



IGNORANTIA NOCET

Bimzelx[®] (bimekizumab) w leczeniu dorosłych chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Vedim Sp. z o.o.

Warszawa, 21.03.2024 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 została zaktualizowana 21 marca 2024 roku w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.5.2024.2.BLu. Pierwotnie analiza została zakończona 30 października 2023 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 do jakości życia i innych analiz ekonomicznych;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza kosztów; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych; ⊗ Walidacja
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości;

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Vedim 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.....	13
2. Strategia analityczna.....	15
3. Perspektywa	16
4. Technika analityczna.....	17
5. Modelowanie.....	18
5.1. Struktura modelu.....	18
5.2. Oszacowania wskaźników śmiertelności	23
5.3. Horyzont czasowy	23
5.4. Dyskontowanie.....	24
6. Analiza kosztów.....	25
6.1. Koszty leków	26
6.1.1. Dawkowanie.....	26
6.1.2. Ceny leków	28
6.2. Koszty podania leków.....	30
6.3. Podsumowanie kosztów różniących.....	32
7. Założenia i dane wejściowe	33
8. Wyniki analizy	40
8.1. Analiza minimalizacji kosztów	40

8.2. Analiza CUR	41
9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy	43
10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	44
11. Walidacja modelu	45
11.1. Walidacja wewnętrzna.....	45
11.2. Walidacja konwergencji.....	47
11.3. Walidacja zewnętrzna	48
12. Ograniczenia.....	49
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	50
14. Dyskusja	52
15. Załączniki	53
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	53
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	53
15.1.2. Strategia wyszukiwania	53
15.1.3. Selekcja badań.....	54
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	56
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	56
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	59
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	59
15.2.2. Strategia wyszukiwania	59

15.2.3. Selekcja badań.....	60
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	62
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	62
15.3. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach istniejącej grupy limitowej	63
15.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	63
15.5. Wyniki analiz wrażliwości	66
16. Spis tabel	82
17. Spis rysunków	85
18. Bibliografia.....	86

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ASAS	ang. <i>The Assessment in Spondyloarthritis International Society</i> – Międzynarodowe Stowarzyszenie ds. Oceny Spondyloartropatii
ASDAS	ang. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – skala służąca do pomiaru aktywności choroby
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
BASDAI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> – wskaźnik aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa
BASDAI 50	zmniejszenie wartości BASDAI \geq 50%
BIM	bimekizumab
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
bDMARD	ang. <i>biologic disease-modifying antirheumatic drug</i> – biologiczny lek modyfikujący przebieg choroby
DGL	Departament Gospodarki Lekami
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
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IKS	iksekizumab
IL	interleukina
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMR	ang. nuclear magnetic resonance – rezonans magnetyczny
nr-axSpA	ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthropathy</i> – spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych

Skrót	Rozwinięcie
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PL	program lekowy
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SEK	sekukinumab
SpA	ang. <i>spondylarthropathy</i> – spondyloartropatia
TNF-alfa	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Bimzelx® (bimekizumab) w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy z czynną spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych, z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, wskazywanymi przez podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (NMR), u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Bimzelx® jest doprecyzowana względem wskazania z Charakterystyki Produktu Leczniczego zawężającymi zapisami wnioskowanego programu lekowego, zatem kryteria włączenia obejmują obie postaci choroby – osiową i obwodową. Podział SpA z uwagi na kryteria klasyfikacyjne w praktyce klinicznej nie jest często istotny z uwagi na współwystępowanie u jednego pacjenta zarówno objawów osiowych, jak i obwodowych, a także subkliniczne występowanie aktywnego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z manifestacją kliniczną zapalenia stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych czy palców [*Analiza problemu decyzyjnego*].

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

- ⊕ certolizumabem pegol (CER);
 - ⊕ etanerceptem (ETA);
 - ⊕ iksekizumabem (IKS);
-

-
- ⊕ sekukinumabem (SEK).

Należy zauważyć, że celem spełnienia wymogów formalnych w ramach analizy ekonomicznej wykonano porównania ze wszystkimi komparatorami refundowanymi w Programie lekowym B.82.

 zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej 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 oraz 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.

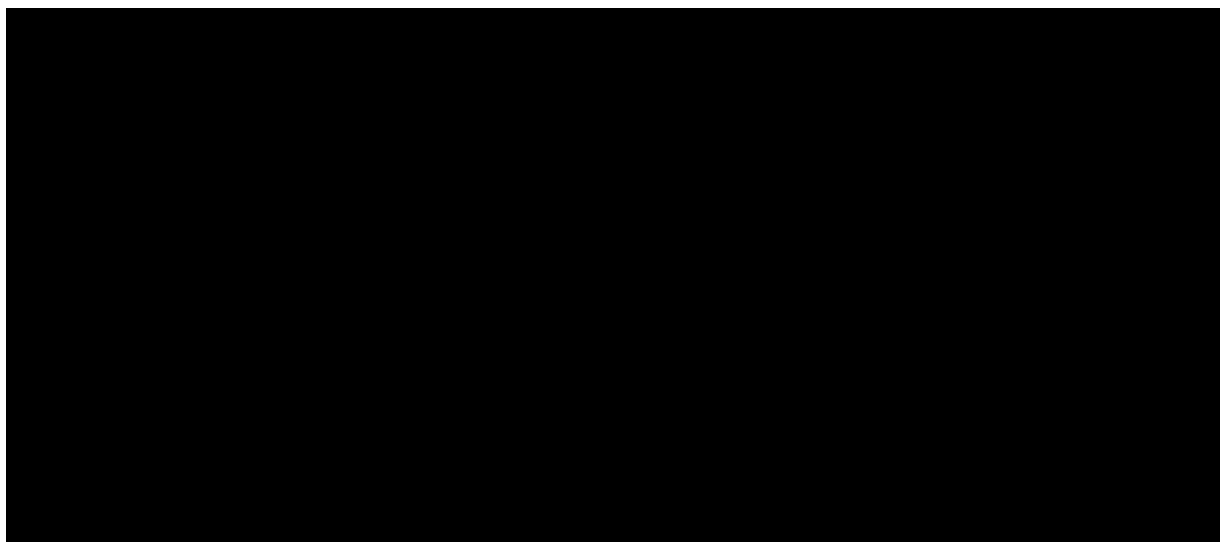
Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym.

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

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CMA)

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, wyniki przedstawione w analizie dotyczą zarówno perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej.



Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki większości porównań bimekizumabu z komparatorami mają następujące parametry / scenariusze:

- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Bimzelx® będzie udostępnienie chorym nowej opcji terapeutycznej i zwiększenie ich szans na skuteczne leczenie. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli stosować leczenie z wykorzystaniem inhibitorów TNF-alfa oraz inhibitorów IL-17, będą mogli również zastosować terapię z wykorzystaniem kolejnego inhibitora IL-17, tj. bimekizumabu.

Należy podkreślić, że bimekizumab reprezentuje bardziej innowacyjny mechanizm działania od dotychczas refundowanych leków z grupy inhibitorów IL-17. W przeciwieństwie do finansowanych obecnie w Polsce sekukinumabu czy iksekizumabu (inhibitory IL-17A), bimekizumab wiąże się wybiórczo i z wysokim powinowactwem z cytokinami IL-17A oraz IL-17F. Produkcja IL-17A i IL-17F może być indukowana niezależnie od sygnalizacji IL-23 w chorobach zapalnych o podłożu immunologicznym – poprzez bezpośrednią aktywację receptorów odporności wrodzonej przez bodźce mikrobiologiczne i substancje endogenne, określane jako mediatory, jak również aktywację receptorów komórek T. Rola odporności wrodzonej i typów komórek odporności wrodzonej (komórki $\gamma\delta$ T, komórki MAIT, ILC i komórki NK) jest coraz częściej uznawana w chorobach zapalnych o podłożu immunologicznym. Najnowsze dowody wskazują na znaczący udział odporności wrodzonej w patobiologii SpA. Tym samym bimekizumab stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych na nr-axSpA.

Wśród dostępnych w ramach leczenia biologicznego opcji terapeutycznych stosować można między innymi inhibitory TNF-alfa. Rozpoczęcie leczenia axSpA inhibitorem TNF-alfa w zaawansowanym etapie choroby wiąże się z małą skutecznością, a ok. 40% chorych nie toleruje lub niewystarczająco odpowiada na takie leczenie. Ponadto u chorych z odpowiedzią na inhibitor TNF-alfa często nie osiąga się remisji choroby. Dodatkowo podczas leczenia inhibitorem TNF-alfa często występuje utrata odpowiedzi na leczenie spowodowana neutralizacją leku przez pojawienie się przeciwciał. Niewystarczająca odpowiedź i resztkowy proces zapalny niekorzystnie wpływają na przebieg nr-axSpA [Analiza problemu decyzyjnego]. Należy podkreślić, że zwiększanie dostępności do leczenia biologicznego umożliwia osiągnięcie coraz lepszych efektów zdrowotnych, a tym samym zmniejsza w skali całego kraju problem

związany z utratą wydajności pracy przez chorych, obniża koszty związane z prezenteizmem czy zwolnieniami lekarskimi.

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

Finansowanie bimekizumabu z budżetu płatnika publicznego przyczyni się do udostępnienia chorym opcji terapeutycznej o nowym mechanizmie działania i zwiększenia ich szans na skuteczne leczenie nr-axSpA.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce bimekizumabu (Bimzelx®, BIM) w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

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

POPULACJA	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Dorośli chorzy z czynną spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych, z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, wskazywanymi przez podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (NMR), u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Bimzelx® jest doprecyzowana względem wskazania z Charakterystyki Produktu Leczniczego zawężającymi zapisami wnioskowanego programu lekowego.
INTERWENCJA	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ bimekizumab (BIM).
KOMPARATORY	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ certolizumab pegol (CER); ⊕ etanercept (ETA); ⊕ iksekizumab (IKS); ⊕ sekukinumab (SEK).
WYNIKI	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN); ⊕ efekty zdrowotne mierzone za pomocą lat życia skorygowanych o jakość.

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

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

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki skuteczności BIM we wnioskowanym wskazaniu. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz w przypadku analizy CUR na badaniu, które posłużyło do oszacowania jakości życia pacjentów w analizowanym wskazaniu.

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

3. Perspektywa

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

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

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

4. Technika analityczna

w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów** (CMA) polegająca na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatorów 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).

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorami refundowanymi w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz komparatorów, a także skalkulowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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.

5. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej względem komparatorów w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano model Markowa dla analizy minimalizacji kosztów. W modelu tym uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie czy śmierci chorego nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

5.1. 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).

Długość cyklu przyjęto na poziomie 3 miesięcy, która odpowiada częstotliwości monitorowania leczenia, po której dokonywana jest decyzja o kontynuacji lub zmianie terapii. W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Zgodnie z ustawieniami modelu dostarczonego przez Wnioskodawcę ok. 61-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 52 tygodnie) odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej (uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 5.3.).

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

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

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zgodnie z zapisami Programu lekowego B.82 jednym z kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 3 miesiącach jest zmniejszenie wartości BASDAI $\geq 50\%$, natomiast po 6 miesiącach uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością ASDAS $< 1,3$, co w modelu stanowi odpowiedź po I cyklu oraz po II cyklu leczenia.

W związku z tym wybór badania, na podstawie którego przyjęto uwzględnione w modelu parametry skuteczności, nie ma decydującego wpływu na wyniki analizy i nie wpływa na wnioskowanie o opłacalności danej technologii (czego dowiedziono w ramach analizy scenariuszy). W konsekwencji w oszacowaniach parametrów skuteczności w modelu uwzględniono wyniki badań dla wnioskowanej interwencji, natomiast wartości alternatywne testowano w analizie wrażliwości.

Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie w I cyklu oszacowano na poziomie średniego poziomu odpowiedzi BASDAI 50 po 12 tyg. terapii z badania *BE MOBILE 1* [EMA 2023], natomiast w II cyklu przy wykorzystaniu danych o odsetku chorych z wynikiem ASDAS $< 1,3$ po 24 tygodniach terapii BIM z badania *BE MOBILE 1* [EMA 2023].

Należy zauważyć, że zgodnie z zapisami Programu lekowego B.82 w przypadku niewykazania adekwatnej odpowiedzi pacjent jest wyłączany z leczenia po 3 miesiącach, a w badaniach klinicznych odpowiedź ASDAS $< 1,3$ 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 BASDAI 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 ASDAS $< 1,3$ po 6 miesiącach leczenia oraz odsetka chorych z odpowiedzią BASDAI 50 po 3 miesiącach leczenia (analiza podstawowa).

W analizie wrażliwości oszacowano dwa dodatkowe warianty prawdopodobieństwa adekwatnej odpowiedzi na leczenie w I cyklu (zgodnie z zapisami Programu lekowego B.82:

Adekwatna odpowiedź na leczenie może nastąpić po 3 miesiącach ± 1 miesiąc): na poziomie odpowiedzi BASDAI 50 po 8 tyg. terapii BIM oraz po 16 tyg. terapii BIM. Wartość prawdopodobieństwa adekwatnej odpowiedzi na leczenie w II cyklu testowano w analizie wrażliwości jako dwa dodatkowe warianty, tj. do oszacowania wartości parametru wykorzystano dane o odsetku chorych z wynikiem ASDAS $< 1,3$ po 12 tygodniach terapii z badania *BE MOBILE 1* [EMA 2023] (założenie - spośród chorych, którzy w badaniu spełniali kryterium odpowiedzi BASDAI 50 po 12 tygodniach terapii, kryterium ASDAS $< 1,3$ po 24 tygodniach leczenia spełniali tylko ci chorzy, którzy spełniali to kryterium także po 12. tygodniu leczenia) oraz wariant, w którym do oszacowania wartości parametru wykorzystano średnią z odsetków chorych z wynikiem ASDAS $< 1,3$ po 12 oraz 24 tygodniach terapii z badania *BE MOBILE 1* [EMA 2023] (wariant pośredni spośród opisanych wyżej). Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu, zaś uwzględnione w analizie podstawowej oraz testowane w analizie wrażliwości/scenariuszy prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie w I i II cyklu modelu zaprezentowano w rozdziale 7. (Tabela 11.).

Prawdopodobieństwo działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii w programie lekowym [REDACTED]

[REDACTED] przyjęto na podstawie zbioru badań *Pool SA2* (wyniki zaktualizowane o dane dotyczące bezpieczeństwa) w populacji przyjmujących BIM w dowolnym momencie terapii [EMA 2023]. Szczegółowe dane dotyczące prawdopodobieństw odpowiedzi na leczenie oraz działań niepożądanych przyjętych w analizie podstawowej oraz testowanych w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 7. (Tabela 11.).

[REDACTED]

5.2. Oszacowania wskaźników śmiertelności

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

Na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Exarchou 2015* oraz uwzględniając odsetek mężczyzn i kobiet w populacji chorych na nr-axSpA, przyjęto, że chorzy na spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK wykazują średnio 1,69 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.

5.3. Horyzont czasowy

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

W związku z powyższym horyzont czasowy w obu modelach został określony jako dożywotni. W przypadku chorych włączanych do modelu początkowy wiek chorych wynosi ok. 39,4 lata, zatem długość horyzontu ustalono na ok. 60,6 lat (dokładnie 242 cykle o długości 3 miesięcy). W analizie założono, że 1 rok to 52 tygodnie.

Wobec powyższego przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego oraz testowanie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się uzasadnione.

5.4. 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.

6. 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 BIM);
- ⊕ koszty podania leków.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Należy zauważyć, że koszt kwalifikacji do programu lekowego i koszt monitorowania są kosztami nieróżniącymi, zatem nie zostały uwzględnione do oszacowania wydatków inkrementalnych analizy. Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich także uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

Tabela 1.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

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

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

podtrzymującego, konieczne było wyszczególnienie odrębnych wartości w okresie leczenia indukcyjnego i podtrzymującego.

6.1. Koszty leków

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

6.1.1. Dawkowanie

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego bimekizumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w *ChPL Bimzelx®*, zalecana dawka dla dorosłych ze spondyloartropatią osiową wynosi 160 mg (podawana jako jedno podskórne wstrzyknięcie) co cztery tygodnie. W przypadku powyższych wskazań, należy rozważyć odstawienie leczenia u pacjentów, u których nie wykazano poprawy, w ciągu szesnastu tygodni leczenia. Zgodnie z zapisami Programu lekowego B.82 oraz wnioskowanego programu lekowego: CER, ETA, IKS i SEK należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/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
BIM	<i>ChPL Bimzelx®</i>	Zalecana dawka dla dorosłych ze spondyloartropatią osiową wynosi 160 mg (podawana jako jedno podskórne wstrzyknięcie) co cztery tygodnie.	podskórna
ETA roztwór	<i>ChPL Erelzi</i>	Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg etanerceptu lub 50 mg raz w tygodniu.	podskórna
ETA proszek	<i>ChPL Enbrel</i>	Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub 50 mg raz w tygodniu.	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 osiową spondyloartropatią wynosi 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.	podskórna
SEK	<i>ChPL Cosentyx</i>	Zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące.	podskórna

Substancja	Źródło danych	Dawkowanie	Droga podania
IKS	ChPL Taltz	Zalecana dawka to 160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0, a następnie 80 mg co 4 tygodnie.	podskórna

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 (raz na tydzień, dwa razy w tygodniu, co 2 tygodnie, co 4 tygodnie, raz na miesiąc), 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.

Tabela 3.
Liczba dawek 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 podań leku	Dawka na cykl (mg)	Liczba podań leku	Dawka na cykl (mg)	Liczba podań leku
ETA	650,00	13,00	650,00	13,00	650,00	13,00
CER	2 000,00	7,00	1 200,00	6,00	1 300,00	6,50
SEK	1 050,00	7,00	450,00	3,00	450,00	3,00
IKS	400,00	4,00	240,00	3,00	260,00	3,25
BIM	640,00	4,00	480,00	3,00	520,00	3,25

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.

6.1.2. Ceny leków

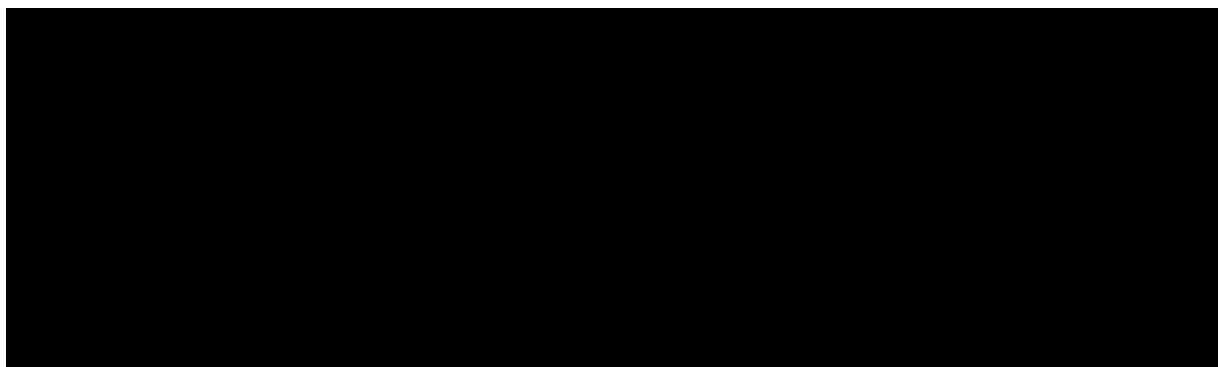
Obecnie lek Bimzelx® nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w ramach Programu lekowego B.82 i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 15.3. Przyjęto, że opakowanie leku Bimzelx® 160 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (opakowanie zawierające 2 wstrzykiwacze, refundowane aktualnie w Programie lekowym B.47) będzie wyznaczało podstawę limitu w grupie.

Cenę zbytu netto leku Bimzelx® otrzymano od Wnioskodawcy, wynosi ona [redacted] za opakowanie zawierające 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony (wstrzykiwacz zawiera 160 mg bimekizumabu) [*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 umowy podziału ryzyka (RS [redacted])
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted] Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

Tabela 4.
Charakterystyka kosztowa leku Bimzelx® (PLN)



Uwzględnione w analizie pozostałe leki są obecnie finansowane w Programie lekowym B.82 i wydawane świadczeniobiorcy bezpłatnie. W rozdziale 7. (Tabela 11.) 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 (PLN)	Koszt leku w II cyklu (PLN)	Koszt leku w kolejnych cyklach (PLN)
ETA ³	3 389,64	3 389,64	3 389,64
CER	9 000,00	5 400,00	5 850,00
SEK	10 618,23	4 550,67	4 550,67
IKS	11 519,98	6 911,99	7 487,98
BIM – z RSS			
BIM – bez RSS			

oszacowano średni koszt leczenia w ramach poszczególnych grup leków (inhibitorów IL-17⁴, TNF-alfa) ważony udziałami poszczególnych substancji w obrębie tych grup w populacji rozpoczynającej nową linię leczenia (udziały przyjęto na podstawie założeń *Analizy wpływu na budżet*).

Tabela 6.
Uśrednione koszty leku w ramach poszczególnych grup

Grupa leków	Koszt leku w I cyklu (PLN)	Koszt leku w II cyklu (PLN)	Koszt leku w kolejnych cyklach (PLN)
Inhibitory TNF-alfa	7 279,49	4 783,49	5 095,49
Inhibitory IL-17	10 853,91	5 167,83	5 318,38

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

³ Do wyznaczenia średniego kosztu leku uwzględniono udziały względem ETA w postaci roztworu oraz ETA w postaci proszku do sporządzenia roztworu. Udziały przypadające poszczególnym postaciom etanerceptu przedstawiono w rozdziale 7. (Tabela 11Tabela 11.).

⁴ Z wyłączeniem bimekizumabu jako wnioskowanej technologii.



6.2. Koszty podania leków

Zgodnie z *ChPL Bimzelx®* bimekizumab podawany jest podskórnie. Założono, że podanie BIM oraz innych leków stosowanych podskórnie będzie bezpłatne ze względu na możliwość wykonania samodzielnego wstrzyknięcia przez chorego lub przez jego opiekuna po odpowiednim przeszkoleniu. W analizie scenariuszy testowano warianty związane z naliczaniem kosztu świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* w przypadku leków podawanych podskórnie (Tabela 12.).

Dla wszystkich leków stosowanych w programie lekowym ich drogę podania wyszczególniono w rozdziale 6.1.1. (Tabela 2.).

W rozdziale 7. (Tabela 11.) przedstawiono źródła danych oraz przyjęte koszty jednostkowe podania leków refundowanych w ramach programu lekowego. Na podstawie tych kosztów oraz przyjętego dawkowania (Tabela 3.) 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 8.
Koszt podania leków stosowanych w programie lekowym (analiza podstawowa)⁵

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)
ETA	0,00	0,00	0,00

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)
CER	0,00	0,00	0,00
SEK	0,00	0,00	0,00
IKS	0,00	0,00	0,00
BIM	0,00	0,00	0,00

[redacted] przy uwzględnieniu tych samych założeń, które opisano w rozdziale 6.1.2. Szczegółowe oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, natomiast podsumowanie w poniższej tabeli.

[redacted table content]

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).

6.3. Podsumowanie kosztów różniących

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

Tabela 10.
Koszty różniące – podsumowanie

Substancja	Koszt leku w 1. cyklu (PLN)	Koszt leku w 2. cyklu (PLN)	Koszt leku w kolejnych cyklach (PLN)	Koszt podania leku w 1. cyklu (PLN)	Koszt podania leku w 2. cyklu (PLN)	Koszt podania leku w kolejnych cyklach (PLN)
ETA	3 389,64	3 389,64	3 389,64	0,00	0,00	0,00
CER	9 000,00	5 400,00	5 850,00	0,00	0,00	0,00
SEK	10 618,23	4 550,67	4 550,67	0,00	0,00	0,00
IKS	11 519,98	6 911,99	7 487,98	0,00	0,00	0,00
BIM – z RSS				0,00	0,00	0,00
BIM – bez RSS				0,00	0,00	0,00

7. 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 11.
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)	61	alter 1	5	Analiza podstawowa: dożywotni horyzont czasowy Wartość alter 1: 5-letni horyzont czasowy Wartość alter 2: 20-letni horyzont czasowy	Założenie
		alter 2	20		
Horyzont czasowy (cykle)	242	n/d	n/d	Pochodna długości horyzontu czasowego liczonego w latach i długości cyklu	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
Liczba tygodni w roku	52	n/d	n/d	n/d	Założenie
Średni wiek wejścia do modelu (lata)	39,4	min	38,0	Analiza podstawowa: średni wiek chorych włączanych do badania <i>BE MOBILE 1</i> Wartość min: dolna granica 95% przedziału ufności dla średniej Wartość max: górna granica 95% przedziału ufności dla średniej	EMA 2023
		max	40,8		
Odsetek mężczyzn	47,1%	alter	54,3%	Analiza podstawowa: odsetek mężczyzn w populacji chorych leczonych w Programie lekowym B.82 w latach 2017-2022 [<i>Statystyki NFZ</i>] Wartość alter: odsetek z badania <i>BE MOBILE 1</i> [EMA 2023]	Statystyki NFZ, EMA 2023
Ryzyko zgonu chorych na ZZSK nr-axSpA względem populacji generalnej	1,69	min	1,43	Analiza podstawowa: średnia wartość z badania przy uwzględnieniu odsetka mężczyzn i kobiet w populacji chorych na nr-axSpA Wartość min: dolna granica 95% przedziału ufności Wartość max: górna granica 95% przedziału ufności	Exarchou 2015
		max	1,98		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Użyteczność chorych na ZZSK nr-axSpA (EQ-5D)	0,834	n/d	n/d	Uwzględniono wartość dla chorych odpowiadających na leczenie, ponieważ ta grupa realnie została uwzględniona w modelowaniu.	<i>Sieper 2016</i>
Udziały ETA w postaci proszku w łącznym zużyciu etanerceptu	2,2%	min	1,9%	Założono, że ETA w postaci proszku do sporządzenia roztworu oraz ETA w postaci roztworu będą dzielić się udziałami zgodnie z szacowanymi udziałami tych postaci etanerceptu wyznaczonymi na podstawie Danych NFZ (w obliczeniach uwzględniono jedynie te opakowania etanerceptu, które są refundowane w PL B.82). Analiza podstawowa: Udziały oszacowane z wykorzystaniem średniej ceny ETA w postaci roztworu z okresu styczeń - grudzień 2023 r. Wariant min: Udziały oszacowane z wykorzystaniem najniższej ceny ETA w postaci roztworu z okresu styczeń - grudzień 2023 r. Wariant max: Udziały oszacowane z wykorzystaniem najwyższej ceny ETA w postaci roztworu z okresu styczeń - grudzień 2023 r.	<i>Dane NFZ</i>
		max	2,5%		
DDD dla bimekizumabu (mg)	5,7	n/d	n/d	n/d	<i>WHO</i>
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w I cyklu	40,6%	min	35,2%	Analiza podstawowa: Przyjęto wartość na poziomie odpowiedzi BASDAI 50 po 12 tyg. terapii BIM w badaniu <i>BE MOBILE 1</i> (jedno z kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie w trakcie I monitorowania w programie lekowym po 3 ± 1 miesiącach terapii) Wartość min: Wartość na poziomie odpowiedzi BASDAI 50 po 8 tyg. terapii BIM (dolna granica czasowa oceny odpowiedzi na leczenie w trakcie I monitorowania) Wartość max: Wartość na poziomie odpowiedzi BASDAI 50 po 16 tyg. terapii BIM (górną granicą czasową oceny odpowiedzi na leczenie w trakcie I monitorowania)	<i>EMA 2023</i>
		max	46,9%		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne w II cyklu	48,2%	alter 1	34,7%	<p>Należy zauważyć, że w badaniach klinicznych obserwuje się utrzymywanie w długim okresie wyniku zdrowotnego w populacji odpowiadających na leczenie. W badaniu <i>BE MOBILE 1</i> w populacji chorych przyjmujących BIM pomiędzy kolejnymi punktami obserwacji odnotowywano poprawę odsetka chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 (jedno z kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie w trakcie II monitorowania w programie lekowym po 6 ± 1 miesiącach terapii). W ramach niniejszej analizy założono, że u wszystkich chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 w trakcie II monitorowania stwierdzono również odpowiedź BASDAI 50 przy I monitorowaniu. Przyjęto także, iż skuteczność z II monitorowania utrzymuje się w długim okresie, w którym to chory może realnie zakończyć leczenie daną substancją w programie lekowym tylko z powodu działań niepożądanych.</p> <p>Analiza podstawowa: Do oszacowania wartości parametru wykorzystano dane o odsetku chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 po 24 tygodniach terapii BIM z badania <i>BE MOBILE 1</i> (założenie - wszyscy chorzy z odpowiedzią ASDAS < 1,3 po 24 tygodniach leczenia w badaniu spełniali także kryterium odpowiedzi BASDAI 50 po 12 tygodniach terapii).</p> <p>Wartość alter 1: Do oszacowania wartości parametru wykorzystano dane o odsetku chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 po 12 tygodniach terapii (założenie - spośród chorych, którzy w badaniu spełniali kryterium odpowiedzi BASDAI 50 po 12 tygodniach terapii, kryterium ASDAS < 1,3 po 24 tygodniach leczenia spełniali tylko ci chorzy, którzy spełniali to kryterium także po 12. tygodniu leczenia).</p> <p>Wartość alter 2: Do oszacowania wartości parametru wykorzystano średnią z odsetków chorych z wynikiem ASDAS < 1,3 po 12 oraz 24 tygodniach terapii (wariant pośredni między wartością z analizy podstawowej a wartością alternatywną 1)</p>	EMA 2023
		alter 2	41,5%		
Prawdopodobieństwo działań niepożądanych	3,2%	min	2,5%	Analiza podstawowa: Wartość średnia ze zbioru badań <i>Pool SA2</i> (wyniki zaktualizowane o dane dotyczące bezpieczeństwa) w	EMA 2023

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
prowadzących do zaprzestania terapii w programie lekowym w skali roku		max	4,0%	populacji przyjmujących BIM w dowolnym momencie terapii. Wartość min: dolna granica 95% przedziału ufności Wartość max: górna granica 95% przedziału ufności	
Parametry kosztowe					
VAT	8%	n/d	n/d	<i>Ustawa o refundacji</i>	<i>Ustawa o refundacji</i>
Marża hurtowa	6%	n/d	n/d	<i>Ustawa o refundacji</i>	<i>Ustawa o refundacji</i>
Koszt za 1 mg ETA w formie roztworu (PLN)	5,08	n/d	n/d	dane wg stanu na grudzień 2023 r.	<i>Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)</i>
Koszt za 1 mg ETA w formie proszku (PLN)	11,40	n/d	n/d	n/d	<i>Dane przetargowe</i>
Koszt za 1 mg CER (PLN)	4,50	n/d	n/d	n/d	<i>Dane przetargowe</i>
Koszt za 1 mg SEK (PLN)	10,11	n/d	n/d	n/d	<i>Dane przetargowe</i>
Koszt za 1 mg IKS (PLN)	28,80	n/d	n/d	n/d	<i>Dane przetargowe</i>
Koszt podskórnego podania leku w ramach PL (PLN)	108,16	n/d	n/d	Koszt zgodny z wyceną świadczenia <i>przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu</i> (koszt uwzględniony w ramach alternatywnych wariantów z obszaru modelowanego jako "Naliczanie kosztu podskórnego podania leku")	<i>Zarządzenie programy lekowe</i>

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 12.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywany w ramach analizy wrażliwości		Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Naliczanie kosztu podskórnego podania leku	brak	alter 1	pierwsze podanie	<p>Analiza podstawowa: Przyjęto, że chory przyjmuje lek samodzielnie, nie jest zatem generowany koszt związany z jego podaniem</p> <p>Wariant alter 1: Wariant, w którym chory samodzielnie podaje sobie lek po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wykonywania wstrzyknień podskórnych (stąd naliczany jest jedynie koszt przeszkolenia przy pierwszym podaniu leku)</p> <p>Wariant alter 2: Każde podskórne podanie leku wymaga wizyty w placówce opieki zdrowotnej (każdorazowo naliczany jest koszt świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu)</p>	Założenie
		alter 2	wszystkie podania		
Dawkowanie sekukinumabu w leczeniu podtrzymującym	co miesiąc	alter	co 4 tygodnie	<p>Analiza podstawowa: zgodnie z <i>ChPL Cosentyx</i> przyjęto, że w przypadku SEK chory stosuje comiesięczne dawki podtrzymujące</p> <p>Wariant alter: na podstawie schematu dawkowania z badania <i>PREVENT</i> testowano wariant, w którym SEK przyjmowany jest co 4 tygodnie w fazie leczenia podtrzymującego [<i>Deodhar 2021</i>]</p>	<i>ChPL Cosentyx, Deodhar 2021</i>

8. Wyniki analizy

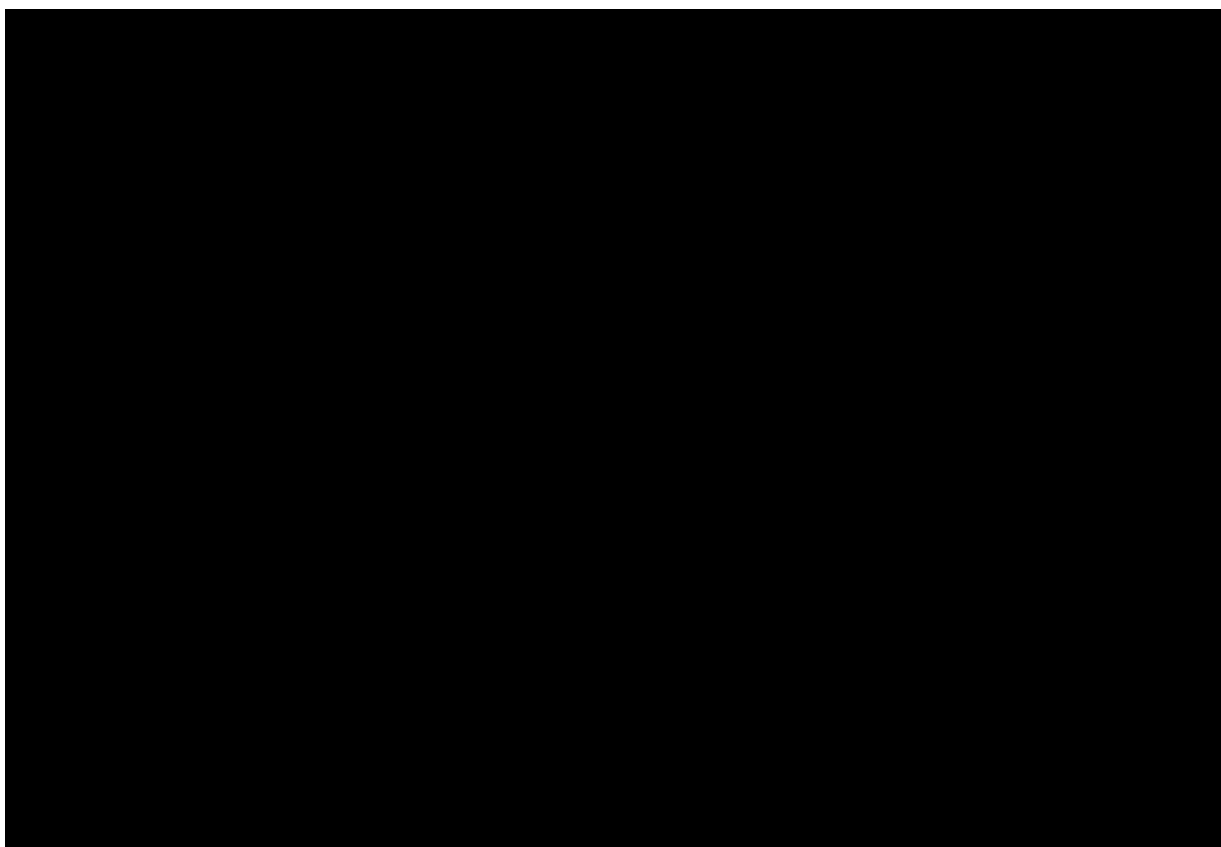
8.1. Analiza minimalizacji kosztów

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

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

Tabela 13.

Wyniki analizy CMA w perspektywie płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej



8.2. 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 cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy niż koszt technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (tą technologią jest etanercept).

Tabela 14.

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

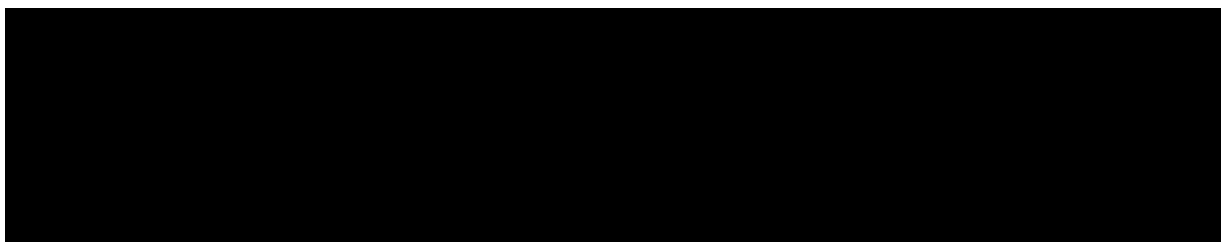


Tabela 15.

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

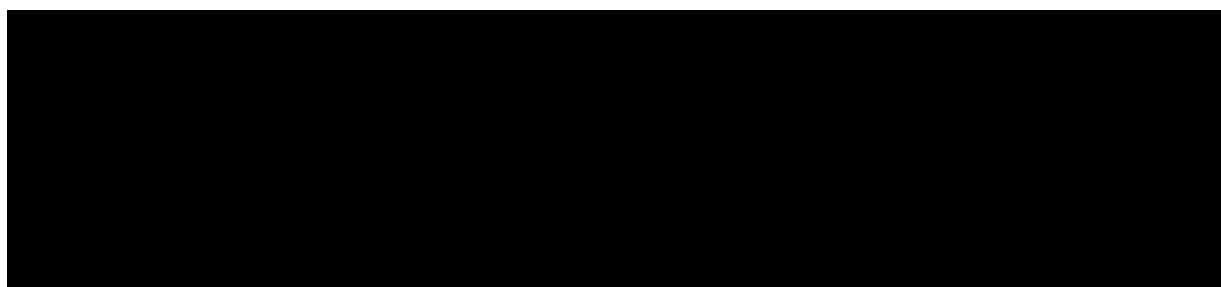
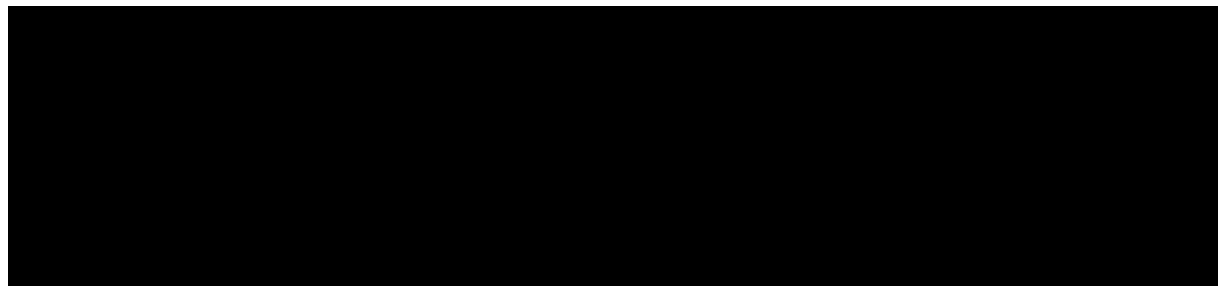


Tabela 16.

Wyniki analizy CUR – wersja bez RSS zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej



9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

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

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

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 7.

Ze względu na rozmiary tabel z wynikami analiz wrażliwości zostały one przedstawione w załączniku (rozdział 15.5.). W tabelach tych przedstawiono również podsumowanie kosztów i konsekwencji związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu. Zakres zmienności został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów oraz zmiany długości horyzontu czasowego analizy⁶).

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

10. 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 minimalizacji kosztów odstąpiono od przeprowadzania wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania z uwzględnionymi komparatorami.

11. Walidacja modelu

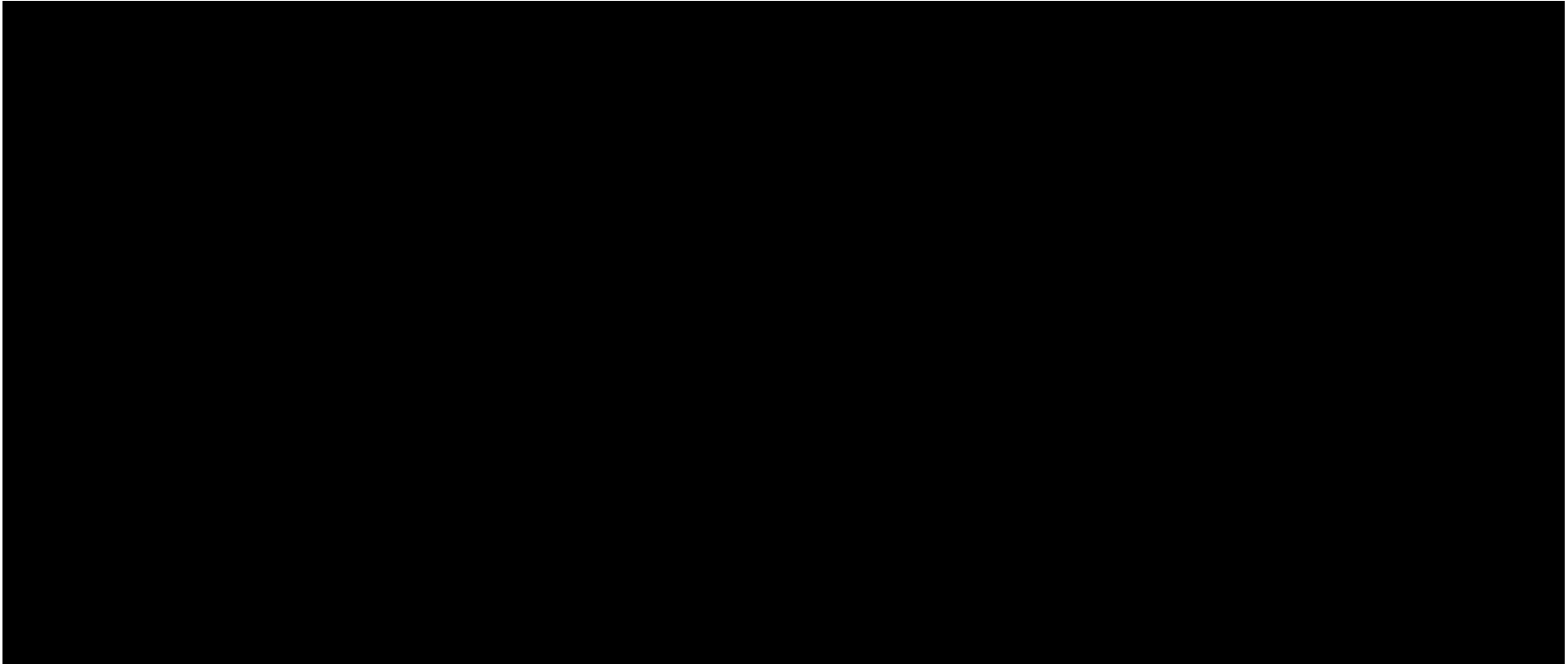
W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 9.

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

11.1. 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 17.
Wyniki walidacji wewnętrznej⁷



⁷ Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego w wersji z RSS dla porównania BIM vs ETA

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

⊕ [Redacted equation]

⊕ [Redacted equation]

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

11.2. 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 15.2.15.1) odnaleziono 1 analizę ekonomiczną w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji – leku Bimzelx®. Koszty związane z technologią wnioskowaną i komparatorami zostały utajnione. Pozostałe wyniki dotyczące komparatorów, udostępnione publicznie, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Charakterystyka opracowania NICE Bimzelx 2023

Kategoria	Porównywany schemat leczenia		
	BIM vs IKS	BIM vs SEK 150	BIM vs SEK 300
Populacja	Dorośli chorzy z czynną spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych, z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, wskazywanymi przez podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) lub w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (NMR), u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja na terapię inhibitorami TNF-α.		
Technika analityczna	CMA		
Horyzont czasowy	10 lat		
Długość cyklu modelu	4 tygodnie		
Perspektywa	Narodowej Służby Zdrowia oraz Osobistej Opieki Socjalnej w Anglii i Walii		
Inkrementalny koszt całkowity	utajniony	utajniony	utajniony

Kategoria	Porównywany schemat leczenia		
	BIM vs IKS	BIM vs SEK 150	BIM vs SEK 300
Wynik analizy	opłacalność BIM	opłacalność SEK 150	opłacalność BIM

stosowanie BIM generuje oszczędności w porównaniu z IKS. Porównywanie konkretnych wartości liczbowych nie jest uprawnione, ponieważ w każdym kraju mogą obowiązywać inne warunki kosztowe, a ponadto w raporcie *NICE Bimzelx 2023* porównania wnioskowanej technologii z sekukinumabem dokonano w podziale na dawkowanie 150 mg oraz 300 mg. Należy także pamiętać, że w analizie *NICE Bimzelx 2023* populacja została ograniczona do chorych, którzy nie mogą zastosować inhibitorów TNF-alfa bądź nieskutecznie leczonych lekami z tej grupy, co wpływa na zakres komparatorów dla BIM.

11.3. 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.

12. Ograniczenia

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.

W ramach modelu uwzględniono szereg założeń porządkujących, które wymieniono w rozdziale 5.1. Biorąc pod uwagę te założenia przedstawiono potencjalne ścieżki leczenia chorych obowiązujące w ramieniu interwencji, jak i w ramieniu komparatora. [REDACTED]

Należy zauważyć, że zgodnie z zapisami Programu lekowego B.82 kryterium adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 3 miesiącach jest zmniejszenie wartości BASDAI $\geq 50\%$, natomiast po 6 miesiącach uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością ASDAS $< 1,3$. W związku z tym, że w badaniach klinicznych odpowiedź ASDAS $< 1,3$ po 6 miesiącach terapii była raportowana w pełnej populacji rozpoczynającej leczenie (bez względu na wynik osiągnięty po 3 miesiącach), w analizie przyjęto upraszczające założenie, że po 6 miesiącach leczenia niską aktywność choroby mogą wykazać tylko pacjenci z odpowiedzią BASDAI 50 osiągniętą po 3 miesiącach terapii. 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.

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania bimekizumabu w leczeniu chorych na spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. 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 [*Dane przetargowe*]. 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 dożywotnym horyzoncie czasowym.

Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Bimzelx® będzie udostępnienie chorym nowej opcji terapeutycznej i zwiększenie ich szans na skuteczne leczenie nr-axSpA. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli stosować leczenie z wykorzystaniem inhibitorów TNF-alfa oraz inhibitorów IL-17 (sekukinumab i iksekizumab), będą mogli również zastosować terapię z wykorzystaniem kolejnego inhibitora IL-17, tj. bimekizumabu. Bimekizumab reprezentuje bardziej innowacyjny mechanizm działania od dotychczas refundowanych leków z grupy inhibitorów IL-17. W przeciwieństwie do finansowanych obecnie w Polsce sekukinumabu czy iksekizumabu (inhibitory IL-17A), bimekizumab wiąże się wybiórczo i z wysokim powinowactwem z cytokinami IL-17A oraz IL-17F. Produkcja IL-17A i IL-17F może być indukowana niezależnie od sygnalizacji IL-23 w chorobach zapalnych o podłożu immunologicznym – poprzez bezpośrednią aktywację receptorów odporności wrodzonej przez bodźce mikrobiologiczne i substancje endogenne, określane jako mediatory, jak również

aktywację receptorów komórek T. Rola odporności wrodzonej i typów komórek odporności wrodzonej (komórki $\gamma\delta$ T, komórki MAIT, ILC i komórki NK) jest coraz częściej uznawana w chorobach zapalnych o podłożu immunologicznym. Najnowsze dowody wskazują na znaczący udział odporności wrodzonej w patobiologii SpA. Tym samym bimekizumab stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych na nr-axSpA.

14. 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 15.2. W przeglądzie odnaleziono jedną publikację: *NICE Bimzelx 2023*. Szczegóły dotyczące analizy w odnalezionej publikacji zostały przedstawione w rozdziale 11.2 (Tabela 18.).

W zakresie przyjętej metodyki zaobserwowano pewne rozbieżności względem odnalezionej analizy, które wynikały przede wszystkim z ograniczenia w opracowaniu *NICE Bimzelx 2023* populacji do chorych, którzy nie mogą zastosować inhibitorów TNF-alfa bądź nieskutecznie leczonych lekami z tej grupy. W związku z tym zakres komparatorów w publikacji NICE został zawężony do inhibitorów IL-17 (SEK oraz IKS), a w modelu porównywano sekwencje składające się z 1 linii leczenia (po niepowodzeniu terapii SEK, IKS lub BIM chorzy nie mogli przejść na inhibitory TNF-alfa ze względu na definicję populacji). Rozbieżności dotyczyły także parametrów skuteczności uwzględnionych w modelowaniu, co wynikało przede wszystkim z różnic w praktyce klinicznej leczenia w Polsce względem innych krajów. Zgodnie z zapisami programu lekowego B.82 w niniejszej analizie uwzględniono restrykcyjne punkty oceny odpowiedzi na leczenie po 3 i 6 miesiącach leczenia, które znacząco ograniczają odsetek populacji kontynuującej daną terapię, natomiast w opracowaniu *NICE Bimzelx 2023* przyjęto początkowo odsetek kontynuujących leczenie na podstawie odpowiedzi BASDAI 50 po 16 tygodniu terapii (46,9% w analizie podstawowej), a następnie stałe roczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji terapii (5% w analizie podstawowej). Kolejną różnicą jest długość cyklu w modelu, w opracowaniu *NICE Bimzelx 2023* przyjęto długość zgodną z dawkowaniem bimekizumabu.

Podobieństwa pomiędzy analizami dotyczyły z kolei:

- ⊗ przyjętej techniki analitycznej (CMA);
- ⊗ uwzględnionych kategorii kosztowych.

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).

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

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

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

Kryteria włączenia badań:

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

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.1.2. Strategia wyszukiwania

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

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

Tabela 19.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	non-radiographic OR nonradiographic	785
#2	axial	118 394
#3	spondyloarthritis OR spondylarthritides OR spondylitis	47 870
#4	axSpA	19 225
#5	nr-axSpA OR nraxSpA	514
#6	#1 AND #2 AND #3	604
#7	#1 AND #4	604
#8	#5 OR #6 OR #7	632
#9	("quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR E5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D)	72 022
#10	#8 AND #9	13

Data ostatniego wyszukiwania: 11.03.2024

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

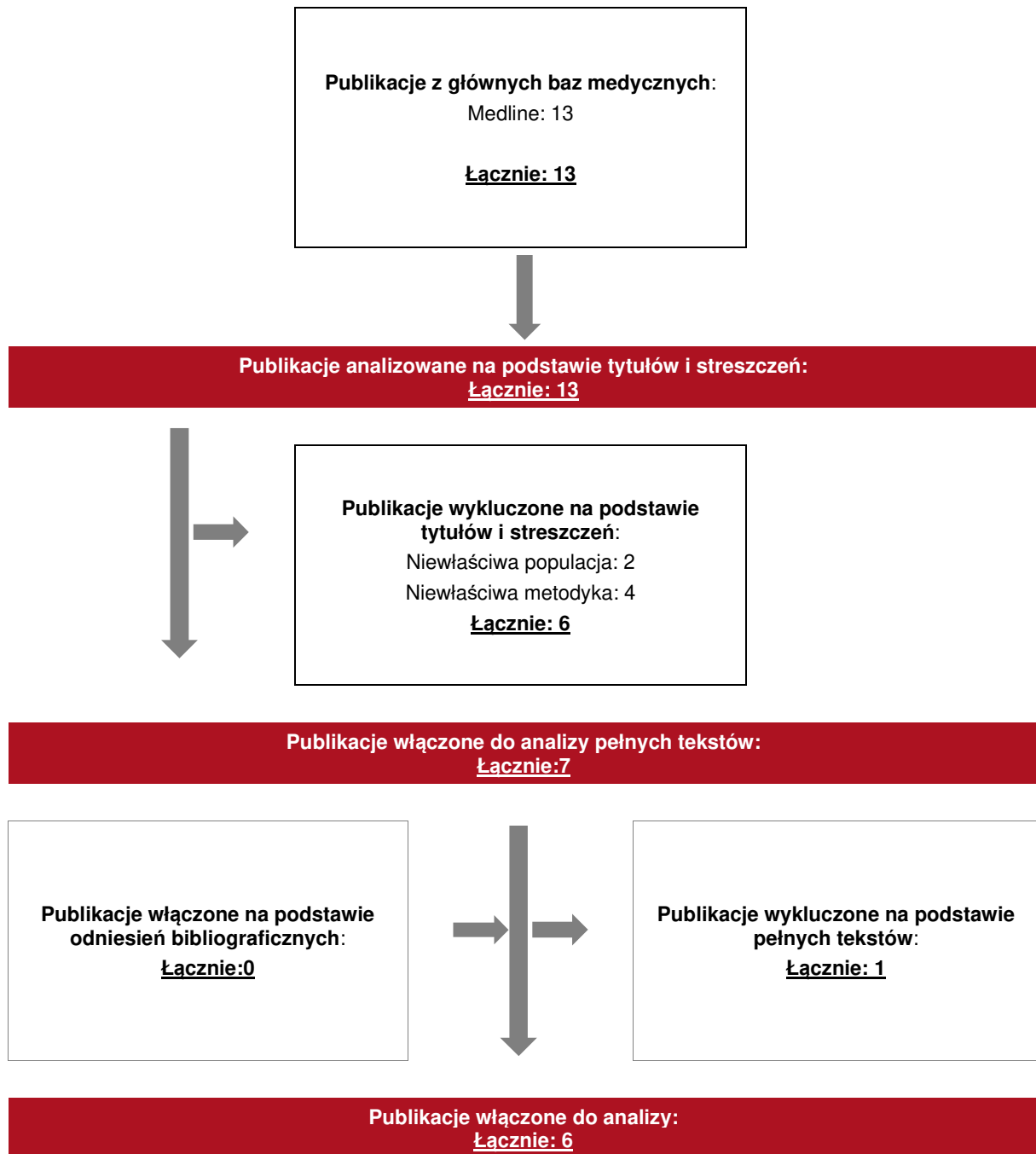
15.1.3. Selekcja badań

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

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

Rysunek 3.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 13 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

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

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 6 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Walsh 2022, Borse 2018, Sieper 2016, Maksymowych 2016, Dougados 2015, Wallman 2015.*

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

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

Tabela 20.

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

Autor badania i rok publikacji	Charakterystyka populacji	Użyteczność (EQ-5D)	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
Dougados 2015	Dorośli poniżej 50 r.ż.; spełnione kryteria kliniczne ASAS dla axSpA bez radiologicznych dowodów zapalenia	0,52	±0,3	106

Autor badania i rok publikacji	Charakterystyka populacji	Użyteczność (EQ-5D)	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
	stawów krzyżowo-biodrowych; objawy utrzymujące się od 3 miesięcy do 5 lat; wskaźnik aktywności BASDAI ≥ 4 ; zapalny ból pleców; brak reakcji na stosowanie 2 \geq leków przeciwzapalnych przez 4 \geq tygodnie.	0,57	$\pm 0,3$	109
Maksymowych 2016	Dorośli poniżej 49 r.ż.; spełnione kryteria kliniczne ASAS dla axSpA bez radiologicznych dowodów zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych; objawy utrzymujące się od 3 miesięcy do 5 lat; wskaźnik aktywności BASDAI ≥ 4 ; brak reakcji na stosowanie 2 \geq leków przeciwzapalnych przez 4 \geq tygodnie.	0,52	$\pm 0,33$	102
		0,59	$\pm 0,28$	106
		0,56	$\pm 0,31$	208
Sieper 2016	Spełnione kryteria kliniczne ASAS dla axSpA bez radiologicznych dowodów zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych; obecne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego.	0,82	$\pm 0,25$	187
		0,81	$\pm 0,26$	123
Wallman 2015	Wskaźnik aktywności BASDAI ≥ 4 ; brak reakcji na stosowanie 2 \geq leków przeciwzapalnych przez 3 \geq miesiące.	0,43	$\pm 0,32$	86
Walsh 2022	Dorośli spełniający kryteria kliniczne ASAS dla axSpA bez radiologicznych dowodów zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych; wskaźnik aktywności BASDAI ≥ 4 i całkowity ból pleców ≥ 4 (w skali analogowej VAS); brak reakcji na stosowanie 2 \geq leków przeciwzapalnych; brak wcześniejszego leczenia bDMARD; obecne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego; podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (> 5 mg/L).	0,49	$\pm 0,23$	96
		0,44	$\pm 0,25$	102
		0,47	$\pm 0,22$	105

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

Tabela 21.

Parametry funkcji mapującej postaci $EQ-5D = a + (b + c1 \times BASDAI + c2 \times BASFI + c3 \times \text{płeć} + c4 \times \text{wiek})$ z publikacji *Borse 2018*

Parametr funkcji mapującej	Wartość współczynnika
a	0,43
b	0,10034
c1	-0,05735

Parametr funkcji mapującej	Wartość współczynnika
c2	-0,03120
c3	0,00126
c4	-0,00440

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

Tabela 22.

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

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

*1, jeśli mężczyzna, 0 jeśli kobieta

** $(BASFI/100)^2$

*** BASFI/100

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

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

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

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy na spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK;
- **interwencja:** bimekizumab;
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 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	„cost-effectiveness” OR „cost-utility” OR CEA OR CUA OR „budget impact” OR BIA OR Markov OR „decision tree” OR economic* OR cost*	1 746 866	118 301
#2	bimekizumab OR "Bimzelx" OR " UCB 4940" OR " UCB-4940" OR " UCB4940"	137	203
#3	#1 AND #2	10	3

Data ostatniego wyszukiwania: 09.10.2023

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	bimekizumab	9

Data ostatniego wyszukiwania: 09.10.2023

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

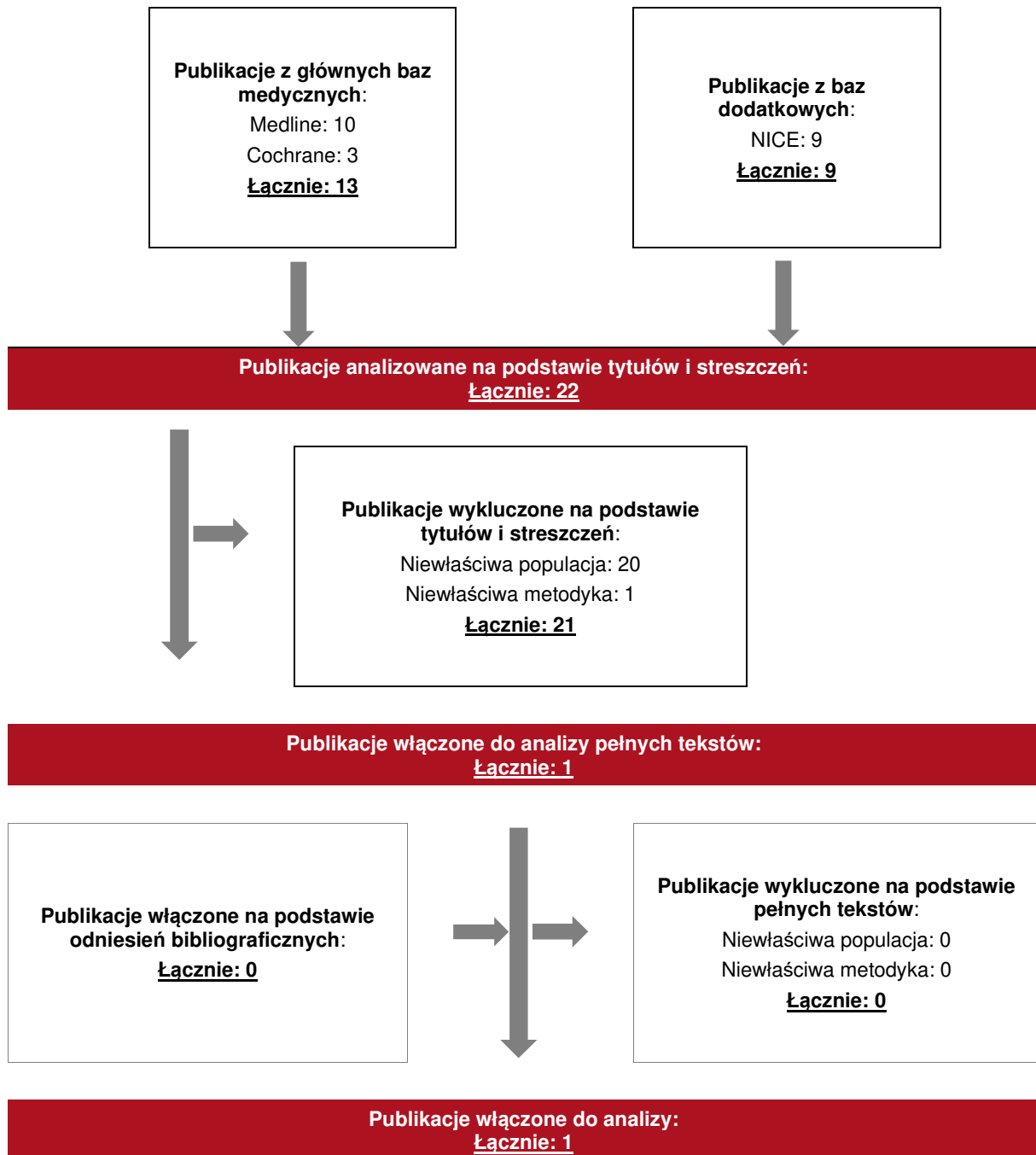
15.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.2.1.

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

Rysunek 4.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 22 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 10 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 3 publikacje;
- w bazie NICE odnaleziono 9 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 publikację: *NICE Bimzelx 2023*.

15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono inną analizę ekonomiczną. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, wyniki wskazanej powyżej analizy ekonomicznej przedstawiono w dyskusji (Rozdział 14.).

15.3. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach istniejącej grupy limitowej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że lek Bimzelx® można zakwalifikować do finansowania w ramach obecnie istniejącej grupy limitowej 1273.0, *Bimekizumab*. Lek ten spełnia kryteria kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 *Ustawy o refundacji*, ponieważ w grupie limitowej 1273.0, *Bimekizumab* jest już dostępny lek o tej samej nazwie międzynarodowej, który posiada taką samą skuteczność w porównaniu do wnioskowanego produktu. Lek Bimzelx® jest już obecnie finansowany w grupie limitowej 1273.0, *Bimekizumab* [Wykaz leków refundowanych].

Założono, że podstawę limitu w grupie limitowej stanowić będzie opakowanie leku *Bimzelx®*, 2 wstrzykiwacze 1 ml, 160 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

15.4. 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 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 15.5.
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 15.2
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	TAK, rozdział 15.2.
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 8.1.

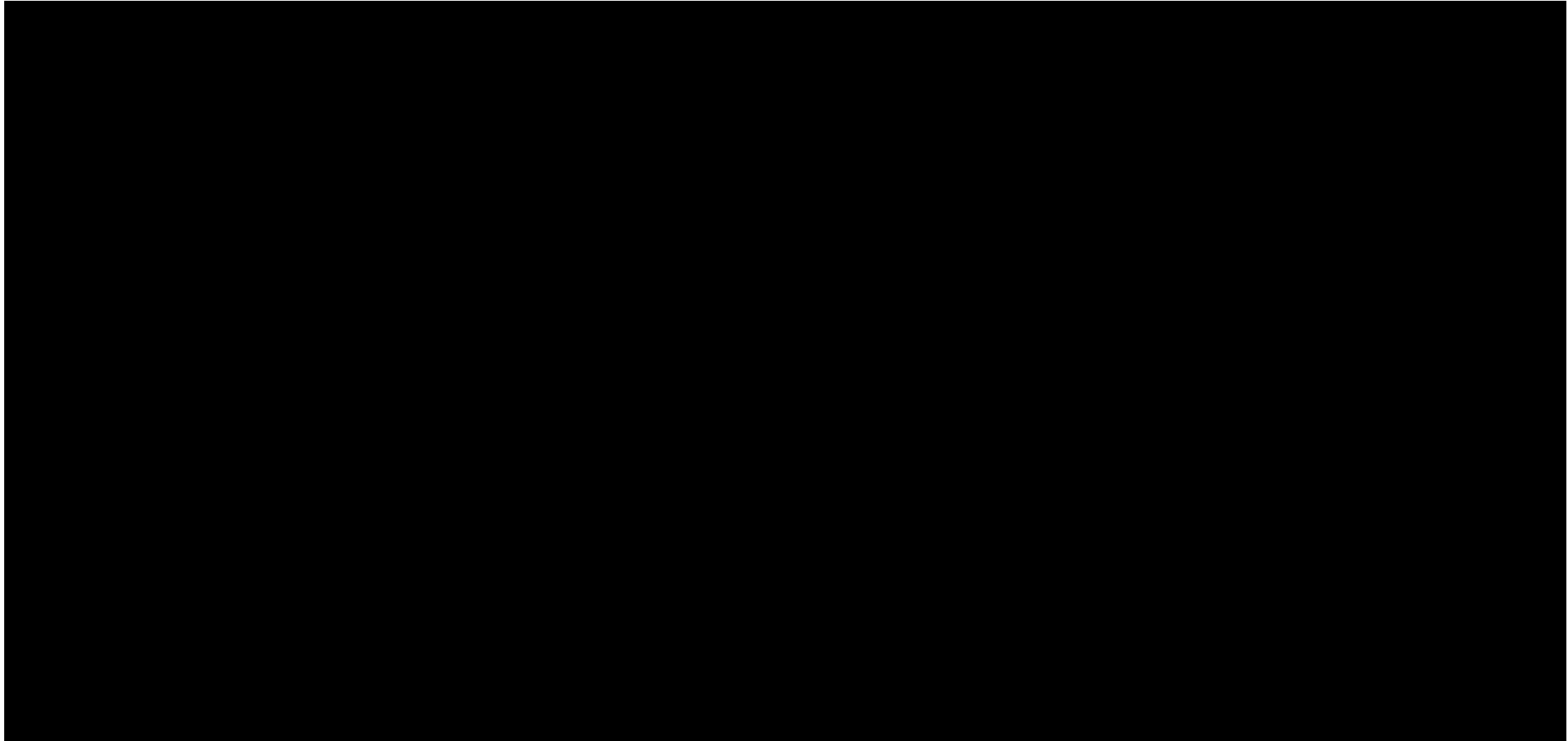
Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	n/d
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	n/d
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 8.1.
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 8.1.
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 8.2.
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 8.2.
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto 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 8.2.
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 15.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 7.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 7.
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 15.5.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
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

15.5. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 26.

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



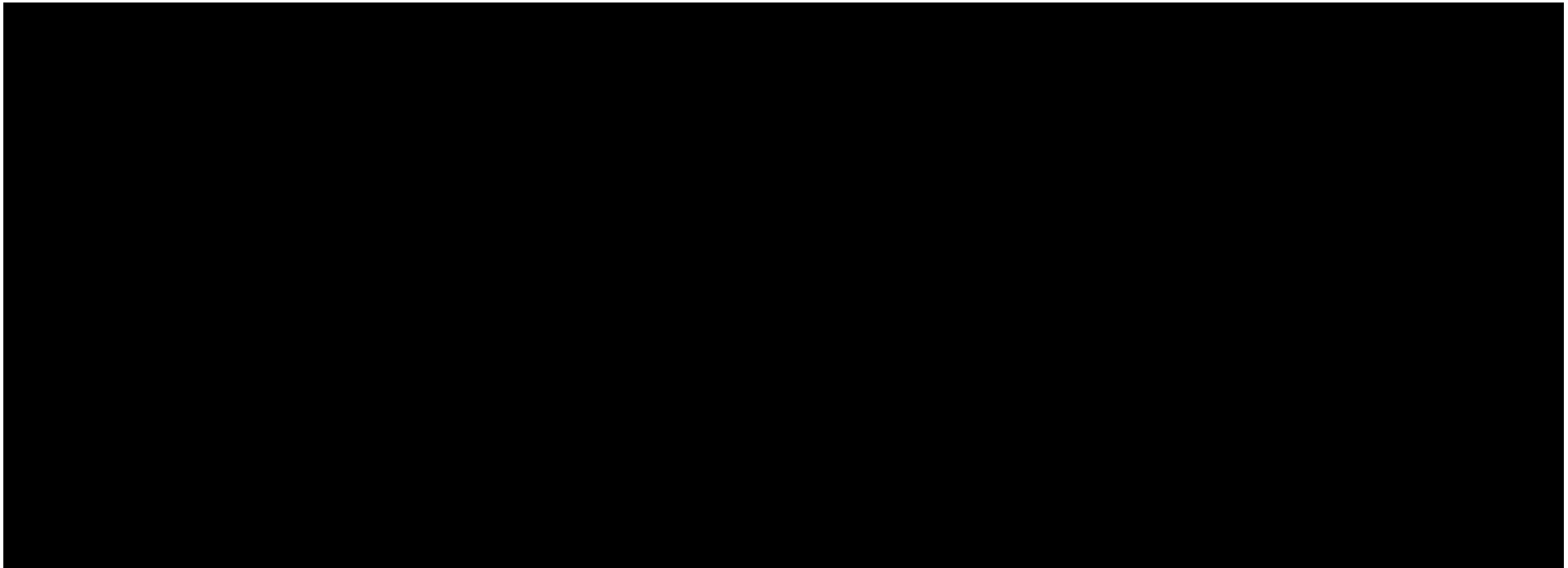
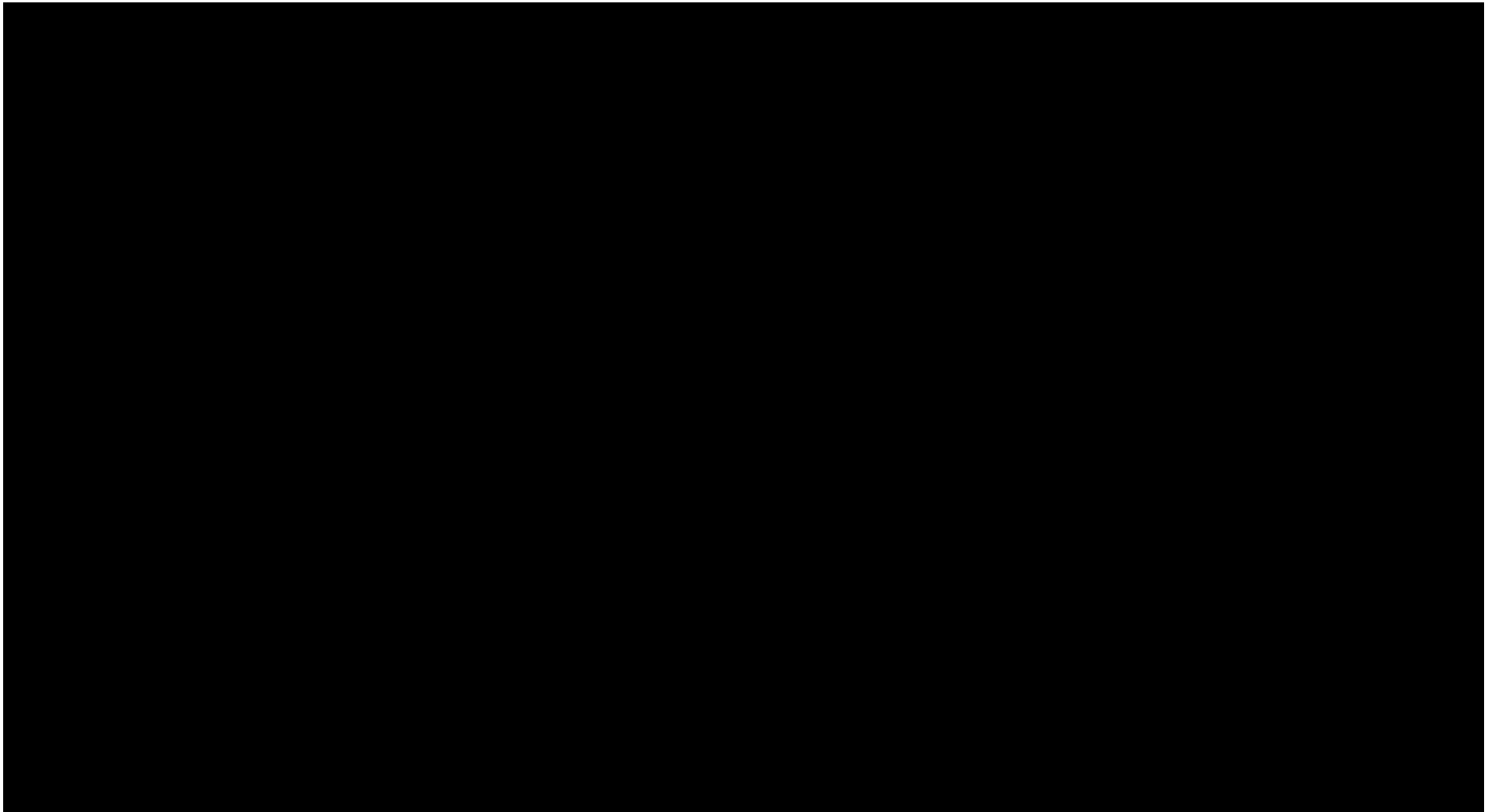


Tabela 27.

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



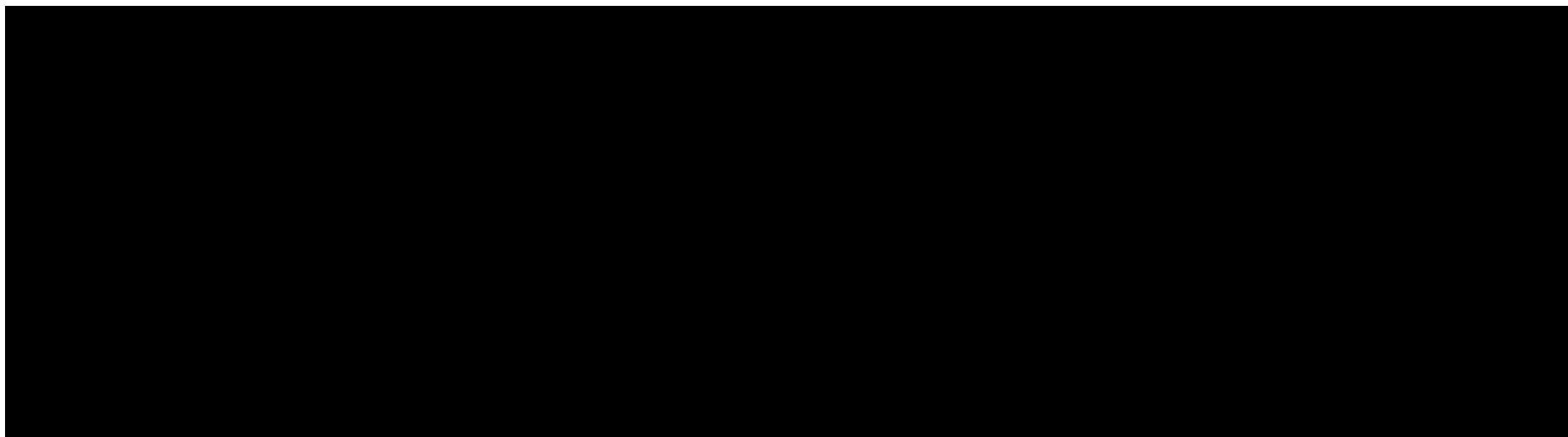
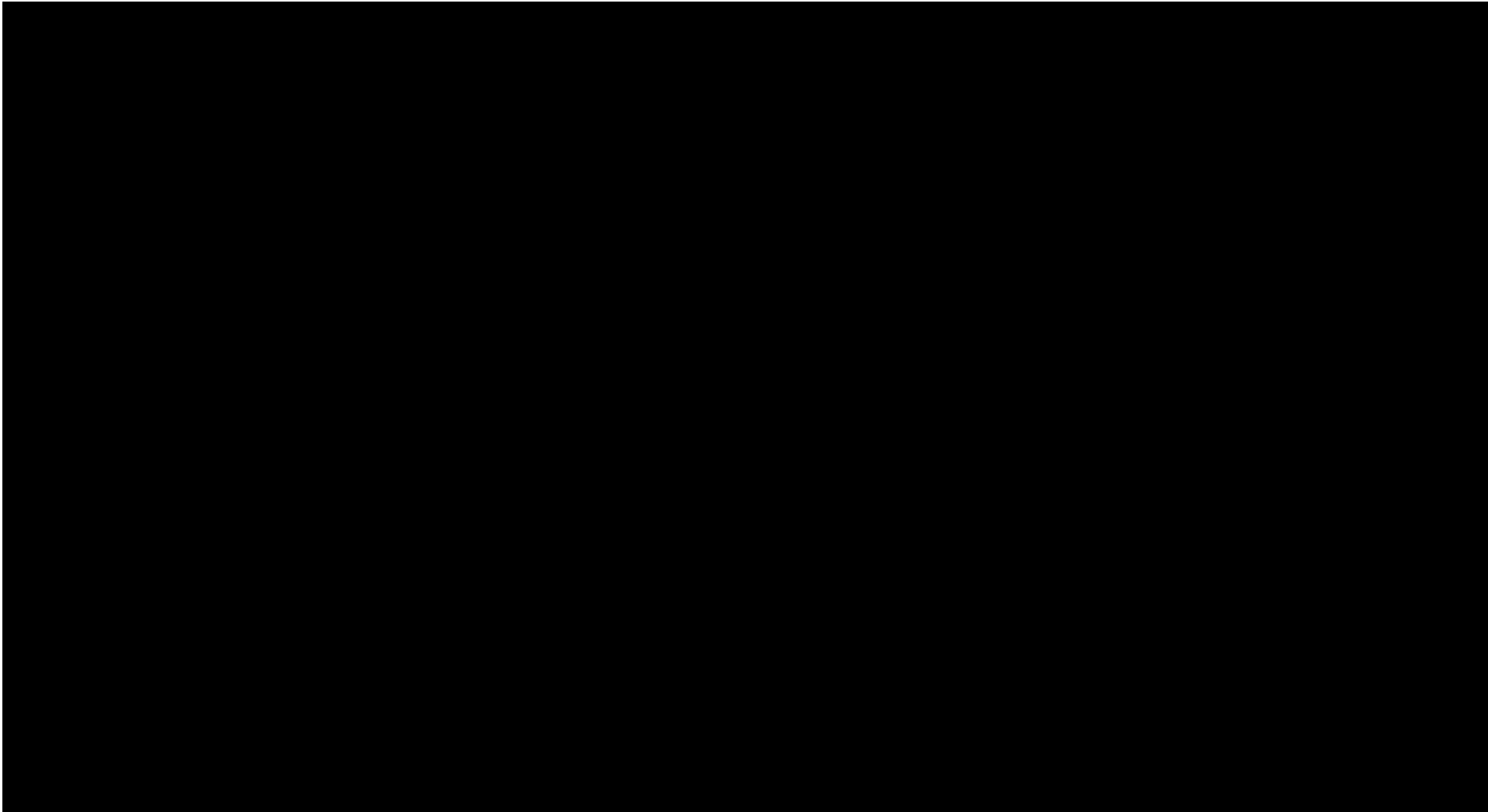


Tabela 28.

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



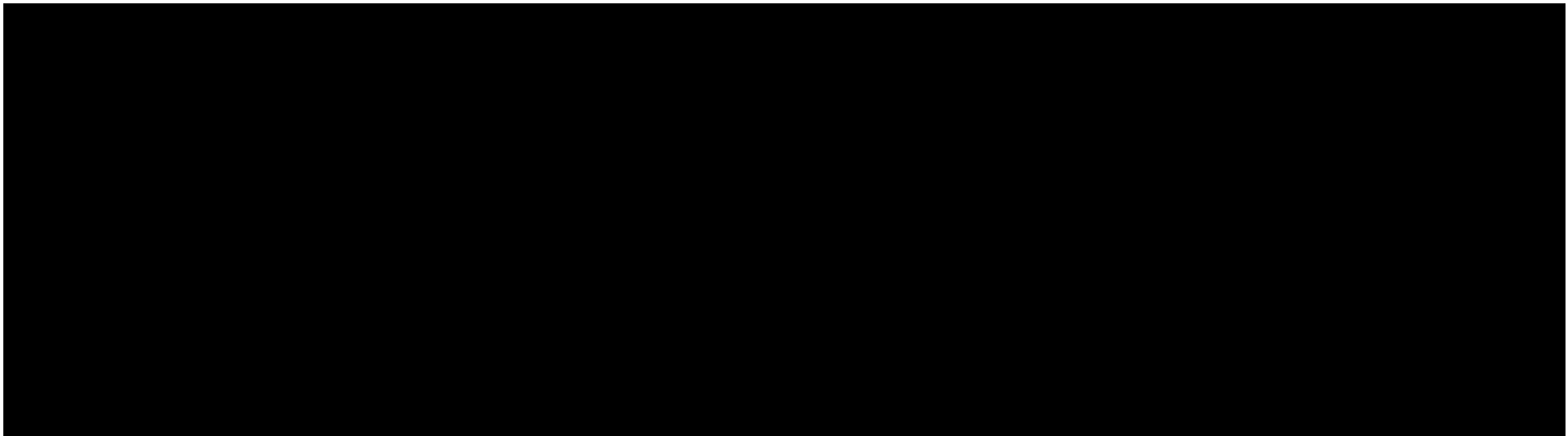
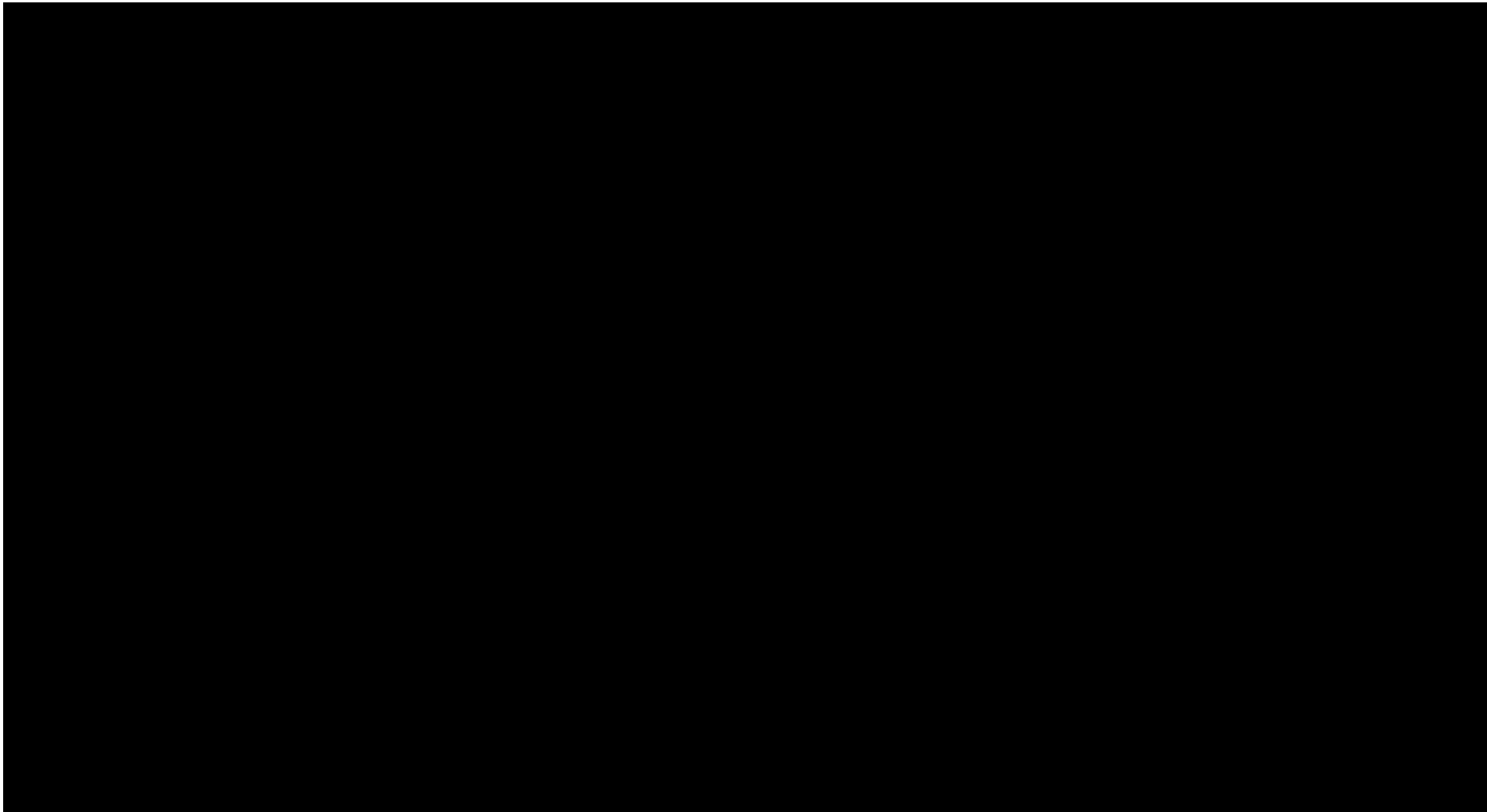


Tabela 29.

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



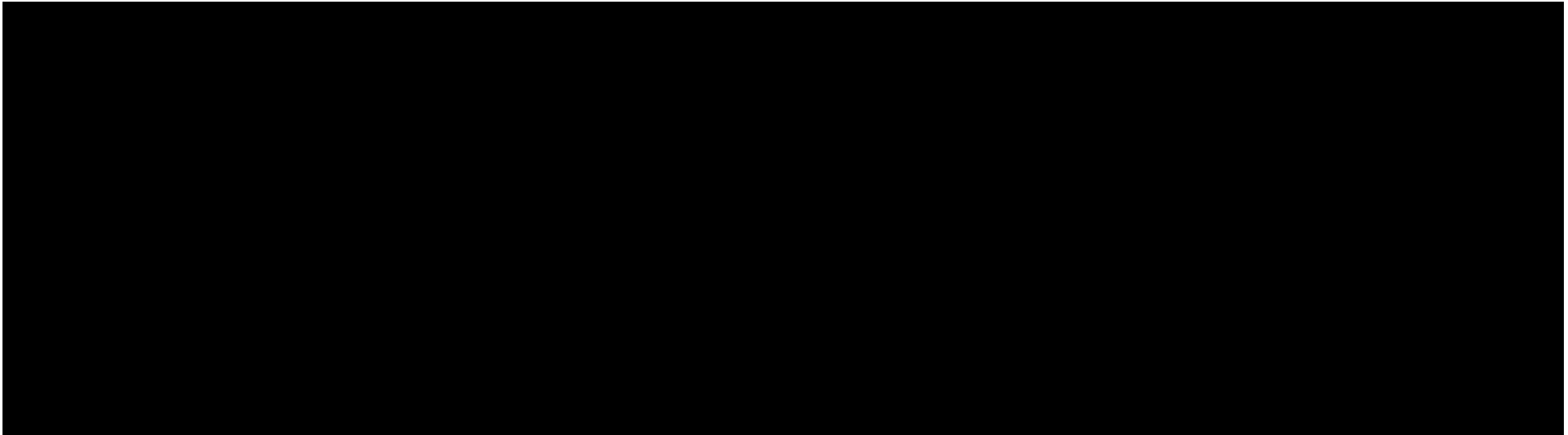
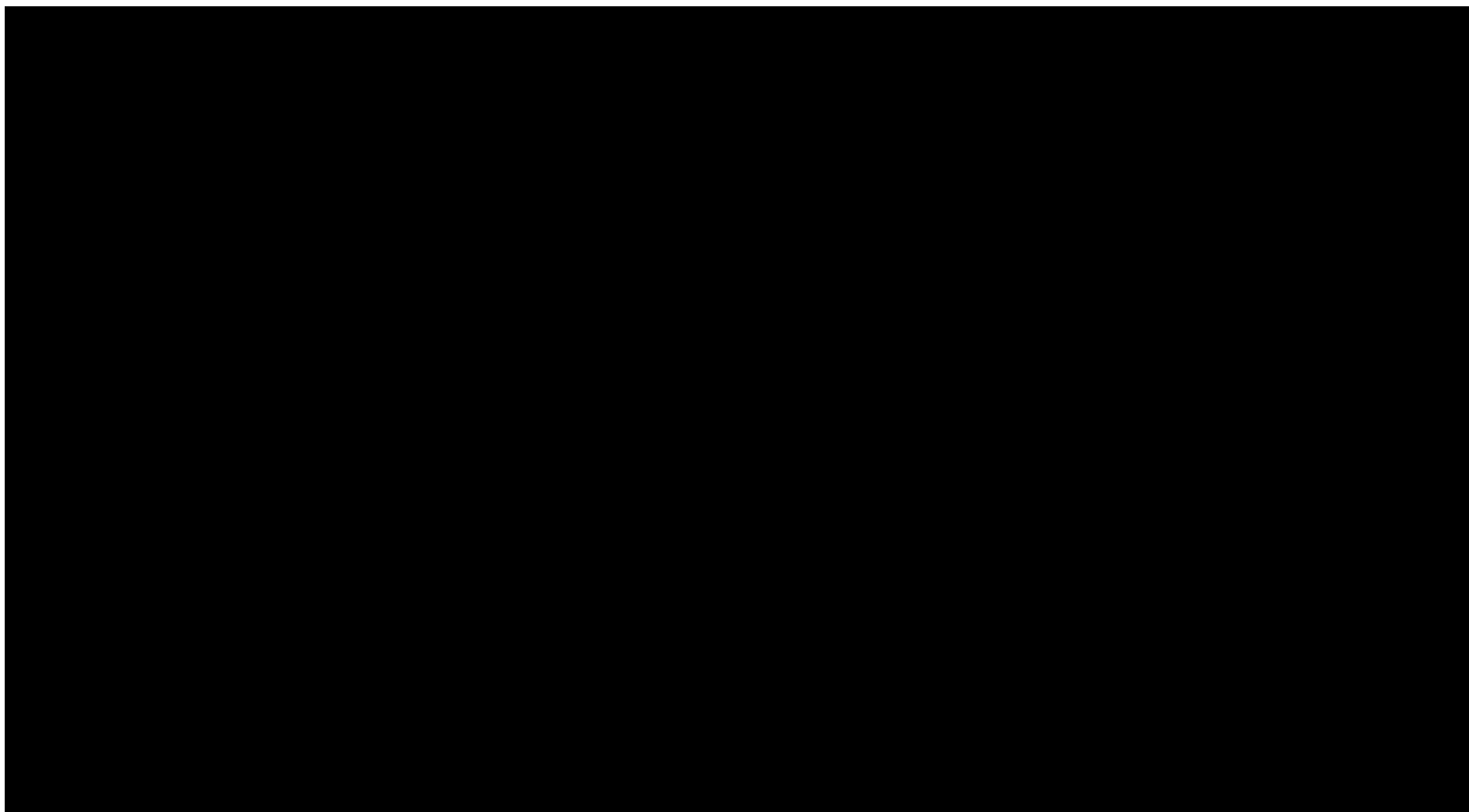


Tabela 30.

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



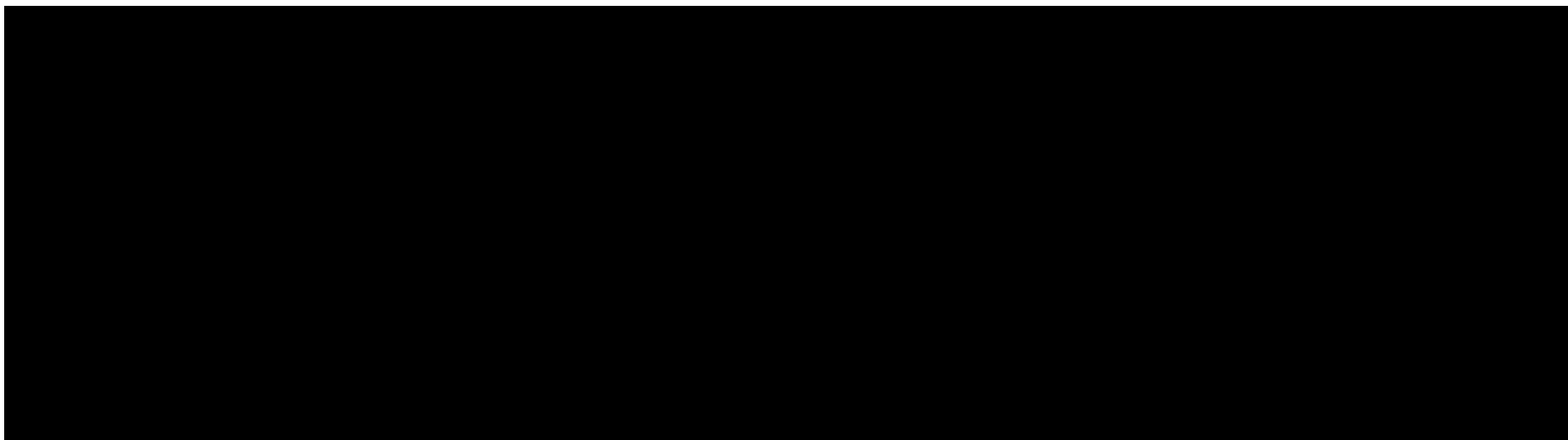
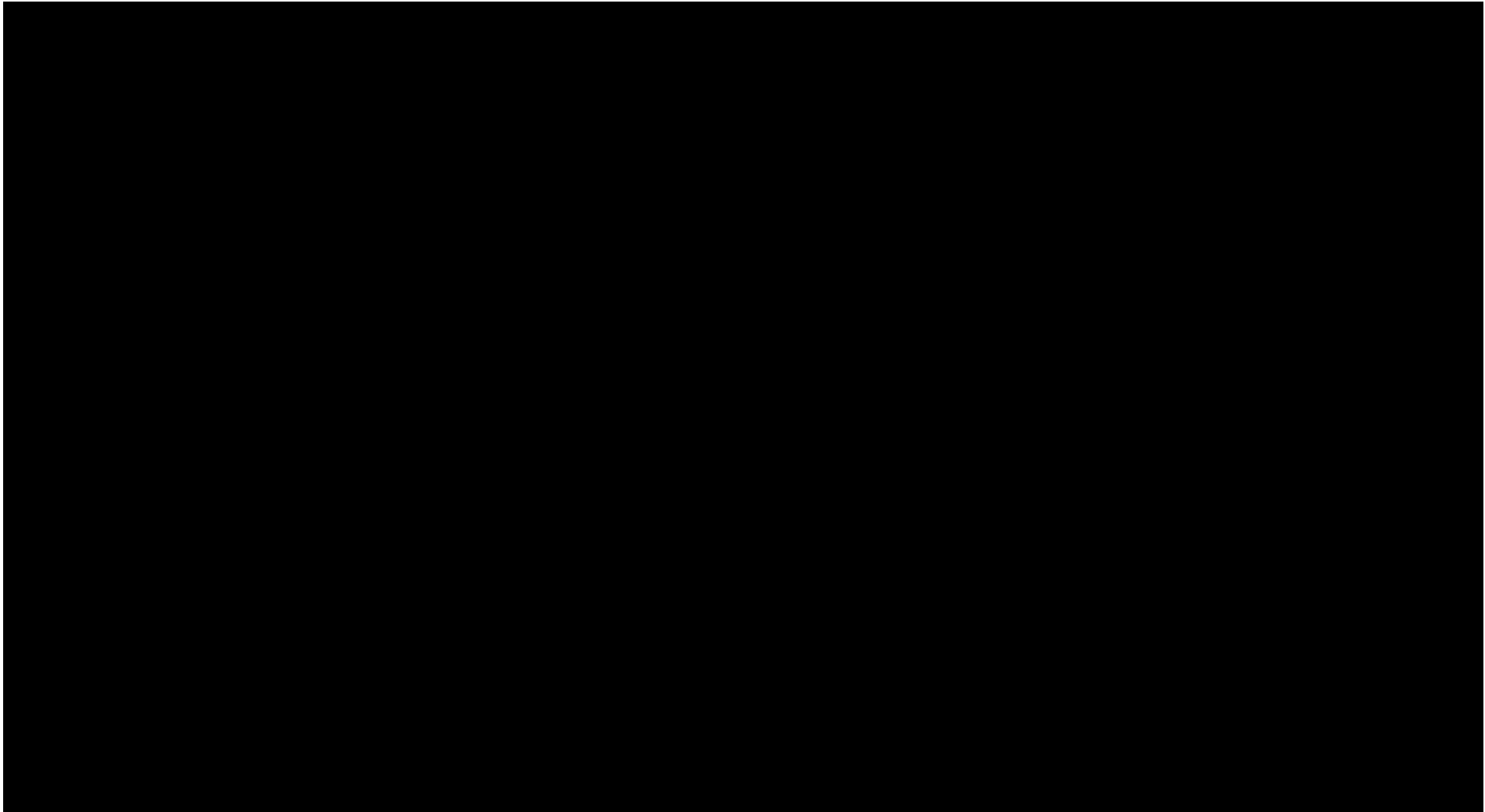


Tabela 31.

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



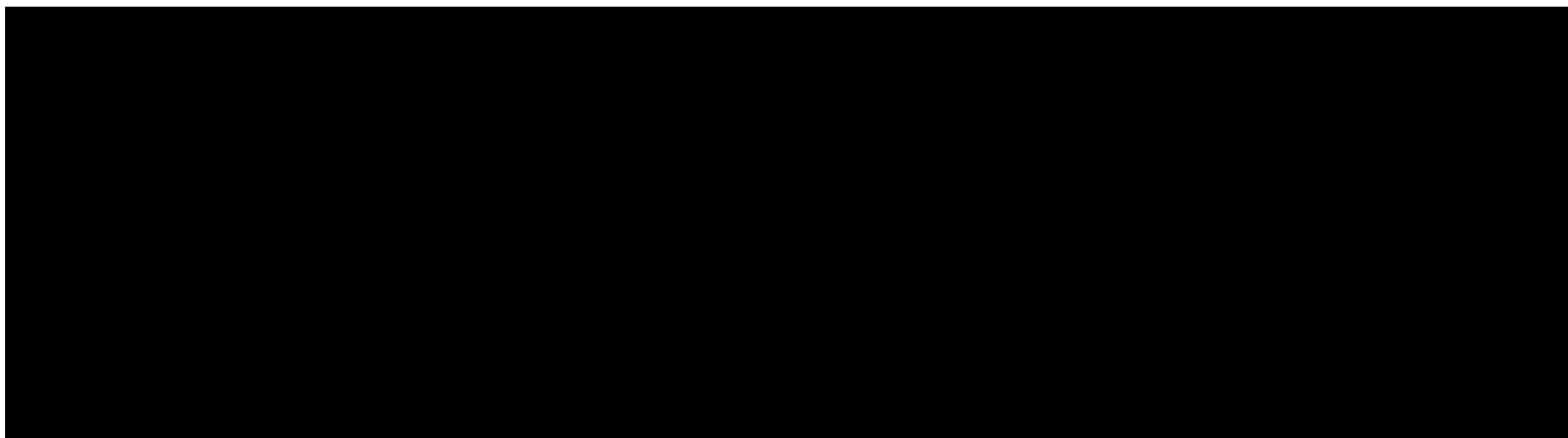
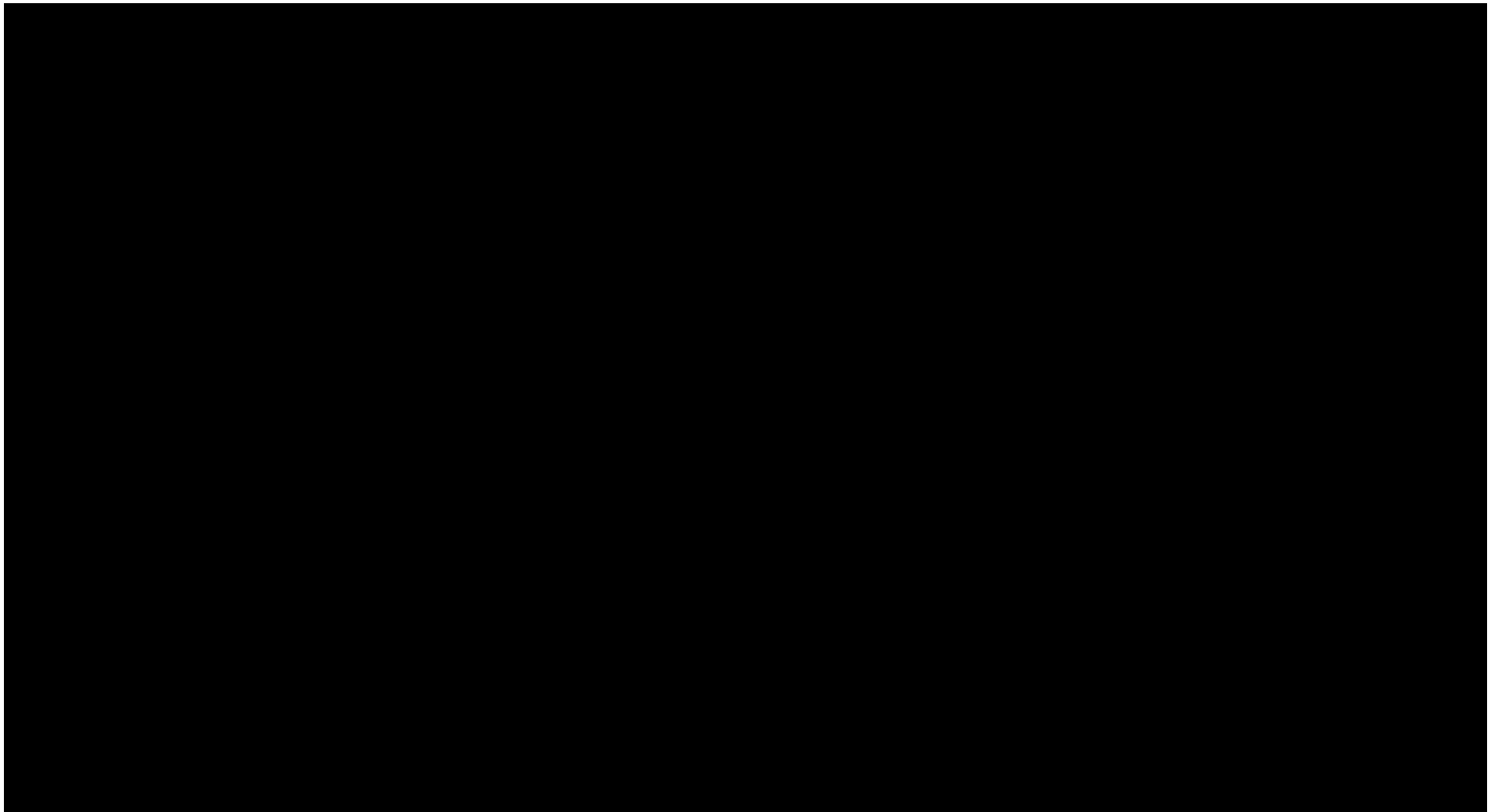


Tabela 32.

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



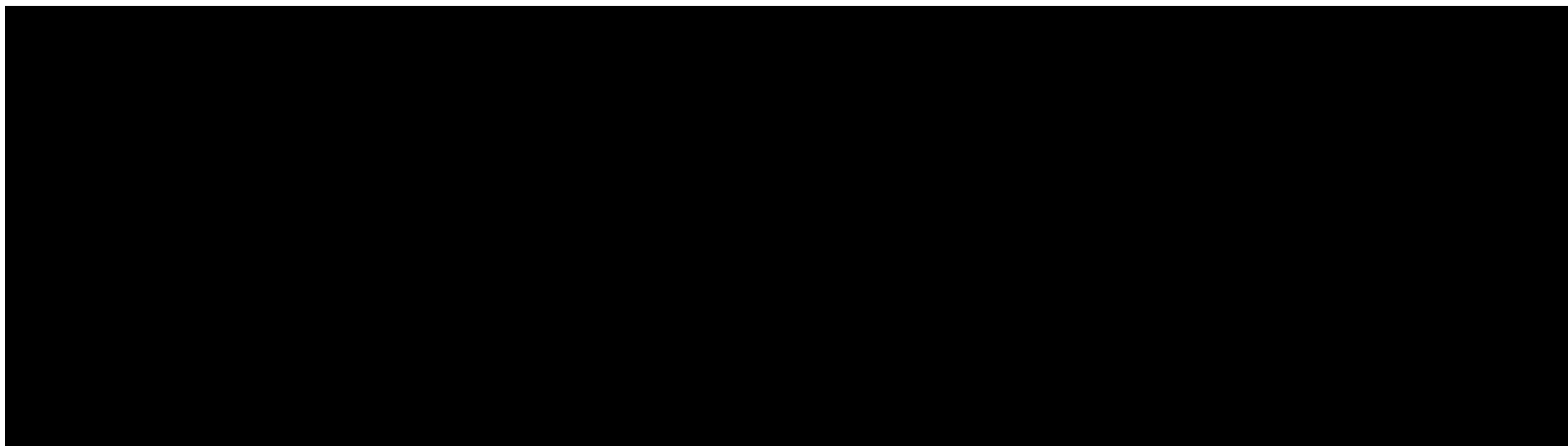
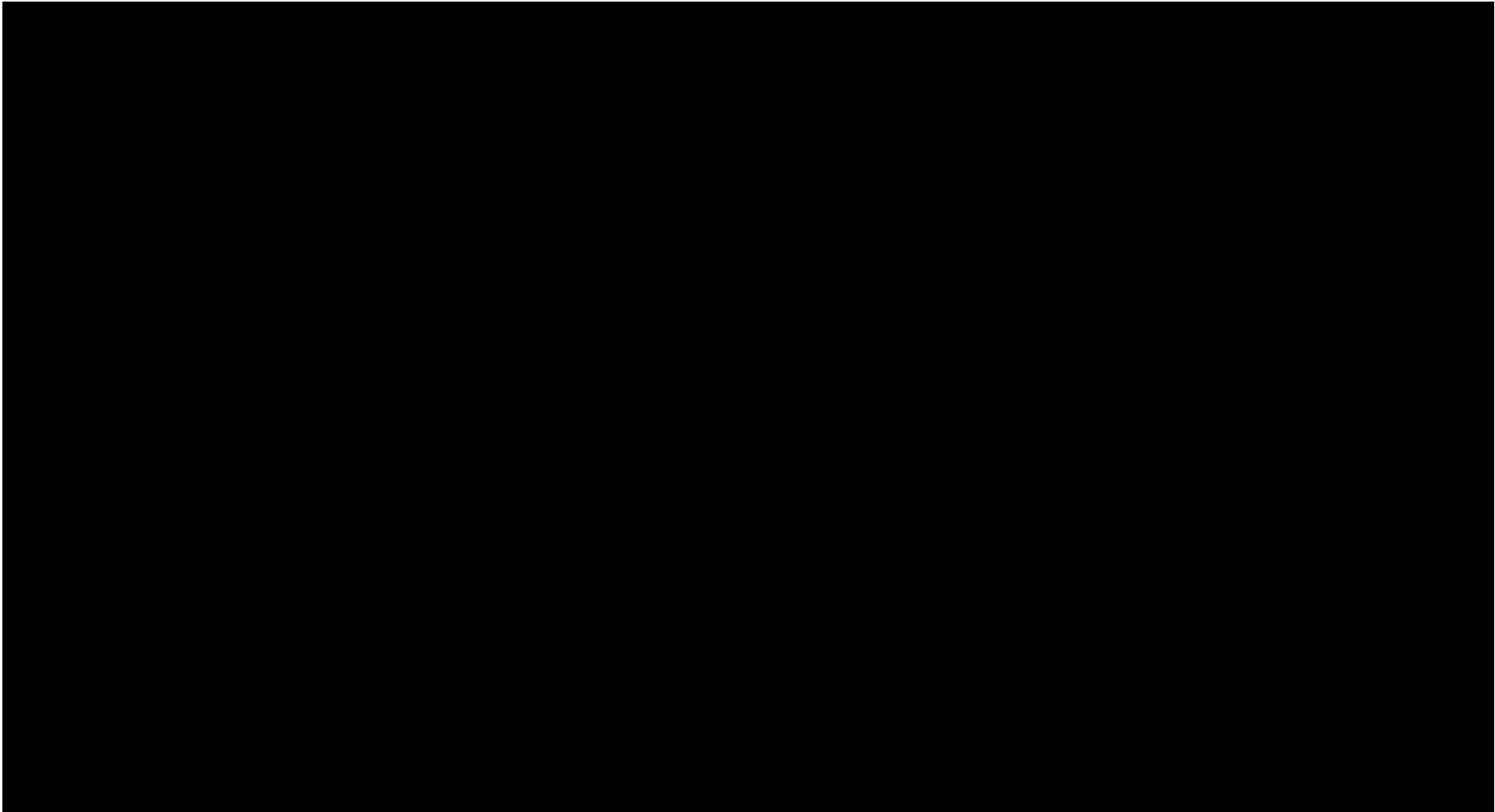
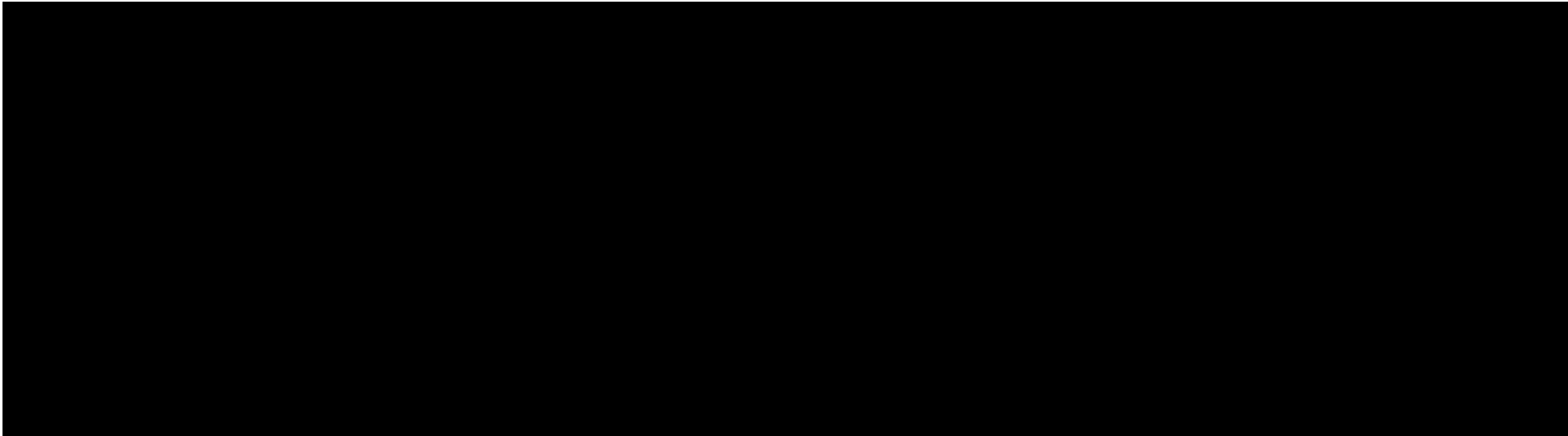


Tabela 33.

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





16. Spis tabel





Tabela 1. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	25
Tabela 2. Dawkowanie substancji stosowanych w programie lekowym	26
Tabela 3. Liczba dawek oraz wielkość zużycia leków stosowanych w programie lekowym w przeliczeniu na cykl modelu	27
Tabela 4. Charakterystyka kosztowa leku Bimzelx® (PLN)	28
Tabela 5. Koszty leków stosowanych w programie lekowym	29
Tabela 6. Uśrednione koszty leku w ramach poszczególnych grup	29
	30
Tabela 8. Koszt podania leków stosowanych w programie lekowym (analiza podstawowa)	30
	31
Tabela 10. Koszty różniące – podsumowanie.....	32
Tabela 11. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	34
Tabela 12. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości.....	39
Tabela 13. Wyniki analizy CMA w perspektywie płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej	40
Tabela 14. Współczynniki kosztów użyteczności uzyskane dla technologii dotychczas refundowanych – perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa wspólna	41
Tabela 15. Wyniki analizy CUR – wersja z RSS zarówno z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej	41

Tabela 16. Wyniki analizy CUR – wersja bez RSS zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej.....	42
Tabela 17. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	46
Tabela 18. Charakterystyka opracowania <i>NICE Bimzelx 2023</i>	47
Tabela 19. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	54
Tabela 20. Wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	56
Tabela 21. Parametry funkcji mapującej postaci $EQ-5D = a + (b + c1 \times BASDAI + c2 \times BASFI + c3 \times \text{płeć} + c4 \times \text{wiek})$ z publikacji <i>Borse 2018</i>	57
Tabela 22. Parametry funkcji mapujących postaci $EQ-5D = a + b \times BASFI + c \times BASDAI + d \times \text{płeć} + e \times \text{wiek}$ z opracowania <i>NICE Sekukinumab</i>	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.....	60
Tabela 24. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	60
Tabela 25. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	63
Tabela 26. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania BIM vs ETA – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie z RSS.....	66
Tabela 27. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania BIM vs CER – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie z RSS.....	68

Tabela 28. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania BIM vs SEK – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie z RSS.....	70
Tabela 29. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania BIM vs IKS – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie z RSS.....	72
Tabela 30. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania BIM vs ETA – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie bez RSS.....	74
Tabela 31. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania BIM vs CER – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie bez RSS.....	76
Tabela 32. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania BIM vs SEK – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie bez RSS.....	78
Tabela 33. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania BIM vs IKS – perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna w wariancie bez RSS.....	80

17. Spis rysunków

19
19
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	55
Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	61

18. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	<i>Bimzelx® (bimekizumab) w leczeniu dorosłych chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2024
Analiza problemu decyzyjnego	<i>Bimzelx® (bimekizumab) w leczeniu dorosłych chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2024
Analiza wpływu na budżet	<i>Bimzelx® (bimekizumab) w leczeniu dorosłych chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia</i> , MAHTA 2024
Borse 2018	Borse R.H., Kachroo S., Brown C. i in., <i>Cost-effectiveness Analysis of Golimumab in the Treatment of Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis in Scotland</i> . <i>Rheumatol Ther.</i> 2018 Jun;5(1):57-73
ChPL Bimzelx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bimzelx®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 10.10.2023 r.)
ChPL Cimzia	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia
ChPL Cosentyx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx
ChPL Erelzi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Erelzi
ChPL Enbrel	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel
ChPL Taltz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej
Dane GUS – tablice trwania życia	Tablice trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego za 2022 r.
Dane NFZ	NFZ, Raport refundacyjny. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2023 r.
Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)	NFZ, Komunikaty DGL – Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2023 r.
Dane przetargowe	Przetargi publiczne: https://bip.wszkielce.pl/Artykul-EZ2412023ALD-Sukcesywne-dostawy-lekow-refundowanych-stosowanych-w-Programach-Lekowych-do-Apteki-Szpitalnej-dla-Wojewodzkiego-Szpitala-Zespolonego-w-Kielcach,4138.html https://platformazakupowa.pl/transakcja/712412 https://platformazakupowa.pl/transakcja/873956 (data dostępu 13.03.2024 r.)
Deodhar 2021	Deodhar A., Blanco R., Dokoupilová E. i in., <i>Improvement of Signs and Symptoms of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in Patients Treated With Secukinumab: Primary Results of a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study</i> . <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2021 Jan;73(1):110-120
Dougados 2015	Dougados M., Tsai W.C., Saaibi D.L. i in., <i>Evaluation of Health Outcomes with Etanercept Treatment in Patients with Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis</i> . <i>J Rheumatol.</i> 2015 Oct;42(10):1835-41

Publikacja/Źródło danych	Referencje
EMA 2023	European Medicine Agency, Bimzelx, Assessment report, 2023, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bimzelx-h-c-5316-ii-0010-epar-assessment-report-variation_en.pdf (data dostępu: 09.10.2023 r.)
Exarchou 2015	Exarchou S., Lie E., Lindström U., i in., <i>Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study</i> . Ann Rheum Dis. 2016 Aug;75(8):1466-72
Maksymowych 2016	Maksymowych W.P., Dougados M., van der Heijde D. i in., <i>Clinical and MRI responses to etanercept in early non-radiographic axial spondyloarthritis: 48-week results from the EMBARK study</i> . Ann Rheum Dis. 2016 Jul;75(7):1328-35
McLeod 2007	McLeod C., Bagust A., Boland A. i in., <i>Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation</i> , Health Technol Assess. 2007 Aug;11(28):1-158, iii-iv
NICE Bimzelx 2023	NICE, <i>Bimekizumab for treating axial spondyloarthritis [ID6245]</i> , https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11347/documents/committee-papers (data dostępu: 09.10.2023 r.)
NICE Sekukinumab	NICE, <i>Secukinumab for the treatment of active ankylosing spondylitis in adults who have responded inadequately to conventional therapy [ID719]</i> , https://www.nice.org.uk/guidance/ta407/documents/committee-papers (data dostępu: 12.03.2024 r.)
Program lekowy B.82	Program lekowy „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)” regulowany załącznikiem B.82 do <i>Wykazu leków refundowanych</i>
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sieper 2016	Sieper J., Holbrook T., Black C.M. i in., <i>Burden of illness associated with non-radiographic axial spondyloarthritis: a multiperspective European cross-sectional observational study</i> . Clin Exp Rheumatol. 2016 Nov-Dec;34(6):975-983.
Statystyki NFZ	Statystyki NFZ dostępne na stronie https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms (data dostępu 10.10.2023 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Wailoo 2015	Wailoo A., Hernandez M., Philips C. i in., <i>Modeling Health State Utility Values in Ankylosing Spondylitis: Comparisons of Direct and Indirect Methods</i> . Value Health. 2015 Jun;18(4):425-31
Wallman 2015	Wallman JK, Kapetanovic MC, Petersson IF i in., <i>Comparison of non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis patients--baseline characteristics, treatment adherence, and development of clinical variables during three years of anti-TNF therapy in clinical practice</i> . Arthritis Res Ther. 2015 Dec 24;17:378
Walsh 2022	Walsh J.A., Magrey M.N., Baraliakos X. i in., <i>Improvement of Functioning and Health With Ixekizumab in the Treatment of Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in a 52-Week, Randomized, Controlled Trial</i> . Arthritis Care Res (Hoboken). 2022 Mar;74(3):451-460
WHO	https://www.whooc.no/atc_ddd_index/ (data dostępu: 10.10.2023 r.)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie 143/2023/DGL Prezesa NFZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe