

# **Certolizumab pegol w terapii zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)**

**Analiza minimalizacji kosztów**



Warszawa

Listopad 2014



**Wkład pracy:**

- T.M.: kierownictwo prac, analiza danych, edycja dokumentu.
- D.Ch.: analiza 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:**

**Spis treści**

<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>7</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>8</b>
<b>1 Wstęp</b> .....	<b>10</b>
1.1 Cel analizy.....	10

---

1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku .....	10
1.3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych .....	12
<b>2 Metodyka .....</b>	<b>13</b>
2.1 Strategia analizy .....	13
2.2 Analizowane efekty zdrowotne .....	13
2.3 Horyzont czasowy analizy .....	17
2.4 Perspektywa analizy .....	17
2.5 Populacja badana .....	18
2.6 Analizowane koszty .....	18
2.6.1 Koszty leków .....	18
2.6.2 Koszty podania leczenia .....	20
2.6.3 Koszty kwalifikacji do programu lekowego .....	20
2.6.4 Koszty monitorowania leczenia .....	21
2.7 Dyskontowanie .....	21
2.8 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu .....	22
2.9 Analiza wrażliwości .....	24
<b>3 Wyniki .....</b>	<b>27</b>
3.1 Analiza minimalizacji kosztów .....	27
3.1.1 Analiza podstawowa .....	27
3.1.2 Analiza wrażliwości .....	30
3.2 Analiza ilorazu kosztu i efektu .....	39
3.2.1 Analiza podstawowa .....	39
3.2.2 Analiza wrażliwości .....	41
<b>4 Dyskusja .....</b>	<b>47</b>
<b>5 Podsumowanie i wnioski .....</b>	<b>49</b>
<b>Aneks 1. Strategia przeglądu dla analiz ekonomicznych .....</b>	<b>50</b>
<b>Aneks 2. Selekcja analiz ekonomicznych .....</b>	<b>52</b>
<b>Aneks 3. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności .....</b>	<b>53</b>
<b>Aneks 4. Selekcja badań dotyczących użyteczności .....</b>	<b>55</b>

---

<b>Aneks 6. Przegląd użyteczności – prace wykluczone .....</b>	<b>56</b>
<b>Aneks 5. Przegląd użyteczności – prace włączone .....</b>	<b>58</b>
<b>Aneks 7. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym 60</b>	
<b>Aneks 8. Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku .....</b>	<b>62</b>
<b>Aneks 9. Wartości podstawowe BASDAI oraz BASFI i ich średnie zmiany na skutek leczenia (w 24 tygodniu).....</b>	<b>71</b>
<b>Aneks 10. Wiek i waga pacjentów biorących udział w zidentyfikowanych badaniach klinicznych .....</b>	<b>74</b>
<b>Aneks 11. Cena punktu świadczenia w poszczególnych województwach w szpitalach o najwyższej wartości umowy. ....</b>	<b>76</b>
<b>Aneks 12. Zestawienia tabelaryczne danych użytych w analizie podstawowej i analizie wrażliwości. ....</b>	<b>78</b>
<b>Aneks 13. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych .....</b>	<b>82</b>
<b>Spis tabel.....</b>	<b>84</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>86</b>



## **Skróty i akronimy**

ACR – American College of Rheumatology

ASAS – Assessment in Ankylosing Spondylitis

ASDAS - Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI - Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

EMA – Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)

LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby

NICE – National Institute for Clinical Excellence

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

TNF – czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor*)

ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

## Streszczenie

### Analiza problemu decyzyjnego

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) jest przewlekłą chorobą zapalną dotykającą głównie stawy i więzadła międzykręgosłupowe oraz stawy krzyżowo-biodrowe, powodującą ból oraz prowadzącą do stopniowego usztywniania kręgosłupa (kostnego zeszywnienia kręgosłupa). Jedną z hipotez wyjaśniającą początek procesu zapalnego w ZZSK jest interakcja pomiędzy limfocytami T i antygenem HLA-B27 oraz wtórne uwolnienie cytokin zapalnych (w tym TNF-alfa), z czego wynika stosowanie inhibitorów TNF- $\alpha$  w celu obniżenia poziomu aktywnego TNF- $\alpha$ . Obecnie w EMA zarejestrowanych jest 5 inhibitorów TNF- $\alpha$  we wskazaniu ZZSK: certolizumab pegol, adalimumab, etanercept, infliksymab oraz golimumab. W Polsce terapia inhibitorami TNF-alfa realizowana jest w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)”, który obecnie obejmuje cztery inhibitory TNF-alfa: infliksymab, adalimumab, etanercept oraz golimumab.

Certolizumab pegol jest rekombinowanym, humanizowanym fragmentem Fab' przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów alfa (TNF $\alpha$ ), uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach *Escherichia coli* i sprzęganym z polietylenoglikolem (PEG). Produkt Cimzia® jest wskazany w leczeniu czynnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa o ciężkim nasileniu u dorosłych pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują.

### Cel pracy

Celem niniejszej analizy jest porównanie kosztów zastosowania certolizumabu pegol w stosunku do etanerceptu, adalimumabu, infliksymabu oraz golimumabu w terapii chorych z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).

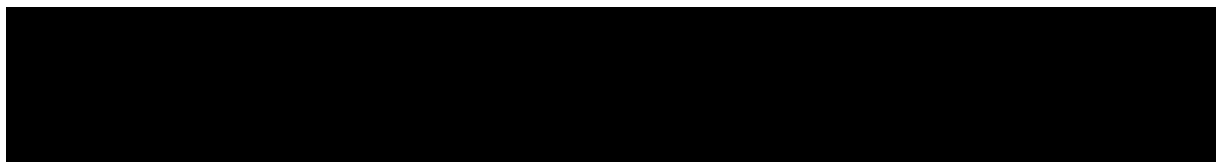
### Metody

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu oraz golimumabu w terapii ZZSK. Analiza wykazała, że siła interwencji poszczególnych inhibitorów TNF-alfa jest porównywalna, w związku z czym w niniejszym opracowaniu przedstawiono analizę minimalizacji kosztów. Zużycie zasobów i koszty jednostkowe szacowano w oparciu o dane adaptowane z programu lekowego dotyczącego leczenia pacjentów z ZZSK zaproponowanego przez firmę UCB. W analizie przyjęto dwuletni horyzont obserwacji. Ze względu na brak współpłacenia, analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z: zakupem leków (certolizumab pegol, adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab), procedurą podania leków, kwalifikacją do programu le-

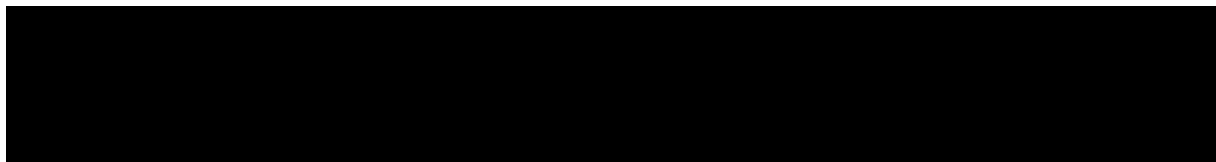


kowego oraz monitorowaniem leczenia w programie lekowym. Wyniki analizy przedstawiono uwzględniając takie parametry, jak prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu jego nieskuteczności, prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania remisji, prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn (głównie z powodu działań niepożądanych i nietolerancji leczenia) oraz prawdopodobieństwo zgonu.

## **Wyniki**



## **Wnioski**



## 1 Wstęp

### 1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest porównanie kosztów związanych z zastosowaniem certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i golimumabu w terapii dorosłych z aktywną i postępującą postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"><li>dorośli pacjenci (wiek <math>\geq</math> 18 lat) z rozpoznaniem ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa</li></ul>
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"><li>certolizumab pegol</li></ul>
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"><li>adalimumab</li><li>etanercept</li><li>infliksymab</li><li>golimumab</li></ul>
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"><li>bezpośrednie koszty medyczne</li></ul>

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

Analiza danych dotyczących skuteczności certolizumabu pegol w populacji pacjentów z ZZSK wykazała, że lek ten jest istotnie bardziej skuteczny od placebo w zakresie następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ASAS20,
- odpowiedź ASAS40,
- aktywność choroby w skali ASDAS,
- aktywność choroby w skali BASDAI,
- ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI,
- sprawność fizyczna w skali BASFI.

Wyniki były istotnie statystycznie lepsze w grupie certolizumabu zarówno w 12., jak i w 24. tygodniu. W poniższych tabelach zestawiono wyniki dla poszczególnych punktów końcowych.

Tabela 2. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu pegol 200 mg vs placebo.

Punkt końcowy	MD/RR (95% CI), p	
	12 tygodni	24 tygodnie
ZZSK		
ASAS20	1,55 (1,04; 2,31), p=0,0332	2,03 (1,36; 3,04), p=0,0006
ASAS40	2,07 (1,13; 3,81), p=0,0189	3,02 (1,57; 5,79), p=0,0009
ASDAS*	-1,20 (-1,90; -0,50), p<0,001	-1,30 (-2,06; -0,54), p<0,001
BASDAI*	-1,50 (-2,37; -0,63), p<0,001	-1,90 (-3,00; -0,80), p<0,001
BASMI*	-0,40	-0,30 (-0,60; -0,003), p<0,05
BASFI*	-1,10 (-2,19; -0,01), p<0,05	-1,70 (-2,69; -0,71), p<0,001

\*wyniki przedstawione w postaci MD.

Tabela 3. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu pegol 400 mg vs placebo.

Punkt końcowy	MD/RR (95% CI), p	
	12 tygodni	24 tygodnie
ZZSK		
ASAS20	1,74 (1,18; 2,58), p=0,0054	2,09 (1,39; 3,14), p=0,0004
ASAS40	2,59 (1,43; 4,68), p=0,0016	3,73 (1,97; 7,06), p=0,0001
ASDAS*	-1,00 (-1,58; -0,42), p<0,001	-1,10 (-1,74; -0,46), p<0,001
BASDAI*	-1,40 (-2,21; -0,59), p<0,001	-1,90 (-3,00; -0,80), p<0,001
BASMI*	-0,10	-0,30
BASFI*	-1,10 (-2,19; -0,01), p<0,05	-1,60 (-2,53; -0,67), p<0,001

\*wyniki przedstawione w postaci MD.

Tabela 4. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu pegol 200 + 400 mg vs placebo.

Punkt końcowy	MD/RR (95% CI), p	
	12 tygodni	24 tygodnie
ZZSK		
ASAS20	1,64 (1,13; 2,37) p=0,0089	2,06 (1,40; 3,03) p=0,0003
ASAS40	2,31 (1,31; 4,08) p=0,0037	3,35 (1,80; 6,24) p=0,0001

**Certolizumab 200 mg** w porównaniu z placebo powodował istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem: RR=1,22 (95%CI: 1,02; 1,46), NNT=7,16 (95%CI: 3,8; 53,4);
- zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem: RR=1,80 (95%CI: 1,15; 2,80), NNT=6,11 (95%CI: 3,5; 21,9);
- infekcji: RR=1,66 (95%CI: 1,09; 2,51), NNT=6,50 (95%CI: 3,6; 30,5);

**Certolizumab 400 mg** w porównaniu z placebo powodował istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem: RR=1,64 (95%CI: 1,04; 2,59), NNT=7,64 (95%CI: 4,0; 76,7).
- infekcji: RR= 1,64 (95%CI: 1,08; 2,49), NNT=6,69 (95%CI: 3,7; 36,5).

**Certolizumab w obu dawkach analizowanych łącznie (200 + 400 mg)** w porównaniu z placebo powodował istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem: RR=1,21 (95%CI: 1,03; 1,43), NNT=7,65 (95%CI: 4,2; 43,9);
- zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem: RR=1,72 (95%CI: 1,14; 2,60) NNT=6,77 (95%CI: 4,0; 20,8);
- infekcji: RR= 1,65 (95%CI: 1,13; 2,42), NNT= 6,59 (95%CI: 3,9; 20,5).

Wyniki porównania pośredniego certolizumabu z golimumabem, adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem w populacji pacjentów z ZZSK wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczność certolizumabu w porównaniu z pozostałymi inhibitorami TNF $\alpha$  – zestawienie wyników przedstawiono w aneksie 8.

### 1.3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przeprowadzono systematyczny przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania certolizumabu w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa. 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 zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa.

Strategie przeszukiwania powtórzono w dniu 03.03.2014 nie identyfikując nowych publikacji.

## 2 Metodyka

### 2.1 Strategia analizy

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu oraz infliksymabu w terapii ZZSK (patrz załączona dokumentacja).<sup>1</sup> Analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic w zakresie siły interwencji poszczególnych inhibitorów TNF-alfa. W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu przedstawiano analizę minimalizacji kosztów dla wymienionych powyżej inhibitorów TNF-alfa.

### 2.2 Analizowane efekty zdrowotne

W analizie uwzględniono takie parametry, jak:

- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu jego nieskuteczności w 12 tygodniu od rozpoczęcia terapii,
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby,
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn (przede wszystkim działań niepożądanych i nietolerancji leczenia),
- prawdopodobieństwo zgonu.

W projekcie programu lekowego obejmującego certolizumab pegol<sup>2</sup> (dostarczony przez UCB) kryterium przerwania leczenia po 12 tygodniach z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie zostało zdefiniowane jako:

- a) zmniejszenie wartości BASDAI  $\geq 50\%$  w stosunku do wartości sprzed leczenia lub o  $\geq 2$  jednostki (skala 0-10) albo
- b) zmniejszenie ASDAS  $\geq 0,1,1$  jednostkę lub uzyskanie ASDAS  $<1,3$

W modelu zdecydowano się na posługiwanie się w zakresie tego kryterium odpowiedzią BASDAI 50. Wskaźnik BASDAI, przyjmujący maksymalną wartość 10 pkt (ewentualnie 100 pkt), oblicza się na podstawie 6 pytań dotyczących uczucia zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgien i porannej sztywności kręgosłupa. Każde z pytań ocenia się w oparciu VAS od 0 do 10, a wskaźnik jest średnią wartością wyników z wszystkich 6 pytań. Pytania dla BASDAI:

- ogólne nasilenie zmęczenia lub męczliwości,
- ogólne nasilenie bólu szyi, pleców, biodra,
- ogólne nasilenie bólu lub obrzęku w stawach innych niż szyja, plecy, biodra,
- ogólny dyskomfort związany z tkliwością na dotyk lub ucisk jakiegokolwiek regionu ciała,

- ogólne nasilenie sztywności porannej obecnej w chwili przebudzenia,
- czas trwania i nasilenie sztywności porannej od momentu przebudzenia (do 120 min).

Ze względu na fakt, że wyniki odpowiedzi BASADI 50 i ASDAS < 1,3 pochodzące z jednego badania zidentyfikowano jedynie w przypadku badania RAPID-axSpA, zdecydowano się na ograniczenie obliczeń prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu nieuzyskania odpowiedzi BASDAI50 w 12 tygodniu oraz uzyskania remisji w 38 (24) tygodniu jedynie do danych dotyczących certolizumabu pegol (wykorzystując dane pochodzące z pozostałych badań dotyczące odpowiedzi BASDAI 50 otrzymujemy w jednym ze scenariuszy wrażliwości nieproporcjonalnie wysoki odsetek pacjentów odchodzących z programu z powodu remisji). Niemniej jednak, ze względu na brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej porównywanych inhibitorów TNF-alfa (certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu) można przyjąć, że prawdopodobieństwo przerwania leczenia w przypadku każdego z komparatorów jest porównywalne.

W celu oszacowania prawdopodobieństwa przerwania leczenia, obliczono prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi BASDAI50 dla placebo w oparciu o dane pochodzące z badania RAPID-axSpA (dane dotyczyły zarówno pacjentów z grupy ZZSK jak i spondyloartrypatii osiowej bez zmian radiograficznych). Następnie w oparciu o wartość ilorazu szans (*odds ratio*) uzyskania odpowiedzi BASDAI50 oszacowano szansę uzyskania odpowiedzi BASDAI50, którą następnie przeliczono na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w trakcie cyklu leczenia – tabela 3. W grupie placebo było leczonych 107 pacjentów, z których 14 uzyskało odpowiedź na leczenie BASDAI50. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi dla placebo wyniosło zatem 0,131 (14/107), a szansa odpowiedzi – 0,151 (14/(107-14)). Dla ilorazu szans uzyskania odpowiedzi w grupie leczonych lekami anty-TNF w porównaniu do grupy otrzymującej placebo równego 5,33 (tabela 2), prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi BASDAI50 dla leczenia anty-TNF wyniesie 0,446 (wg wzoru:  $p=s/(1+s)$ , gdzie:  $p$  = prawdopodobieństwo,  $s$  = szansa), a co za tym idzie, prawdopodobieństwo braku odpowiedzi będzie równe 0,554.

Tabela 5. Odsetek pacjentów z redukcją BASDAI o co najmniej 50% w 12 tygodniu – certolizumab pegol vs placebo.

Badanie	Certolizumab pegol (dawka łączona)		Placebo		OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
RAPID-axSpA	218	97 (44,5)	107	14 (13,1)	5,33 (2,86; 9,92)

Tabela 6. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi BASDAI50 w 12 tygodniu - certolizumab pegol vs placebo.

Lek	OR (95%CI)	Placebo n/N	Szansa odpowiedzi (95%CI)	Prawdopodobieństwo odpowiedzi (95%CI)
Anty-TNF	5,33 (2,86; 9,92)	-	0,805 (0,431; 1,498)*	0,446 (0,301; 0,600)
Placebo	-	14/107	0,151	0,131

\* OR x 0,151

W programie lekowym dostarczonym przez firmę UCB dotyczącym certolizumabu pegol kryterium uzyskania remisji choroby zostało zdefiniowane jako:

- uzyskanie przez świadczeniobiorcę małej aktywności choroby wyrażonej wartością BASDAI < 3 lub ASDAS < 1,3 która będzie utrzymywała się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy.

W niniejszej analizie prawdopodobieństwo przerwania terapii po 38 tygodniach (po 12 tygodniach + 6 miesięcy utrzymywania się remisji) z powodu uzyskania remisji choroby szacowano w oparciu o zidentyfikowane dane dotyczące odpowiedzi ASDAS < 1,3 w 24 tygodniu, ze względu na brak odpowiednich wartości dla 38 tygodnia pochodzących ze zidentyfikowanych RCT oraz fakt, że największe zmiany odpowiedzi w leczeniu inhibitarami TNF- $\alpha$  odnotowuje się w pierwszych tygodniach leczenia. Wartość odpowiedzi ASDAS wylicza się na podstawie dwóch alternatywnych wzorów ASDAS – CRP (bardziej popularny) i ASDAS – ESR. Kryteria odpowiedzi ASDAS obejmują następujące kategorie:

- ból pleców,
- czas trwania sztywności porannej,
- ogólna ocena stanu pacjenta,
- ból/opuchlizna stawów obwodowych,
- poziom wskaźników zapalenia CRP/ESR (OB).

Wartość wskaźnika ASDAS mniejsza niż 1,3 oznacza nieaktywną chorobę.

W sposób analogiczny jak poprzednio, w celu oszacowania prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu remisji, obliczono prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ASDAS < 1,3 dla placebo w oparciu o dane pochodzące z badania RAPID-axSpA (dane dotyczyły tylko pacjentów z grupy ZZSK). Następnie w oparciu o wartość ilorazu szans (*odds ratio*) uzyskania odpowiedzi ASDAS < 1,3 oszacowano szansę uzyskania odpowiedzi ASDAS < 1,3, którą następnie przeliczono na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w trakcie cyklu leczenia – tabela 3. W grupie placebo było leczonych 107 pacjentów, z których 4 uzyskało odpowiedź na leczenie ASDAS < 1,3. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi dla placebo wyniosło zatem 0,037 (4/107), a szansa odpowiedzi – 0,039 (4/(107-4)). Dla ilorazu szans uzyskania odpowiedzi w grupie leczonej certolizu-

mabem pegol (lekami anty-TNF) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo równego 11,18 (tabela 2), prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ASDAS <1,3 dla leczenia anty-TNF wyniesie 0,304 (wg wzoru:  $p=s/(1+s)$ , gdzie:  $p$  = prawdopodobieństwo,  $s$  = szansa).

Tabela 7. Odsetek pacjentów z redukcją ASDAS <1,3 w 24 tygodniu – certolizumab vs placebo.

Badanie	Certolizumab pegol (grupa łączona)		Placebo		OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
RAPID-axSpA	218	66 (30,3)	107	4 (3,7)	11,18 (3,95; 31,63)

Tabela 8. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ASDAS <1,3 w 24 tygodniu – certolizumab pegol vs placebo.

Lek	OR (95%CI)	Placebo n/N	Szansa odpowiedzi (95%CI)	Prawdopodobieństw wo odpowiedzi (95%CI)
Anty-TNF	11,18 (3,95; 31,63)	-	0,436 (0,154; 1,234)*	0,304 (0,133; 0,552)
Placebo	-	4/107	0,039	0,037

\* OR x 0,039

Powyżej obliczono prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ASDAS <1,3 u wszystkich pacjentów włączonych do badania, trzeba jednakże pamiętać, że prawdopodobieństwo tej odpowiedzi będzie wyższe w grupie, w której w 12 tygodniu zaobserwowano odpowiedź BASDAI 50. Biorąc pod uwagę powyższe dane można obliczyć, że prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ASDAS <1,3 w grupie, w której w 12 tygodniu odnotowano odpowiedź BASDAI 50 jest równe prawdopodobieństwu uzyskania tej odpowiedzi w ogólnej liczbie pacjentów (0,304) podzielonemu przez prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi BASDAI 50 w 12 tygodniu (0,446) czyli 0,682 (0,442; 0,920). Wartości przedziału ufności wyliczono dzieląc odpowiednie wartości przedziału ufności odpowiedzi ASDAS <1,3 przez BASDAI 50.

Program lekowy zakłada jeszcze jedno kryterium dotyczące przerwania udziału w programie, związane z utratą adekwatnej odpowiedzi rozumianej jako stwierdzenie w trakcie zaplanowanych wizyt po każdym dwóch kolejnych okresach 12 tygodniowych nieutrzymania kryteriów zgodnych z definicją adekwatnej odpowiedzi na leczenie. Kryterium to nie ma jednak odzwierciedlenia w zaproponowanym modelu, ze względu na brak danych dotyczących utraty odpowiedzi pochodzących ze zidentyfikowanych badań klinicznych, krótki horyzont analizy oraz fakt, że pomiędzy 12 a 24 tygodniem leczenia nie obserwuje się wzrost (a nie spadek) odpowiedzi na leczenie.



Odsetek pacjentów, którzy rezygnują z leczenia z innych przyczyn, przyjęto na poziomie równym 15%. Przyjęta wartość odpowiada wartości przyjętej w analizie wykonanej przez McLeod i wsp. (2007, na zlecenie NICE), dotyczącej przeglądu systematycznego i porównania efektywności kosztów zastosowania adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu w terapii ZZSK.<sup>3</sup> W analizie wrażliwości przetestowano również scenariusze, w których odsetek pacjentów, którzy każdego roku przerywają leczenie wynosi 7% lub 24% (odpowiednio dolna i górna wartość 95% CI dla oszacowania z badania McLeod i wsp.). Wartości te, zdefiniowane w publikacji jako długoterminowy współczynnik rezygnacji z leczenia, zawierają także odsetek pacjentów, u których nastąpiła utrata skuteczności leczenia.

Prawdopodobieństwo zgonu oszacowano na podstawie tablic prawdopodobieństwa zgonu dla populacji ogólnej (dane GUS dla 2010 r.), korygując dane GUS o rozkład płci w populacji pacjentów z ZZSK (3:1<sup>4</sup>) oraz współczynnik 1,5, który wynika ze zwiększonego prawdopodobieństwa zgonu w populacji chorych z ZZSK w porównaniu do populacji ogólnej.<sup>3</sup> W analizie podstawowej przyjęto założenie, że średni wiek populacji pacjentów leczonych inhibitorami TNF-alfa wynosi 39 lat (wynikający ze średniej wieku uczestników zidentyfikowanych badań klinicznych). W analizie wrażliwości uwzględniono również scenariusze, w których średni wiek wynosi 29 oraz 49 lat, co również związane jest z danymi pochodzącymi ze zidentyfikowanych badań klinicznych.

Przyjęto tygodniowy cykl analizy, co odpowiada cyklowi podawania etanerceptu.

Przyjęto założenie, że rok kalendarzowy ma 52 tygodnie.

### **2.3 Horyzont czasowy analizy**

W analizie przyjęto dwuletni horyzont obserwacji (104 tygodnie). Przyjęcie dwuletniego horyzontu obserwacji związane jest z brakiem możliwości wiarygodnego oszacowania czasu, jaki upływa od uzyskania remisji w wyniku terapii inhibitorami TNF-alfa do ponownego zaostrzenia objawów choroby. Zgodnie z zapisami programu lekowego, nawrót choroby po wcześniejszym uzyskaniu remisji może skutkować ponownym włączeniem do programu leczenia terapią biologiczną.

### **2.4 Perspektywa analizy**

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Ze względu na realizację świadczenia w ramach programu lekowego, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa wspólna płatnika publicznego oraz pacjenta jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego. Analiza objęła 1 modelowego pacjenta z ZZSK (patrz niżej).

## 2.5 Populacja badana

Analiza dotyczyła jednego reprezentatywnego pacjenta z ZZSK. Przyjęto założenie, że pacjent jest w wieku 39 lat (co odpowiada w przybliżeniu wiekowi populacji badań klinicznych zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym) oraz założenie, że 75% pacjentów stanowią mężczyźni (co odpowiada częstości występowania ZZSK w populacji ogólnej, tj. około 3:1, w analizie wrażliwości testowano także stosunek 2:1).<sup>4</sup>

## 2.6 Analizowane koszty

Analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z:

- zakupem leków (certolizumab pegol, adalimumab, etanercept, infliksymab),
- podaniem leków,
- kwalifikacją do programu lekowego,
- monitorowaniem leczenia w programie lekowego.

### 2.6.1 Koszty leków

Koszty adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu szacowano w analizie podstawowej 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 (konserwatywnie, w analizie podstawowej koszt infliksymabu przyjęto jako koszt najtańszego, generycznego preparatu Remsima

W analizie wrażliwości wykorzystano ceny leków biologicznych (etanerceptu, adalimumabu i infliksymabu) obliczone na podstawie raportów DGL.<sup>1</sup>

Zużycie leków szacowano w oparciu o schemat podawania leków opisany w charakterystyce produktów leczniczych i programie lekowym „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”:

- adalimumab 40 mg co 2 tygodnie,

---

<sup>1</sup> informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN

- etanercept 50 mg co tydzień,
- golimumab 50 mg co miesiąc,
- infliksymab 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni (po dawce początkowej w tym samym wymiarze podanej w tygodniach 0., 2. i 6.).

Zużycie certolizumabu pegol szacowano w oparciu o zapisy charakterystyki produktu leczniczego, który stanowi, że certolizumab pegol należy podawać podskórnie w dawce 200 mg co dwa tygodnie (po dawce początkowej 400 mg podanej w tygodniach 0., 2. i 4.). W związku z zapisem, stanowiącym, że „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”, w analizie podstawowej przyjęto, że połowa pacjentów (50%) przechodzi na dawkę 400 mg co 4 tygodnie. W analizie wrażliwości testowano scenariusze dotyczące pozostania wszystkich pacjentów na dawce 200 mg co dwa tygodnie oraz przejścia wszystkich pacjentów na dawkę 400 mg co 4 tygodnie.

Koszty pojedynczych dawek dla poszczególnych leków przedstawiono w tabeli 10. Ceny hurtowe obliczono dla marży 5%.

Tabela 9. Koszt pojedynczych dawek/fiolek leków biologicznych stosowanych w ZZSK.

Lek	Dawka na podanie	Koszt pojedynczej dawki (fiolki dla infliksymabu)	Referencje
Adalimumab	40 mg	2 181,82 zł	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1050.1)
Adalimumab (DGL)	40 mg	2 069,79 zł	NFZ (komunikat DGL)
Etanercept	50 mg	1 048,95 zł	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1050.2)
Etanercept (DGL)	50 mg	950,66 zł	NFZ (komunikat DGL)
Infliksimab (Remicade®)	5 mg/kg m.c.	2 219,49 zł (100 mg)	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1104.0)
Infliksimab (Remicade®) - DGL	5 mg/kg m.c.	2 119,19 zł (100 mg)	NFZ (komunikat DGL)
Infliksimab (Inflectra®)	5 mg/kg m.c.	1 663,58 zł (100 mg)	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1050.3)
Infliksimab (Remsima®)	5 mg/kg m.c.	1 508,22 zł (100 mg)	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1050.3)
Golimumab (Simponi®)	50 mg	3881,68 zł	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1050.4)

## 2.6.2 Koszty podania leczenia

Koszt podania leczenia w analizie podstawowej szacowano w oparciu o założenie, że pierwsze podanie certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu i golimumabu następuje w warunkach ambulatoryjnych, a kolejne podania realizowane są samodzielnie przez pacjenta (w tym drugim przypadku zerowy koszt podania). W przypadku infliksymabu podstawowa analiza zakłada podanie w trybie hospitalizacji jednodniowej. Procedurze ambulatoryjnej przypisane jest świadczenie 5.08.07.0000004 (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu), natomiast procedurze związanej z jednodniową hospitalizacją świadczenie 5.08.07.0000003 (hospitalizacja w trybie jednodniowym związana 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]].<sup>5</sup> 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 zaraportowanych w umowach o największej wartości w zakresie programu lekowego ZZSK (kod 03.0000.336.02) w każdym województwie - po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – patrz tabela 11 i aneks 11.

Tabela 10. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.

Interwencja	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
certolizumab, adalimumab, golimumab, etanercept	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	2	52	104
infliksymab	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	9	52	468

## 2.6.3 Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Koszt kwalifikacji pacjentów do programu lekowego oparto na wycenie procedury NFZ dla programu lekowego leczenia pacjentów z ZZSK – procedura nr 5.08.07.0000006 (kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych) – 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]].<sup>5</sup> Koszt tej procedury wynosi 6,25 punktu rozliczeniowego, co przy wycenie punktu na

poziomie 52,00 PLN związane jest z kosztem procedury w wysokości 325,00 PLN (tabela 12 i aneks 11).

Tabela 11. Wycena procedury związanej z kwalifikacją do leczenia.

Opis procedury	Numer procedury	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Koszt procedury (PLN)
kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych	5.08.07.0000006	6,25	52	325

#### 2.6.4 Koszty monitorowania leczenia

Koszt monitorowania leczenia oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów z ZZSK – procedura nr 5.08.08.0000045 (Diagnostyka w programie leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$  świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa). Koszty monitorowania leczenia są rozliczane jednorazowo w ciągu roku. Zgodnie z załącznikiem 11 (Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku, procedurę diagnostyczną nr 5.08.06.0000045 wyceniono na 14,4 punktu, co przy wycenie punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN związane jest z kosztem procedury w wysokości 748,80 PLN (tabela 13 i aneks 11).

Tabela 12. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia.

Opis procedury	Numer procedury	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Koszt procedury (PLN)
Diagnostyka w programie leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$ świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa	5.08.08.0000045	14,4	52	748,8

## 2.7 Dyskontowanie

Ze względu na przyjęcie dwuletniego horyzontu analizy, dyskontowano zarówno koszty jak i efekty zdrowotne w drugim roku leczenia. W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową dla kosztów w wysokości 5%, zaś dla efektów zdrowotnych 3,5% w skali roku. W analizie wrażliwości analizowano trzy warianty: 5% stopę dyskontową dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów oraz 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych. Przyjęte założenia zgodne są z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA)<sup>6</sup>.

## 2.8 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu

Ze względu na porównywalną skuteczność leków biologicznych w terapii ZZSK, w szacunkach dotyczących ilorazu kosztu i efektu założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla wszystkich leków. Założenie to jest podstawą przeprowadzonych szacunków minimalizacji kosztów, zatem analiza ilorazu kosztów i efektów jest spójna z analizami minimalizacji kosztów. Należy podkreślić, że dla przyjętych założeń iloraz kosztów i efektów jest zależny jedynie od kosztów terapii.

Szacunki ilorazu efektów i kosztów dla leczenia w ZZSK oparto na algorytmie rekomendowanym w publikacji McLeod i wsp., bazującego na wartościach zmiany wyniku BASDAI i BASFI oraz wieku pacjentów i odsetku mężczyzn wśród nich. W szacunkach przyjęto założenie, że przez cały czas leczenia pacjenci otrzymują założoną terapię lekami biologicznymi. Horyzont analizy ilorazu efektów i kosztów ograniczono do czasu obserwacji klinicznej tj. 24 tygodni. W związku z powyższym w analizie ilorazu efektów i kosztów nie dyskontowano efektów i kosztów.

W celu zidentyfikowania wartości użyteczności przypisanych stanom związanym z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych przeprowadzono przegląd systematyczny w bazach danych PubMed, Embase i The Cochrane Library. Strategię przeglądu baz danych umieszczono w aneksie 3, a selekcję badań zobrazowaną na diagramie QUORUM – w aneksie 4 niniejszej analizy. Tabela zestawienia zidentyfikowanych wartości użyteczności przedstawiono w aneksie 7.

Dodatkowo wartości użyteczności poszukiwano w bazie Cost-Effectiveness Analysis Registry (CEA Registry). Hasła wyszukiwania: „ankylosing spondylitis”, „ankylosing spondyloarthritis”, „ankylosing spondyloarthritides”, „rheumatoid spondylitis”, „Bechtrew disease”, „Marie Struempell disease” (zgodnie z indeksem haseł typu MeSH bazy PubMed). Wyniki przeszukiwania bazy przedstawiono poniżej.

Tabela 13. Wartości użyteczności zidentyfikowane w drodze przeszukiwania bazy Cost-Effectiveness Analysis Registry – stan na dzień 03 grudnia 2013.

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło
Pacjent z ZZSK z niepowodzeniem terapii NLPZ	0,923	Neilson 2010 <sup>7</sup>
Stabilny stan	0,924	Jansen 2010 <sup>8</sup>
Pacjent z ZZSK leczony IFX w regularnych dawkach co 6 tyg. po roku terapii	0,7	Fautrel 2009 <sup>9</sup>
Pacjent z ZZSK leczony IFX na żądanie po roku terapii	0,6	Fautrel 2009 <sup>9</sup>
Pacjent z ZZSK leczony IFX po roku terapii	0,7	Fautrel 2009 <sup>9</sup>
ZZSK (wyjściowo)	0,4	Fautrel 2009 <sup>9</sup>
Zdarzenie sercowo-naczyniowe	0,412	Jansen 2007 <sup>10</sup>
Mniejsze objawy żołądkowo-jelitowe wymagające leczenia	0,816	Jansen 2007 <sup>10</sup>
Leczenie ambulatoryjne pod kątem podejrzewanych dużych zdarzeń żołądkowo-jelitowych	0,692	Jansen 2007 <sup>10</sup>
Leczenie szpitalne pod kątem podejrzewanych dużych zdarzeń żołądkowo-jelitowych	0,624	Jansen 2007 <sup>10</sup>
Leczenie ambulatoryjne perforacji, wrzodów lub krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego lub krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego	0,692	Jansen 2007 <sup>10</sup>
Leczenie szpitalne perforacji, wrzodów lub krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego lub krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego	0,624	Jansen 2007 <sup>10</sup>
Operacja z powodu perforacji, wrzodów lub krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego lub krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego	0,512	Jansen 2007 <sup>10</sup>
ZZSK (BASDAI < 3)	0,8	Kobelt 2006 <sup>11</sup>
ZZSK (BASDAI ≥ 7)	0,39	Kobelt 2006 <sup>11</sup>
ZZSK (BASFI ≥ 7)	0,47	Kobelt 2006 <sup>11</sup>
ZZSK (BASFI < 3)	0,47	Kobelt 2006 <sup>11</sup>
EQ-5D gdy BASDAI < 4	0,76	Boonen 2005 <sup>12</sup>
EQ-5D gdy BASDAI ≥ 4	0,59	Boonen 2005 <sup>12</sup>
ZZSK <sup>2</sup>	0,67	Van Tubergen 2002 <sup>13</sup>

Ostatecznie, w przyjętym modelu założono, że pacjenci włączeni do analizy mają użyteczność stanu zdrowia odpowiadającą aktywnemu ZZSK. Użyteczność tę jak i zmianę tego stanu oszacowano na podstawie algorytmu wykorzystanego w modelu rekomendowanym przez McLeod i wsp.: oczekiwana wartość użyteczności =  $0,8772 - 0,0323 \times \text{BASFI} - 0,0384 \times \text{BASDAI} - 0,0279 \times \text{UDZIAŁ MĘŻCZYŹN} + 0,0017 \times \text{WIEK}$ .<sup>3</sup>

Wyjściowe wartości BASFI i BASDAI ustalono na poziomie wynikającym ze średniej ważonej ze wszystkich analizowanych badań, w których podano te wartości (jako średnią ± odchylenie standardowe) tj. 6,19 dla BASDAI i 5,30 dla BASFI. Wartości związane z wie-

<sup>2</sup> Średnia wyjściowa wartość użyteczności pacjentów z ZZSK ze wszystkich trzech grup w badaniu.

kiem i udziałem mężczyzn w grupie pacjentów przyjęto takie jak analizie minimalizacji kosztów. Oszacowana na tej podstawie wartość wyjściowo użyteczności wynosi 0,514.

Zmianę wartości użyteczności oszacowano na podstawie wartości zmiany BASDAI i BASFI (w 24 tygodniu). Dane dotyczące zmiany tych parametrów dostępne były jedynie dla badań RAPID-axSpA i ATLAS (w wymaganej formie średniej zmiany  $\pm$  odchylenie standardowe dla 24 tygodnia leczenia). W analizie przyjęto założenie, że pacjenci osiągną liniowo docelowy stan zdrowia. Szczegółowe dane dotyczące wyliczeń wartości wyjściowych i zmian przedstawione zostały w aneksie 9. Oszacowana na tej podstawie wartość końcowa użyteczności wynosi 0,654, a średnia wartość użyteczności w 24 tygodniowym horyzoncie obserwacji wyniesie 0,584, co w horyzoncie 24 tygodni przekłada się na wartości użyteczność QALY równą 0,269 ( $0,584 \cdot 24/52$  tyg.).

## 2.9 Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości został poddany ocenie wpływ zmiany założeń klinicznych, redukcji ceny leków oraz zmiany w sposobie podania leków:

Testowano następujące zmienne:

- Średni wiek pacjentów włączanych do programu (zakres zmienności wynikający z mediany błędu standardowego wieku w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT):
  - Scenariusz A1 – 29 lat,
  - Scenariusz A2 – 49 lat.
- Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 3 miesiącach terapii z powodu braku skuteczności wraz z odsetkiem pacjentów którzy po 38 tygodniu przerywają leczenie z powodu uzyskania remisji:
  - Scenariusz B1 – 69,9% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na leczenie i 44,2% pacjentów z pozostałej grupy przerywa leczenie z powodu remisji w 38 tygodniu,
  - Scenariusz B2 – 40,0% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na leczenie i 92% pacjentów z pozostałej grupy przerywa leczenie z powodu remisji w 38 tygodniu,
  - Scenariusz B3 – 55,4% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na leczenie (parametr scenariusza podstawowego) i 0,0% pacjentów przerywa leczenie z powodu uzyskania remisji (lub żaden pacjent nie uzyskuje remisji).
- Prawdopodobieństwo zgonu w populacji z ZZSK:
  - Scenariusz C1 – ryzyko zgonu w populacji z ZZSK takie samo jak w populacji ogólnej.



- Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub remisja choroby:
  - Scenariusz D1 – 7% pacjentów rocznie przerywa leczenie,
  - Scenariusz D2 – 24% pacjentów rocznie przerywa leczenie,
  - Scenariusz D3 – 0% pacjentów rocznie przerywa leczenie.
- Ceny leków w oparciu o inne podstawy:
  - Scenariusz E1 – najniższe ceny komparatorów (w oparciu o komunikaty DGL lub, w przypadku infliksymabu, cena generycznego preparatu Remsima®).
- Różne sposoby podania leków:
  - Scenariusz F1 – wszystkie podania certolizumabu pegol, adalimumabu i etanerceptu w trybie ambulatoryjnym,
  - Scenariusz F2 - pierwsze podanie infliksymabu w trybie hospitalizacji jednodniowej, pozostałe w trybie ambulatoryjnym.
- Zmiana dawkowania po 4 tygodniu (dawce początkowej):
  - Scenariusz G1: wszyscy pacjenci pozostają na dawkowaniu 200 mg co dwa tygodnie;
  - Scenariusz G2: przejście wszystkich pacjentów na dawkowanie 400 mg co 4 tygodnie;
- Średnia waga pacjentów włączonych do programu (zakres zmienności wynikający z mediany błędu standardowego wagi w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT):
  - Scenariusz H1 – 55,1 kg;
  - Scenariusz H2 – 81,7 kg.
- Zmiana proporcji płci pacjentów z ZZSK:
  - Scenariusz I1 – stosunek mężczyzn do kobiet 2:1.
- Dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów w 2 roku leczenia:
  - Scenariusz J1 - 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych;
  - Scenariusz J2 - 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów;
  - Scenariusz J3 - 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.

#### **Analiza wrażliwości ilorazu kosztu i efektu:**

- Zakres zmienności wartości wyjściowych BASDAI:
  - Scenariusz A1: wartość wyjściowa BASDAI = 6,03,
  - Scenariusz A2: wartość wyjściowa BASDAI = 6,35.
- Zakres zmienności wartości zmiany BASDAI wyliczonych z badań:
  - Scenariusz B1: zmiana BASDAI = -2,32,
  - Scenariusz B2: zmiana BASDAI = -1,36,
- Zakres zmienności wartości wyjściowych BASFI:
  - Scenariusz C1: wartość wyjściowa BASFI = 4,99,
  - Scenariusz C2: wartość wyjściowa BASFI = 5,61,

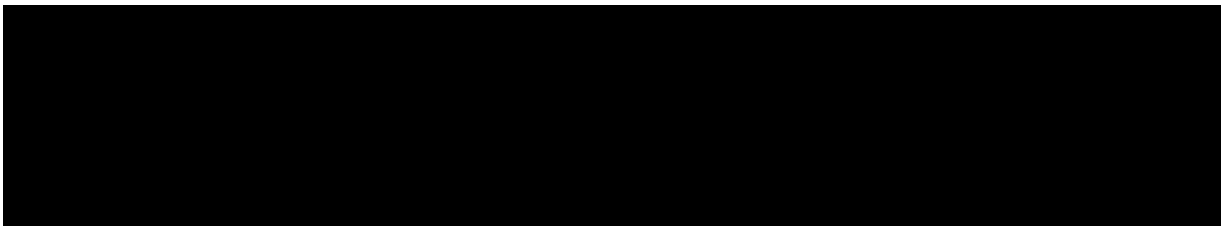
- Zakres zmienności wartości zmiany BASFI wyliczonych z badań:
  - Scenariusz D1: zmiana BASFI = -3,19,
  - Scenariusz D2: zmiana BASFI = -1,13,
- Średni wiek pacjentów włączanych do programu (zakres zmienności wynikający z mediany błędu standardowego wieku w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT):
  - Scenariusz E1 – 29 lat,
  - Scenariusz E2 – 49 lat.
- Ceny leków w oparciu o inne podstawy:
  - Scenariusz F1 – najniższe ceny leków (w oparciu o komunikaty DGL lub, w przypadku infliksymabu, cena generycznego preparatu Remsima®).
- Różne sposoby podania leków:
  - Scenariusz G1 – wszystkie podania certolizumabu pegol, adalimumabu i etanerceptu w trybie ambulatoryjnym,
  - Scenariusz G2 - pierwsze podanie infliksymabu w trybie hospitalizacji jednodniowej, pozostałe w trybie ambulatoryjnym.
- Zmiana dawkowania po 4 tygodniu (dawce początkowej):
  - Scenariusz H1: wszyscy pacjenci pozostają na dawkowaniu 200 mg co dwa tygodnie;
  - Scenariusz H2: przejście wszystkich pacjentów po uzyskaniu odpowiedzi w 12 tygodniu na dawkowanie 400 mg co 4 tygodnie;
- Średnia waga pacjentów włączonych do programu (zakres zmienności wynikający z mediany błędu standardowego wagi w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT):
  - Scenariusz I1 – 55,1 kg;
  - Scenariusz I2 – 81,7 kg.
- Zmiana proporcji płci pacjentów z ZZSK:
  - Scenariusz J1 – stosunek mężczyzn do kobiet 2:1.

## 3 Wyniki

### 3.1 Analiza minimalizacji kosztów

#### 3.1.1 Analiza podstawowa

Przeprowadzono dwie analizy oszacowania kosztów prowadzenia terapii certolizumabem pegol przez rok, w oparciu o ceny podane przez producenta, zarówno bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka, jak i z ich uwzględnieniem.



\

Tabela 14. Dwuletnie koszty całkowite i inkrementalne terapii – analiza podstawowa, cena bez RSS.

Lek	Koszt leku	Koszt podania	Koszt monitorowania	Koszt włączenia	Razem

Tabela 15. Dwuletnie koszty całkowite i inkrementalne terapii – analiza podstawowa, cena z RSS.

Lek	Koszt leku	Koszt podania	Koszt monitorowania	Koszt włączenia	Razem



--	--	--	--	--	--



Analiza oparta na cenie certolizumabu pegol uwzględniającej RSS wykazała, że dla większości scenariuszy terapia certolizumabem pegol pozostaje tańsza od terapii adalimumabem, etanerceptem lub infliksymabem – patrz tabele 20 i 21. Oszacowane dwuletnie koszty całkowite prowadzenia leczenia certolizumabem pegol wyniosą

Minimalne i maksymalne koszty terapii z wykorzystaniem adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i golimumabu w analizie jedoczynnikowej pozostają takie jak opisano powyżej.

Spośród testowanych zmiennych klinicznych, w najmniejszym stopniu na wyniki analizy wpływa założenie dotyczące ryzyka zgonu w populacji ZZSK na tym samym poziomie co w populacji ogólnej (scenariusz C1), założenie dotyczące wieku pacjentów objętych leczeniem (scenariusze A1 i A2) oraz związane z rozkładem płci wśród chorych na ZZSK (scenariusz I1). Wyniki takie związane są ze stosunkowo niewielkim wpływem ZZSK na ogólną śmiertelność pacjentów z tą chorobą oraz faktem, że choroba ta dotyczy w znacznym stopniu młodych chorych o umiarkowanym i niskim podstawowym ryzyku zgonu. Niewielki wpływ na wyniki analizy miały także zmiany parametrów dyskontowania.

Stosunkowo największy wpływ na końcowe wyniki miały oparte na danych klinicznych (95% przedziały ufności dla oszacowanych wartości podstawowych) założenia dotyczące odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności w 12 tygodniu leczenia lub uzyskania remisji w 38 (24) tygodniu leczenia (scenariusze B1 i B3). W pozostałych scenariuszach odnotowywano raczej niższe zmiany w stosunku do scenariusza podstawowego (wyjątkiem są scenariusze związane z masą pacjentów, w których zmiany kosztów terapii infliksymabem sięgały 17%).

Tabela 18. Koszty całkowite i inkrementalne (PLN) terapii inhibitorami TNF-alfa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS).

Scenariusz	Koszt certolizumabu	Koszt adalimumabu	Koszt etanerceptu	Koszt infliksymabu	Koszt golimumabu	Koszt inkrementalny vs certolizumab pegol			
						adalimumab	etanercept	infliksymab	golimumab
<b>Analiza podstawowa</b>		34 262,09 zł	32 967,69 zł	31 013,40 zł	29 265,36 zł				
A1		34 297,43 zł	33 002,22 zł	31 036,49 zł	29 294,13 zł				
A2		34 154,24 zł	32 862,33 zł	30 942,98 zł	29 177,57 zł				
B1		31 886,92 zł	30 687,57 zł	29 743,20 zł	27 299,10 zł				
B2		33 078,43 zł	31 831,16 zł	29 753,42 zł	28 355,51 zł				
B3		51 187,57 zł	49 216,89 zł	42 928,12 zł	42 957,16 zł				
C1		34 282,56 zł	32 987,69 zł	31 026,77 zł	29 282,03 zł				
D1		35 922,75 zł	34 590,03 zł	32 099,61 zł	30 616,56 zł				
D2		32 406,41 zł	31 154,91 zł	29 803,66 zł	27 754,03 zł				
D3		37 387,31 zł	36 020,86 zł	33 060,38 zł	31 807,20 zł				
E1		32 599,92 zł	30 055,70 zł	31 013,40 zł	29 265,36 zł				
F1		35 701,11 zł	35 944,85 zł	31 013,40 zł	29 894,79 zł				
F2		34 262,09 zł	32 967,69 zł	29 486,50 zł	29 265,36 zł				
G1		34 262,09 zł	32 967,69 zł	31 013,40 zł	29 265,36 zł				
G2		34 262,09 zł	32 967,69 zł	31 013,40 zł	29 265,36 zł				
H1		34 262,09 zł	32 967,69 zł	25 803,21 zł	29 265,36 zł				
H2		34 262,09 zł	32 967,69 zł	36 223,60 zł	29 265,36 zł				
I1		34 266,69 zł	32 972,19 zł	31 016,41 zł	29 269,11 zł				
J1		34 268,74 zł	32 974,20 zł	31 018,17 zł	29 270,66 zł				
J2		34 245,83 zł	32 951,78 zł	31 001,75 zł	29 252,42 zł				
J3		34 578,22 zł	33 272,29 zł	31 242,79 zł	29 532,38 zł				
<b>Zmiana vs analiza podstawowa</b>									
A1		35,34 zł	34,53 zł	23,08 zł	28,77 zł				
A2		-107,85 zł	-105,36 zł	-70,42 zł	-87,79 zł				
B1		-2 375,17 zł	-2 280,12 zł	-1 270,20 zł	-1 966,26 zł				
B2		-1 183,66 zł	-1 136,53 zł	-1 259,98 zł	-909,85 zł				
B3		16 925,48 zł	16 249,20 zł	11 914,72 zł	13 691,79 zł				
B4		20,47 zł	20,00 zł	13,37 zł	16,66 zł				
C1		1 660,67 zł	1 622,34 zł	1 086,21 zł	1 351,20 zł				
D1		-1 855,68 zł	-1 812,77 zł	-1 209,75 zł	-1 511,33 zł				
D2		3 125,22 zł	3 053,18 zł	2 046,97 zł	2 541,84 zł				
D3		-1 662,16 zł	-2 911,99 zł	0,00 zł	0,00 zł				
E1		1 439,02 zł	2 977,16 zł	0,00 zł	629,43 zł				



Certolizumab pegol w terapii ZZSK – analiza minimalizacji kosztów

F1		0,00 zł	0,00 zł	-1 526,90 zł	0,00 zł				
F2		0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł				
G1		0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł				
G2		0,00 zł	0,00 zł	-5 210,20 zł	0,00 zł				
H1		0,00 zł	0,00 zł	5 210,20 zł	0,00 zł				
H2		4,61 zł	4,50 zł	3,01 zł	3,75 zł				
I1		6,65 zł	6,51 zł	4,77 zł	5,29 zł				
J1		-16,25 zł	-15,91 zł	-11,65 zł	-12,94 zł				
J2		316,13 zł	304,60 zł	229,38 zł	267,02 zł				
J3		35,34 zł	34,53 zł	23,08 zł	28,77 zł				

Tabela 19. Zmiany % kosztów terapii prowadzonej w czasie dwóch lat vs analiza podstawowa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS).

Scenariusz	Koszt certolizumabu pegol	Koszt adalimumabu	Koszt etanerceptu	Koszt infliksymabu	Koszt golimumabu
A1		0,10%	0,10%	0,07%	0,10%
A2		-0,31%	-0,32%	-0,23%	-0,30%
B1		-6,93%	-6,92%	-4,10%	-6,72%
B2		-3,45%	-3,45%	-4,06%	-3,11%
B3		49,40%	49,29%	38,42%	46,78%
C1		0,06%	0,06%	0,04%	0,06%
D1		4,85%	4,92%	3,50%	4,62%
D2		-5,42%	-5,50%	-3,90%	-5,16%
D3		9,12%	9,26%	6,60%	8,69%
E1		-4,85%	-8,83%	0,00%	0,00%
F1		4,20%	9,03%	0,00%	2,15%
F2		0,00%	0,00%	-4,92%	0,00%
G1		0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
G2		0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
H1		0,00%	0,00%	-16,80%	0,00%
H2		0,00%	0,00%	16,80%	0,00%
I1		0,01%	0,01%	0,01%	0,01%
J1		0,02%	0,02%	0,02%	0,02%
J2		-0,05%	-0,05%	-0,04%	-0,04%
J3		0,92%	0,92%	0,74%	0,91%



---


Tabela 21. Zmiany % kosztów terapii prowadzonej w czasie dwóch lat vs analiza podstawowa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS).

Scenariusz	Koszt certolizumabu pegol	Koszt adalimumabu	Koszt etanerceptu	Koszt infliksymabu	Koszt golimumabu

Progowa cena zbytu netto wyliczona dla analizy podstawowej, jak i dla poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości wykazała atrakcyjność zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka w stosunku do adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu – jedynie w dwóch przypadkach jednoczynnikowej analizy wrażliwości (scenariusze F2 i H1 – porównanie z infliksymabem) zaproponowana cena uwzględniająca RSS była wyższa od wyliczonego kosztu progowego. Dla wszystkich wariantów analizy zaproponowana cena uwzględniająca RSS była wyższa od wyliczonego kosztu progowego liczonego w stosunku do golimumabu.

Tabela 22. Progowa cena zbytu netto.

Scenariusz	vs adalimumab	vs etanercept	vs infliksymab	vs golimumab
Analiza podstawowa				
A1				
A2				
B1				
B2				
B3				
C1				
D1				
D2				
D3				
E1				
F1				
F2				
G1				
G2				
H1				
H2				
I1				
J1				
J2				
J3				
I rok - Analiza podstawowa				
II rok - Analiza podstawowa				

## **3.2 Analiza ilorazu kosztu i efektu**

### **3.2.1 Analiza podstawowa**

Szacowanie ilorazu kosztu i efektu obliczono dla 24 tygodniowego horyzontu obserwacji, zakładając, że przez cały okres obserwacji pacjenci otrzymują leczenie tj. nie uwzględniono wszystkich parametrów opisanych w rozdziale 2.2 (prawdopodobieństw: zgonu, przerywania leczenia po 12 tygodniach terapii z powodu braku skuteczności, przerywania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub remisja choroby).

W tabelach poniżej zestawiono oszacowane wartości CER dla poszczególnych leków - w tabeli 23 wyniki dla ceny certolizumabu pegol nieuwzględniającej zaproponowanego RSS, w tabeli 24 wyniki przy cenie uwzględniającej RSS. Wartość CER przy założeniach scenariusza podstawowego i cenie nieuwzględniającej RSS dla certolizumabu pegol wynosi

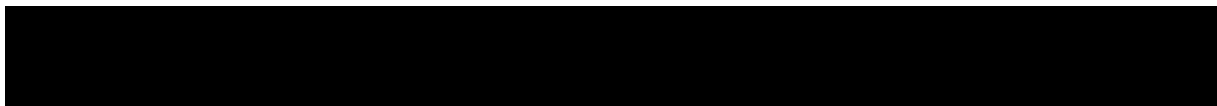


Tabela 23. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – cena certolizumabu pegol nieuwzględniająca RSS (24 tydzień leczenia)

Lek	Koszt leku PLN	Koszt podania PLN	Koszt monitorowania PLN	Koszt włączenia PLN	SUMA PLN	QALY	CER PLN
Certolizumab pegol							
Adalimumab							
Etanercept							
Inflixymab							
Golimumab							

Tabela 24. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – cena certolizumabu pegol uwzględniająca RSS (24 tydzień leczenia)

Lek	Koszt leku PLN	Koszt podania PLN	Koszt monitorowania PLN	Koszt włączenia PLN	SUMA PLN	QALY	CER PLN
Certolizumab pegol							
Adalimumab							
Etanercept							
Inflixymab							
Golimumab							



### **3.2.2 Analiza wrażliwości**

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono poniżej w tabelach 25 – 28. W tabeli 29 przedstawiono zmiany wartości QALY w zależności od scenariusza. Najniższą wartość CER dla certolizumabu pegol zanotowano przy założeniach scenariusza E2

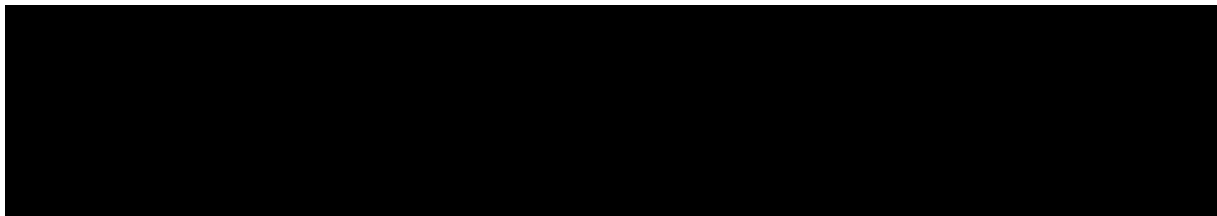


Tabela 25. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zestawienie kosztu i efektu.

Scenariusz	QALY	Koszt certolizumabu pegol bez RSS	Koszt certolizumabu pegol z RSS	Koszt adalimumabu	Koszt etanerceptu	Koszt infliksymabu	Koszt golimumabu
Analiza podstawowa							
A1							
A2							
B1							
B2							
C1							
C2							
D1							
D2							
E1							
E2							
F1							
G1							
G2							
H1							
H2							
I1							
I2							
J1							

Tabela 26. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zestawienie ilorazu kosztu i efektu (CER).

Scenariusz	CER certolizumabu pegol bez RSS	CER certolizumabu pegol z RSS	CER adalimumabu	CER etanerceptu	CER infliksymabu	CER golimumabu
Analiza podstawowa						
A1						
A2						
B1						
B2						
C1						
C2						
D1						
D2						
E1						
E2						
F1						
G1						
G2						
H1						
H2						
I1						
I2						
J1						

Tabela 27. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zmiana vs analiza podstawowa, wartości bezwzględne.

Scenariusz	CER certolizumabu pegol bez RSS	CER certolizumabu pegol z RSS	CER adalimumabu	CER etanerceptu	CER infliksymabu	CER golimumabu
A1						
A2						
B1						
B2						
C1						
C2						
D1						
D2						
E1						
E2						
F1						
G1						
G2						
H1						
H2						
I1						
I2						
J1						

Tabela 28. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zmiana kosztu vs analiza podstawowa, wartości względne.

Scenariusz	Koszt certolizumabu pegol bez RSS	Koszt certolizumabu pegol z RSS	Koszt adalimumabu	Koszt etanerceptu	Koszt infliksymabu	Koszt golimumabu
A1						
A2						
B1						
B2						
C1						
C2						
D1						
D2						
E1						
E2						
F1						
G1						
G2						
H1						
H2						
I1						
I2						
J1						

Tabela 29. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości - wartości QALY w zależności od scenariusza.

Scenariusz	QALY	Zmiana bezwzględna vs analiza podstawowa	Zmiana względna vs analiza podstawowa
A1	0,269	0,00284	1,05%
A2	0,272	-0,00284	-1,05%
B1	0,267	0,00425	1,58%
B2	0,274	-0,00425	-1,58%
C1	0,265	0,00462	1,71%
C2	0,274	-0,00462	-1,71%
D1	0,265	0,00768	2,85%
D2	0,277	-0,00768	-2,85%
E1	0,262	-0,00785	-2,91%
E2	0,262	0,00785	2,91%
F1	0,277	0,00000	0,00%
G1	0,269	0,00000	0,00%
G2	0,269	0,00000	0,00%
H1	0,269	0,00000	0,00%
H2	0,269	0,00000	0,00%
I1	0,269	0,00000	0,00%
I2	0,269	0,00000	0,00%
J1	0,269	0,00116	0,43%

## 4 Dyskusja

Celem niniejszej analizy jest porównanie kosztów zastosowania certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i golimumabu w terapii dorosłych chorych z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i golimumabu w terapii ZZSK. Analiza wykazała, że siła interwencji poszczególnych inhibitorów TNF-alfa nie wykazuje istotnych statystycznie różnic. W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu przedstawiano analizę minimalizacji kosztów w oparciu o dane dotyczące zużycia zasobów w programie lekowym.

Analiza wykazała, że w dwuletnie koszty prowadzenia terapii certolizumabem pegol są porównywalne do kosztów leczenia golimumabem oraz niższe w stosunku do kosztów leczenia adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem przy cenie certolizumabu pegol uwzględniającej zaproponowany przez wnioskodawcę mechanizm podziału ryzyka (RSS). Analiza wrażliwości wykazała, że dla zdecydowanej większości scenariuszy terapia certolizumabem przy cenie z RSS pozostaje porównywalna do golimumabu i tańszą od adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu opcją leczenia pacjentów ciężką, aktywną postacią ZZSK. Analiza nieuwzględniająca zaproponowanego RSS pokazała natomiast, że terapia certolizumabem pegol jest droższa od terapii konkurencyjnych (adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i golimumabem) przy parametrach zarówno scenariusza podstawowego, jak i wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości.

Do głównych ograniczeń prezentowanej analizy należy jej stosunkowo krótki horyzont czasowy. ZZSK jest chorobą przewlekłą i leczenie najczęściej kontynuuje się znacznie dłużej niż dwa lata. Przyjęcie dwuletniego horyzontu obserwacji związane jest z brakiem możliwości wiarygodnego oszacowania czasu, jaki upływa od uzyskania remisji w wyniku terapii inhibitorami TNF-alfa do ponownego zaostrzenia objawów choroby. Zgodnie z zapisami programu lekowego, nawrót choroby po wcześniejszym uzyskaniu remisji może skutkować ponownym włączeniem do programu leczenia terapią biologiczną. Próbą zmniejszenia stopnia niepewności związanego z tym ograniczeniem jest scenariusz B3 analizy wrażliwości, który szacuje koszty terapii przy założeniu, że obecność lub brak remisji nie wpływa na decyzję o kontynuacji leczenia. Wyniki oparte na założeniach tego scenariusza wskazują, że koszty związane z możliwością powtórnego włączenia do programu pacjentów, którzy uzyskali wcześniej remisję, mogą zwiększać koszty całkowite terapii nawet o ponad 40%.

Pewnym ograniczeniem jest także zastosowanie jako ceny preparatów zawierających infliksymab ceny najtańszego generycznego preparatu Remsima®, wprowadzonego na listę leków finansowanych w ramach programu lekowego 1 stycznia 2014 (obok drugiego generycznego, minimalnie droższego infliksymabu o nazwie Inflectra®). Założenie

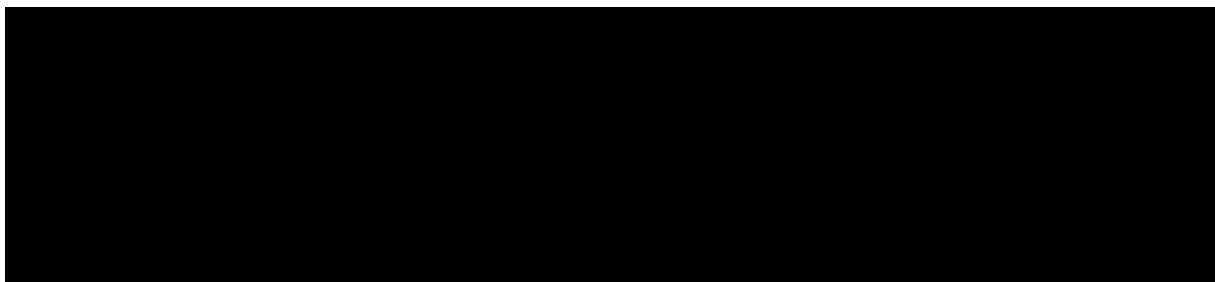
takie fałszywie obniża prawdopodobnie koszt terapii infliksymabem, jako że w praktyce stosowane będą wszystkie trzy preparaty zawierające infliksymab, także znacznie droższy oryginalny Remicade®.

Jednocześnie należy podkreślić, że wartości prawdopodobieństw uzyskania odpowiedzi lub remisji wyliczane były jedynie na podstawie jednego badania, co także może stanowić ograniczenie wiarygodności wyników porównania.



## **5 Podsumowanie i wnioski**

Oszacowane koszty całkowite prowadzenia leczenia certolizumabem pegol w czasie dwóch lat przy cenie uwzględniającej zaproponowany przez firmę UCB RSS wyniosły



## Aneks 1. Strategia przeglądu dla analiz ekonomicznych

Tabela 30. 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 31. Strategia przeszukiwania bazy *The Cochrane Library* (CENTRAL) do dnia 03.12.2012 r.

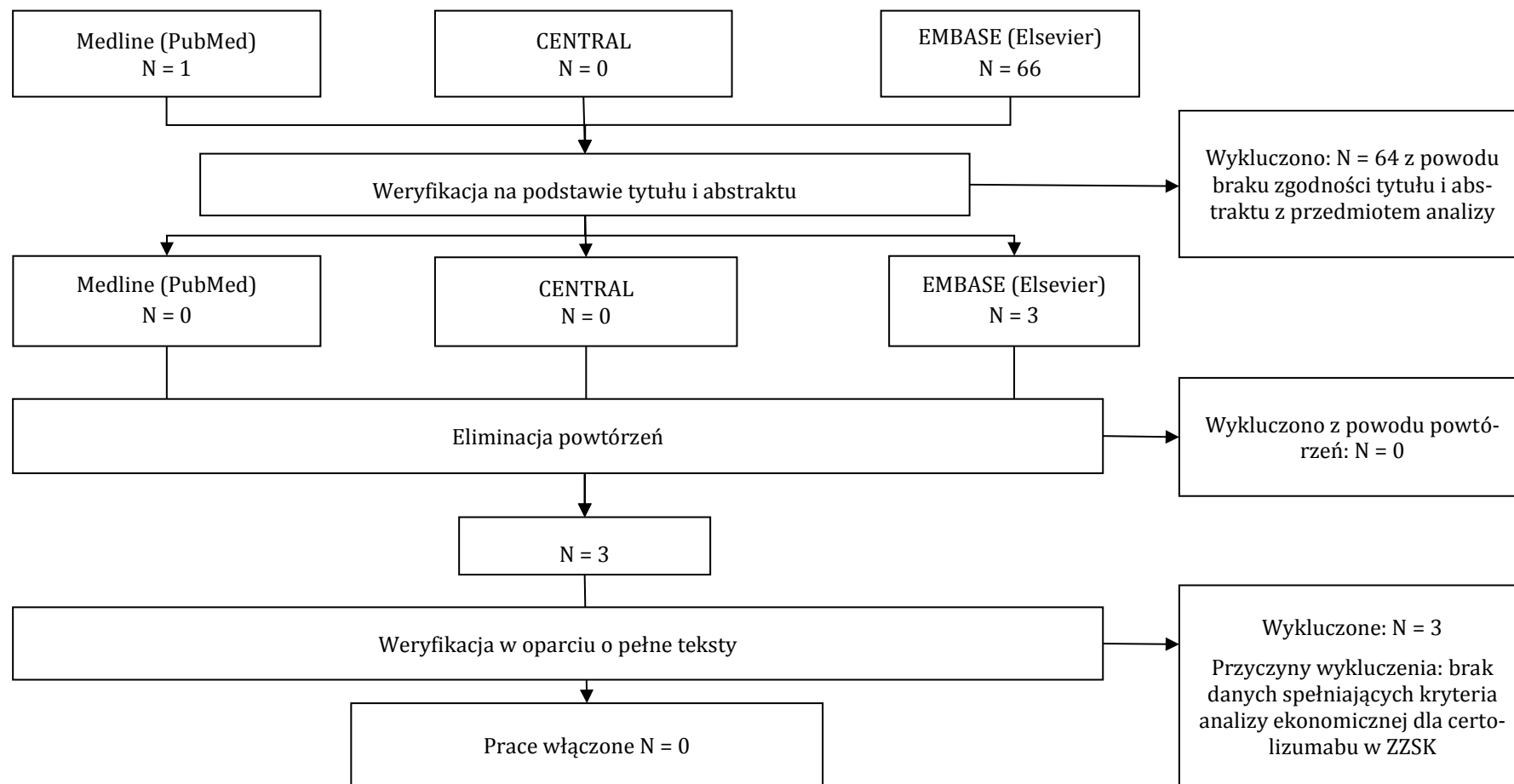
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor Spondylitis, Ankylosing explode all trees	401
#2	Ankylosing spondylitis	642
#3	Bechterew* disease	31
#4	Marie Struempell disease	9
#5	Rheumatoid spondylitis	192
#6	Spondylarthritis Ankylopoietica	4
#7	Ankylosing Spondylarthritis	30
#8	Ankylosing 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	682

	OR #12	
#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 32. 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 2. Selekcja analiz ekonomicznych



## Aneks 3. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności

Tabela 33. 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 34. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – 03.12.2013 r.

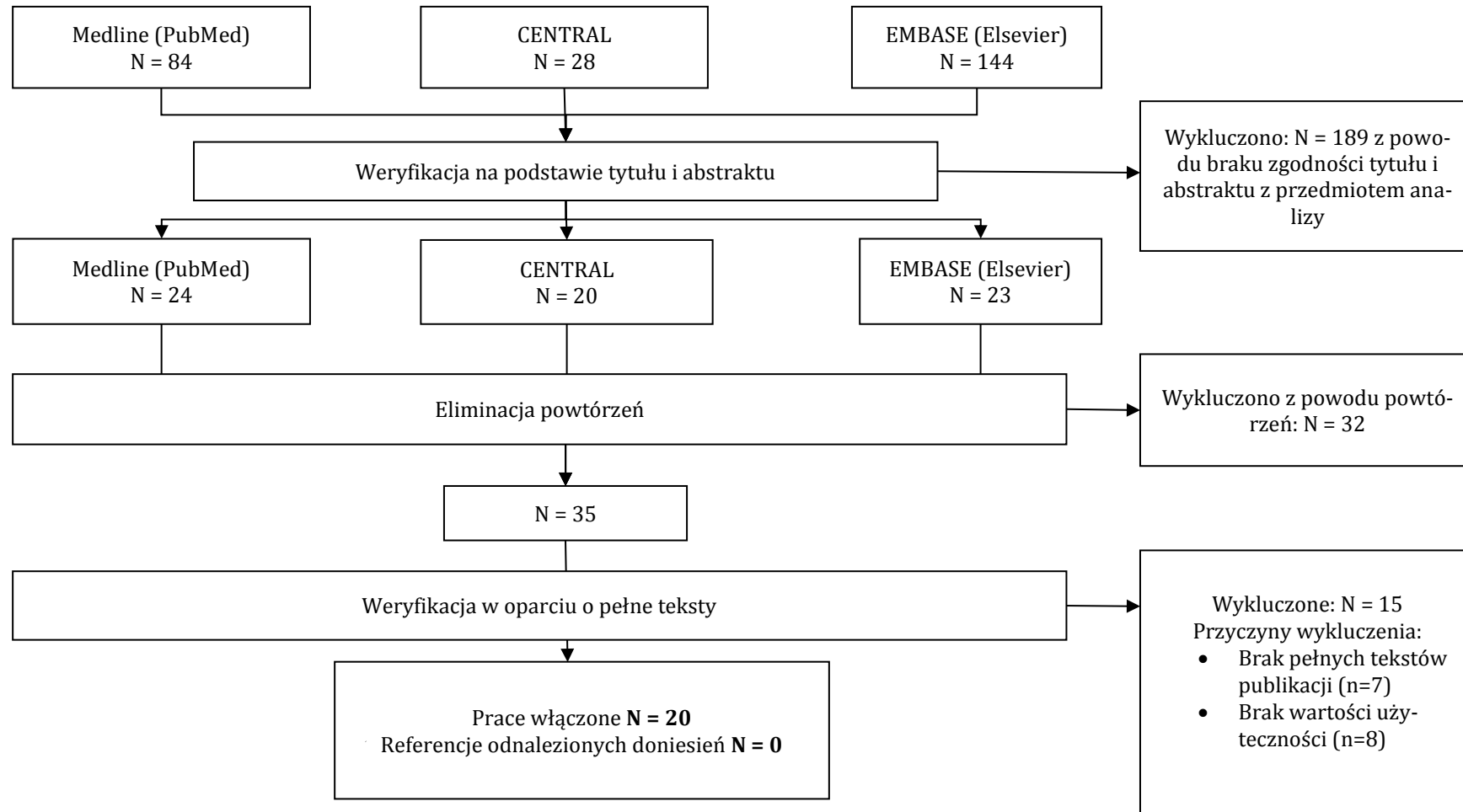
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor Spondylitis, Ankylosing explode all trees	401
#2	Ankylosing spondylitis	642
#3	Bechterew* disease	31
#4	Marie Struempell disease	9
#5	Rheumatoid spondylitis	192
#6	Spondylarthritis Ankylopoietica	4
#7	Ankylosing Spondylarthritis	30
#8	Ankylosing 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 35. 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 4. 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	brak wartości użyteczności w publikacji



	spondylitis. Ann Rheum Dis. 2011 Dec;70(12):2111-8	
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. Arthritis Rheum. 2002 Oct 15;47(5):459-67.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji

## Aneks 5. 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 Rheumatol</i> . 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. <i>Rheumatology</i> (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. <i>Value in Health</i> (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. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 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. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2007 Jun;66(6):727-31.

## Aneks 7. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym

Stan zdrowia	Metoda pomiaru	Wartość użyteczności	Źródło*
<b>ZZSK ogółem</b>			
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
<b>ZZSK w zależności od oceny BASDAI</b>			
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

Certolizumab pegol w terapii ZZSK – analiza minimalizacji kosztów

	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
<b>ZZSK w zależności od oceny BASFI</b>			
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 8. Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku

### Certolizumab pegol vs placebo

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
<b>Odpowiedź ASAS20 w 12 tyg.</b>											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	37/65 (56,9%)	21/57 (36,8%)	RR=1,55 (95%CI: 1,04; 2,31)	krytyczna (8)	⊕⊕⊕○
<b>Odpowiedź ASAS20 w 24 tyg.</b>											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	44/65 (67,7%)	19/57 (33,3%)	RR=2,03 (95%CI: 1,36; 3,04)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
<b>Odpowiedź ASAS40 w 12 tyg.</b>											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	26/65 (40,0%)	11/57 (19,3%)	RR=2,07 (95%CI: 1,13; 3,81)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕○

Odpowiedź ASAS40 w 24 tyg.											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	31/65 (47,7%)	9/57 (15,8%)	RR=3,02 (95%CI: 1,57; 5,79)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
Ocena aktywności choroby w skali ASDAS w 12 tyg.											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	65	57	MD=-1,20 (95%CI: - 1,90; -0,50)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕○
Ocena aktywności choroby w skali BASDAI w 12 tyg.											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	65	57	MD=-1,50 (95%CI: - 2,37; -0,63)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕○
Ocena ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI w 12 tyg.											
1 (RCT)	istotne ograniczenia	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	65	57	MD=-0,40	krytyczna (7)	⊕⊕○○
Ocena sprawności fizycznej w skali BASFI w 12 tyg.											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	65	57	MD=-1,10 (95%CI: - 2,19; -0,01)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕○

\*wyniki dotyczą populacji łącznej pacjentów z ZZSK i chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych.

## Certolizumab pegol vs adalimumab

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
<b>Odpowiedź ASAS20 w 12 tyg.</b>											
4 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	330/540	90/323	RR=0,67 (95%CI: 0,43; 1,06)	krytyczna (8)	⊕⊕○○
<b>Odpowiedź ASAS20 w 24 tyg.</b>											
3 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	162/311	45/208	RR=0,76 (95%CI: 0,44; 1,32)	wysoka (6)	⊕○○○
<b>Odpowiedź ASAS40 w 12 tyg.</b>											
3 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	211/502	36/279	RR=0,56 (95%CI: 0,27; 1,17)	krytyczna (7)	⊕⊕○○
<b>Odpowiedź ASAS40 w 24 tyg.</b>											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	113/273	23/164	RR=1,00 (95%CI: 0,44; 2,31)	wysoka (6)	⊕○○○



Ocena aktywności choroby w skali ASDAS w 12 tyg.											
3 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	320	192	WMD=0,20 (95%CI: -0,54; 0,94)	krytyczna (7)	⊕⊕○○
Ocena aktywności choroby w skali BASDAI w 12 tyg.											
4 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	502	279	WMD=0,06 (95%CI: -0,89; 1,01)	krytyczna (7)	⊕⊕○○
Ocena sprawności fizycznej w skali BASFI w 12 tyg.											
5 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	566	343	WMD=0,59 (95%CI: -0,91; 2,09)	krytyczna (7)	⊕⊕○○

## Certolizumab pegol vs golimumab

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
<b>Odpowiedź ASAS20 w 12 tyg.</b>											
2 (RCT)	brak ograniczeń	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	119/203	38/135	RR=0,57 (95%CI: 0,31; 1,03)	krytyczna (8)	⊕⊕○○
<b>Odpowiedź ASAS20 w 24 tyg.</b>											
2 (RCT)	brak ograniczeń	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	121/203	37/135	RR=0,84 (95%CI: 0,47; 1,51)	wysoka (6)	⊕⊕○○
<b>Odpowiedź ASAS40 w 12 tyg.</b>											
2 (RCT)	brak ograniczeń	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	88/203	23/135	RR=0,71 (95%CI: 0,31; 1,61)	krytyczna (7)	⊕⊕○○
<b>Odpowiedź ASAS40 w 24 tyg.</b>											
2 (RCT)	brak ograniczeń	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	91/203	21/135	RR=1,07 (95%CI: 0,45; 2,51)	wysoka (6)	⊕⊕○○

**Certolizumab pegol vs etanercept**

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
<b>Odpowiedź ASAS20 w 12 tyg.</b>											
6 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	408/612	109/349	RR=0,73 (95%CI: 0,47; 1,14)	krytyczna (8)	⊕⊕○○
<b>Odpowiedź ASAS20 w 24 tyg.</b>											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	122/203	50/196	RR=0,80 (95%CI: 0,47; 1,36)	wysoka (6)	⊕○○○
<b>Odpowiedź ASAS40 w 12 tyg.</b>											
4 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	275/547	54/290	RR=0,82 (95%CI: 0,42; 1,61)	krytyczna (7)	⊕⊕○○
<b>Odpowiedź ASAS40 w 24 tyg.</b>											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	93/203	28/196	RR=0,92 (95%CI: 0,41; 2,04)	wysoka (6)	⊕○○○

Ocena aktywności choroby w skali ASDAS w 12 tyg.											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	104	100	WMD=-0,18 (95%CI: -0,98; 0,62)	krytyczna (7)	⊕○○○
Ocena aktywności choroby w skali BASDAI w 12 tyg.											
4 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	474	210	WMD=-0,30 (95%CI: -1,33; 1,13)	krytyczna (7)	⊕⊕○○
Ocena sprawności fizycznej w skali BASFI w 12 tyg.											
7 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	632	369	WMD=0,44 (95%CI: -0,71; 1,59)	krytyczna (7)	⊕⊕○○

## Certolizumab pegol vs infliksymab

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
<b>Odpowiedź ASAS20 w 12 tyg.</b>											
6 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	237/383	70/237	RR=0,68 (95%CI: 0,42; 1,10)	krytyczna (8)	⊕⊕○○
<b>Odpowiedź ASAS20 w 24 tyg.</b>											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	167/266	34/135	RR=0,64 (95%CI: 0,34; 1,18)	wysoka (6)	⊕○○○
<b>Odpowiedź ASAS40 w 12 tyg.</b>											
4 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	153/321	26/188	RR=0,49 (95%CI: 0,22; 1,06)	krytyczna (7)	⊕○○○
<b>Odpowiedź ASAS40 w 24 tyg.</b>											
2 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	124/266	18/135	RR=0,75 (95%CI: 0,30; 1,87)	wysoka (6)	⊕○○○

Ocena aktywności choroby w skali BASDAI w 12 tyg.											
5 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	182	159	WMD=0,51 (95%CI: -0,66; 1,68)	krytyczna (7)	⊕○○○
Ocena sprawności fizycznej w skali BASFI w 12 tyg.											
3 (RCT)	istotne ograniczenia*	brak	istotne różnice – porównanie pośrednie	istotny	nie zaobserwowano	brak	138	129	WMD=0,62 (95%CI: -0,67; 1,91)	krytyczna (7)	⊕○○○

## Aneks 9. Wartości podstawowe BASDAI oraz BASFI i ich średnie zmiany na skutek leczenia (w 24 tygodniu)

Tabela 36 Wartość wyjściowa BASDAI

Badanie	Liczebność populacji	Średnia wartość BASDAI	SD	SE	Waga liczebności populacji
ATLAS (adalimumab)	208	6,3	1,7	0,12	0,11
ATLAS (placebo)	107	6,3	1,7	0,16	0,06
Hu2012 (adalimumab)	26	5,9	1,4	0,27	0,01
Hu2012 (placebo)	20	6,2	1,1	0,25	0,01
Huang2013 (adalimumab)	229	6,0	1,4	0,09	0,12
Huang2013 (placebo)	115	6,2	1,4	0,13	0,06
M03-606 (adalimumab)	38	6,2	1,7	0,28	0,02
M03-606 (placebo)	44	6,5	1,6	0,24	0,02
RAPID-axSpA (total AS)	178	6,4	1,6	0,12	0,09
Barkham2010 (etanercept)	20	6,05	1,71	0,38	0,01
Barkham2010* (placebo)	20	5,46	1,74	0,39	0,01
Calin 2004* (etanercept)	45	6,1	B.D	B.D	0,02
Calin 2004 (placebo)	39	5,86	B.D	B.D	0,02
Davis2003 (etanercept)	138	5,81	1,8	0,15^	0,07
Davis2003 (placebo)	139	5,96	1,7	0,14^	0,07
SPINE (obie grupy)	82	6,1	1,3	0,14	0,04
Van der Heijde 2006* (etanercept)	155	6,24	1,7	0,14	0,08
Van der Heijde 2006* (placebo)	51	6,11	1,37	0,19	0,03
ASSERT (infliksymab)	201	6,5	1,5	0,11	0,10
Braun2002 (infliksymab)	34	6,5	1,2	0,21	0,02
Braun2002 (placebo)	35	6,3	1,4	0,24	0,02
Średnia ważona		6,19	Mediana SE		0,16

\*dane przeliczone ze skali 0-100

W badaniu ASSERT brak wartości dla grupy przyjmującej placebo, w badaniach GO-RAISE, Marzo-Ortega wartość wyjściowa podana jako BASDAI mediana. Brak danych dla badania Groman2002.

**Tabela 37 Wyjściowe wartości BASFI w poszczególnych badaniach**

Badanie	Liczebność populacji	Średnia wartość wyjściowa BASFI	SD	SE	Waga liczebności populacji
ATLAS (adalimumab)	208	5,2	2,2	0,11	0,11
ATLAS (placebo)	107	5,6	2,2	0,06	0,06
Hu2012 (adalimumab)	26	3,7	2,1	0,01	0,01
Hu2012 (placebo)	20	3,9	2,0	0,01	0,01
Huang2013 (adalimumab)	229	4,3	2,3	0,12	0,12
Huang2013 (placebo)	115	4,4	2,3	0,06	0,06
M03-606 (adalimumab)	38	5,3	2,0	0,02	0,02
M03-606 (placebo)	44	5,6	2,2	0,02	0,02
RAPID-axSpA (total AS)	178	5,7	2,2	0,09	0,09
Barkham2010 (etanercept)	20	5,60	1,98	0,01	0,01
Barkham2010 (placebo)	20	5,27	1,81	0,01	0,01
Calin 2004* (etanercept)	45	6,02	B.D	0,02	0,02
Calin 2004 (placebo)*	39	5,72	B.D	0,02	0,02
Davis2003* (etanercept)	138	5,17	zakres	0,07	0,07
Davis2003* (placebo)	139	5,63	zakres	0,07	0,07
Gorman 2002 (etanercept)	20	4,5	2,1	0,47	0,01
Gorman 2002 (placebo)	20	3,2	2,5	0,56	0,01
SPINE (obie grupy)	82	6,0	1,9	0,04	0,04
Van der Heijde 2006* (etanercept)	155	6,06	2,03	0,08	0,08
Van der Heijde 2006* (placebo)	51	5,97	1,93	0,03	0,03
ASSERT (infliksymab)	201	5,7	1,9	0,10	0,10
Braun2002 (infliksymab)	34	5,4	1,8	0,02	0,02
Braun2002 (placebo)	35	5,1	2,2	0,02	0,02
Średnia ważona (wyjściowa wartość BASFI)		5,30		Mediana SE	0,31

\*dane przeliczone ze skali 0-100

W badaniu ASSERT brak wartości dla grupy przyjmującej placebo, w badaniach GO-RAISE, Marzo-Ortega wartość wyjściowa podana jako BASFI mediana



Tabela 38. Średnie zmiany wartości BASDAI (w 24 tygodniu)

Badanie	Średnia zmiana vs placebo
RAPID-axSpA – 200 mg	-1,90 (-3,00; -0,80)
RAPID-axSpA – 400 mg	-1,90 (-3,00; -0,80)
ATLAS	-1,80 (-2,35; -1,25)
Metaanaliza (random model)	-1,84 (-2,32; -1,36)

Tabela 39. Średnie zmiany wartości BASFI (w 24 tygodniu)

Badanie	Średnia zmiana vs placebo
RAPID-axSpA – 200 mg	-1,70 (-2,69; -0,71)
RAPID-axSpA – 400 mg	-1,60 (-2,53; -0,67)
ATLAS	-2,92 (-3,00; -2,84)
Metaanaliza (random model)	-2,16 (-3,19; -1,13)

## Aneks 10. Wiek i waga pacjentów biorących udział w zidentyfikowanych badaniach klinicznych

Tabela 40. Średni wiek pacjentów w poszczególnych badaniach

Badanie	Liczebność populacji	Średni wiek	SD	Waga liczebności populacji
ATLAS (adalimumab)	208	41,7	11,69	0,10
ATLAS (placebo)	107	43,4	11,32	0,05
Hu2012 (adalimumab)	26	28,2	6,9	0,01
Hu2012 (placebo)	20	27,4	7,2	0,01
Huang2013 (adalimumab)	229	30,1	8,7	0,11
Huang2013 (placebo)	115	29,6	7,5	0,06
M03-606 (adalimumab)	38	41,9	11,1	0,02
M03-606 (placebo)	44	40,0	10,9	0,02
RAPID- axSpA (total AS)	178	41,5	11,6	0,09
Barkham2010 (etanercept)	20	40,8	9,7	0,01
Barkham2010 (placebo)	20	39,4	10,1	0,01
Calin 2004 (etanercept)	45	45,3	9,5	0,02
Calin 2004 (placebo)	39	40,7	11,4	0,02
Davis2003 (etanercept)	138	42,1	zakres	0,07
Davis2003 (placebo)	139	41,9	zakres	0,07
Gorman2002 (etanercept)	20	38	10	0,01
Gorman2002 (placebo)	20	39	10	0,01
SPINE (obie grupy)	82	47	10	0,04
Van der Heijde 2006 (etanercept)	155	41,5	11	0,08
Van der Heijde 2006 (placebo)	51	40,1	10,9	0,02
ASSERT (infliksymab)	201	39,6	10,6	0,10
ASSERT (placebo)	78	40,3	9,4	0,04
Braun2002 (infliksymab)	34	40,6	8,0	0,02
Braun2002 (placebo)	35	39,0	9,1	0,02
Średnia ważona (średni wiek pacjentów z ZZSK w RCT)		39,3	Mediana SD	10

\* W badaniach GO-RAISE oraz Marzo-Ortega wiek został podany jako mediana, dlatego też wyniki te nie zostały ujęte w powyższych wyliczeniach.

Tabela 41. Masa ciała pacjentów z ZZSK

Badanie	Liczebność populacji	Średnia masa	SD	Waga liczebności populacji
Huang2013 (adalimumab)	229	63,3	12,4	0,42
Huang2013 (placebo)	115	65,4	13,2	0,21
Van der Heijde 2006 (etanercept)	155	76,6	13,5	0,28
Van der Heijde 2006 (placebo)	51	73,3	13,3	0,09
Średnia ważona (masa ciała pacjentów)		68,4	Mediana SD	13,3

## Aneks 11. Cena punktu świadczenia w poszczególnych województwach w szpitalach o najwyższej wartości umowy.

Tabela 42. Raportowane w umowach o największej wartości w zakresie programu lekowego ZZSK (kod 03.0000.336.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – średnia cena punktu świadczenia.

Oddział wojewódzki NFZ	Szpital	Sumaryczna kwota zobowiązań w programie ZZSK	Średnia cena punktu świadczenia
Dolnośląski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	15 714 373,00	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 4 w Lublinie	14 203 469,78	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	Samodzielny Publiczny Zespół Szpitali Pulmunologiczno-Reumatologicznych	1 996 520,00	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	24 081 406,12	52,00
Pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	21 242 130,60	52,00
Śląski	SP Szpital Kliniczny nr 7 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach Górnośląskie Centrum Medyczne im. prof. Leszka Gieca	18 301 869,00	52,00
Świętokrzyski	Zespół Opieki Zdrowotnej w Końskich	4 422 232,00	52,00
Warmińsko-Mazurski	Wojewódzki Szpital Zespolony w Elblągu	8 267 017,00	52,00
Wielkopolski	Ortopedyczno-Rehabilitacyjny Szpital Kliniczny im. Wiktora Degi Uniwersytetu Medycznego	7 659 523,00	52,00

Certolizumab pegol w terapii ZZSK – analiza minimalizacji kosztów

	im. Karola Marcinkowskiego		
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 12. Zestawienia tabelaryczne danych użytych w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.

Tabela 42. Dane użyte w analizie minimalizacji kosztów.

Zmienna	Wartość w analizie podstawowej	Wartości testowane w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Średni wiek pacjentów	A0: 39 lat	A1: 29 lat; A2: 49 lat	Wynika z mediany odchylenia standardowego wieku w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT (aneks 10)
Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 3 miesiącach terapii z powodu braku skuteczności i następnie po 38 tygodniach z powodu uzyskania remisji	B0: 55,4%; 68,2%	B1: 69,9%; 44,2% B2: 40%; 92% B3: 55,4%, 0%	Wartości wynikają z odpowiedzi BASDAI 50 i ASDAS <1,3 w 12 i/lub 24 tygodniu w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT. Obliczenia przedstawiono w tabelach 3 i 5 oraz w dotyczących ich komentarzach.
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji z ZZSK	C0: 1,5	C1: 1	Prawdopodobieństwo zgonu takie jak w populacji ogólnej
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub remisja choroby	D0: 15,0%	D1: 7% D2: 24% D3: 0%	Wartości z analizy ekonomicznej przeprowadzonej na zlecenie NICE (McLeod i wsp. 2007)
Ceny komparatorów	E0: Certolizumab: cena bez RSS 2112,64 zł, cena z RSS: 1590,00 zł Adalimumab: 2 181,82 zł Etanercept: 1 048,95 zł Inflixymab: 1508,22 zł Golimumab: 4486,69 zł	E1: Adalimumab 2069,79 zł Etanercept 950,66 zł	Analiza podstawowa: ceny adalimumabu i etanerceptu w oparciu o Obwieszczenie MZ, analiza wrażliwości: cena adalimumabu i etanerceptu w oparciu o komunikaty DGL (styczeń-grudzień 2013); cena golimumabu w obu przypadkach w oparciu o Obwieszczenie MZ; cena infliksymabu to w obu przypadkach cena najtańszego preparatu Remsima®
Różne sposoby podania leków	F0: pierwsze podanie certolizumabu, adalimumabu etanerceptu i golimumabu w trybie ambulatoryjnym, pozostawienie	F1: wszystkie podania certolizumabu, adalimumabu, etanerceptu i golimumabu w trybie ambulatoryjnym F2: pierwsze podanie infliksymabu w	W analizie wrażliwości przyjęto najtańszy i najdroższy sposób podania analizowanych leków, dopuszczalny przez Charakterystykę Produktu Leczniczego.

	stałe w warunkach domowych, wszystkie podania infliksymabu w trybie hospitalizacji jednodniowej	trybie hospitalizacji jednodniowej, pozostałe w trybie ambulatoryjnym	
Zmiana dawkowania po uzyskaniu odpowiedzi w 12 tygodniu	G0: połowa pacjentów przechodzi na dawkowanie 400 mg co 4 tygodnie w 4 tygodniu	G1: wszyscy pacjenci pozostają na dawkowaniu 200 mg co dwa tygodnie; G2: przejście wszystkich pacjentów w 4 tygodniu na dawkowanie 400 mg co 4 tygodnie;	Przyjęto skrajne możliwości stosowania u pacjentów dawkowania 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie co wynika z zapisów programu lekowego.
Średnia waga pacjentów włączonych do programu	H0: 68,4 kg	H1: 55,1kg; H2: 81,7kg;	wynika z mediany odchylenia standardowego wagi w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT (aneks 10)
Stosunek mężczyzn do kobiet	I0: 3:1	I1: 2:1	Zakres wynika z proporcji płci wśród chorych z ZZSK <sup>3</sup>
Dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów w 2 roku leczenia (stopa dyskontowa):	J0: 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	J1: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych; J2: 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów; J3: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.	Oparto na Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.9, Warszawa, kwiecień 2009

<sup>3</sup> Interna Szczeklika – Podręcznik chorób wewnętrznych 2013.

Tabela 43. Dane użyte w analizie ilorazu kosztu i efektu.

Zmienna	Wartość w analizie podstawowej	Wartości testowane w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Zakres zmienności wartości wyjściowych BASDAI	A0: 6,19	A1: 6,03 A2: 6,35	Wynika ze średniej ważonej oraz mediany błędu standardowego wartości wyjściowej BASDAI w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT (aneks 9)
Zakres zmienności wartości zmiany BASDAI wyliczonych z badań:	B0: -1,84	B1: -2,32 B2: -1,36	Wynika z metaanalizy danych ze zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT (aneks 9)
Zakres zmienności wartości wyjściowych BASFI	C0: 5,3	C1: 4,99 C2: 5,61	Wynika ze średniej ważonej oraz mediany błędu standardowego wartości wyjściowej BASFI w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT (aneks 9)
Zakres zmienności wartości zmiany BASFI wyliczonych z badań	D0: -2,16	D1: -3,19 D2: -1,13	Wynika z metaanalizy danych ze zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT (aneks 9)
Średni wiek pacjentów	E0: 39 lat	E1: 29 lat; E2: 49 lat	Wynika z mediany odchylenia standardowego wieku w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT (aneks 10)
Ceny komparatorów	F0: Certolizumab: cena bez RSS 2112,64 zł, cena z RSS: 1590,00 zł Adalimumab: 2 181,82 zł Etanercept: 1 048,95 zł Inflixymab: 1508,22 zł Golimumab: 4486,69 zł	F1: Adalimumab 2069,79 zł Etanercept 950,66 zł	Analiza podstawowa: ceny adalimumabu i etanerceptu w oparciu o Obwieszczenie MZ, analiza wrażliwości: cena adalimumabu i etanerceptu w oparciu o komunikaty DGL (styczeń-grudzień 2013); cena golimumabu w obu przypadkach w oparciu o Obwieszczenie MZ; cena infliksymabu to w obu przypadkach cena najtańszego preparatu Remsima®
Różne sposoby podania leków	G0: pierwsze podanie certolizumabu, adalimumabu, etanerceptu i golimumabu w trybie ambulatoryjnym, pozostałe w warunkach domo-	G1: wszystkie podania certolizumabu, adalimumabu, etanerceptu i golimumabu w trybie ambulatoryjnym G2: pierwsze podanie infliksymabu w trybie hospitalizacji jednodniowej,	W analizie wrażliwości przyjęto najtańszy i najdroższy sposób podania analizowanych leków, dopuszczalny przez Charakterystykę Produktu Leczniczego.



	wych, wszystkie podania infliksymabu w trybie hospitalizacji jednodniowej	pozostałe w trybie ambulatoryjnym	
Zmiana dawkowania po uzyskaniu odpowiedzi w 12 tygodniu	H0: połowa pacjentów przechodzi na dawkowanie 400 mg co 4 tygodnie w 4 tygodniu	H1: wszyscy pacjenci pozostają na dawkowaniu 200 mg co dwa tygodnie; H2: przejście wszystkich pacjentów w 4 tygodniu na dawkowanie 400 mg co 4 tygodnie;	Przyjęto skrajne możliwości stosowania u pacjentów dawkowania 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie co wynika z zapisów programu lekowego.
Średnia waga pacjentów włączonych do programu	I1: 68,4 kg	I1: 55,1kg; I2: 81,7kg;	wynika z mediany błędu standardowego wagi w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT
Stosunek mężczyzn do kobiet	J0: 3:1	J1: 2:1	Zakres wynika z proporcji płci wśród chorych z ZZSK <sup>3</sup> .

## Aneks 13. 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?	1.3, Aneks 1, Aneks 2	
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:	2.6, 3.1	
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	2.6, 3.1	
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	2.2	
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów.
	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.	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów.
	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,	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów.
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.2, 2.6	
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.1-2.8	
	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?	3.1, 3.2	
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	3.1, 3.2	
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	

	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:		
6	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,	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów.
	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;	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów.
	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?	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów.
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?	2.7, 3.1.	
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?	Nie dotyczy.	
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	2.9	
	uzasadnienie zakresów zmienności,	2.2-2.8	
	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,	2.4	
	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?	2.3	
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 1, Aneks 2	
	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,	Piśmiennictwo	
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	

## Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.....	10
Tabela 2. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu pegol 200 mg vs placebo.....	11
Tabela 3. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu pegol 400 mg vs placebo.....	11
Tabela 4. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu pegol 200 + 400 mg vs placebo.....	11
Tabela 5. Odsetek pacjentów z redukcją BASDAI o co najmniej 50% w 12 tygodniu - certolizumab pegol vs placebo.....	14
Tabela 6. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi BASDAI50 w 12 tygodniu - certolizumab pegol vs placebo.....	15
Tabela 7. Odsetek pacjentów z redukcją ASDAS <1,3 w 24 tygodniu - certolizumab vs placebo.....	16
Tabela 8. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ASDAS <1,3 w 24 tygodniu - certolizumab pegol vs placebo.....	16
Tabela 9. Koszt pojedynczych dawek/fiolek leków biologicznych stosowanych w ZZSK.....	19
Tabela 10. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.....	20
Tabela 11. Wycena procedury związanej z kwalifikacją do leczenia.....	21
Tabela 12. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia.....	21
Tabela 13. Wartości użyteczności zidentyfikowane w drodze przeszukiwania bazy Cost-Effectiveness Analysis Registry – stan na dzień 03 grudnia 2013.....	23
Tabela 14. Dwuletnie koszty całkowite i inkrementalne terapii – analiza podstawowa, cena bez RSS.....	27
Tabela 15. Dwuletnie koszty całkowite i inkrementalne terapii – analiza podstawowa, cena z RSS.....	27
Tabela 16. Koszty całkowite i inkrementalne terapii z rozbiem na poszczególne lata – analiza podstawowa, cena bez RSS.....	28
Tabela 17. Koszty całkowite terapii z rozbiem na poszczególne lata – analiza podstawowa, cena z RSS.....	30
Tabela 18. Koszty całkowite i inkrementalne (PLN) terapii inhibitorami TNF-alfa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS).....	32
Tabela 19. Zmiany % kosztów terapii prowadzonej w czasie dwóch lat vs analiza podstawowa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS).....	34
Tabela 20. Koszty całkowite i inkrementalne (PLN) terapii inhibitorami TNF-alfa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS).....	35
Tabela 21. Zmiany % kosztów terapii prowadzonej w czasie dwóch lat vs analiza podstawowa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS).....	37
Tabela 22. Progowa cena zbytu netto.....	38
Tabela 23. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – cena certolizumabu pegol nieuwzględniająca RSS (24 tydzień leczenia).....	40
Tabela 24. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – cena certolizumabu pegol uwzględniająca RSS (24 tydzień leczenia).....	40

Tabela 25. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zestawienie kosztu i efektu.....	42
Tabela 26. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zestawienie ilorazu kosztu i efektu (CER).....	43
Tabela 27. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zmiana vs analiza podstawowa, wartości bezwzględne.....	44
Tabela 28. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zmiana kosztu vs analiza podstawowa, wartości względne.....	45
Tabela 29. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości - wartości QALY w zależności od scenariusza.....	46
Tabela 30. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 03.12.2013 r.....	50
Tabela 31. Strategia przeszukiwania bazy <i>The Cochrane Library</i> (CENTRAL) do dnia 03.12.2012 r.....	50
Tabela 32. Strategia przeszukiwania bazy Embase (Elsevier) do dnia 25.11.2013 r.....	51
Tabela 33. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 03.12.2013 r.....	53
Tabela 34. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – 03.12.2013 r.....	53
Tabela 35. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – 25.06.2013 r.....	54
Tabela 36 Wartość wyjściowa BASDAI.....	71
Tabela 37 Wyjściowe wartości BASFI w poszczególnych badaniach.....	72
Tabela 38. Średnie zmiany wartości BASDAI (w 24 tygodniu).....	73
Tabela 39. Średnie zmiany wartości BASFI (w 24 tygodniu).....	73
Tabela 40. Średni wiek pacjentów w poszczególnych badaniach.....	74
Tabela 41. Masa ciała pacjentów z ZZSK.....	75
Tabela 42. Raportowane w umowach o największej wartości w zakresie programu lekowego ZZSK (kod 03.0000.336.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – średnia cena punktu świadczenia.....	76

## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> Analiza efektywności klinicznej. HealthQuest, luty 2014.
- <sup>2</sup> Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK Certolizumabem pegol (ICD- 10: M 45 , M46.8).
- <sup>3</sup> McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2007; Vol. 11: No. 28
- <sup>4</sup> Gajewski P (red.). Interna Szczeklika – Podręcznik chorób wewnętrznych 2013.
- <sup>5</sup> 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).
- <sup>6</sup> Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Warszawa, kwiecień 2009.
- <sup>7</sup> Neilson, A R, Cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in Germany., Rheumatology (Oxford),2010-Jul-26.
- <sup>8</sup> Jansen, Jeroen P, Cost effectiveness of etoricoxib versus celecoxib and non-selective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis., Pharmacoeconomics,2010-Apr-01; 28(4):323-44.
- <sup>9</sup> Fautrel, Bruno, Baleyrier, Alain, Benhamou, Mathilde, Breban, Maxime, Dougados, Maxime, Lenoir, Christelle, Ravaud, Philippe, Roy, Carine, Trape, Gérard, Cost-effectiveness of two therapeutic regimens of infliximab in ankylosing spondylitis: economic evaluation within a randomized controlled trial., Ann Rheum Dis,2009-Sep-09.
- <sup>10</sup> Jansen, Jeroen P, Bacon, Paul, Choy, Ernest H, Hunsche, Elke, Nash, Julian T, Ostor, Andrew, Pellissier, James, Economic evaluation of etoricoxib versus non-selective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis in the UK., Curr Med Res Opin,2007-Dec; 23(12):3069-78.

<sup>11</sup> Kobelt, Gisela, Andlin-Sobocki, Patrik, Maksymowych, Walter P, The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of ankylosing spondylitis in Canada., *J Rheumatol*,2006-Apr; 33(4):732-40.

<sup>12</sup> Boonen, Annelies, Boendermaker, A, Boendermaker, Arjo, Boonen, A, Brandt, J, Brandt, Jan, Braun, J, Braun, Jürgen, Landewé, R, Landewé, Robert, Severens, J L, Severens, Johannes, Sieper, J, Sieper, Joachim, van der Heijde, D, van der Heijde, Désirée, van der Linden, Sj, van der Linden, Sjef, Markov model into the cost-utility over five years of etanercept and infliximab compared to usual care in patients with active ankylosing spondylitis., *Ann Rheum Dis*,2005-Jul-13.

<sup>13</sup> Van Tubergen, Astrid, Boonen, Annelies, Hidding, Alita, Landewé, Robert, Rutten-Van Mólken, Maureen, Van Der Heijde, Désirée, Van Der Linden, Sjef, Cost effectiveness of combined spa-exercise therapy in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial., *Arthritis Rheum*,2002-Oct-15; 47(5):459-67.