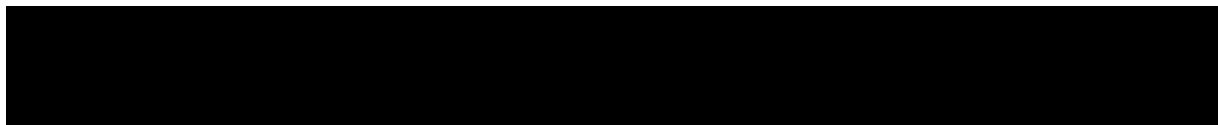


**Certolizumab pegol (Cimzia®)
w terapii osiowej spondyloartropatii
bez zmian radiograficznych
charakterystycznych dla ZZSK**

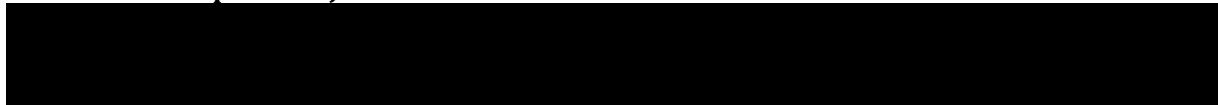
Analiza ekonomiczna



Warszawa
listopad 2014

Autorzy raportu:**Wkład pracy:**

- T.M.: kierownictwo prac, wyszukiwanie danych, edycja dokumentu, kontrola poprawności danych.
- J.P.: wyszukiwanie danych, edycja dokumentu.
- M.P. edycja dokumentu.
- M.N.: konsultacje merytoryczne, kontrola ostatecznej wersji raportu.

Adres do korespondencji:**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

VEDIM Sp. z o.o.
Ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

za QALY, tj. jest na poziomie wyższym niż obowiązujący w Polsce próg efektywności równy 119 577 zł.

Spis treści

Streszczenie	4
Spis treści	6
Skróty i akronimy	8
1 Wstęp	10
1.1 Wprowadzenie	10
1.2 Cel analizy	11
1.3 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku	11
1.3.1 Odpowiedź ASAS20	11
1.3.2 Odpowiedź ASAS40	12
1.3.3 ASDAS	13
1.3.4 BASDAI	13
1.3.5 BASMI	14
1.3.6 BASFI.....	15
1.4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	15
2 Metodyka	16
2.1 Struktura modelu	16
2.2 Prawdopodobieństwo przejść między stanami zdrowia.....	22
2.2.1 Progresja choroby.....	22
2.2.2 Przerwanie leczenia, zdarzenia niepożądane i utrata efektu terapeutycznego	22
2.2.3 Zgon.....	25
2.3 Użyteczność stanu zdrowia.....	25
2.4 Koszty jednostkowe	26
2.4.1 Koszty standardowej opieki nad pacjentem z nrAxSpA	26
2.4.2 Koszty leków	27
2.4.3 Koszty podania leczenia	28
2.5 Horyzont analizy	29
2.6 Dyskontowanie	29

2.7 Analiza wrażliwości	29
3 Wyniki	31
3.1 Analiza podstawowa.....	31
3.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości	31
4 Podsumowanie, dyskusja i ograniczenia	38
5 Wnioski	39
Aneks 1. Cena punktu świadczenia w poszczególnych województwach w szpitalach o najwyższej wartości umowy.....	40
Aneks 2. Strategia przeglądu dla analiz ekonomicznych	42
Aneks 3. Selekcja analiz ekonomicznych	44
Aneks 4. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności.....	45
Aneks 5. Selekcja badań dotyczących użyteczności	47
Aneks 6. Przegląd użyteczności – prace wykluczone	48
Aneks 7. Przegląd użyteczności – prace włączone	50
Aneks 8. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym 52	
Aneks 9. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych	54
Spis tabel.....	57
Spis rycin	59
Piśmiennictwo	60

Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AS	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. <i>ankylosing spondylitis</i>)
ASA	Kwas acetylosalicylowy (ang. <i>acetylsalicylic acid</i>)
BASDAI	Wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa Bath (ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>)
BASFI	Wskaźnik funkcjonalny zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa Bath (ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>)
BSC	Najlepszy sposób leczenia (ang. <i>best supportive care</i> albo <i>conventional care</i>) bez zastosowania anty-TNF- α , zdefiniowany jako kombinacja NLPZ i DMARDS
DMARDS	Leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>disease modifying antirheumatic drugs</i>)
CI	Przedział ufności
CRP	Białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D
FDA	Food and Drug Administration
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>life-years-gained</i>)
mSASSS	Zmodyfikowana ocena stanu zapalnego w przebiegu AS (ang. <i>modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ	Niesteroidowy lek przeciwzapalny (ang. <i>nonsteroidal anti-inflammatory drug, DMARD</i>)
NNH	Number-needed-to-harm
NNT	Number-needed-to-treat
nrAxSpA	Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych (ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i>)
psr	Prawa strona równania
QALYs	Lata życia skorygowane o jakość życia (ang. <i>quality-adjusted-life-years</i>)
QALY	Zyskane lata życia z poprawką na jakość życia (ang. <i>quality-adjusted-life-years-gained</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)

RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RR	Ryzyko względne
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
TNF- α	Czynnik α martwicy guza, czynnik nekrozy nowotworów α (ang. <i>tumor necrosis factor-alpha</i>)
ZZSK	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

1 Wstęp

1.1 Wprowadzenie

Spondyloartropatie (ang. *spondyloarthritis*, SpA) dzieli się tradycyjnie na kilka podtypów, do których należą: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), zapalenie stawów związane z nieswoistym zapaleniem jelit, zapalenie stawów związane z ostrym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka, reaktywne zapalenie stawów i spondyloartropatia niezróżnicowana.

Do klasyfikowania chorych na SpA można użyć różnych zestawów kryteriów. Zgodnie z kryteriami nowojorskimi obowiązującymi od 1984 r., decydującą rolę w rozpoznaniu ZZSK stanowiło kryterium radiologiczne – obecność obustronnych zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych 2-4 stopnia lub jednostronnych 3-4 stopnia. W 2010 r. wprowadzono nowe kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii, które pozwalają na wczesne zdiagnozowanie u chorego spondyloartropatii osiowej zanim pojawią się objawy uszkodzenia strukturalnego i zmiany w RTG stawów krzyżowo-biodrowych.^{1,2} Grupa ASAS (ASsessment in Ankylosing Spondylitis) opracowała kryteria klasyfikacyjne dla chorych na SpA z dominującym zajęciem szkieletu osiowego (tzw. SpA osiowa), z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych (SKB) potwierdzonym w badaniu obrazowym lub bez takiego zapalenia, oraz kryteria klasyfikacyjne dla chorych na SpA z dominującym zajęciem stawów obwodowych (tzw. SpA obwodowa).

Spondyloartropatia osiowa z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa obejmuje zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz wczesną spondyloartropatię osiową bez zmian na RTG (nrAxSpA, ang. *non-radiographic axial spondyloarthritis*). ZZSK to przewlekły, przeważnie postępujący proces zapalny obejmujący stawy krzyżowo-biodrowe, drobne stawy kręgosłupa, pierścienie włókniste i więzadła kręgosłupa, prowadzący do ich stopniowego usztywnienia.³

Na ogół proces zapalny rozpoczyna się w stawach krzyżowo-biodrowych i często upływa 6–8 lat, zanim się ujawni na RTG. Chorzy na SpA osiową bez zmian widocznych na RTG mają tak samo dużą aktywność choroby pod względem nasilenia objawów podmiotowych i przedmiotowych, jak chorzy z ustalonym rozpoznaniem ZZSK. Przyjmuje się zatem, że chorzy na SpA osiową bez zmian na RTG i chorzy z rozpoznaniem ZZSK odzwierciedlają różne stadia jednej choroby.⁴

W Polsce w chwili obecnej terapia inhibitorami TNF-alfa SpA osiową bez zmian na RTG nie jest refundowana.

1.2 Cel analizy

Celem pracy jest ocena ekonomiczna certolizumabu pegol (Cimzia®) stosowanego w terapii chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P):	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli chorzy z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK
Rodzaj interwencji (I):	<ul style="list-style-type: none"> Certolizumab pegol (Cimzia®) w skojarzeniu z metotreksatem.
Komparator (C):	<ul style="list-style-type: none"> Standardowa opieka.
Wyniki (O):	<ul style="list-style-type: none"> koszty leczenia z perspektywy płatnika publicznego, konsekwencje szacowane jako dodatkowe lata życia (LYG), dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (QALYs), analiza efektywności kosztów: <ul style="list-style-type: none"> ICER (PLN za LYG), ICUR (PLN za QALYs).

1.3 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku

1.3.1 Odpowiedź ASAS20

Tabela 2. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. i 24. tygodniu – nrAxSpA – certolizumab 200 mg vs placebo.

Czas obserwacji	Certolizumab		Placebo		RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
12 tyg.	46	27 (58,7)	50	20 (40,0)	1,47 (0,97; 2,23)	0,0716	-
24 tyg.	46	30 (65,2)	50	12 (24,0)	2,72 (1,59; 4,65)	0,0003	2,4 (1,7; 4,3)

Tabela 3. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. i 24. tygodniu – nrAxSpA – certolizumab 400 mg vs placebo.

Czas obserwacji	Certolizumab		Placebo		RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-axSpA – 12 tyg.	51	32 (62,7)	50	20 (40,0)	1,57 (1,05; 2,34)	0,0274	4,40 (2,4; 26,6)
RAPID-axSpA – 24 tyg.	51	36 (70,6)	50	12 (24,0)	2,94 (1,74; 4,97)	0,0001	2,15 (1,6; 3,4)

Tabela 4. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. i 24. tygodniu – nrAxSpA – certolizumab 200 + 400 mg vs placebo.

Czas obserwacji	Certolizumab		Placebo		RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-axSpA – 12 tyg.	97	59 (60,8)	50	20 (40,0)	1,52 (1,04; 2,21)	0,0286	4,80 (2,7; 24,2)
RAPID-axSpA – 24 tyg.	97	66 (68,0)	50	12 (24,0)	2,84 (1,70; 4,73)	0,0001	2,27 (1,7; 3,4)

1.3.2 Odpowiedź ASAS40

Tabela 5. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. i 24. tygodniu – nrAxSpA – certolizumab 200 mg vs placebo.

Czas obserwacji	Certolizumab		Placebo		RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-axSpA – 12 tyg.	46	22 (47,8)	50	8 (16,0)	2,99 (1,48; 6,04)	0,0023	3,1 (2,0; 7,1)
RAPID-axSpA – 24 tyg.	46	26 (56,5)	50	7 (14,0)	4,04 (1,94; 8,40)	0,0002	2,4 (1,7; 4,0)

Tabela 6. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. i 24. tygodniu – nrAxSpA – certolizumab 400 mg vs placebo.

Czas obserwacji	Certolizumab		Placebo		RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-axSpA – 12 tyg.	51	24 (47,1)	50	8 (16,0)	2,94 (1,46; 5,91)	0,0025	3,22 (2,1; 7,1)
RAPID-axSpA – 24 tyg.	51	23 (45,1)	50	7 (14,0)	3,22 (1,52; 6,82)	0,0023	3,22 (2,1; 6,9)

Tabela 7. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. i 24. tygodniu – nrAxSpA – certolizumab 200 + 400 mg vs placebo.

Czas obserwacji	Certolizumab		Placebo		RR (95%CI)	Wartość p	NNT (95%CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
RAPID-axSpA – 12 tyg.	97	46 (47,4)	50	8 (16,0)	2,96 (1,52; 5,79)	0,0015	3,18 (2,2; 5,8)
RAPID-axSpA – 24 tyg.	97	49 (50,5)	50	7 (14,0)	3,61 (1,77; 7,37)	0,0004	2,74 (2,0; 4,4)

1.3.3 ASDAS

Tabela 8. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. i 24. tygodniu – nrAxSpA – certolizumab 200 mg vs placebo.

Czas obserwacji	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	46	-1,6	bd	50	-0,4	bd	-1,20 (-1,89; -0,51)	<0,001*
RAPID-axSpA – 24 tyg.	46	-1,8	bd	50	-0,4	bd	-1,40 (-2,21; -0,59)	<0,001*

*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość p=0,001.

Tabela 9. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. i 24. tygodniu – nrAxSpA – certolizumab 400 mg vs placebo.

Czas obserwacji	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	51	-1,6	bd	50	-0,4	bd	-1,20 (-1,89; -0,51)	<0,001*
RAPID-axSpA – 24 tyg.	51	-1,7	bd	50	-0,4	bd	-1,30 (-2,05; -0,55)	<0,001*

*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość p=0,001.

1.3.4 BASDAI

Tabela 10. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. i 24. tygodniu – nrAxSpA – certolizumab 200 mg vs placebo.

Czas obserwacji	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	46	-3,3	bd	50	-1,5	bd	-1,80 (-2,84; -0,76)	<0,001*
RAPID-axSpA – 24 tyg.	46	-3,3	bd	50	-1,0	bd	-2,30 (-3,63; -0,97)	<0,001*

*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość $p=0,001$.

Tabela 11. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. i 24. tygodniu – nrAxSpA – certolizumab 400 mg vs placebo.

Czas obserwacji	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	51	-3,4	bd	50	-1,5	bd	-1,90 (-2,10; -0,80)	<0,001*
RAPID-axSpA – 24 tyg.	51	-3,2	bd	50	-1,0	bd	-2,20 (-3,47; -0,93)	<0,001*

*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość $p=0,001$.

1.3.5 BASMI

Tabela 12. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. i 24. tygodniu – nrAxSpA – certolizumab 200 mg vs placebo.

Czas obserwacji	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	46	-0,6	bd	50	0,0	bd	-0,60 (-0,95; -0,25)	<0,001*
RAPID-axSpA – 24 tyg.	46	-0,5	bd	50	0,1	bd	-0,60 (-0,95; -0,25)	<0,001*

*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość $p=0,001$.

Tabela 13. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. i 24. tygodniu – nrAxSpA – certolizumab 400 mg vs placebo.

Czas obserwacji	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	51	-0,5	bd	50	0,0	bd	-0,50 (-0,79; -0,21)	<0,001*
RAPID-axSpA – 24 tyg.	51	-0,4	bd	50	0,1	bd	-0,50 (-0,99; -0,01)	<0,05*

*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość $p=0,001$ i $p=0,05$.

1.3.6 BASFI

Tabela 14. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. i 24. tygodniu – nrAxSpA – certolizumab 200 mg vs placebo.

Czas obserwacji	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	46	-2,3	bd	50	-0,4	bd	-1,90 (-2,30; -0,80)	<0,001*
RAPID-axSpA – 24 tyg.	46	-2,4	bd	50	0,0	bd	-2,40 (-3,78; -1,02)	<0,001*

*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość p=0,001.

Tabela 15. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. i 24. tygodniu – nrAxSpA – certolizumab 400 mg vs placebo.

Czas obserwacji	Certolizumab			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA – 12 tyg.	51	-2,3	bd	50	-0,4	bd	-1,90 (-2,10; -0,80)	<0,001*
RAPID-axSpA – 24 tyg.	51	-2,1	bd	50	0,0	bd	-2,10 (-3,31; -0,89)	<0,001*

*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość p=0,001.

1.4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przeprowadzono systematyczny przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania certolizumabu w nrAxSpa. Strategię przeglądu dla baz Medline, Embase oraz Cochrane Library przedstawiono w aneksie 1. W aneksie 2 przedstawiono wyniki selekcji prac (diagram QUORUM). Nie zidentyfikowano żadnej pracy, która stanowiłaby analizę ekonomiczną dotyczącą zastosowania certolizumabu w nrAxSpa.

Strategie przeszukiwania powtórzono w dniu 03.03.2014 nie identyfikując nowych publikacji.

2 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono założenia dotyczące struktury modelu, zakres uwzględnionych informacji, źródła parametrów oraz przyjęte wartości parametrów dotyczących efektów zdrowotnych i kosztów (w analizie podstawowej i analizie wrażliwości).

2.1 Struktura modelu

Analiza ekonomiczna została oparta na modelu Markowa dostarczonym przez zleceniodawcę. Progresja choroby w długim horyzoncie czasowym jest modelowana poprzez zastosowanie BASFI i BASDAI, które zmieniają się w czasie w zależności od trwania leczenia bądź nieleczenia z zastosowaniem certolizumabu pegol. Jednocześnie użyteczność stanów zdrowia została powiązana poprzez model statystyczny zarówno z BASDAI, jak i z BASFI, tak by oszacować QALY w dożywotnim horyzoncie analizy. Koszty standardowej opieki nad chorym są liczone jako funkcja BASFI, z zastosowaniem wzoru zaadaptowanego z literatury⁵: $£1585,30 \times \exp(0,1832 \times \text{BASFI})$.

Model składa się z 2 części. Pierwszą stanowi krótki, 12-tygodniowy okres obserwacji, drugą – obserwacja w długim (dożywotnim) horyzoncie czasowym.

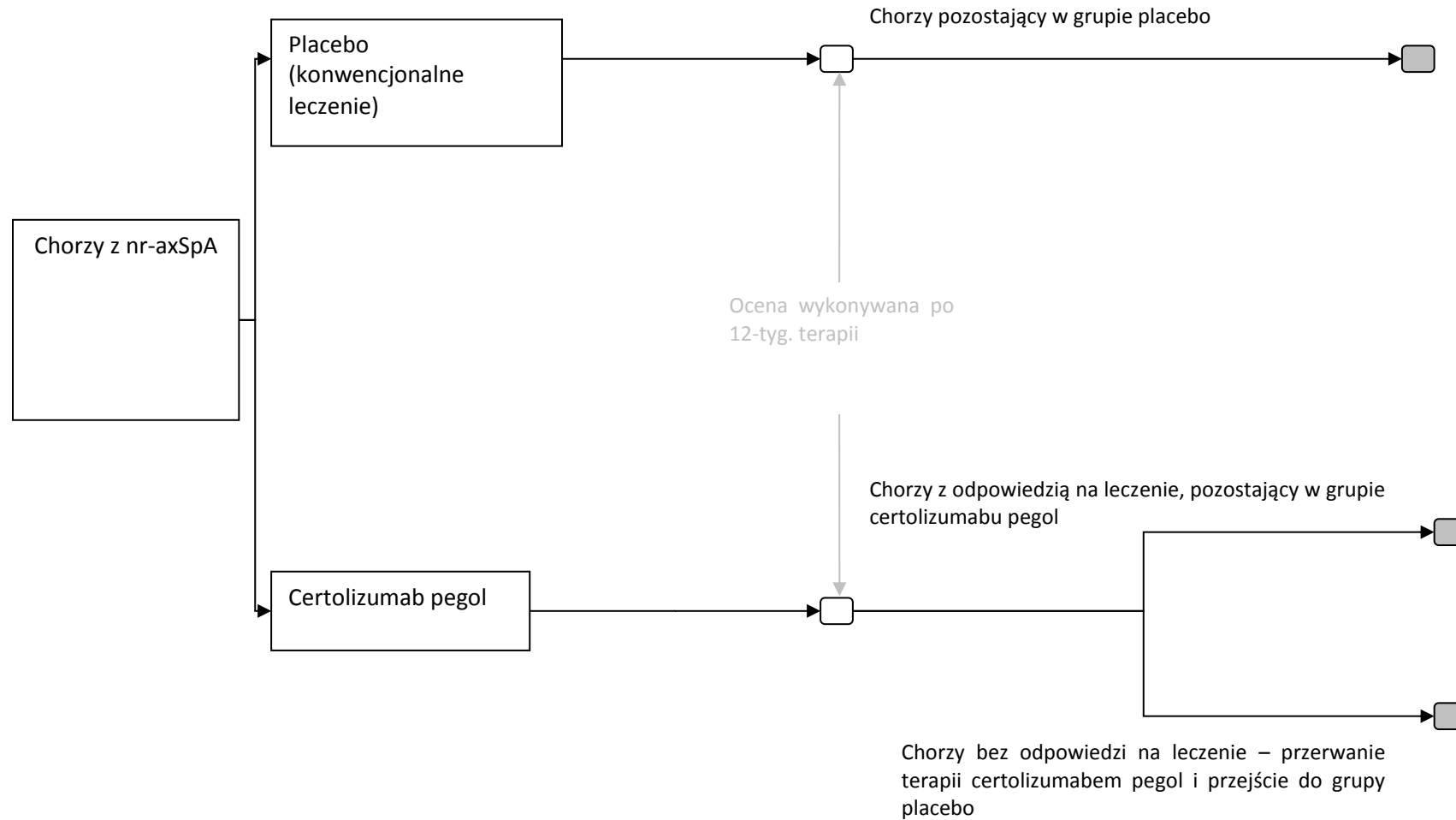
Rycina 1 przedstawia część krótkookresową modelu w formie drzewa decyzyjnego. Do modelu wchodzi chorzy z aktywną postacią nrAxSpA, którzy nie odpowiedzieli na leczenie co najmniej jednym NLPZ bądź nie tolerują leków z grupy NLPZ. Chorzy mogą rozpocząć leczenie certolizumabem pegol albo mogą otrzymywać jedynie standardowe leczenie. Ocena skuteczności leczenia jest wykonywana po 12 tygodniach terapii i jest zgodna z definicją ASAS20. Pacjenci otrzymujący certolizumab pegol, którzy odpowiedzieli na leczenie zgodnie z ASAS20 pozostają dalej w grupie otrzymujących certolizumab pegol. Pacjenci z grupy otrzymujących certolizumab pegol, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie zgodnej z ASAS20 przechodzą do grupy otrzymujących samo leczenie standardowe. Pacjenci z grupy otrzymującej samo standardowe leczenie nie mogą przejść do grupy otrzymujących certolizumab pegol. Po 12-tygodniowej obserwacji i wykonanej ocenie skuteczności wg ASAS20 chorzy wchodzi do modelu długookresowego.

Rycina 2 przedstawia strukturę modelu długookresowego z założeniami analizy podstawowej. Pacjenci kontynuują leczenie w grupie zgodnej z tą, w jakiej znajdowali się po wykonaniu oceny skuteczności leczenia po 12-tyg. terapii. Dodatkowo uwzględniono możliwość progresji chorych ze stanu nrAxSpA do stanu ZZSK. Chorzy z progresją do ZZSK kontynuują leczenie w grupie zgodnej z tą, w jakiej znajdowali się przed progresją choroby, tak że progresja choroby nie przekłada się na zmianę dotychczasowej terapii. Ponieważ model dotyczy nrAxSpA w niniejszej adaptacji nie różnicowano kosztów w

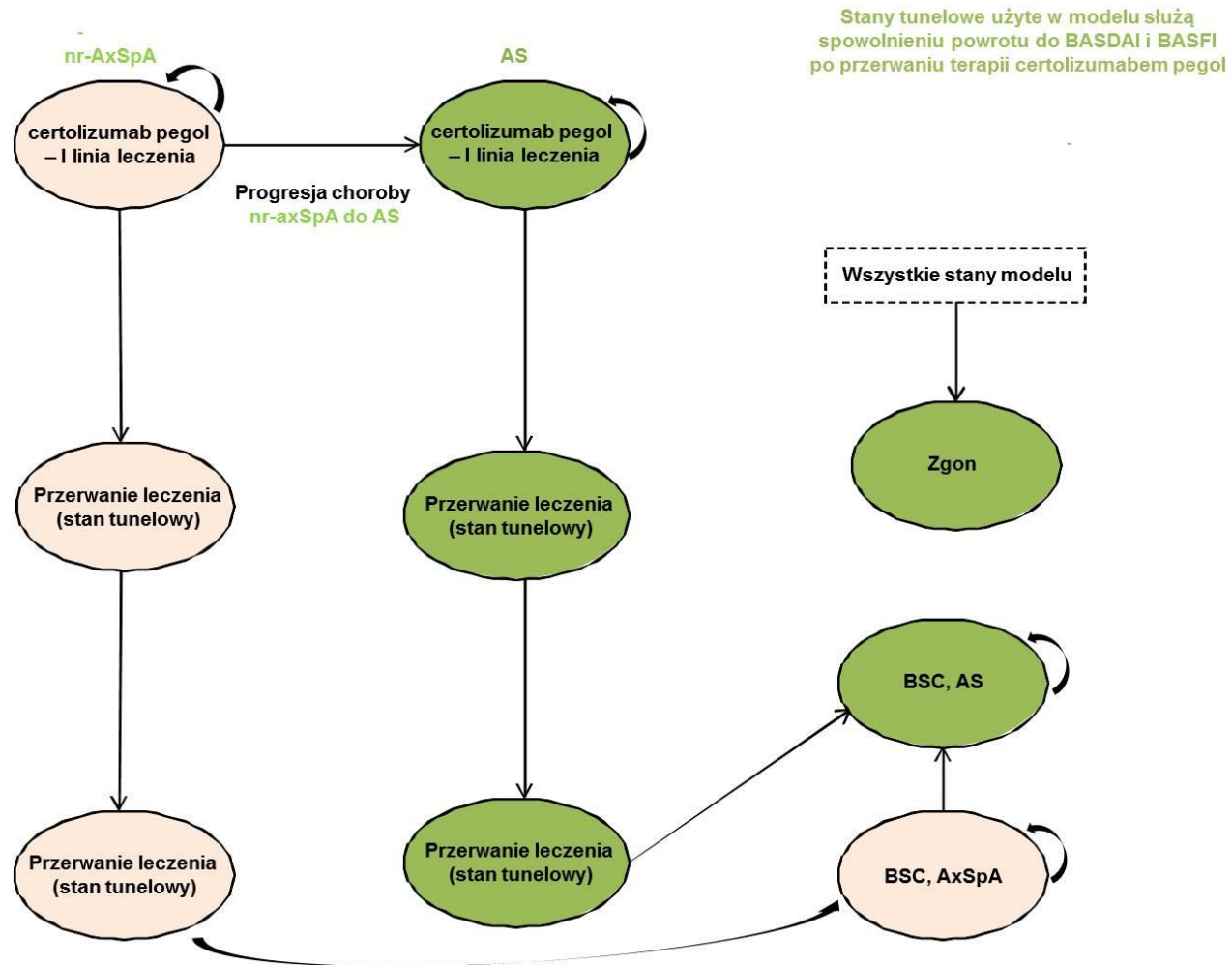
leczeniu ZZSK porzypisując im zerową wartość. Wszyscy chorzy mogą przerwać leczenie certolizumabem pegol z powodu braku skuteczności leczenia albo wystąpienia działań niepożądanych. Chorzy, którzy przzerwali terapię certolizumabem pegol przechodzą przez 2 stany tunelowe nawiązujące do 2 cykli modelu (trwających po 24 tygodnie każdy), tak by umożliwić stopniowe pogorszenie oceny wg BASFI przed przejściem do grupy otrzymujących samą opiekę standardową, w której pozostają do końca. Zgon może nastąpić w każdym ze zdefiniowanych stanów modelu, w każdym cyklu.

Polonizacja modelu ekonomicznego dostarczonego przez zleceniodawcę objęła koszty jednostkowe substancji czynnych, tj. certolizumabu pegol oraz oszacowanie kosztów standardowej opieki, stopę dyskonta kosztów (5%⁶), koszty jednostkowe związane z podaniem certolizumabu pegol w ramach programu lekowego.

Rycina 1. Struktura modelu – pierwszy etap leczenia pokazany w postaci drzewa decyzyjnego.



Rycina 2. Struktura modelu Markowa.



Analiza podstawowa przeprowadzona została na podstawie wyników RCT – badanie RAPID-axSpA (AS001). Wykorzystano wyniki uzyskane w populacji chorych ze nrAxSpA, która objęła zarówno chorych leczonych wcześniej lekami z grupy anty-TNF, jak i tych, którzy nie stosowali wcześniej leków z tej grupy.

W modelu wykorzystano wyniki skuteczności uzyskane w przeprowadzonej analizie efektywności klinicznej oraz niepublikowane wyniki metaanalizie sieciowej (dane wnioskodawcy). Wyniki dla grupy otrzymujących certolizumab pegol w dawce 200 mg i grupy otrzymujących certolizumab pegol w dawce 400 mg analizowano łącznie.

W dostarczonym przez wnioskodawcę modelu ekonomicznym skuteczność terapii certolizumabem pegol została zdefiniowana zgodnie z kryterium ASAS20. Dane nt. skuteczności pochodzą z randomizowanego badania klinicznego, RAPID-axSpA (AS001).

Wyjściową charakterystykę populacji z uwzględnieniem wskaźników BASDAI i BASFI jest zgodna z danymi z badania RAPID-axSpA (AS001). Chorzy uzyskują poprawę w ocenie BASDAI i BASFI, która zależy od otrzymywanego leczenia (tzn. certolizumab pegol albo opieka standardowa) aż do 12. tygodnia od rozpoczęcia leczenia, czyli do momentu oceny skuteczności leczenia. Skala poprawy w grupie otrzymujących lek z grupy anty-TNF- α jest wyższa od tej w grupie otrzymujących opiekę standardową. Stąd przyjęto, że chorzy, u których utrzymuje się odpowiedź na leczenie i dalej przyjmujący certolizumab pegol w modelu długookresowym, będą utrzymywać osiągniętą po 12-tyg. terapii poprawę BASDAI i BASFI na stałym poziomie. Takie założenie jest ogólnie przyjęte w odniesieniu do leczenia z zastosowaniem anty-TNF- α u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, ponieważ udowodnione jest, że pogorszenie funkcjonowania może być zahamowane u tych chorych, u których kontroluje się proces zapalny, na co wskazuje utrzymujący się spadek aktywności choroby (mimo braku takich dowodów w populacji chorych ze spondyloartropatią osiową, autorzy modelu przyjęli powyższe założenie).^{7,8}

W przypadku chorych poddanych standardowej opiece (grupa placebo) założono stopniowy roczny wzrost w ocenie BASFI o 0,07 punktu, zgodnie ze wskazaniami NICE.^{9,5} Wartość ta została otrzymana w badaniu, które przeprowadzono w grupie pacjentów leczonych pomiędzy 1992 i 1994 roku na uniwersytecie w Bath, a następnie w badaniu kohortowym – dalsza, 9-letnia obserwacja, która objęła 700 pacjentów. W przypadku oceny wg BASDAI chorych otrzymujących BSC, założono brak pogorszenia, co również zostało uzasadnione przez NICE^{9,5} (na podstawie przedłużonej 5-letniej obserwacji w grupie 279 chorych, u których nie nastąpił istotny wzrost oceny BASDAI). Na potrzeby modelu autorzy zamienili roczny wzrost w skali BASFI, wynoszący 0,07 punktu na wzrost względny, zakładając, że wyjściowa ocena BASFI wynosi 5,38 punktu i w czasie 20 lat wzrasta do wartości 6,78 ($=5,38 + 20 \cdot 0,07$), jest związana z rocznym wzrostem o 1,12% ($5,38 \cdot (1+x)^{20} = 6,78$; $x = 1,12\%$).

W modelu przyjęto, że ocena wg BASDAI u chorych, którzy przerywają leczenie certolizumabem pegol nie ulega zmianie. Ocena wg BASFI u chorych, którzy przerywają

leczenie certolizumabem pegol stopniowo ulega zwiększeniu do wartości odpowiadającej ocenie wg BASFI w grupie chorych otrzymujących BSC. Stopniowa zmiana oceny BASFI w modelu została zaimplementowana za pomocą 2 stanów przejściowych zw. tunelowymi. Ostatecznie chorzy, którzy przerywają terapię certolizumabem pegol są w stanie zdrowia porównywalnym z chorymi, którzy znajdują się w grupie BSC. Założenie to jest zgodne z zaleceniami NICE.⁷ W analizie podstawowej użytkownik nie może określić, w jakim zakresie ocena wg BASFI ulegnie zmianie w przypadku niepowodzenia leczenia certolizumabem pegol i rozpoczęcia konwencjonalnego leczenia. Rycina 3 przedstawia zmianę w ocenie wg BASFI w analizie podstawowej na przykładzie 3 pacjentów, z których każdy odzwierciedla możliwe zdarzenia: certolizumab pegol jest zawsze skuteczny, stan pacjenta poddanego konwencjonalnemu leczeniu, utrata skuteczności leczenia certolizumabem pegol.

Dane zastosowane w modelu, odnoszące się do redukcji BASDAI i BASFI w przypadku chorych otrzymujących anty-TNF- α pochodzą z analizy klinicznej.

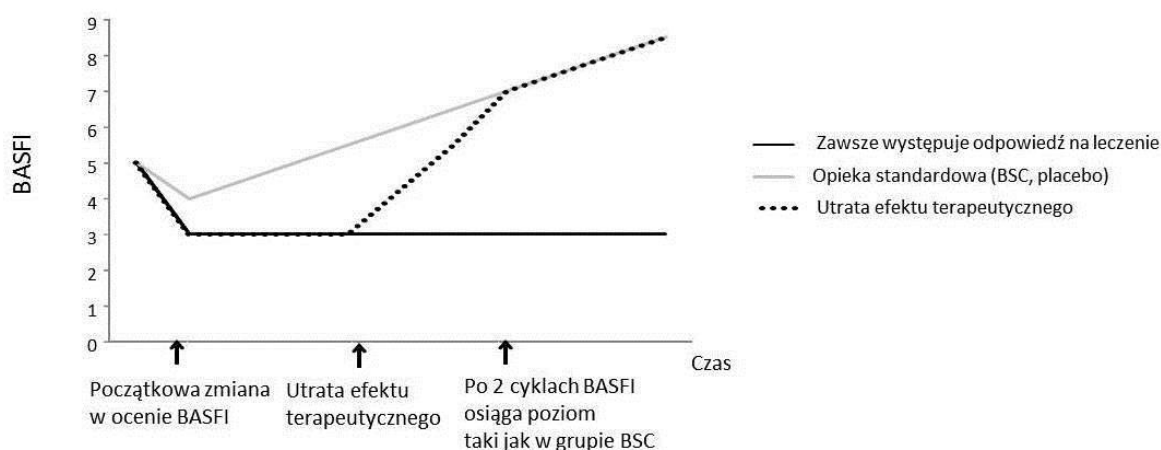
W tabeli poniżej zestawiono parametry opisujące wyjściwa charakterystykę populacji włączonej do modelu.

Przeprowadzono wewnętrzną walidację modelu podstawiając zerowe wartości do kluczowych parametrów opisujących model.

Tabela 16. Wyjściowa charakterystyka chorych z nrAxSpA wraz z oceną wg BASFI i BASDAI – badanie RAPID-a (AS001).

Wiek (lata [SD])	Odsetek mężczyzn (%)	Początkowa wartość BASDAI (SD)	Początkowa wartość BASFI (SD)
37,4 (11,8)	48,3	6,5 (1,5)	4,9 (2,3)

Rycina 3. Schemat przedstawiający zmianę skuteczności leczenia wg BASFI u pacjenta otrzymującego certolizumab pegol, pacjenta otrzymującego BSC i pacjenta, który przerwał terapię certolizumabem pegol.



2.2 Prawdopodobieństwo przejść między stanami zdrowia

Zgodnie z przedstawioną powyżej strukturą modelu, oszacowano następujące prawdopodobieństwa przejść:

- progresja choroby (do ZZSK);
- przerwanie leczenia certolizumabem pegol z powodu działań niepożądanych albo utraty skuteczności i przejście do grupy placebo (BSC);
- zgon z każdej przyczyny.

Odsetek pacjentów pozostających w grupie otrzymujących certolizumab pegol obliczono przez odjęcie od wartości 1 sumarycznego ryzyka wystąpienia trzech powyższych zdarzeń.

2.2.1 Progresja choroby

Model w długim horyzoncie analizy (od 12. tygodnia terapii) uwzględnia prawdopodobieństwo progresji spondyloartropatii osiowej przebiegającej bez zmian radiograficznych charakterystycznych w ZZSK do ZZSK. Ryzyko progresji zaadaptowane zostało z badania kohortowego przeprowadzonego w Niemczech¹⁰ w populacji chorych z nrAxSpA, w którym odsetek chorych z progresją oceniano w 2-letniej obserwacji, z zastosowaniem zmodyfikowanej oceny mSASSS (ang. *modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score*). W badaniu zaobserwowano progresję w obrazie radiograficznym u 7,4% spośród 95 badanych pacjentów, zdefiniowaną jako pogorszenie o co najmniej 2 punkty w ocenie mSASSS w czasie 2 lat. Na potrzeby analizy ekonomicznej wartość ta została przeliczona z zastosowaniem rozkładu wykładniczego wg następującej formuły, tak by uzyskać prawdopodobieństwo progresji w odniesieniu do 100 pacjento-lat:

$$1 - 0,075 = \exp(-\text{odsetek} * 2 \text{ lata}),$$

$$\text{odsetek} = 0,0384 \text{ albo } 3,84 \text{ na } 100 \text{ pacjento-lat.}$$

Model nie różnicuje w analizie podstawowej prawdopodobieństwa progresji do ZZSK dla certolizumabu i standardowej opieki.

2.2.2 Przerwanie leczenia, zdarzenia niepożądane i utrata efektu terapeutycznego

Przerwanie leczenia odnosi się do części długookresowej modelu i ma miejsce w przypadku, gdy chory nie uzyskuje już odpowiedzi na leczenie, albo gdy wystąpiły zdarzenia niepożądane uniemożliwiające kontynuację leczenia certolizumabem pegol. Zgodnie z NICE, odsetek chorych przerywających leczenie wynosi 15% rocznie.^{11,5} Dane pochodzące z RCTs dotyczą przerywania leczenia w krótkim horyzoncie czasowym, a ich

estymowanie poza roczny horyzont obserwacji mogłoby być przeprowadzone na podstawie rejestrów chorych, bądź przedłużonych etapów RCTs. Autorzy modelu przyjęli prawdopodobieństwo roczne na poziomie 15%, które następnie podzielili pomiędzy przerwanie terapii z powodu utraty skuteczności (5/8) i przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych (3/8).

Model zakłada brak możliwości zmiany opcji terapeutycznej w przypadku chorych otrzymujących standardową opiekę, stąd przerwanie leczenia dotyczy tylko grupy otrzymujących certolizumab pegol.

Zdarzenia niepożądane w modelu w analizie podstawowej są traktowane łącznie, a wyróżniono jedynie te, które nie prowadzą do przerywania leczenia w grupie certolizumabu pegol i jednocześnie generują koszty, z tym, że autorzy zastrzegają, że koszty te nie są szacowane w modelu, tak by nie kumulowały się w wynikach końcowych, ponieważ koszty zdarzeń niepożądanych zostaną uwzględnione w koszcie standardowej opieki nad chorym. Nawiązując do informacji zawartych w charakterystykach produktów leczniczych leków z grupy anty-TNF- α , najbardziej powszechne zdarzenia niepożądane obejmują reakcje w miejscu iniekcji w przypadku, gdy lek podaje się podskórnie, infekcje i lekkie reakcje alergiczne,¹² stąd autorzy modelu przyjęli, że uwzględnienie kosztów zdarzeń niepożądanych nie wpłynęłoby na ostateczne oszacowania analizy ekonomicznej.

W tabeli poniżej zestawiono wartości prawdopodobieństw przejścia wykorzystane w modelu.

Tabela 17. Parametry użyte w modelu.

Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Zmienność paramtru (analiza wrażliwości)	Uzasadnienie/referencja
Prawdopodobieństwo odpowiedzi w 12 tyg.	Certolizumab	60,8%	44,0%; 76,4%	Analiza kliniczna
	Standardowa opieka	RR=0,66	RR=0,45; RR=0,96	Analiza kliniczna
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych	Certolizumab	4,380/100 pacjentolat	3,560/100 pacjentolat 5,283/100 pacjentolat	Analiza kliniczna (dane wnioskodawcy)
	Standardowa opieka	RR=0,00	-	Założenie
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności	Certolizumab	2,630/100 pacjentolat	2,140/100 pacjentolat 3,170/100 pacjentolat	Analiza kliniczna (dane wnioskodawcy)
	Standardowa opieka	RR=0,00	-	Założenie
Progresja do ZZSK	Certolizumab	3,840/100 pacjentolat	1,487/100 pacjentolat 7,290/100 pacjentolat	Poddubnyy 2012 ¹³
	Standardowa opieka	RR=1,00	RR=0,90; RR=1,10	Założenie
Zmiana BASFI	Certolizumab	-2,420	-3,114; -1,726	Analiza kliniczna (dane wnioskodawcy)
	Standardowa opieka	0,0	-0,40	Założenie/analiza kliniczna
Zmiana BASDAI	Certolizumab	-3,353	-4,023; -2,682;	Analiza kliniczna (dane wnioskodawcy)
	Standardowa opieka	0,0	-1,5	Założenie/analiza kliniczna

2.2.3 Zgon

Śmiertelność w populacji chorych ze spondyloartropatią osiową jest wyższa w porównaniu z populacją ogólną, co wynika z podwyższonego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.^{14,15,16} Dane dostępne w literaturze wskazują, że standaryzowany współczynnik zgonów (ang. *standardized mortality ratio*, SMR) wśród chorych ze spondyloartropatią osiową jest 1,5 razy wyższy. Wartość ta została potwierdzona w norweskim badaniu, którego wyniki wykazały, że choroby układu krążenia były najczęstszą przyczyną zgonów w grupie chorych z ZZSK, następnie relatywnie częstą przyczyną były choroby nowotworowe i infekcje, a uzyskany SMR wyniósł 1,50 (1,63 wśród mężczyzn oraz 1,38 wśród kobiet).

W modelu ekonomicznym przyjęto współczynnik SMR na poziomie 1,50. Wartość ta została odniesiona do odsetka zgonów w populacji ogólnej, tak by uzyskać odpowiednie prawdopodobieństwo zgonów w populacji chorych z nrAxSpA.

2.3 Użyteczność stanu zdrowia

Wartości użyteczności w modelu ekonomicznym opracowano wykorzystując dane z badania RAPID-axSpA (AS001) – analizowano wyniki pacjentów poddanych ocenie jakości życia wg EQ-5D, jak i skuteczności wg BASDAI i BASFI na początku badania oraz po 12- i 24-tygodniowej obserwacji. Użyteczność stanów zdrowia oszacowano w odniesieniu do wartości użyteczności w populacji ogólnej Wielkiej Brytanii, uzyskanej za pomocą EQ-5D.

Autorzy modelu przeprowadzili regresję logistyczną w celu zbadania relacji pomiędzy użytecznością stanu zdrowia a BASDAI i BASFI, poprzez wielokrotne obliczenia z zastosowaniem uzyskanych wartości BASDAI i BASFI, zgodnie ze wzorem:

$$LN(\text{użyteczność}/(1-\text{użyteczność})) = 0,8772 - 0,0323 \cdot \text{BASFI} - 0,0384 \cdot \text{BASDAI}.$$

Rozkład błędu w opracowanym modelu statystycznym oszacowano wykorzystując rozkład normalny. Wyniki dopasowania modelu zastosowano do uzyskania wartości użyteczności zgodnie ze wzorem: $\text{użyteczność} = \exp(\text{psr})/1+\exp(\text{psr})$.

Parametr	Wartość uzyskana na podstawie badania RAPID-axSpA (AS001)	SE	95% CI		Z	Prawdopodobieństwo> Z
Punkt przecięcia	2,1262	0,0785	1,9724	2,801	27,08	<0,0001
BASFI	-0,1323	0,0205	-0,1725	-0,0922	-6,46	<0,0001
BASDAI	-0,2450	0,0204	-0,2850	-0,2051	-12,02	<0,0001

Macierz kowariancji (oszacowania modelu)	Punkt przecięcia	BASFI	BASDAI
Punkt przecięcia	0,0061638	-0,000394	-0,000763
BASFI	-0,000394	0,0004199	-0,000277
BASDAI	-0,000763	-0,000277	0,0004153

2.4 Koszty jednostkowe

W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne:

- substancje czynne (certolizumab pegol);
- podanie leków (certolizumab pegol w ramach programu lekowego);
- koszt standardowej opieki.

Koszt działań niepożądanych jest odzwierciedlony w kosztach standardowej opieki.

W modelu nie wyróżniono również kosztów kwalifikacja do programu lekowego oraz monitorowanie efektów terapii w ramach programu lekowego co związane jest ze strukturą modelu, która zakłada, że wszystkie koszty poza kosztami leków biologicznych wliczone są do kosztów standardowej opieki.

Ze względu na brak współpłacenia pacjenta, analizę przeprowadzono jedynie dla perspektywy NFZ.

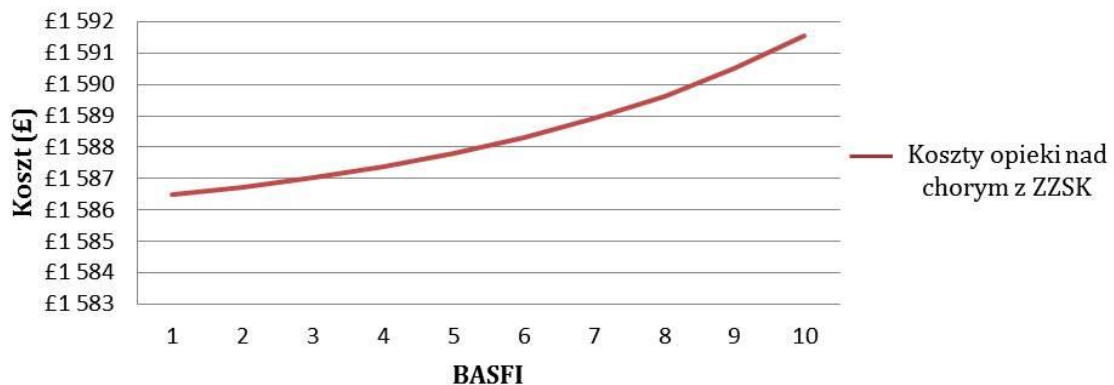
2.4.1 Koszty standardowej opieki nad pacjentem z nrAxSpA

Brak jest wytycznych, które szczegółowo wskazywałyby, w jaki sposób powinna wyglądać opieka nad chorym ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK i jak wygląda zużycie zasobów związane z taką opieką. Wytyczne zwykle wskazują natomiast, że chorzy z podejrzeniem ZZSK powinni być skierowani do reumatologa, mieć dostęp do terapii z zastosowaniem leku z grupy anty-TNF- α oraz fizjoterapii, a także możliwość regularnych wizyt kontrolnych. Te zalecenia pokazują, jaki rodzaj zasobów medycznych będzie wykorzystywany w przypadku chorych z nrAxSpA i podają jasny algorytm postępowania, który został wykorzystany przez autorów podczas tworzenia modelu ekonomicznego.

W Wielkiej Brytanii producenci leków biologicznych wykorzystywali wyniki obserwacyjnych badań kohortowych, w postaci wskaźników BASFI i BASDAI, w szacowaniu kosztów opieki nad chorymi.^{11,5} Wg NICE najbardziej wiarygodne wyniki pochodzą z prospektywnego, 2-letniego badania OASIS (ang. *Outcomes in Ankylosing Spondylitis International Study*), w którym wzięło udział 208 chorych z ZZSK z Francji, Holandii, Belgii, poddawanych ocenie co 2 albo 6 miesięcy. Jednocześnie wg NICE tylko ocena wg BASFI może być stosowana jako główny predyktor kosztów, ponieważ odzwierciedla progresję choroby w długim horyzoncie czasowym, podczas gdy BASDAI

wykazuje fluktuacje bez wzrostu w czasie. Na podstawie zagregowanych danych z badania OASIS, odpowiedni zespół w NICE zbudował wykładniczy model kosztowy, który otrzymano z zastosowaniem formuły: średni roczny koszt ZZSK z perspektywy NHS= £1585,30 x exp(0,1832 x BASFI) – patrz Rycina 4.

Rycina 4. Relacja pomiędzy kosztem opieki nad chorym z ZZSK i oceną BASFI.



W niniejszym modelu koszt £1585,30 przeliczono na koszt w PLN. W tym celu koszt wyrażony w GBP pomnożono przez średni kurs wymiany NPB w 2007 roku (1 GBP = 5,532875 PLN), korektę inflacji 2007-2013 (dane GUS) oraz współczynnik odzwierciedlający stosunek nakładów na opiekę zdrowotną w przeliczeniu na osobę w Polsce i Wlk. Brytanii (dane OECD) równy 42,6%.^{17,18,19} Ostatecznie koszt uwzględniony w modelu analizy ekonomicznej wyniósł 4 630,22 zł. Koszt ten odzwierciedla koszty leków (z wyłączeniem leków z grupy anty-TNF- α), koszty związane z podaniem leków, monitorowaniem leczenia, hospitalizacji, wizyt ambulatoryjnych, stosowanych aparatów i urządzeń oraz leczenia działań niepożądanych.

2.4.2 Koszty leków

Koszt certolizumabu pegol w wariantcie bez RSS szacowano zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 24.02.2014 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 roku

Zużycie certolizumabu pegol szacowano w oparciu o zapisy charakterystyki produktu leczniczego.

Koszty pojedynczych dawek dla poszczególnych leków przedstawiono w tabeli 18. Ceny hurtowe obliczono dla marży 5%.

Tabela 18. Koszt pojedynczych dawek leków biologicznych stosowanych w nrAxSpA.

Lek	Dawka na podanie	Koszt pojedynczej dawki (fiolki dla infliksymabu)	Referencje

2.4.3 Koszty podania leczenia

Koszt podania leczenia w analizie podstawowej szacowano w oparciu o założenie, że pierwsze podanie certolizumabu pegol następuje w warunkach ambulatoryjnych, a kolejne podania realizowane są samodzielnie przez pacjenta (w tym drugim przypadku zerowy koszt podania). Procedurze ambulatoryjnej przypisane jest świadczenie 5.08.07.0000004 (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu) – patrz Załącznik nr 1k do Zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku; Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne [lekowe].²⁰ Koszt procedury oszacowano w oparciu o aktualną wycenę punktową procedur NFZ oraz wycenę punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN (w celu obliczenia ceny punktu świadczenia, wyznaczono medianę wartości raportowanych w umowach o największej wartości w zakresie programu lekowego ZZSK w każdym województwie – po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – patrz tabela 19 i aneks 1.

Tabela 19. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.

Interwencja	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
certolizumab	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	2	52	104

2.5 Horyzont analizy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont obserwacji.

2.6 Dyskontowanie

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTM. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy:

- 5% dla kosztów i efektów;
- 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów;
- brak dyskontowania kosztów i efektów.

2.7 Analiza wrażliwości

Aby zbadać wpływ niepewności związanej z oszacowaniami poszczególnych parametrów, wykonano jednoczynnikową analizę wrażliwości.

W ramach jednoczynnikowej analizy wrażliwości testowano następujące parametry:

- dyskontowanie – wg zaleceń AOTM:
 - 5% dla kosztów i efektów;
 - 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów;
 - brak dyskontowania kosztów i efektów;
- parametry kosztowe:
 - koszt standardowej opieki:
 - -25% PLN w porównaniu z wartością wyjściową;
 - +25% PLN w porównaniu z wartością wyjściową;

- parametry efektywności leczenia – przyjęcie wartości odpowiadających dolnej i górnej granicy 95% CI oszacowanego w modelu na podstawie wartości średniej (użytej w analizie podstawowej):
 - prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wg ASAS20 w 12 tyg. terapii certolizumabem pegol: 44,0% i 76,4%;
 - przerwanie leczenia (liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat) z powodu działań niepożądanych w grupie otrzymujących certolizumab pegol: 3,560/100 pacjentolat i 5,283/100 pacjentolat;
 - przerwanie leczenia (liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat) z powodu braku skuteczności terapii w grupie otrzymujących certolizumab pegol: 2,140/100 pacjentolat i 3,170/100 pacjentolat;
 - wyjściowa ocena wg BASDAI: 6,206 i 6,794;
 - wyjściowa ocena wg BASFI: 4,449 i 5,351;
 - wskaźniki hazardu zgonu chorych z nrAxSpA w porównaniu z populacją ogólną: 1,0
 - zmiana w ocenie wg BASFI w grupie otrzymujących certolizumab pegol: -3,114 i -1,726;
 - zmiana w ocenie wg BASDAI w grupie otrzymujących certolizumab pegol: -4,023 i -2,682;
 - zmiana w ocenie wg BASFI w grupie placebo: -0,4;
 - zmiana w ocenie wg BASDAI w grupie placebo: -1,5;
- charakterystyka wyjściowa populacji – przyjęcie wartości odpowiadających dolnej i górnej granicy 95% CI oszacowanego w modelu na podstawie średnich wartości badania klinicznego, RAPID-axSpA (użytych w analizie podstawowej):
 - wiek [lata]: +/- 10 lat
 - odsetek mężczyzn: 43,0% i 53,6%.

3 Wyniki

3.1 Analiza podstawowa

Analiza wykazała, że leczenie chorych z nrAxSpA certolizumabem w ramach programu lekowego jest droższe od standardowej opieki medycznej o

w dożywotnim horyzoncie czasowym analizy, ale wiąże się z przyrostem QALYs o 1,195. Inkrementalny wskaźnik efektywności kosztów (ICER) w horyzoncie dożywotnim został oszacowany na poziomie

za QALY. Dla obecnie obowiązującego progu efektywności kosztów równego 119 577 zł, cena zbytu netto dla której koszt terapii certolizumabem będzie równy temu progowi wynosi

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej bez RSS.

	Certolizumab pegol	Standardowa opieka	Różnica	ICER	Cena progowa

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej z RSS.

	Certolizumab pegol	Standardowa opieka	Różnica	ICER	Cena progowa

3.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że parametrami w sposób najbardziej istotny wpływającymi na wyniki analizy są parametry związane ze zmianą wyniku BASDAI i BASFI. Założenia oraz wyniki analizy przedstawia tabela poniżej.

Czynnik podlegający zmianie		Certolizumab pegol	Standardowa opieka	Różnica	ICER	Cena progowa

Czynnik podlegający zmianie		Certolizumab pegol	Standardowa opieka	Różnica	ICER	Cena progowa
23						

4 Podsumowanie, dyskusja i ograniczenia

Celem analizy była ocena efektywności kosztów zastosowania certolizumabu pegol (Cimzia®) stosowanego w terapii chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Efektywność kosztów oceniono w porównaniu do standardowej opieki. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, w dożywotnim horyzoncie obserwacji. Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z nabyciem leków (certolizumab pegol), podaniem leków oraz koszt standardowej opieki. Koszt działań niepożądanych jest odzwierciedlony w kosztach standardowej opieki. W modelu nie wyróżniono również kosztów kwalifikacja do programu lekowego oraz monitorowanie efektów terapii w ramach programu lekowego co związane jest ze strukturą modelu, która zakłada, że wszystkie koszty poza kosztami leków biologicznych wliczone są do kosztów standardowej opieki. Analizę wykonano w oparciu o dostarczony model ekonomiczny opierający się na danych z badania klinicznego RAPID-axSpA. Polonizacja modelu ekonomicznego objęła koszty jednostkowe substancji czynnych, tj. certolizumabu pegol oraz oszacowanie kosztów standardowej opieki, stopę dyskonta kosztów (5%), koszty jednostkowe związane z podaniem certolizumabu pegol w ramach programu lekowego.

Do ograniczeń modelu należy przede wszystkim brak specyficznych dla Polski danych pozwalających na oszacowanie kosztów standardowej opieki oraz konstrukcja modelu uniemożliwiająca wyodrębnienie kosztów związanych z programem lekowym innych niż koszt leku i jego podanie. Należy podkreślić, że parametr kosztów opieki standardowej był testowany w szerokim zakresie (+/- 0 25%) w analizie wrażliwości.

Analiza wykazała, że leczenie chorych z nrAxSpA certolizumabem w ramach programu lekowego jest droższe od standardowej opieki medycznej o


w dożywotnim horyzoncie czasowym analizy, ale wiąże się z przyrostem QALYs o 1,195. Inkrementalny wskaźnik efektywności kosztów (ICER) w horyzoncie dożywotnim został oszacowany na poziomie

za QALY. Dla obecnie obowiązującego progu efektywności kosztów równego 119 577 zł, cena zbytu netto dla której koszt terapii certolizumabem będzie równy temu progowi wynosi

zł. Analiza wrażliwości wykazała stosunkowo dużą stabilność przedstawionych obliczeń. Do najistotniejszych zmiennych wpływających na wyniki należą parametry związane ze zmianą wyniku BASDAI i BASFI.

5 Wnioski

Analiza wykazała, że terapia certolizumabem prowadzona w ramach programu lekowego ma efektywność kosztową oszacowaną poziomie


QALY, tj. jest na poziomie wyższym niż obowiązujący w Polsce próg efektywności równy 119 577 PLN.

Aneks 1. Cena punktu świadczenia w poszczególnych województwach w szpitalach o najwyższej wartości umowy.

Tabela 24. Raportowane umowy o największej wartości w zakresie programu lekowego w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – średnia cena punktu świadczenia.

Oddział wojewódzki NFZ	Szpital	Sumaryczna kwota umowy w programie ŁZS	Średnia cena punktu świadczenia (bez leków)
Dolnośląski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 we Wrocławiu	33 293 646,00	52,00
Kujawsko-Pomorski	Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr Jana Bizuela w Bydgoszczy	26 457 231,00	52,00
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie	23 450 549,16	52,00
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. sp. z o.o.	9 327 672,00	52,00
Łódzki	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	63 279 662,00	52,00
Małopolski	Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne	78 181 787,00	52,00
Mazowiecki	Wojskowy Instytut Medyczny	44 470 736,10	51,00
Opolski	Szpital Wojewódzki	18 024 720,00	52,00
Podkarpacki	Szpital Wojewódzki nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie	26 833 726,00	52,00
Podlaski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	27 555 100,73	52,00
Pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	21 242 130,60	52,00
Śląski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	32 025 568,00	52,00

Oddział wojewódzki NFZ	Szpital	Sumaryczna kwota umowy w programie ŁZS	Średnia cena punktu świadczenia (bez leków)
Świętokrzyski	Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach	13 165 840,00	52,00
Warmińsko-Mazurski	Wojewódzki Szpital Zespolony w Elblągu	8 267 017,00	52,00
Wielkopolski	Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	18 992 077,00	52,00
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im. prof. Tadeusza Sokołowskiego PUM	29 772 868,00	52,00
Mediana ceny punktu świadczenia		52,00	

Aneks 2. Strategia przeglądu dla analiz ekonomicznych

Tabela 25. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 03.12.2013 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Spondylitis, Ankylosing"[mesh]	11416
#2	„Spondylitis, Ankylosing[tw]	0
#3	Bechterew*[tw] AND Disease[tw]	418
#4	Marie-Struempell[tw] AND Disease[tw]	3
#5	Marie[tw] AND Struempell[tw] AND Disease[tw]	6
#6	Ankylosing[tw] AND Spondylitis[tw]	13882
#7	Rheumatoid[tw] AND Spondylitis[tw]	4392
#8	Spondylitis, Rheumatoid[tw]	8
#9	Spondylarthritis[tw] AND Ankylopoietica[tw]	68
#10	Ankylosing[tw] AND Spondyloarthritides[tw]	131
#11	Ankylosing[tw] AND Spondyloarthritis[tw]	725
#12	Ankylosing[tw] AND Spondylarthritis[tw]	858
#13	Ankylosing[tw] AND Spondylarthritis[tw]	29
#14	spondyloarthritis[tw]	1240
#15	"axial spondyloarthritis"[tw]	172
#16	"axial SpA"[tw]	129
#17	"axSpA"[tw]	39
#18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	14828
#19	certolizumab pegol [Supplementary Concept]	224
#20	"certolizumab"[tw]	449
#21	Cimzia[tw]	16
#22	#19 OR #20 OR #21	451
#23	"economics"[mesh]	476001
#24	"economics"[tw]	368819
#25	#23 OR #24	579359
#26	#18 AND #22 AND #25	1

Tabela 26. Strategia przeszukiwania bazy *The Cochrane Library* (CENTRAL) do dnia 03.12.2012 r.

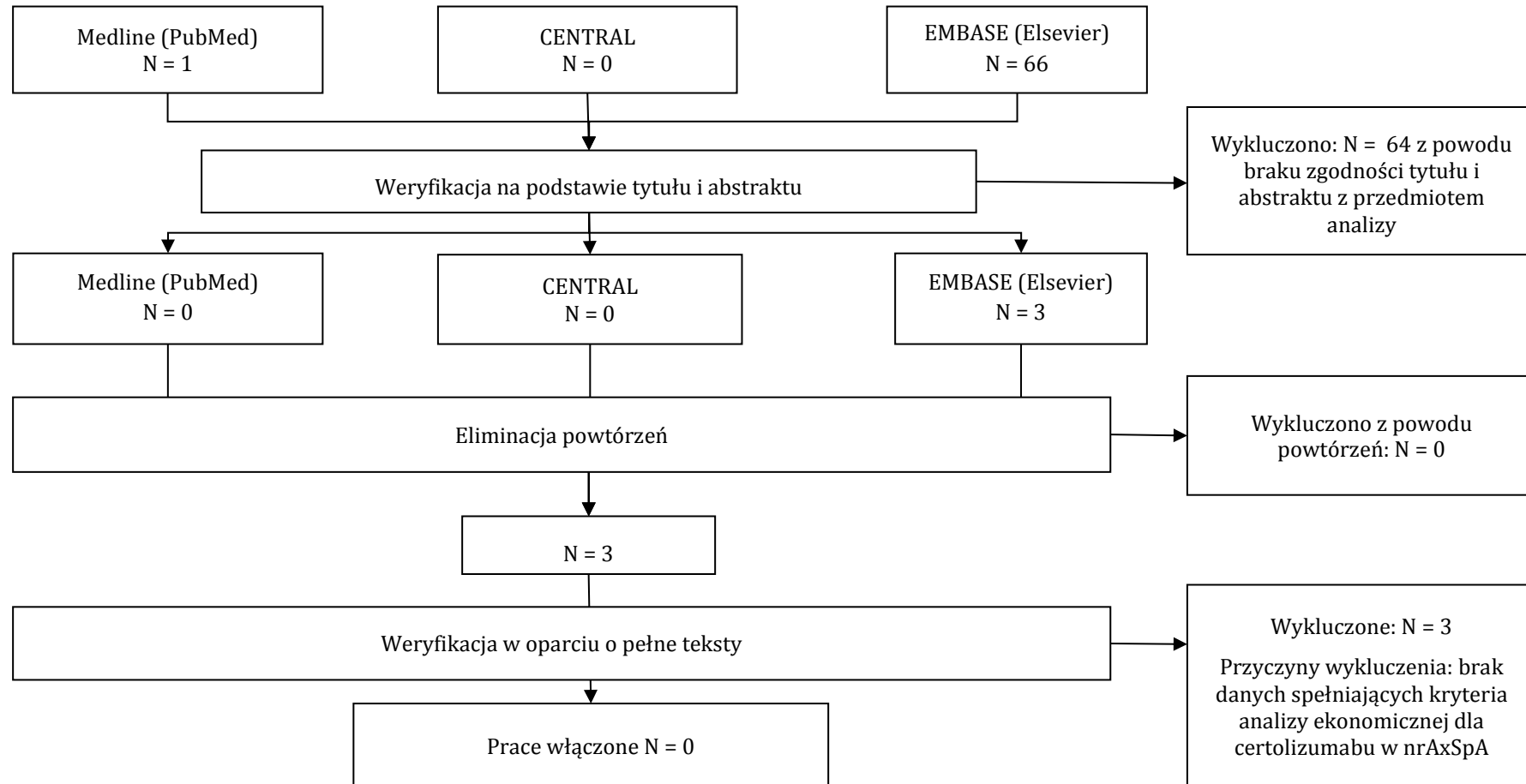
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor Spondylitis, Ankylosing explode all trees	401
#2	Ankylosing spondylitis	642
#3	Bechterew* disease	31
#4	Marie Struempell disease	9
#5	Rheumatoid spondylitis	192
#6	Spondylarthritis Ankylopoietica	4
#7	Ankylosing Spondylarthritis	30
#8	Ankylosing Spondylarthritis	1
#9	Ankylosing Spondyloarthritides	3
#10	Ankylosing Spondyloarthritis	36
#11	axial spondyloarthritis	17
#12	axial SpA	18
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	682

#14	certolizumab pegol	56
#15	Cimzia	10
#16	#14 OR #15	57
#17	MeSH descriptor Economics explode all trees	22233
#18	economics	21287
#19	#17 OR #18	25975
#20	#13 AND #16 AND #19	0

Tabela 27. Strategia przeszukiwania bazy Embase (Elsevier) do dnia 25.11.2013 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'spondylitis ankylosing'/syn AND [embase]/lim	15466
#2	'certolizumab pegol'/syn AND [embase]/lim	2451
#3	'economics'/syn AND [embase]/lim	402632
#4	'cost'/syn AND [embase]/lim	404680
#5	#3 OR #4	529206
#6	#1 AND #2 AND #5	66

Aneks 3. Selekcja analiz ekonomicznych



Aneks 4. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności

Tabela 28. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 03.12.2013 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Spondylitis, Ankylosing"[mesh]	11416
#2	„Spondylitis, Ankylosing[tw]	0
#3	Bechterew*[tw] AND Disease[tw]	418
#4	Marie-Struempell[tw] AND Disease[tw]	3
#5	Marie[tw] AND Struempell[tw] AND Disease[tw]	6
#6	Ankylosing[tw] AND Spondylitis[tw]	13882
#7	Rheumatoid[tw] AND Spondylitis[tw]	4392
#8	Spondylitis, Rheumatoid[tw]	8
#9	Spondylarthritis[tw] AND Ankylopoietica[tw]	68
#10	Ankylosing[tw] AND Spondyloarthritides[tw]	131
#11	Ankylosing[tw] AND Spondyloarthritis[tw]	725
#12	Ankylosing[tw] AND Spondylarthritis[tw]	858
#13	Ankylosing[tw] AND Spondylarthritis[tw]	29
#14	spondyloarthritis[tw]	1240
#15	"axial spondyloarthritis"[tw]	172
#16	"axial SpA"[tw]	129
#17	"axSpA"[tw]	39
#18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	14828
#19	utilit*[Text Word]	115891
#20	#14 AND #15	84

Tabela 29. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – 03.12.2013 r.

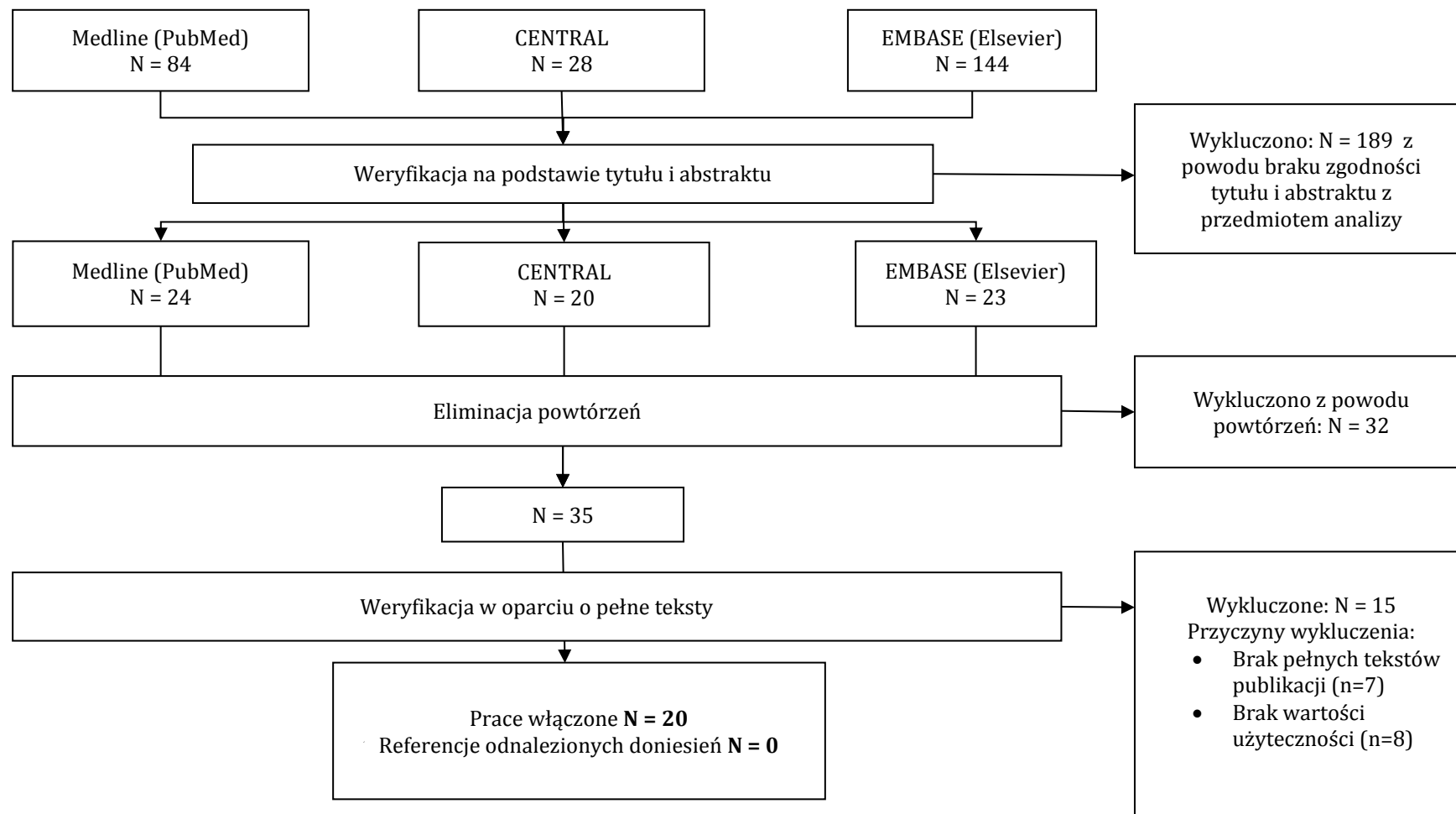
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor Spondylitis, Ankylosing explode all trees	401
#2	Ankylosing spondylitis	642
#3	Bechterew* disease	31
#4	Marie Struempell disease	9
#5	Rheumatoid spondylitis	192
#6	Spondylarthritis Ankylopoietica	4
#7	Ankylosing Spondylarthritis	30
#8	Ankylosing Spondylarthritis	1
#9	Ankylosing Spondyloarthritides	3
#10	Ankylosing Spondyloarthritis	36
#11	axial spondyloarthritis	17
#12	axial SpA	18
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	682
#14	utilit*	9569
#15	#13 AND #14	28

Tabela 30. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – 25.06.2013 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'spondylitis ankylosing'/syn AND [embase]/lim	15466
#2	utility AND [embase]/lim	237129
#3	#1 and #2	144

Przeprowadzono ponowne przeszukiwanie baz danych w dniu 03.03.2014 nie identyfikując nowych publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy.

Aneks 5. Selekcja badań dotyczących użyteczności



Aneks 6. Przegląd użyteczności – prace wykluczone

Kod badania	Referencje	Przyczyna wykluczenia
Bakker 1994a	Bakker C, Rutten-van Mólken M, Hidding A, van Doorslaer E, Bennett K, van der Linden S. Patient utilities in ankylosing spondylitis and the association with other outcome measures. <i>J Rheumatol.</i> 1994 Jul;21(7):1298-304.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Bakker 1995	Bakker C, van der Linden S, van Santen-Hoeufft M, Bolwijn P, Hidding A. Problem elicitation to assess patient priorities in ankylosing spondylitis and fibromyalgia. <i>J Rheumatol.</i> 1995 Jul;22(7):1304-10.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Bansback 2008	Bansback N, Harrison M, Brazier J, Davies L, Kopec J, Marra C, Symmons D, Anis A. Health state utility values: A description of their development and application for rheumatic diseases <i>Arthritis Care and Research</i> (2008) 59:7 (1018-1026). Date of Publication: 15 Jul 2008.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Botterman 2007	Botteman MF, Hay JW, Luo MP, Curry AS, Wong RL, Hout BA. Cost effectiveness of adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis in the United Kingdom (Structured abstract). <i>Rheumatology</i> 2007;46(8):1320-1328.	brak wartości użyteczności w publikacji
Braun 2007	Braun J, McHugh N, Singh A, Wajdula JS, Sato R. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2007 Jun;46(6):999-1004.	brak wartości użyteczności w publikacji
Jansen 2007	Jansen JP, Pellissier J, Choy EH, Ostor A, Nash JT, Bacon P, Hunsche E. Economic evaluation of etoricoxib versus non-selective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis in the UK. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2007 Dec;23(12):3069-78.	brak wartości użyteczności w publikacji
Kimel 2011	Kimel M, Revicki D, Rao S, Fryback D, Feeny D, Harnam N, Thompson C, Cifaldi M. Norms-based assessment of patient-reported outcomes associated with adalimumab monotherapy in patients with ankylosing spondylitis. <i>Clin Exp Rheumatol.</i> 2011 Jul-Aug;29(4):624-32.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Kobelt 2008b	Kobelt G, Sobocki P, Mulero J, Gratacos J, Collantes-Estevez E, Braun J. The cost-effectiveness of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis in Spain: comparison of clinical trial and clinical practice data (Structured abstract). <i>Scandinavian Journal of Rheumatology.</i> 2008;37(4):62-71.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Lubrano 2005	Lubrano E, Sarzi Puttini P, Parsons WJ, D'Angelo S, Cimmino MA, Serino F, Pappone N. Validity and reliability of an Italian version of the revised Leeds disability questionnaire for patients with ankylosing spondylitis. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2005 May;44(5):666-9.	brak wartości użyteczności w publikacji
Ozer 2005a	Ozer HT, Sarpel T, Gulek B, Alparslan ZN, Erken E. Evaluation of the Turkish version of the Dougados functional index in ankylosing spondylitis. <i>Rheumatol Int.</i> 2005 Jun;25(5):368-72.	brak wartości użyteczności w publikacji
Ozer 2005b	Ozer HT, Sarpel T, Gulek B, Alparslan ZN, Erken E. The Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index: reliability and validity. <i>Clin Rheumatol.</i> 2005 Apr;24(2):123-8.	brak wartości użyteczności w publikacji
Rutten van Molken 1995	Rutten-van Mólken MP, Bakker CH, van Doorslaer EK, van der Linden S. Methodological issues of patient utility measurement. Experience from two clinical trials. <i>Med Care.</i> 1995 Sep;33(9):922-37.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji

Shinjo 2007	Shinjo SK, Gonçalves R, Kowalski S, Gonçalves CR. Brazilian-Portuguese version of the Health Assessment Questionnaire for Spondyloarthropathies (HAQ-S) in patients with ankylosing spondylitis: a translation, cross-cultural adaptation, and validation. <i>Clin Rheumatol.</i> 2007 Aug;26(8):1254-8.	brak wartości użyteczności w publikacji
Tran-Duy 2011	Tran-Duy A, Boonen A, van de Laar MA, Franke AC, Severens JL. A discrete event modelling framework for simulation of long-term outcomes of sequential treatment strategies for ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2011 Dec;70(12):2111-8	brak wartości użyteczności w publikacji
Van Tubergen 2002	Van Tubergen A, Boonen A, Landewé R, Rutten-Van Mölken M, Van Der Heijde D, Hidding A, Van Der Linden S. Cost effectiveness of combined spa-exercise therapy in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. <i>Arthritis Rheum.</i> 2002 Oct 15;47(5):459-67.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji

Aneks 7. Przegląd użyteczności – prace włączone

Kod badania	Referencje
Ara 2007	Ara R M, Reynolds A V, Conway P. The cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in the UK (Structured abstract). <i>Rheumatology</i> . 2007;46(8):1338-1344.
Ariza-Ariza 2009	Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, López-Antequera G, Navarro-Sarabia F. Variables related to utility in patients with ankylosing spondylitis. <i>Clin Rheumatol</i> . 2009 Feb;28(2):207-11. doi: 10.1007/s10067-008-1019-5. Epub 2008 Sep 30.
Bakker 1994b	Bakker C, Rutten M, van Doorslaer E, Bennett K, van der Linden S. Feasibility of utility assessment by rating scale and standard gamble in patients with ankylosing spondylitis or fibromyalgia. <i>J Rheumatol</i> . 1994 Feb;21(2):269-74.
Boonen 2006	Boonen A, van der Heijde D, Severens JL, Boendermaker A, Landewé R, Braun J, Brandt J, Sieper J, van der Linden S. Markov model into the cost-utility over five years of etanercept and infliximab compared with usual care in patients with active ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2006 Feb;65(2):201-8.
Boonen 2007	Boonen A, van der Heijde D, Landewé R, van Tubergen A, Mielants H, Dougados M, van der Linden S. How do the EQ-5D, SF-6D and the well-being rating scale compare in patients with ankylosing spondylitis? <i>Ann Rheum Dis</i> . 2007 Jun;66(6):771-7.
Boonen 2008	Boonen A, Patel V, Traina S, Chiou CF, Maetzel A, Tsuji W. Rapid and sustained improvement in health-related quality of life and utility for 72 weeks in patients with ankylosing spondylitis receiving etanercept. <i>J Rheumatol</i> . 2008 Apr;35(4):662-7.
Boonen 2009	Boonen A, Mau W. The economic burden of disease: Comparison between rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis <i>Clinical and Experimental Rheumatology</i> (2009) 27:4 SUPPL. 55 (S112-S117). Date of Publication: 2009.
Gooch 2011	Gooch K, Feeny D, Wong RL, Kupper H, Pangan AL, Revicki DA, van der Heijde D. Is the Health Utilities Index 3 valid for patients with ankylosing spondylitis? <i>Value Health</i> . 2011 Jan;14(1):160-5.
Jansen 2010	Jansen JP, Gaugris S, Choy EH, Ostor A, Nash JT, Stam W. Cost effectiveness of etoricoxib versus celecoxib and non-selective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis (Structured abstract). <i>PharmacoEconomics</i> . 2010;28(4):323-344.
Jansen 2011	Jansen JP, Taylor SD. Cost-effectiveness evaluation of etoricoxib versus celecoxib and nonselective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis in Norway (Structured abstract). <i>International Journal of Rheumatology</i> . 2011;160326(4).
Kobelt 2004	Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Brophy S, Jönsson L, Calin A, Braun J. The burden of ankylosing spondylitis and the cost-effectiveness of treatment with infliximab (Remicade). <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2004 Sep;43(9):1158-66.
Kobelt 2006	Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Maksymowych WP. Costs and quality of life of patients with ankylosing spondylitis in Canada. <i>J Rheumatol</i> . 2006 Feb;33(2):289-95.
Kobelt 2007	Kobelt G, Sobocki P, Sieper J, Braun J. Comparison of the cost-effectiveness of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis in the United Kingdom based on two different clinical trials (Structured abstract). <i>International Journal of Technology Assessment in Health Care</i> . 2007;23(3):368-375.
Kobelt 2008a	Kobelt G, Sobocki P, Mulero J, Gratacos J, Pocovi A, Collantes-Estevez E. The burden of ankylosing spondylitis in Spain. <i>Value Health</i> . 2008 May-Jun;11(3):408-15.
Lie 2010	Lie E, Lillegraven S, Van Der Heijde D, Kvamme M.K, Uhlig T, Kvien T.K. EQ-5D and SF-6D perform differently in ankylosing spondylitis (AS): A follow-up study of patients receiving disease modifying therapy <i>Scandinavian Journal of Rheumatology</i> (2010) 39 SUPPL. 124 (31). Date of Publication: 2010.
Maksymowych 2010	Maksymowych WP, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, van der Heijde D. Impact of age, sex, physical function, health-related quality of life, and treatment with adalimumab on work status and work productivity of patients with ankylosing spondylitis. <i>J</i>

	Rheumatol. 2010 Feb;37(2):385-92.
Neilson 2010	Neilson A.R. Sieper J. Deeg M. Cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in Germany. Rheumatology (2010) 49:11 (2122-2134) Article Number: keq222. Date of Publication: November 2010.
Poole 2010	Poole C.D. Singh A. Freundlich B. Koenig A. Currie C.J. Estimating health-related utility from clinically assessed disease severity in ankylosing spondylitis. Value in Health (2010) 13:3 (A122). Date of Publication: May 2010.
Reilly 2010	Reilly MC, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, van der Heijde D. Validity, reliability and responsiveness of the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford). 2010 Apr;49(4):812-9.
Verstappen 2007	Verstappen SM, Jacobs JW, van der Heijde DM, van der Linden S, Verhoef CM, Bijlsma JW, Boonen A. Utility and direct costs: ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2007 Jun;66(6):727-31.

Aneks 8. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym

Stan zdrowia	Metoda pomiaru	Wartość użyteczności	Źródło*
ZZSK ogółem			
Ciężkie ZZSK	EQ-5D	0,9235 (constant) -0,0043 (BASFI) -0,0040 (BASDAI)	Ara 2007
ZZSK	EQ-5D	0,5625	Ariza-Ariza 2009
ZZSK	SG	0,86	Bakker 1994b
ZZSK	EQ-5D	0,64	Boonen 2007
	SF-6D	0,67	
	RS	0,62	
ZZSK	EQ-5D	0,59 (średnia z 2 grup)	Boonen 2008
	EQ VAS	0,61 (średnia z 2 grup)	
	SF-6D	0,68 (średnia z 2 grup)	
ZZSK	b.d.	0,61 (średnia z podanego zakresu)	Boonen 2009
ZZSK	HUI-3	0,48	Gooch 2011
ZZSK	EQ-5D	0,924 (constant) -0,004 (BASFI) -0,004 (BASDAI)	Jansen 2010 za: Ara 2007
ZZSK	EQ-5D	0,924 (constant) -0,004 (BASFI) -0,004 (BASDAI)	Jansen 2011 za: Ara 2007
ZZSK	EQ-5D	0,67	Kobelt 2004
	VAS	0,54	
ZZSK, pacjenci z Kanady	EQ-5D	0,65	Kobelt 2006
	EQ VAS	0,67	
ZZSK, pacjenci z UK	EQ-5D	0,61 (średnia z zakresów w zależności od wartości BASDAI i BASFI)	Kobelt 2007 za: Kobelt 2004
ZZSK, pacjenci z Hiszpanii	EQ-5D	0,59	Kobelt 2008
	EQ VAS	0,61	
ZZSK	SF-6D	0,59	Lie 2010
	EQ-5D	0,42	
ZZSK	HUI-3	0,45 (średnia z 2 grup)	Maksymowych 2010
Ciężkie ZZSK, pacjenci z Niemiec	EQ-5D	0,9235 (constant) -0,0043 (BASFI) -0,0040 (BASDAI)	Neilson 2010 za: Ara 2007
ZZSK	EQ-5D	0,587 (mediana)	Poole 2010
ZZSK	HUI-3	0,5	Reilly 2010
ZZSK	EQ-5D	0,70	Verstappen 2007
ZZSK w zależności od oceny BASDAI			
ZZSK, gdy BASDAI < 3	EQ-5D	0,80	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASDAI 3-3,99	EQ-5D	0,70	Kobelt 2004

ZZSK, gdy BASDAI < 4	EQ-5D	0,76	Boonen 2006
ZZSK, gdy BASDAI < 4	EQ-5D	0,73	Boonen 2007
	SF-6D	0,73	
	RS	0,71	
ZZSK, gdy BASDAI < 4 i obecna toksyczność	EQ-5D	0,50	Boonen 2006
ZZSK, gdy BASDAI ≥ 4	EQ-5D	0,59	Boonen 2006
ZZSK, gdy BASDAI ≥ 4	EQ-5D	0,55	Boonen 2007
	SF-6D	0,61	
	RS	0,53	
ZZSK, gdy BASDAI 4-4,99	EQ-5D	0,64	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASDAI 5-5,99	EQ-5D	0,60	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASDAI 6-6,99	EQ-5D	0,51	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASDAI > 7	EQ-5D	0,39	Kobelt 2004
ZZSK w zależności od oceny BASFI			
ZZSK, gdy BASFI < 3	EQ-5D	0,80	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASFI 3-3,99	EQ-5D	0,71	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASFI <4	EQ-5D	0,74	Boonen 2007
	SF-6D	0,72	
	RS	0,72	
ZZSK, gdy BASFI ≥ 4	EQ-5D	0,55	Boonen 2007
	SF-6D	0,62	
	RS	0,53	
ZZSK, gdy BASFI 4-4,99	EQ-5D	0,67	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASFI 5-5,99	EQ-5D	0,57	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASFI 6-6,99	EQ-5D	0,53	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASFI > 7	EQ-5D	0,47	Kobelt 2004

* Referencje podanych publikacji znajdują się w Aneksie 5 do niniejszej analizy.

Aneks 9. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	3.1	
	b) analizę wrażliwości,	3.2	
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	1.4, Aneks 2, Aneks 3	
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	3.1; 3.2	
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	3.1 3.2	
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	3.1 3.2	
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	3.1 3.2	
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 2b.	3.1 3.2	
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	3.1 3.2	
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.1; 2.2; 2.3; 2.4	
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.1-2.7	
dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	Załączony do analizy.		
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	Nie dotyczy	
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii	Nie dotyczy	

	wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?		
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 2 (a (i, pkt. 2 b-d oraz pkt. 8, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	3.1	
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	3.1	
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,	3.1 3.2	
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych 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, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	3.1 3.2	
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	3.1 3.2	
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	2.6; 3.1 3.2	
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	Aneks 4; aneks 5; aneks 6, aneks 7	
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	2.7	
	uzasadnienie zakresów zmienności,	2.7	
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	3.2	
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	3.1; 3.2	
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	Nie dotyczy.	Program lekowy – brak współpłacenia.
11	Czy oszacowania z pkt. 2a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	2.5	dożywotni

12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	Aneks 3, Aneks 5	
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji, wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	
		Piśmiennictwo	

Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.....	11
Tabela 2. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. i 24. tygodniu – nrAxSpA – certolizumab 200 mg vs placebo.....	11
Tabela 3. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. i 24. tygodniu – nrAxSpA – certolizumab 400 mg vs placebo.....	12
Tabela 4. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 12. i 24. tygodniu – nrAxSpA – certolizumab 200 + 400 mg vs placebo.....	12
Tabela 5. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. i 24. tygodniu – nrAxSpA – certolizumab 200 mg vs placebo.....	12
Tabela 6. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. i 24. tygodniu – nrAxSpA – certolizumab 400 mg vs placebo.....	12
Tabela 7. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 12. i 24. tygodniu – nrAxSpA – certolizumab 200 + 400 mg vs placebo.....	13
Tabela 8. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. i 24. tygodniu – nrAxSpA – certolizumab 200 mg vs placebo.....	13
Tabela 9. Zmiana wyniku w skali ASDAS w 12. i 24. tygodniu – nrAxSpA – certolizumab 400 mg vs placebo.....	13
Tabela 10. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. i 24. tygodniu – nrAxSpA – certolizumab 200 mg vs placebo.....	13
Tabela 11. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12. i 24. tygodniu – nrAxSpA – certolizumab 400 mg vs placebo.....	14
Tabela 12. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. i 24. tygodniu – nrAxSpA – certolizumab 200 mg vs placebo.....	14
Tabela 13. Zmiana wyniku w skali BASMI w 12. i 24. tygodniu – nrAxSpA – certolizumab 400 mg vs placebo.....	14
Tabela 14. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. i 24. tygodniu – nrAxSpA – certolizumab 200 mg vs placebo.....	15
Tabela 15. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12. i 24. tygodniu – nrAxSpA – certolizumab 400 mg vs placebo.....	15
Tabela 16. Wyjściowa charakterystyka chorych z nrAxSpA wraz z oceną wg BASFI i BASDAI – badanie RAPID-a (AS001).....	21
Tabela 17. Parametry użyte w modelu.....	24
Tabela 18. Koszt pojedynczych dawek leków biologicznych stosowanych w nrAxSpA.....	28
Tabela 19. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.....	29
Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej bez RSS.....	31
Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej z RSS.....	31
Tabela 22. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – bez RSS.....	32
Tabela 23. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – z RSS.....	34
Tabela 24. Raportowane umowy o największej wartości w zakresie programu lekowego w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – średnia cena punktu świadczenia.....	40
Tabela 25. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 03.12.2013 r.....	42

Tabela 26. Strategia przeszukiwania bazy <i>The Cochrane Library</i> (CENTRAL) do dnia 03.12.2012 r.....	42
Tabela 27. Strategia przeszukiwania bazy Embase (Elsevier) do dnia 25.11.2013 r.....	43
Tabela 28. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 03.12.2013 r.....	45
Tabela 29. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – 03.12.2013 r.....	45
Tabela 30. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – 25.06.2013 r.....	46

Spis rycin

Rycina 1. Struktura modelu – pierwszy etap leczenia pokazany w postaci drzewa decyzyjnego.....	18
Rycina 2. Struktura modelu Markowa.....	19
Rycina 3. Schemat przedstawiający zmianę skuteczności leczenia wg BASFI u pacjenta otrzymującego certolizumab pegol, pacjenta otrzymującego BSC i pacjenta, który przerwał terapię certolizumabem pegol.....	21
Rycina 4. Relacja pomiędzy kosztem opieki nad chorym z ZZSK i oceną BASFI.....	27

Piśmiennictwo

- ¹ J Braun, R van den Berg, X Baraliakos, H Boehm, R Burgos-Vargas, E Collantes-Estevez, H Dagfinrud, B Dijkmans, M Dougados, P Emery, P Geher, M Hammoudeh, RD Inman, M Jongkees, MA Khan, U Kiltz, TK Kvien, M Leirisalo-Repo, WP Maksymowych, I Olivieri, K Pavelka, J Sieper, E Stanislawska-Biernat, D Wendling, S Özgocem, C van Drogen, BJ van Royen, D Van der Heijde. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.
- ² Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sørensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777-83.
- ³ Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2012.
- ⁴ Rudwaleit M., Khan M.A., Sieper J.: The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum.*, 2005; 52: 1000–1008.
- ⁵ McLeod C, Bagust A, Boland A, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11(28).
- ⁶ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=765> (ostatni dostęp, 10.09.2013).
- ⁷ Wailoo A, Bansback N, Chilcott J. Infliximab, etanercept and adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis: cost-effectiveness evidence and NICE guidance. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(2):119-120.
- ⁸ Jois RN, Gaffney K, Keat A. Anti-tumour necrosis factor therapy for ankylosing spondylitis--unresolved issues. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(6):899-901.
- ⁹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ankylosing spondylitis - adalimumab, etanercept and infliximab (TA143). 2008. Available at: <http://guidance.nice.org.uk/TA143>. Accessed August 30 2013.
- ¹⁰ Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, et al. Cigarette smoking has a dose-dependent impact on progression of structural damage in the spine in patients with axial spondyloarthritis: results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):1430-1432.

¹¹ National Institute for Health and Care Excellence. Adalimumab, etanercept and infliximab for ankylosing spondylitis. NICE technology appraisal guidance 143. Available from www.nice.org.uk/guidance/TA143. 2008. Accessed.

¹² Electronic Medicines Compendium (eMC). <http://www.medicines.org.uk/emc>. 2013

¹³ Poddubnyy, D., Haibel, H., Listing, J., Marker-Hermann, E., Zeidler, H., Braun, J., Sieper, J. & Rudwaleit, M. 2012. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum*, 64, 1388-98.

¹⁴ Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(11):1921-1925.

¹⁵ Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(3):174-176.

¹⁶ Radford EP, Doll R, Smith PG. Mortality among patients with ankylosing spondylitis not given X-ray therapy. *N Engl J Med*. 1977;297(11):572-576.

¹⁷ http://www.stat.gov.pl/gus/5840_1634_PLK_HTML.htm

¹⁸ <http://www.nbp.pl/home.aspx?c=/ascx/archa.ascx>

¹⁹ http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/total-expenditure-on-health-per-capita_20758480-table2

²⁰ Załącznik nr 1k do zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku. Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe).