NFZ.

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

[REDACTED]

Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Skyrizi® będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych na ŁZS. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli stosować wyłącznie leczenie z wykorzystaniem inhibitorów TNF-alfa, inhibitorów IL-17 oraz inhibitora JAK (tofacytynib), będą mogli również zastosować terapię z wykorzystaniem nowej klasy leków, tj. inhibitorów interleukiny 23 w postaci ryzankizumabu.

16. Dyskusja

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

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

17. Załączniki

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

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

17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** dorośli chorzy z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów;
- ⊗ **interwencja:** ryzankizumab;
- ⊗ **komparatory:** SEK, IKS, TOF, ADA, ETA, INF, GOL, CER;
- ⊗ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

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

17.1.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 23.

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	(psoriasis OR psoriatic OR psoriatica)	61 985	10 190
#2	(arthritic OR arthritis OR arthropathica OR arthropathy OR arthropathies OR arthropathic OR polyarthritis)	544 938	29 320
#3	#1 AND #2	17 221	2 957
#4	„cost-effectiveness” OR „cost-utility” OR CEA OR CUA OR „budget impact” OR BIA OR Markov OR „decision tree” OR economic* OR cost*	1 586 414	106 333
#5	#3 AND #4	1 127	222
#6	Skyrizi OR Risankizumab OR “ABBV-066”	274	189
#7	#5 AND #6	6	2

Data ostatniego wyszukiwania: 10.06.2022

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 24.

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	Risankizumab	5
2	Skyrizi	1

Data ostatniego wyszukiwania: 10.06.2022

Zakładamy, że wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji.

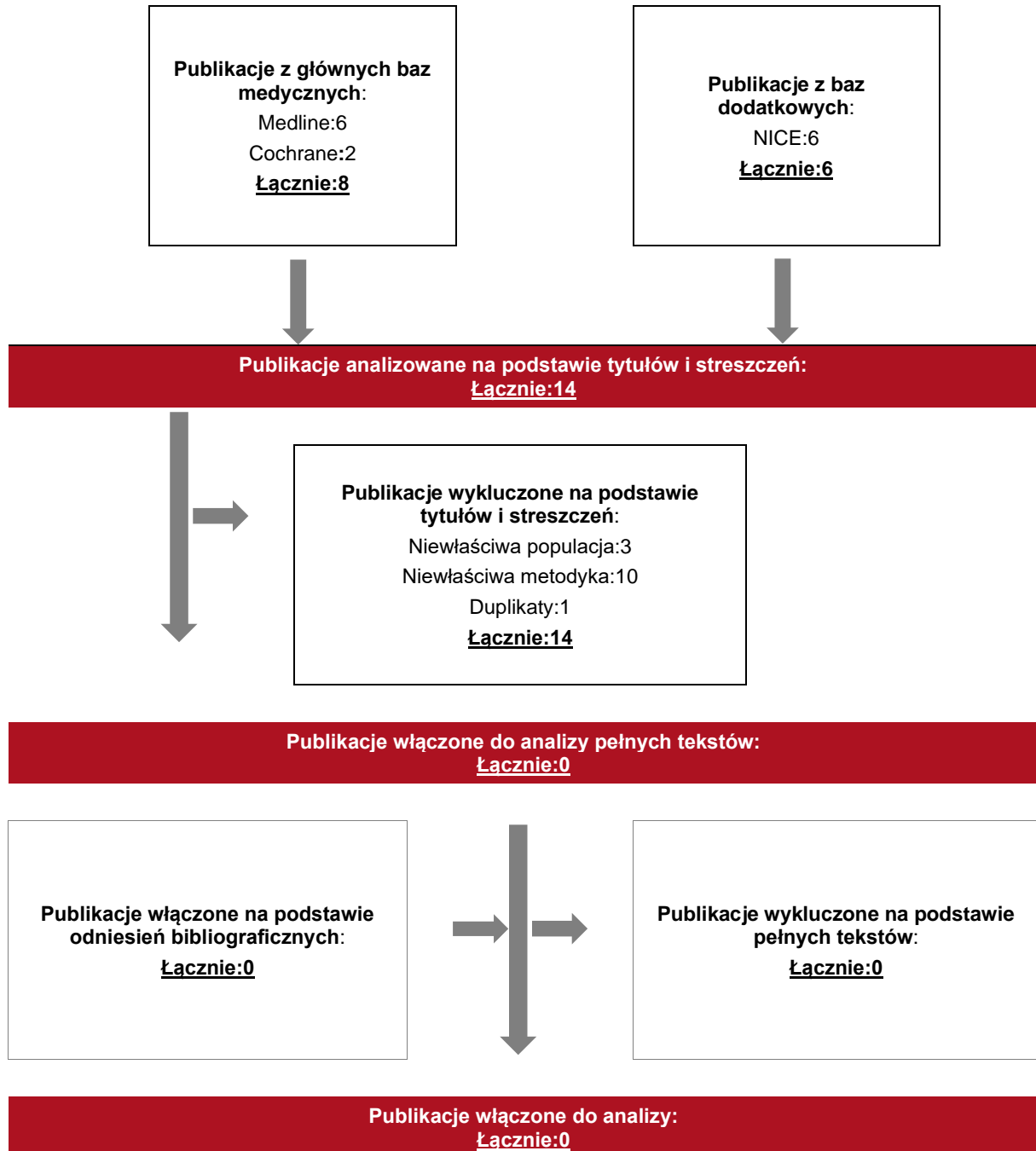
17.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.1.1.

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

Rysunek 1.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 14 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 6 publikacji;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 2 publikacje;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 6 publikacji.

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

17.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania ryzankizumabu w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych.

17.2. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach istniejącej grupy limitowej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że lek Skyrizi® można zakwalifikować do finansowania w ramach obecnie istniejącej grupy limitowej 1211.0, *Ryzankizumab*. Lek ten spełnia kryteria kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 *Ustawy o refundacji*, ponieważ w grupie limitowej 1211.0, *Ryzankizumab* jest już dostępny lek o tej samej nazwie międzynarodowej, który posiada taką samą skuteczność w porównaniu do wnioskowanego produktu. Lek Skyrizi® jest już obecnie finansowany w grupie limitowej 1211.0, *Ryzankizumab* [*Wykaz leków refundowanych*].

Założono, że podstawę limitu w grupie limitowej stanowić będzie opakowanie leku Skyrizi® zawierające 2 ampułko-strzykawki po 75 mg ryzankizumabu w postaci roztworu do wstrzykiwań, ponieważ będzie to jedyny lek (jedyne opakowanie leku z przyporządkowanym kodem EAN) w tej grupie.

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

Tabela 25.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.1
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	TAK, rozdział 17.1

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
4.	<p>Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii ⊗ oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.1.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	n/d
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
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 proggu opłacalności	n/d
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 10.1.
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	TAK, rozdział 10.1.
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	TAK, rozdział 10.3.
8.2.	oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych	TAK, rozdział 10.3.
8.3.	kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 10.3.
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.

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

17.4. Wyniki porównań z inhibitorami TNF-alfa i JAK

Tabela 26.

Wyniki analizy CMA z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej – porównania z inhibitorami TNF-alfa i JAK

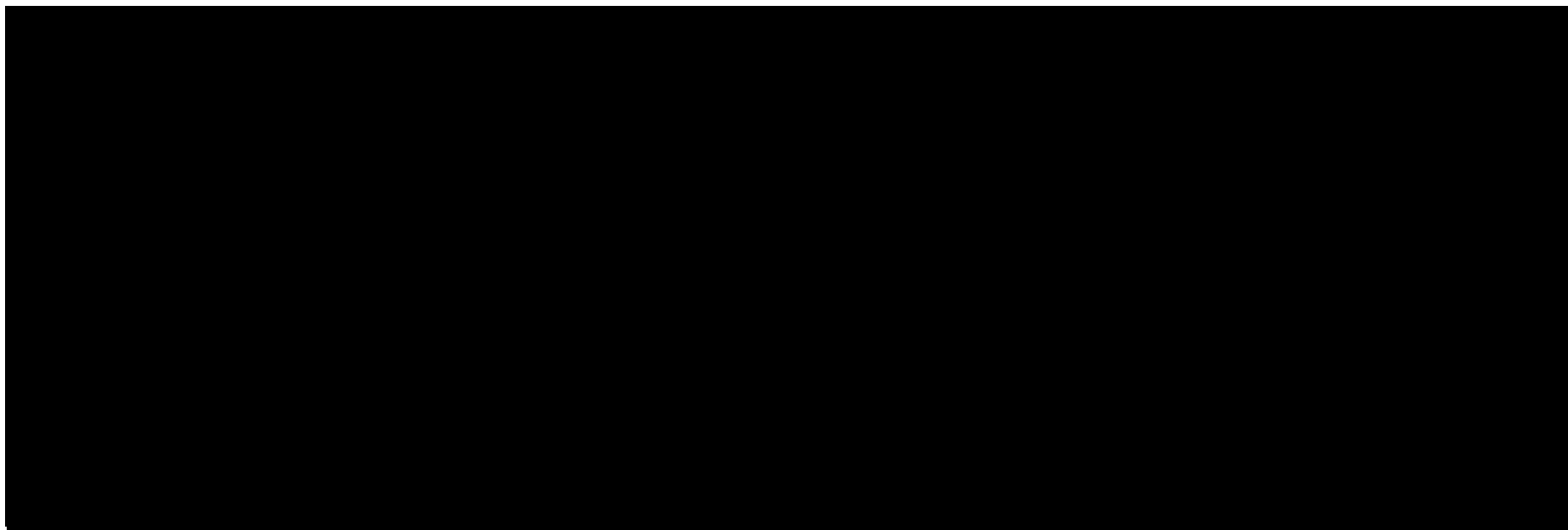
A large black rectangular area covering the entire content of the table, indicating that the data has been redacted.

Tabela 27.

Zestawienie kosztów i konsekwencji z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej – wyniki dla inhibitorów TNF-alfa i JAK

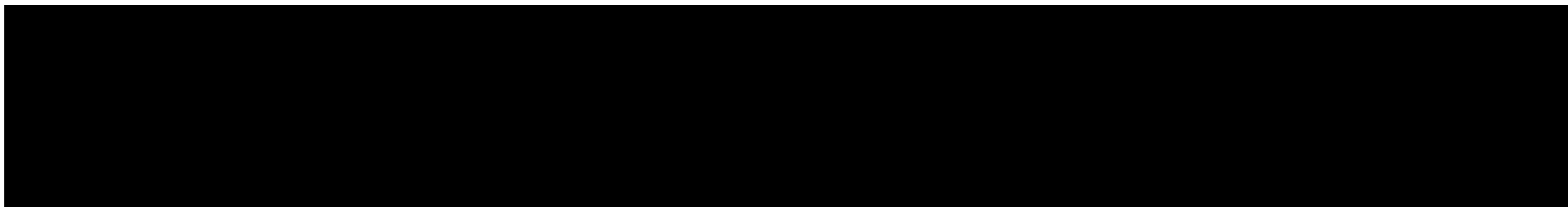
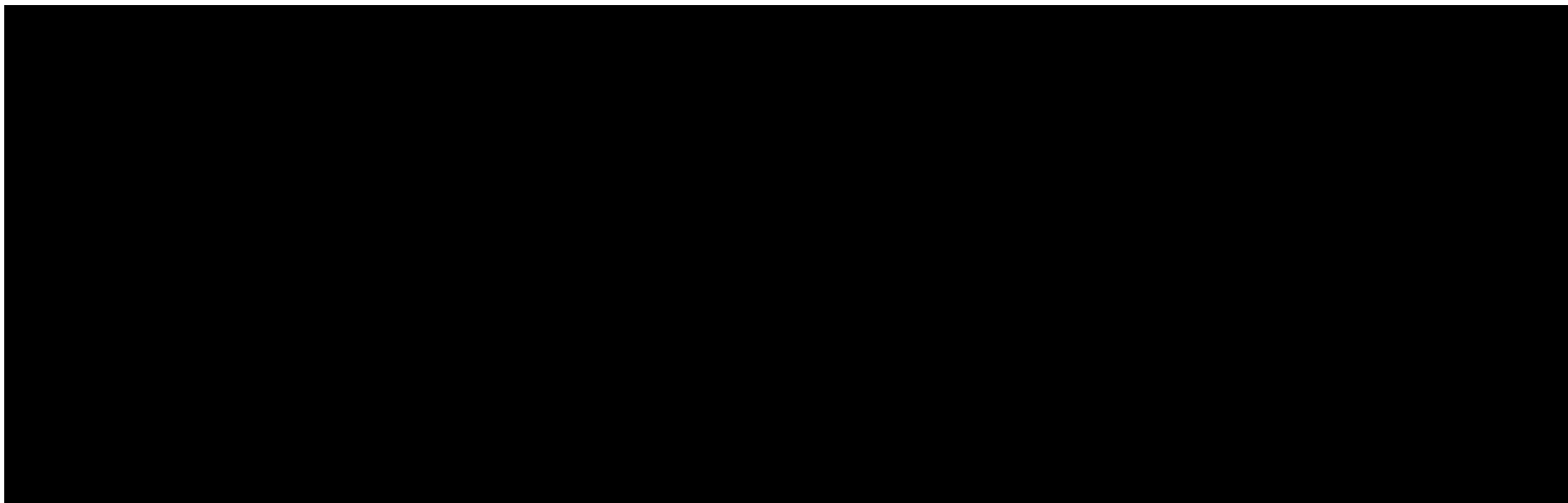


Tabela 28.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs ADA – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariacie z RSS



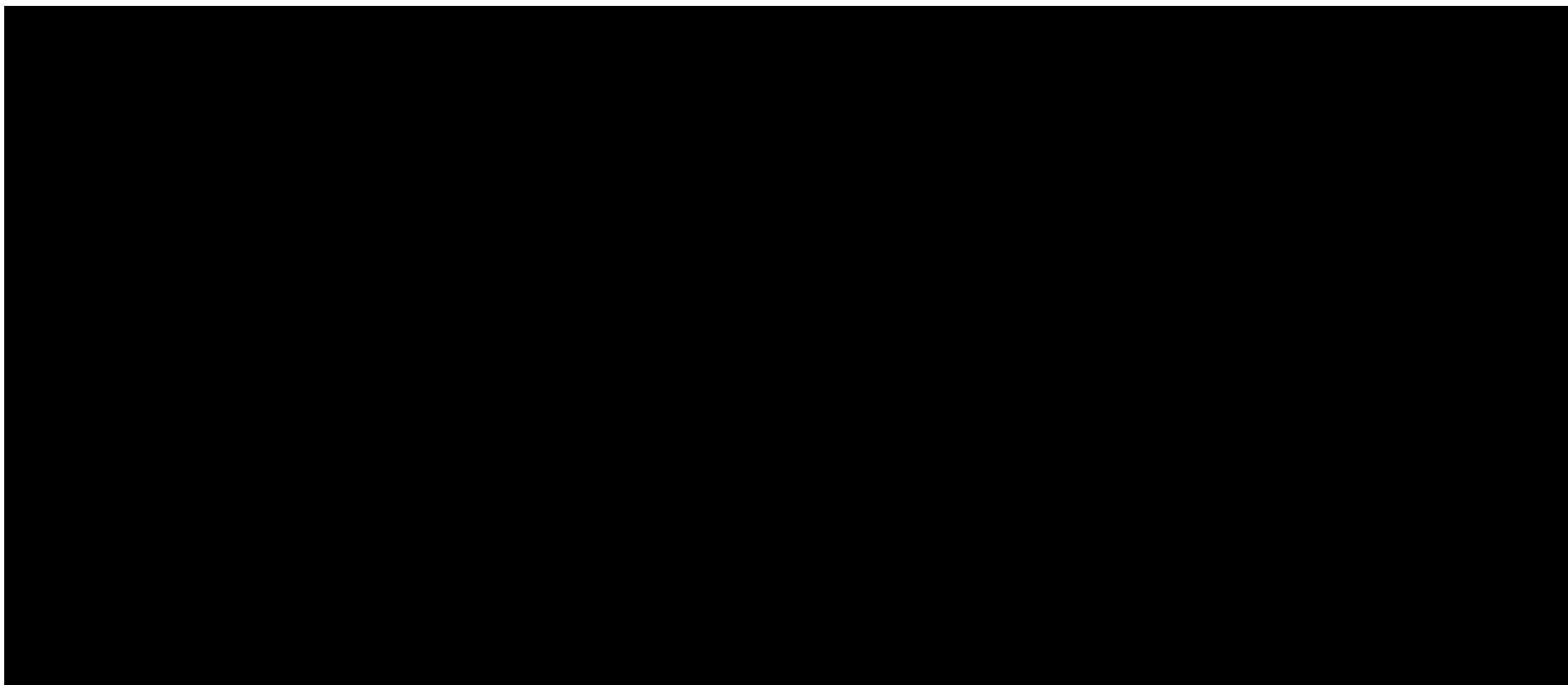
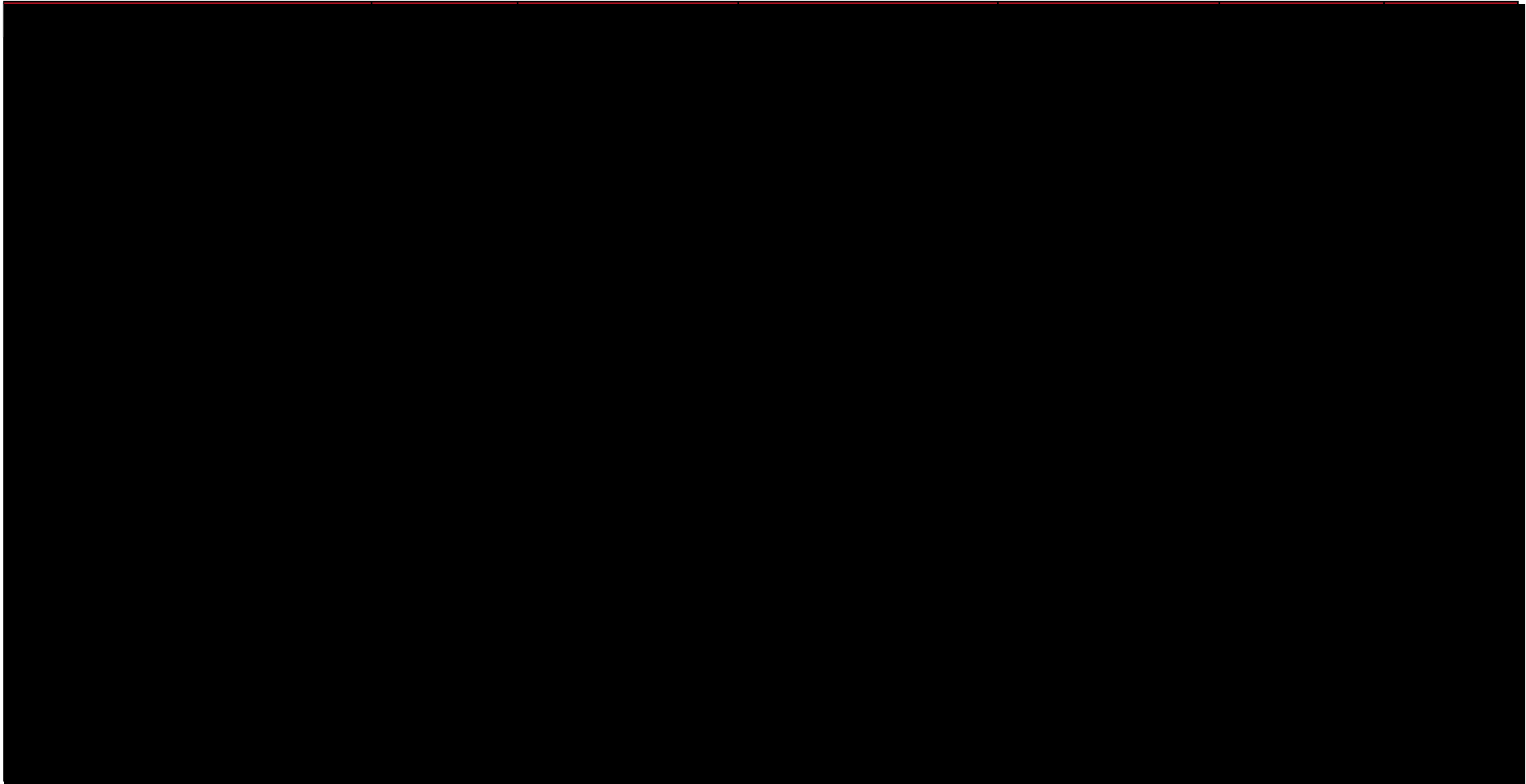


Tabela 29.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs ETA – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie z RSS



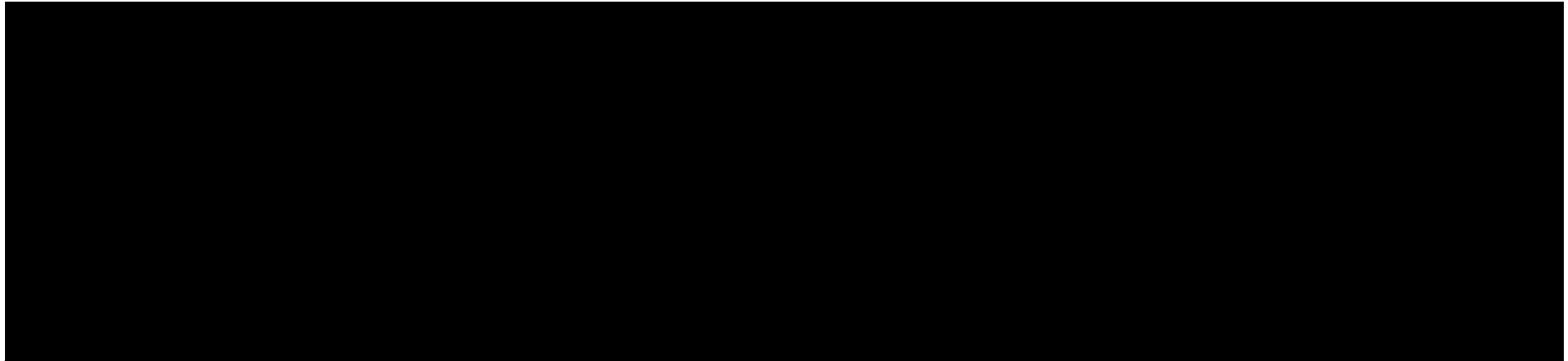
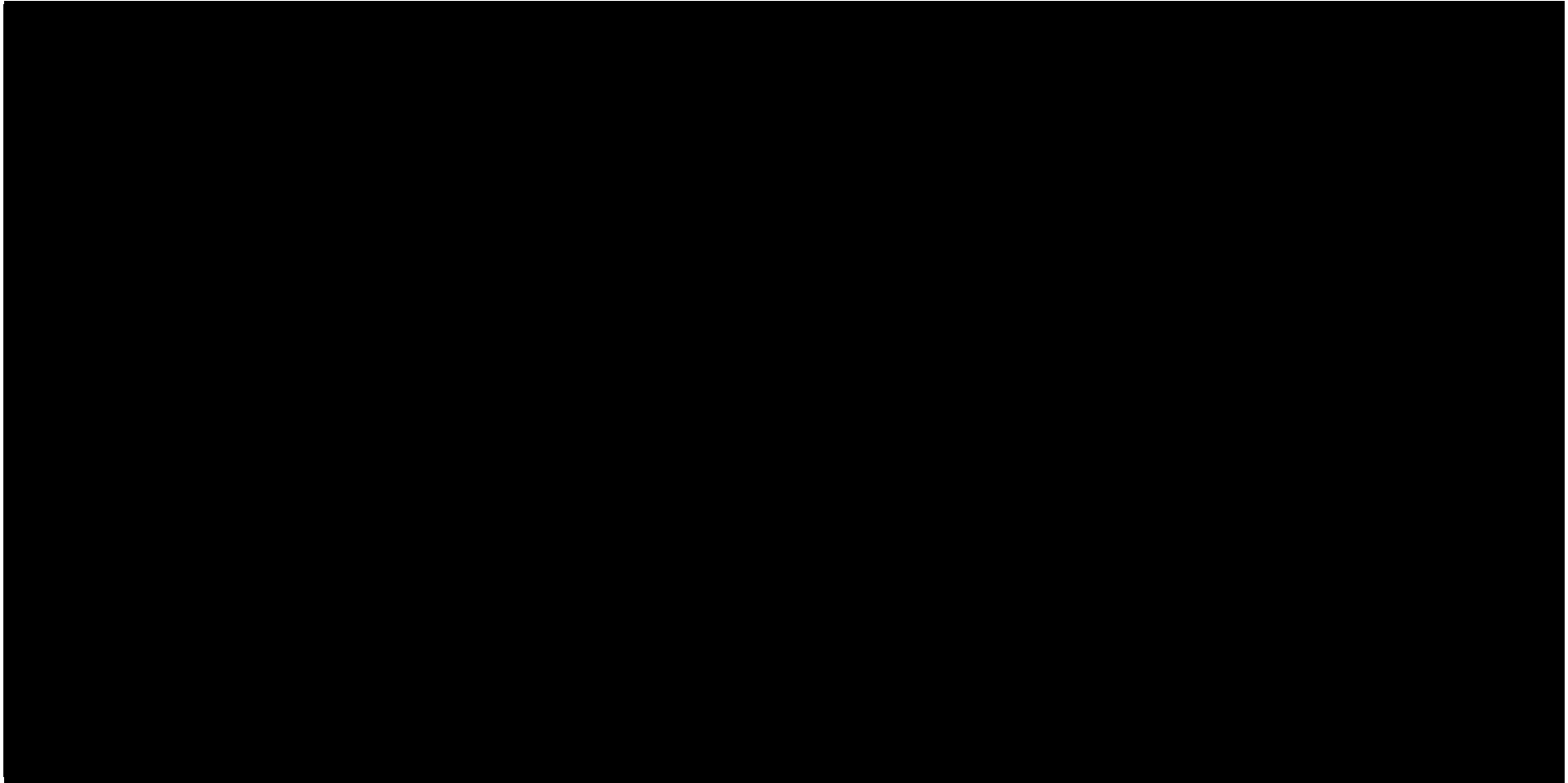


Tabela 30.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs INF – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie z RSS



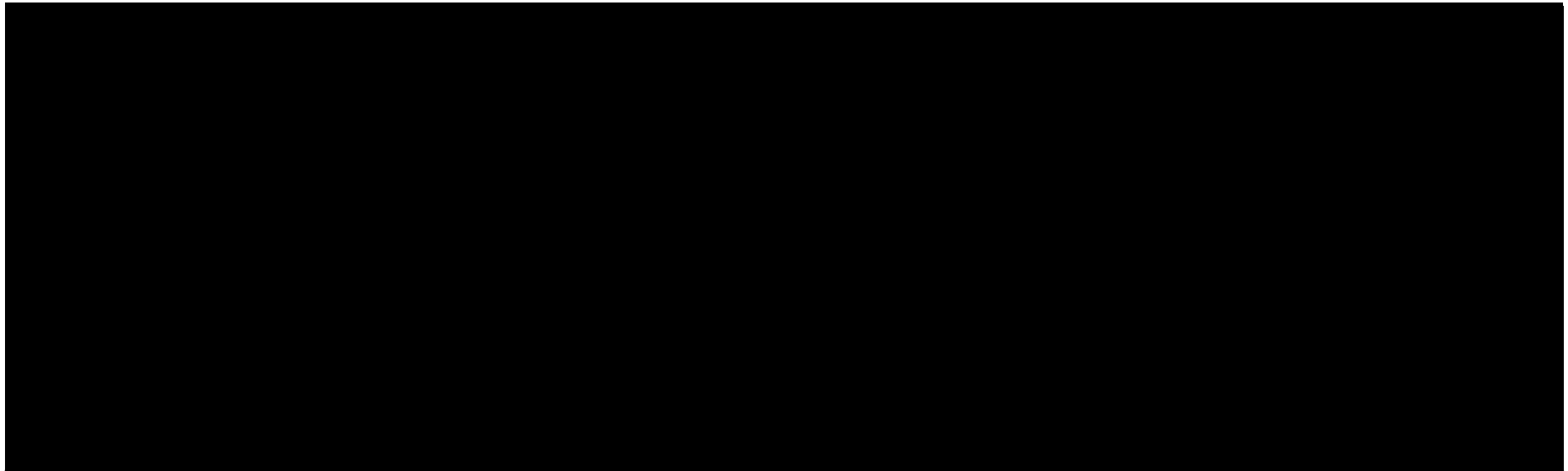
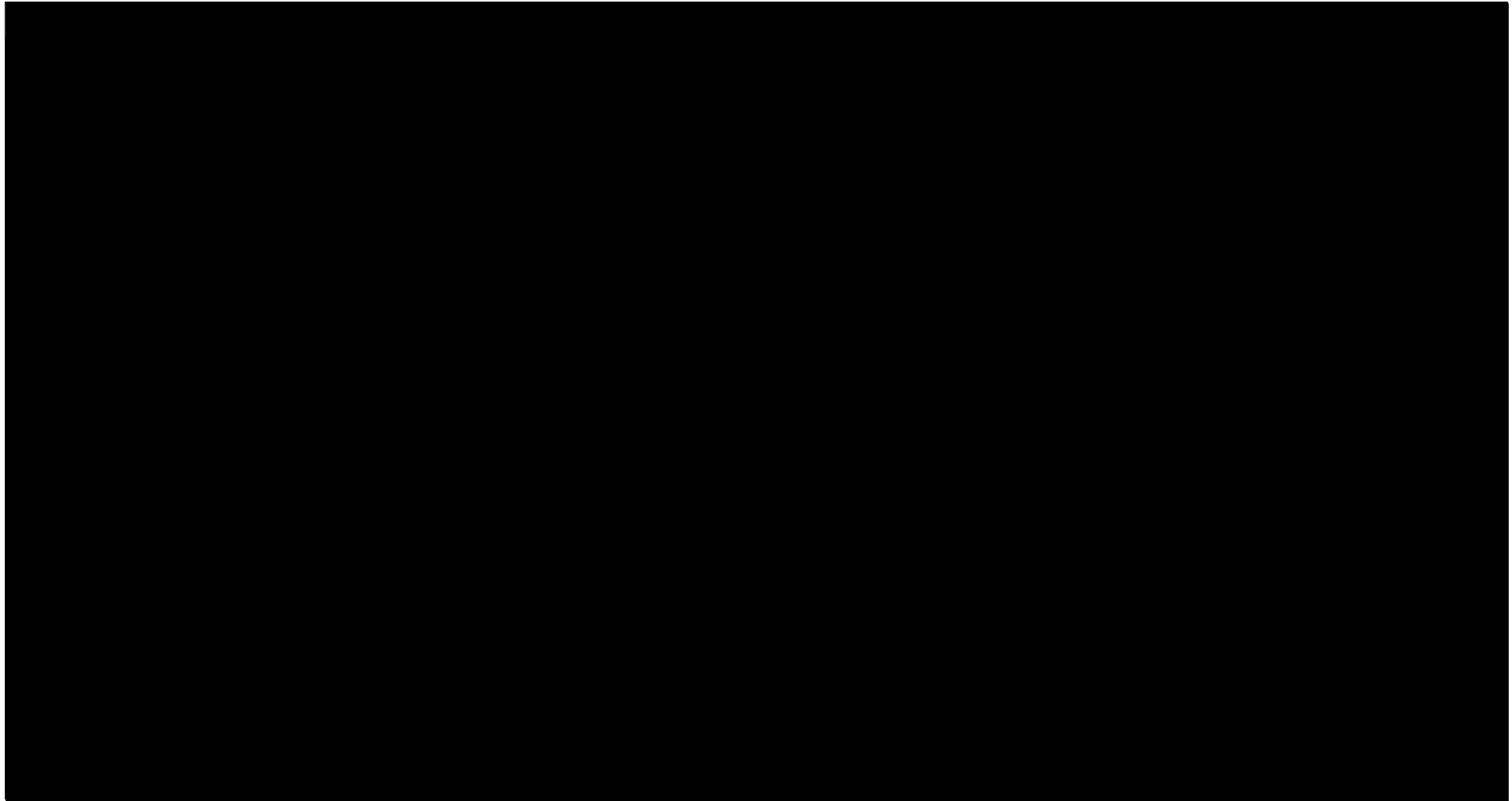


Tabela 31.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs GOL – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie z RSS



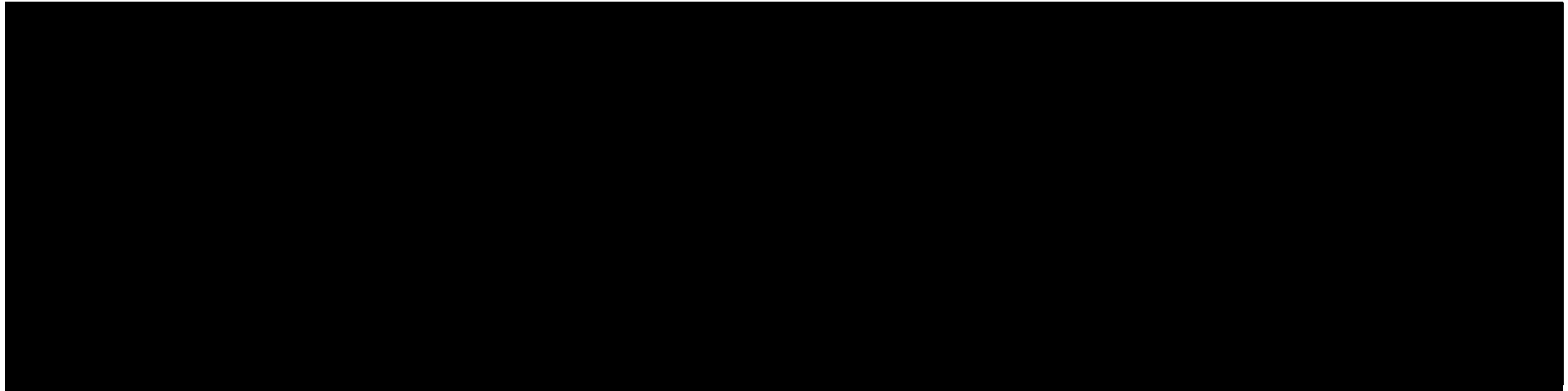
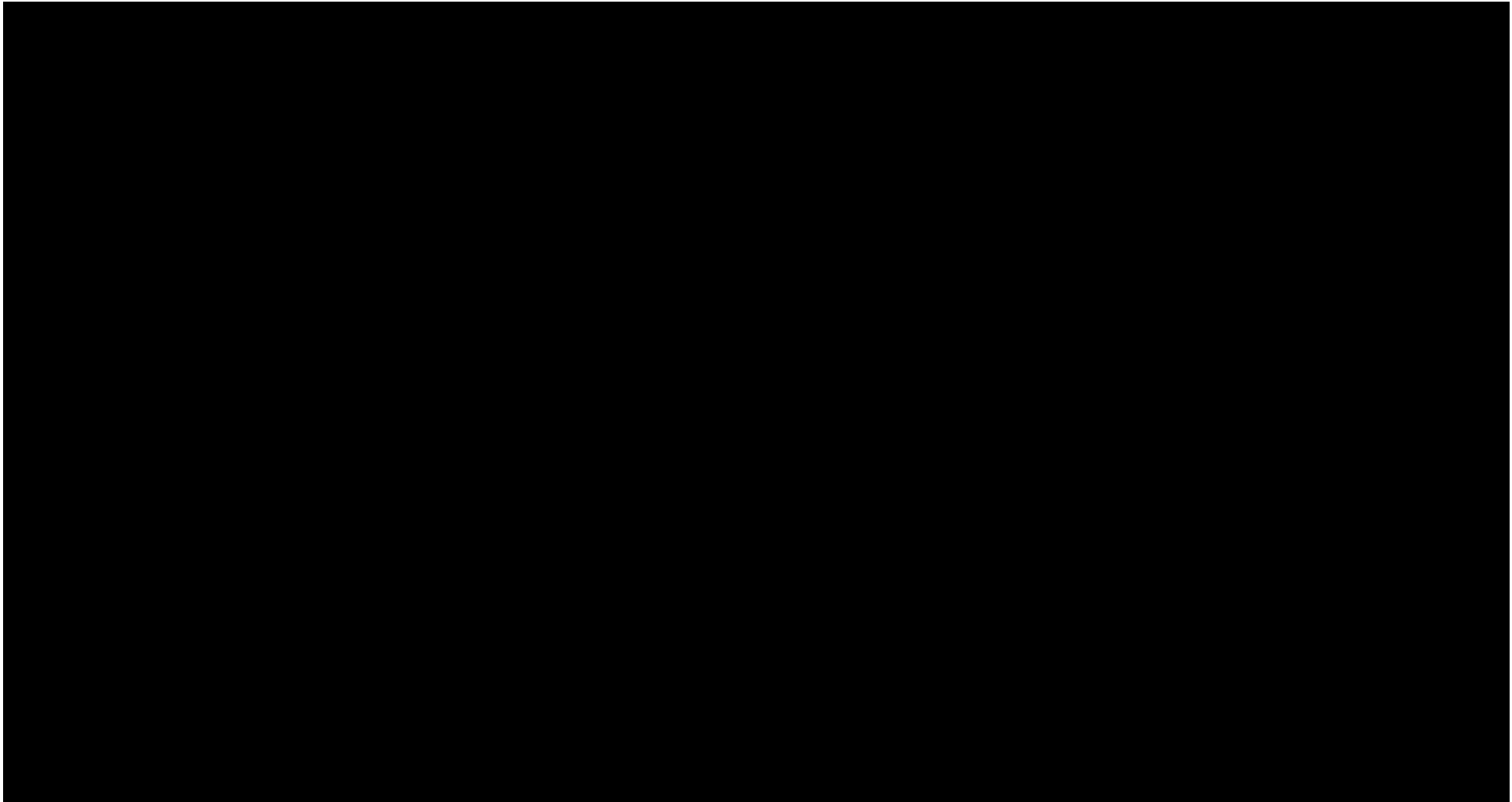


Tabela 32.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs CER – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie z RSS



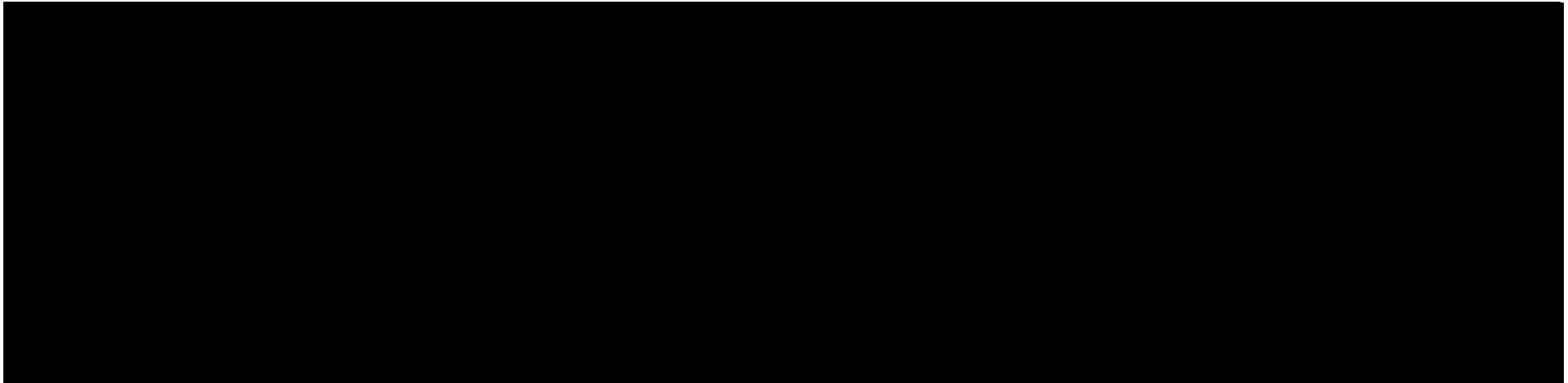
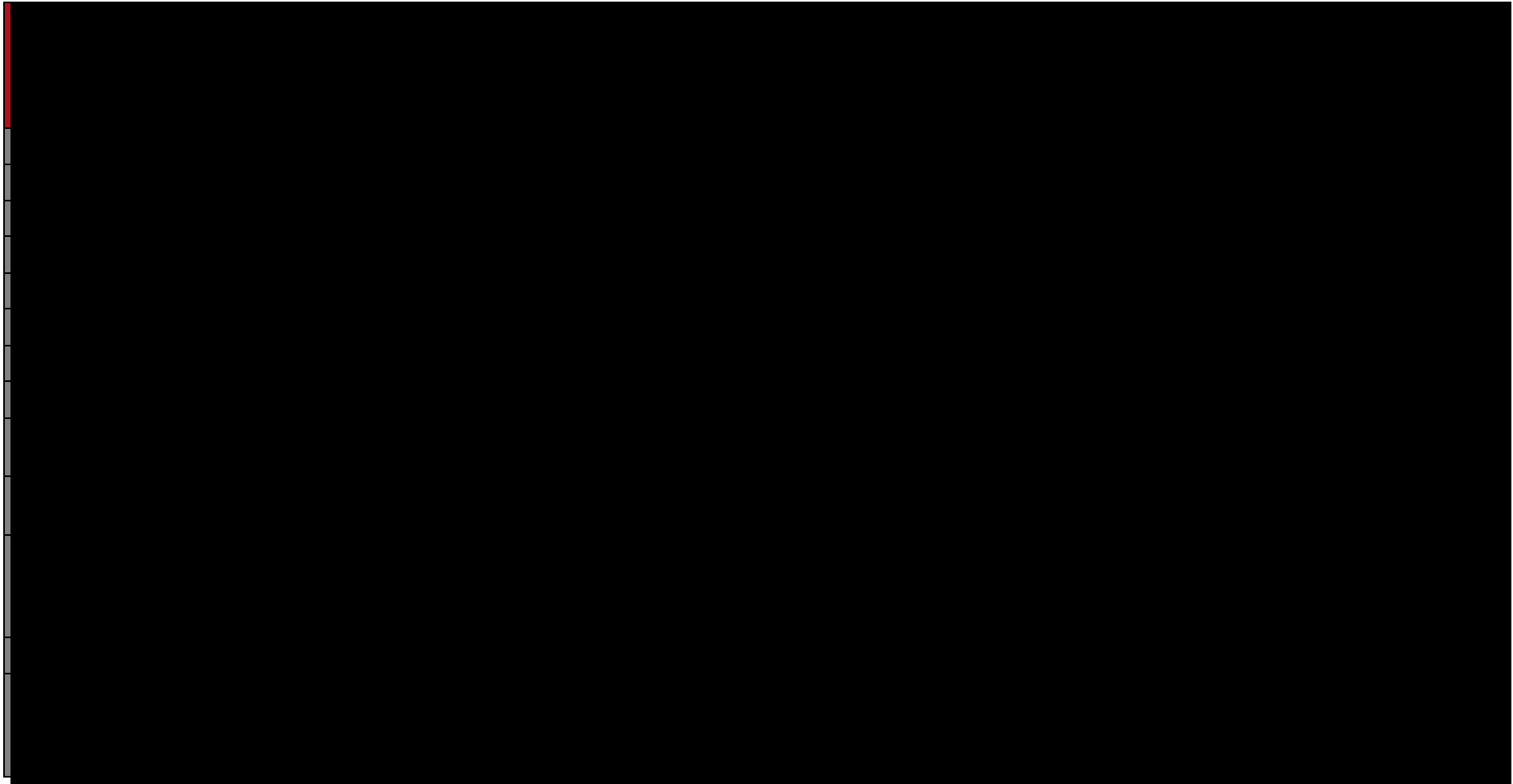


Tabela 33.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs TOF – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie z RSS



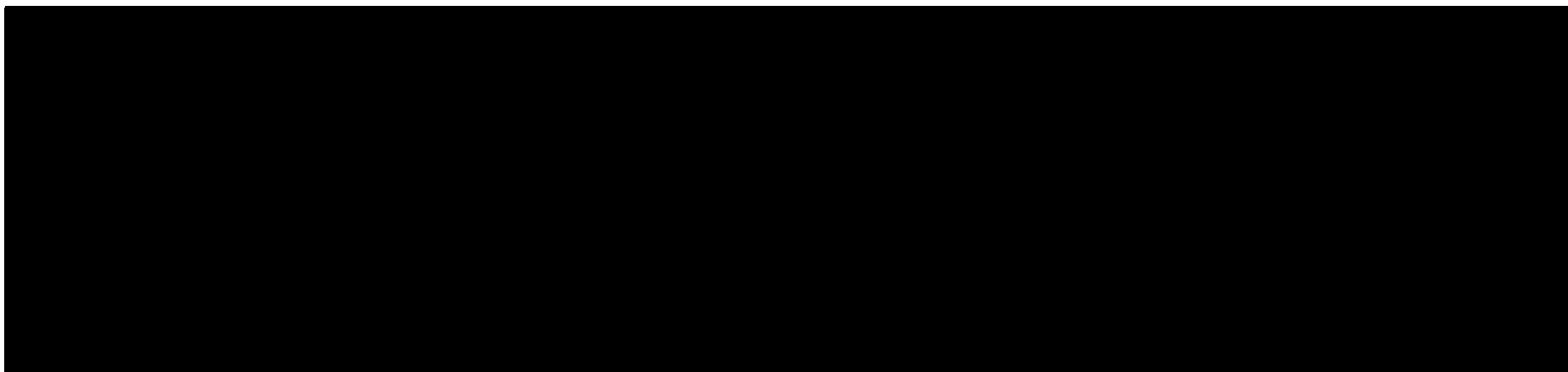
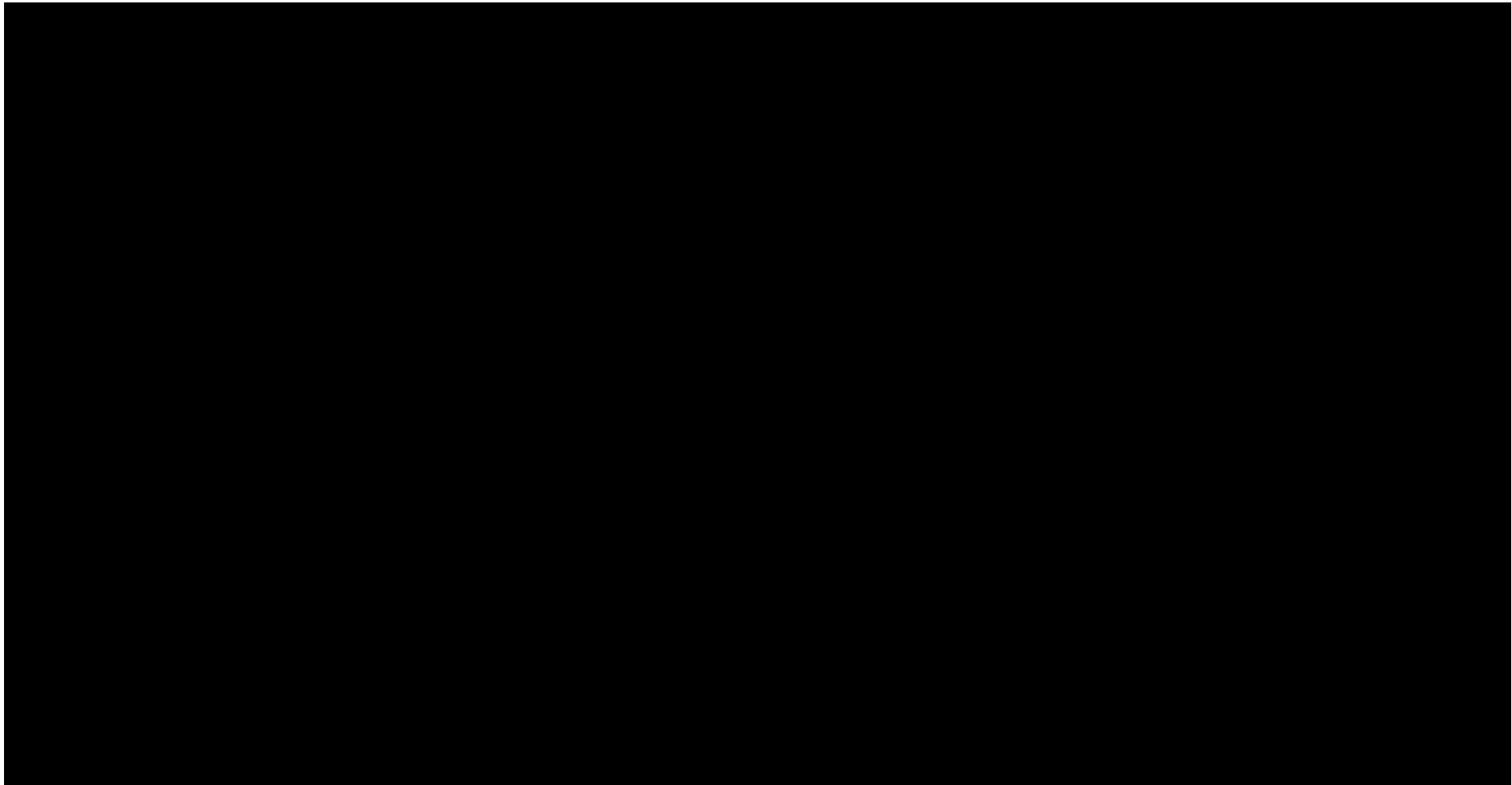


Tabela 34.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs ADA – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariacie bez RSS



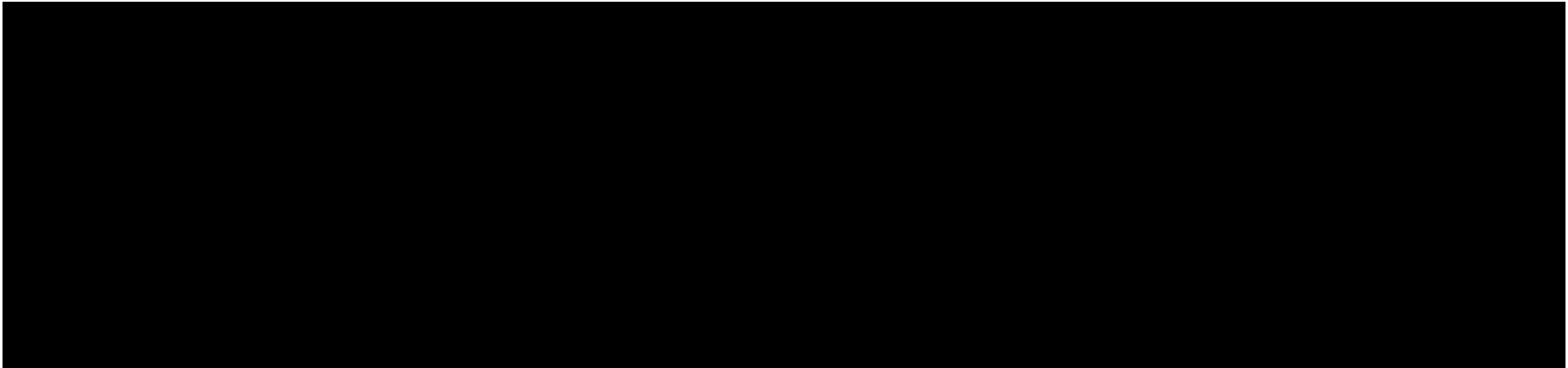


Tabela 35.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs ETA – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariacie bez RSS

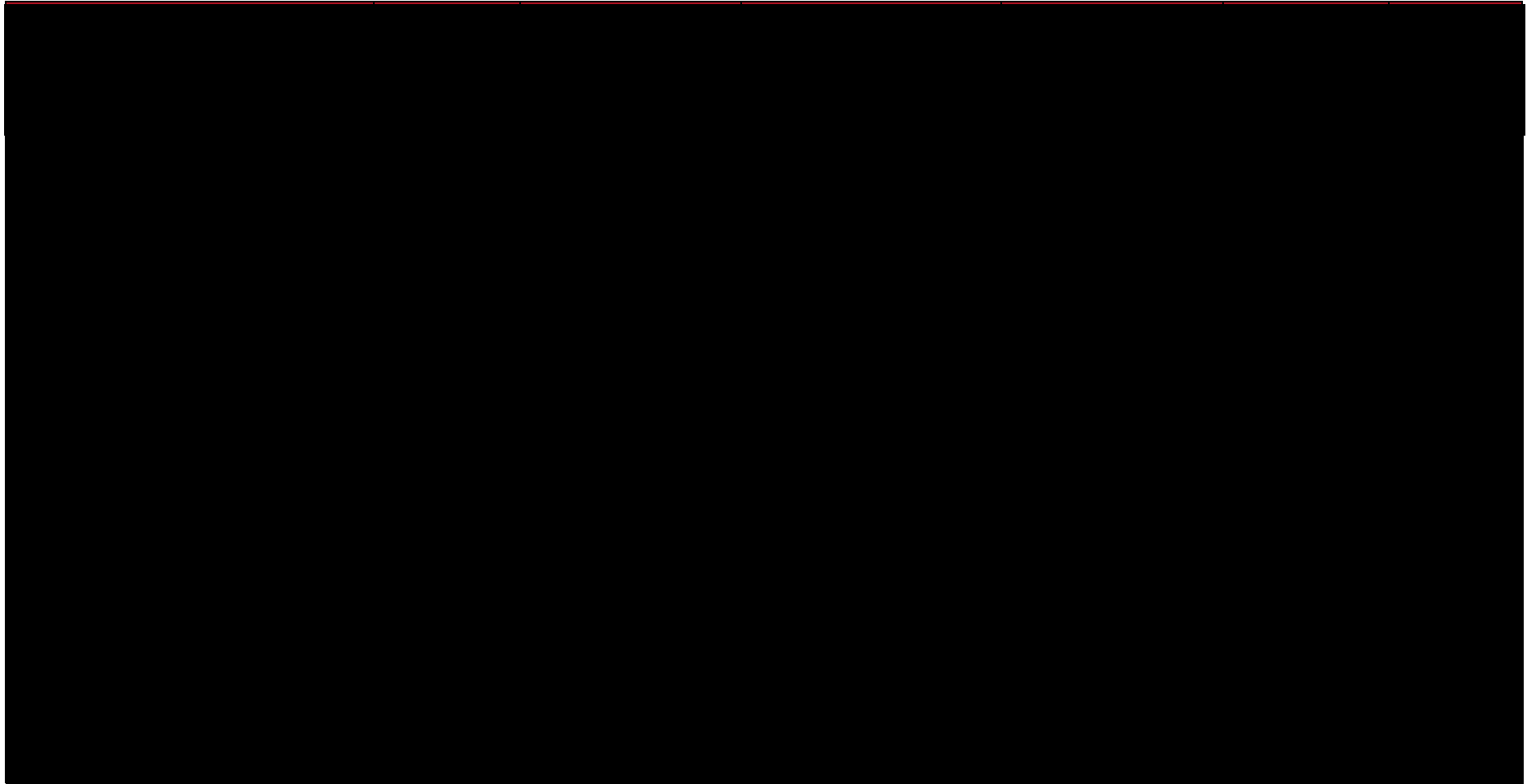
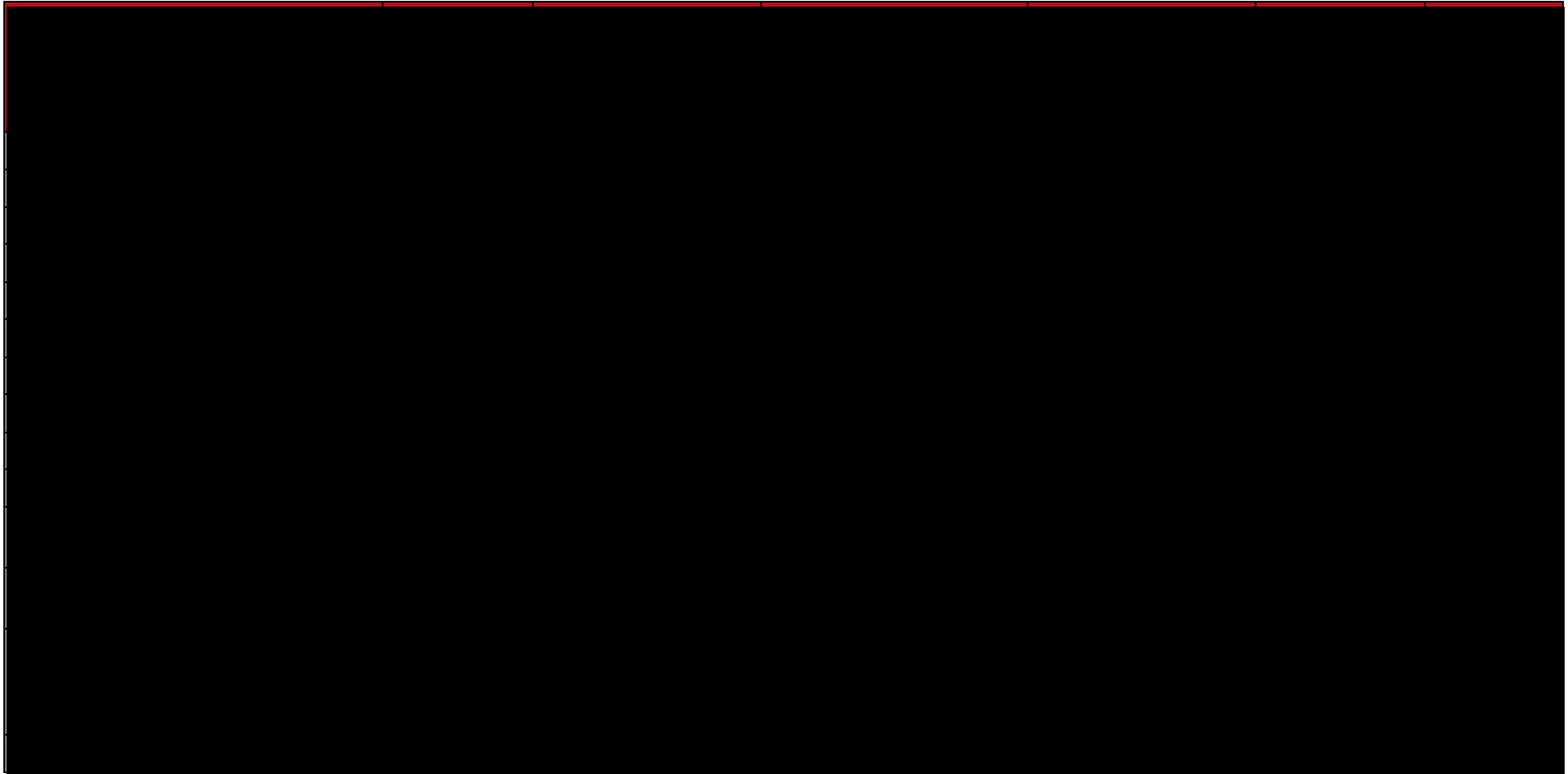




Tabela 36.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs INF – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariacie bez RSS

The content of the table is completely redacted with a solid black box.

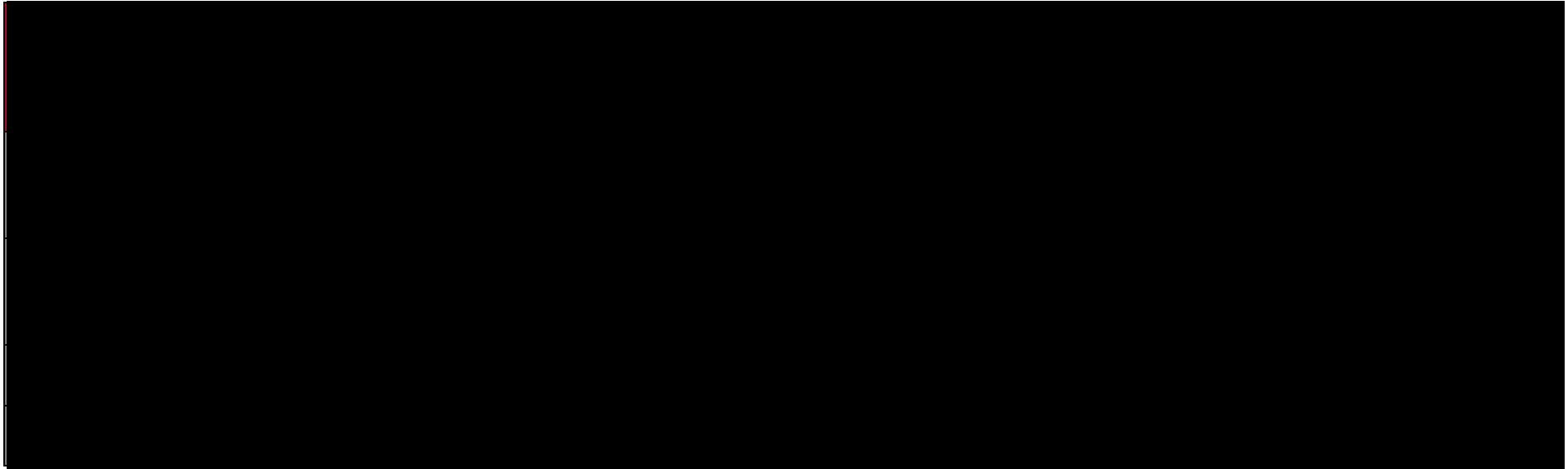
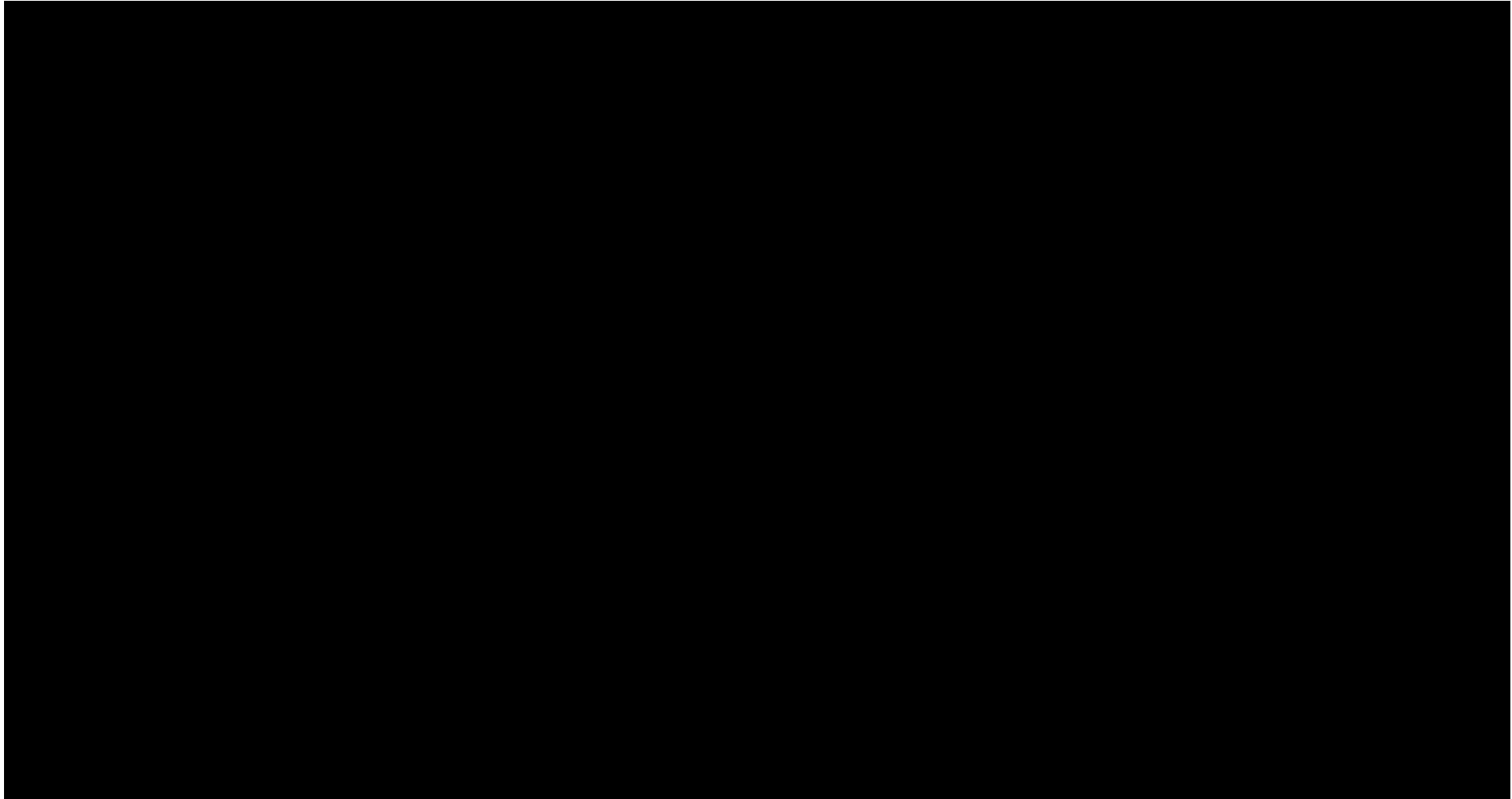


Tabela 37.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs GOL – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariacie bez RSS

The content of the table is completely redacted with a solid black rectangle.

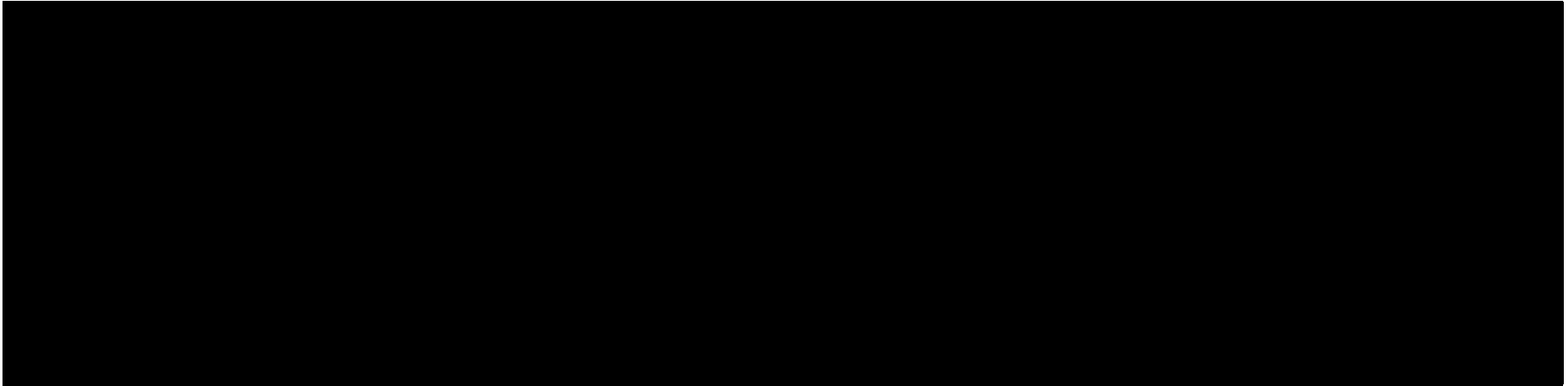
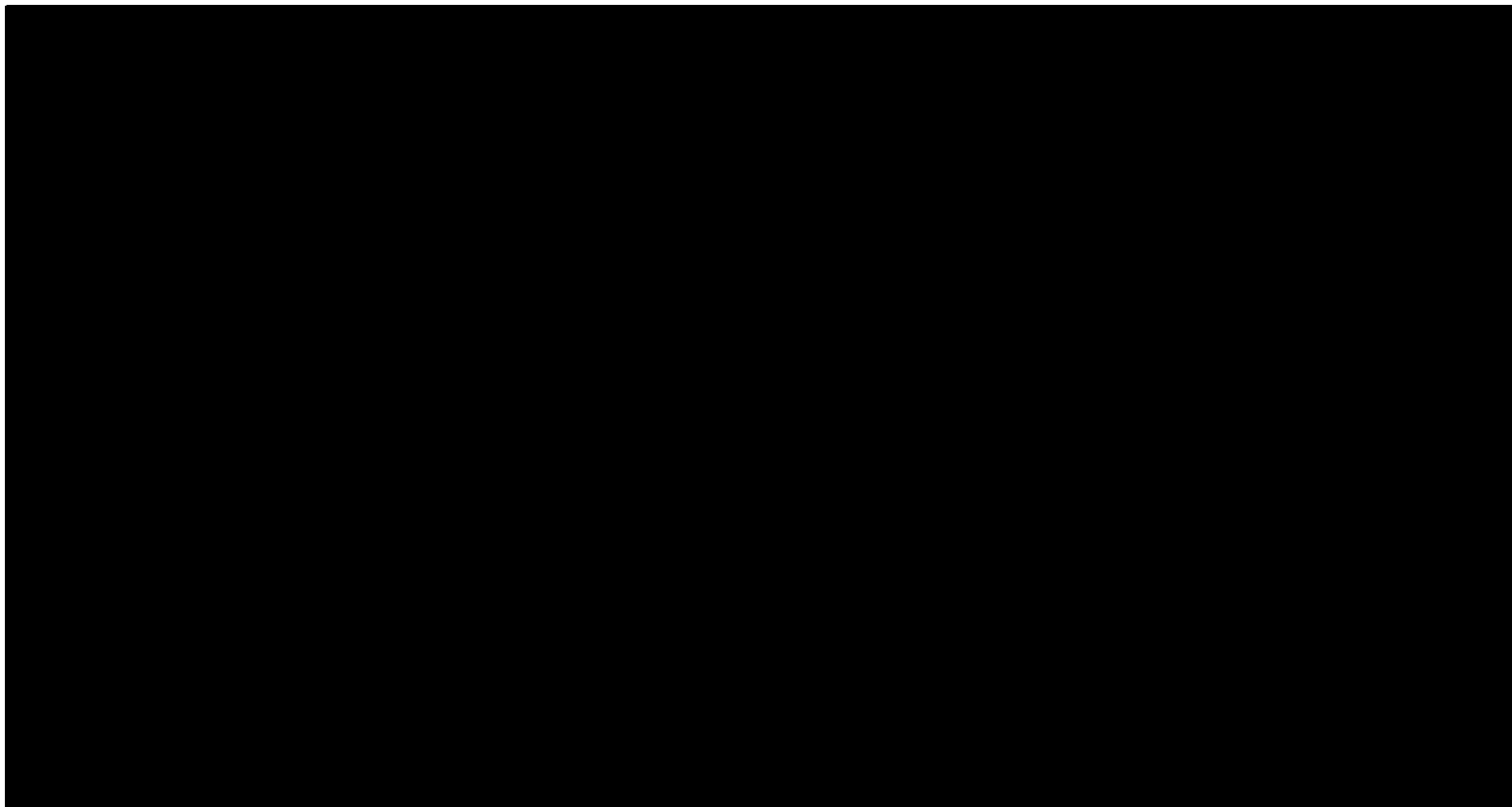


Tabela 38.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs CER – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariacie bez RSS

The table content is completely redacted with a solid black rectangle.

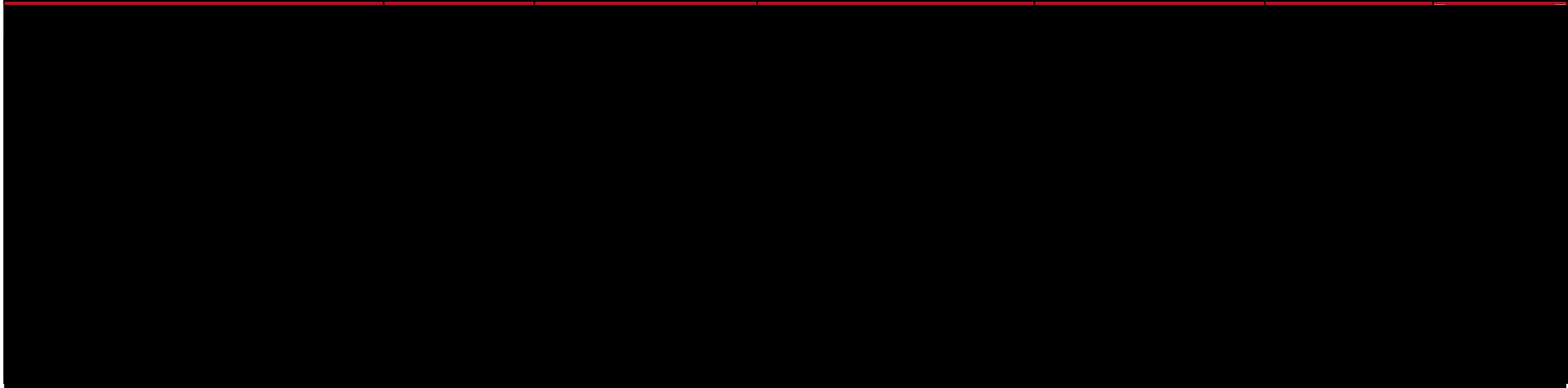
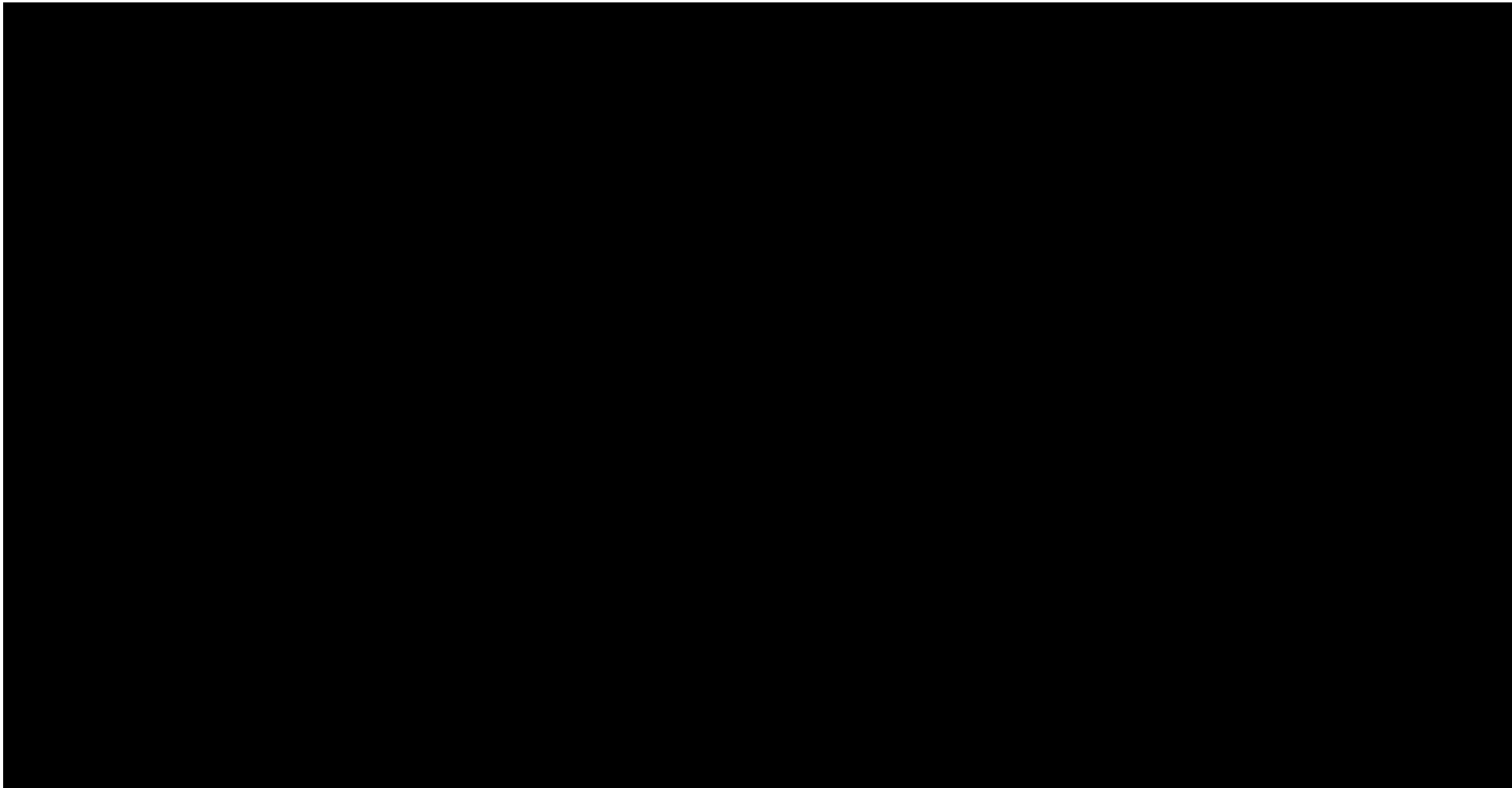
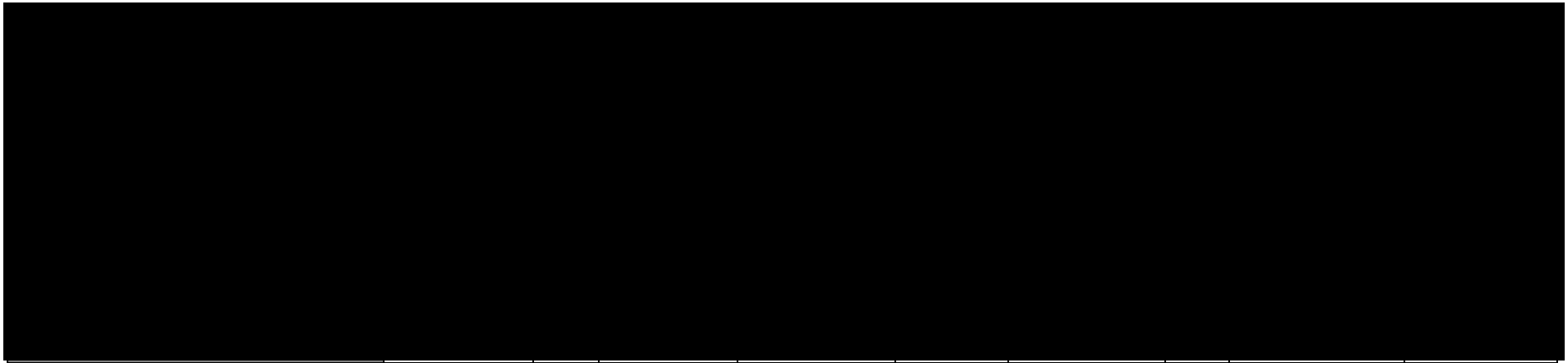


Tabela 39.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs TOF – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariacie bez RSS





18. Spis tabel

Tabela 1. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	23
Tabela 2. Dawkowanie substancji stosowanych w programie lekowym	24
Tabela 3. Liczba dawek podskórnych/domięśniowych/dożylnych oraz wielkość zużycia leków stosowanych w programie lekowym w przeliczeniu na cykl modelu	26
Tabela 4. Charakterystyka kosztowa leku Skyrizi® (PLN)	27
Tabela 5. Koszty leków stosowanych w programie lekowym	27
Tabela 6. Koszt podania leków stosowanych w programie lekowym	28
Tabela 7. Koszty różniące – podsumowanie.....	29
Tabela 8. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	33
Tabela 9. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości	41
Tabela 10. Wyniki analizy CMA w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS –porównanie RYZ vs SEK	43
Tabela 11. Wyniki analizy CMA w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS –porównanie RYZ vs IKS	44
Tabela 12. Wyniki analizy CMA w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS –porównanie RYZ vs SEK	44
Tabela 13. Wyniki analizy CMA w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS –porównanie RYZ vs IKS	44
Tabela 14. Zestawienie kosztów i konsekwencji z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej	45
Tabela 15. Współczynniki kosztów użyteczności uzyskane dla technologii dotychczas refundowanych – perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa wspólna	46

Tabela 16. Wyniki analizy CUR – wersja z RSS z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej	46
Tabela 17. Wyniki analizy CUR – wersja bez RSS z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej	46
Tabela 18. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs SEK – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie z RSS	48
Tabela 19. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs IKS – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie z RSS	50
Tabela 20. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs SEK – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie bez RSS	52
Tabela 21. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs IKS – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie bez RSS	54
Tabela 22. Wyniki walidacji wewnętrznej	58
Tabela 23. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	64
Tabela 24. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	64
Tabela 25. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	68
Tabela 26. Wyniki analizy CMA z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej – porównania z inhibitorami TNF-alfa i JAK	71

Tabela 27. Zestawienie kosztów i konsekwencji z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej – wyniki dla inhibitorów TNF-alfa i JAK	72
Tabela 28. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs ADA – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie z RSS	72
Tabela 29. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs ETA – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie z RSS	74
Tabela 30. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs INF – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie z RSS	76
Tabela 31. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs GOL – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie z RSS	78
Tabela 32. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs CER – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie z RSS	80
Tabela 33. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs TOF – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie z RSS	82
Tabela 34. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs ADA – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie bez RSS	84
Tabela 35. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs ETA – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie bez RSS	86
Tabela 36. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs INF – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie bez RSS	88

Tabela 37. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs GOL – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie bez RSS	90
Tabela 38. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs CER – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie bez RSS	92
Tabela 39. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania RYZ vs TOF – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie bez RSS	94

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą66

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Östör 2021	Ostör A, Van den Bosch F, Papp K. <i>Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPsAKE 2 trial</i> . Ann Rheum Dis. 2022 Mar;81(3):351-358
Program lekowy B.35	Program lekowy „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)” regulowany załącznikiem B.35 do <i>Wykazu leków refundowanych</i>
Przetarg publiczny	Przetarg publiczny: https://platformazakupowa.pl/transakcja/534830 (data dostępu 02.06.2022 r.)
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Statystyki NFZ	Statystyki NFZ dostępne na stronie https://statystyki.nfz.gov.pl/DrogPrograms (data dostępu 02.06.2022 r.)
Sprawozdania NFZ	Załączniki IV.3.2. do Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2021 r., za IV kwartał 2021 r., za II kwartał 2022 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
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie 71/2022/DGL Prezesa NFZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe