

**Celekoksyb (Aclexa®)
w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK
oraz ostrych stanów zapalnych narządu
ruchu**

Analiza ekonomiczna



Warszawa

2014

Autorzy raportu:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

KRKA-Polska Sp. z o.o.
ul. Równoległa 5
02-235 Warszawa, Polska

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	3
SKRÓTY I AKRONIMY	5
STRESZCZENIE	6
1 CEL ANALIZY	8
2 METODY	9
2.1 Perspektywa analizy	9
2.2 Horyzont czasowy.....	9
2.3 Model	9
2.4 Populacja	13
2.5 Prawdopodobieństwa zdarzeń.....	14
2.5.1 Prawdopodobieństwo zdarzeń ze strony układu pokarmowego i zdarzeń sercowo-naczyniowych	14
2.5.2 Prawdopodobieństwo zgonu	16
2.6 Koszty	19
2.6.1 Koszty substancji czynnej.....	19
2.6.1.1 Celekoksyb	19
2.6.1.2 Naproksen	19
2.6.1.3 Inhibitory pompy protonowej.....	19
2.6.1.4 Paracetamol.....	20
2.6.2 Koszty pozostałe	26
2.6.2.1 Dyspepsja.....	26
2.6.2.2 Objawowy wrzód.....	26
2.6.2.3 Powikłane GI.....	27
2.6.2.4 Koszt stanu po objawowym wrzodzie lub powikłanym GI.....	29
2.6.2.5 Zdarzenia sercowo-naczyniowe	30
2.7 Użyteczności	34
2.8 Analiza wrażliwości	37
2.9 Dyskontowanie	41
2.10 Analiza progowa	41

2.11	Walidacja modelu	41
3	WYNIKI	43
3.1	Scenariusz podstawowy	43
3.1.1	Długie leczenie	43
3.1.2	Krótkie leczenie	43
3.2	Analiza wrażliwości	44
3.2.1	Długie leczenie	44
3.2.2	Krótkie leczenie	48
4	OGRANICZENIA	53
5	DYSKUSJA.....	55
6	WNIOSKI.....	60
7	ANEKS.....	61
7.1	Przegląd analiz ekonomicznych	61
7.2	Przegląd użyteczności	65
7.3	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami	72
	SPIS TABEL	74
	SPIS RYCIN	78
	PIŚMIENNICTWO	79

SKRÓTY I AKRONIMY

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChZS	Choroba zwyrodnieniowa stawów
CV	Sercowo-naczyniowe
DDD	Zdefiniowana dawka dobową
dz	dzień
GI	Żołądkowo-jelitowe (np. powikłania, objawy)
HF	Niewydolność serca
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LYG	Zyskane lata życia
MI	Zawał serca
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	Niesteroidowe Leki Przeciwzapalne
nsNLPZ	Nieselektywny NLPZ
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PPI	Inhibitor pompy protonowej
QALY	Rok życia skorygowany o jakość
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną
RR	Ryzyko względne
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów
ZZSK	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej finansowania celekoksybu we wskazaniach: leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych.

Metody

Na potrzeby analizy zbudowano model Markowa leczenia NLPZ/koksymbami (o cyklu 3-miesięcznym), bezpośrednio wzorowany na modelu brytyjskiej agencji oceny technologii medycznych (NICE). Model uwzględniał stany zdrowia determinowane wystąpieniem zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych. Analizę wykonano w dwóch wariantach zróżnicowanych z uwagi na maksymalny czas leczenia, tj. długie leczenie (2 lata; odpowiadające wskazaniom ChZS, RSZ oraz ZZSK) i krótkie leczenie (3 miesiące; odpowiadające wskazaniu 'ostre stany zapalne narządu ruchu'). Efekty i koszty ocenianej interwencji analizowano w dożywotnym horyzoncie czasowym. Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń w modelu przyjęto za modelem NICE. Koszty leków oraz zdarzeń oszacowano biorąc pod uwagę dane o zużyciu z analizy NICE i koszty jednostkowe ze stron NFZ, dane z obwieszczenia Ministra Zdrowia dotyczącego leków refundowanych, dane z polskich badań kosztowych lub dane ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oraz użyteczności.

Wyniki



Terapia celekoksybem dominuje nad terapią naproksenem w scenariuszu podstawowym, a także w większości scenariuszy analizy wrażliwości.

Wnioski

Terapia celekoksybem jest opłacalna w porównaniu z terapią naproksenem, zarówno gdy ma charakter krótkotrwały, jak i długotrwały.

Słowa kluczowe

Celekoksyb, naproksen, NLPZ, choroba zwyrodnieniowa stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, ostre stany zapalne, analiza kosztów-użyteczności

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej finansowania celekoksylu we wskazaniach: leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych.

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Populacja	Dorośli pacjenci z: <ul style="list-style-type: none">• chorobą zwyrodnieniową stawów,• reumatoidalnym zapaleniem stawów,• zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa,• ostrym stanem zapalnym narządu ruchu (np. zwichnięcia i skręcenia, bezpośrednie urazy, ból odcinka krzyżowo-lędźwiowego, zapalenie kałek maziowych, zapalenie pochewki maziowej ścięgien)
Interwencja	Celekoksyb (Aclexa®) stosowany w dawce 200-400 mg/dobę
Komparator	Naproksen stosowany zgodnie z ChPL
Wyniki	<ul style="list-style-type: none">• QALY• Koszty• Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICUR)

2 METODY

2.1 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami¹ analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

2.2 Horyzont czasowy

Przyjęto horyzont dożywotni, tj. do ukończenia 99. r.ż. Horyzont dożywotni przyjęto ze względu na wpływ modelowanych zdarzeń na dalsze życie chorych (zdarzenia sercowo-naczyniowe). Horyzont modelu podzielono na 3-miesięczne cykle (1 miesiąc = 30 dni). Takie samo rozwiązanie zastosowano w analizie NICE.⁵

Wykonano korektę połowy cyklu.

2.3 Model

Model został zbudowany na podstawie modelu NICE dla porównania koksymbów z innymi lekami z grupy NLPZ stosowanymi w chorobie zwyrodnieniowej stawów.⁵ Jest to model Markowa z cyklem 3-miesięcznym. Model został zaimplementowany w programie TreeAge.

W oparciu o wyniki analizy klinicznej stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pod względem skuteczności terapii w grupie pacjentów z ChZS, RZS, ostre stany zapalne narządu ruchu. W żadnym z badań nie stwierdzono istotnej statystycznie przewagi któregośkolwiek leku pod względem ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności. Biorąc pod uwagę powyższe w niniejszej analizie założono brak różnic w skuteczności leków. W analizie klinicznej zidentyfikowano różnice w bezpieczeństwie leczenia pomiędzy ocenianymi terapiami dla zdarzeń ze strony układu pokarmowego.⁴ O ryzyku zdarzeń ze strony układu pokarmowego świadczy również to, że NLPZ są przedmiotem analiz Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) EMA z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, przewodu pokarmowego (żołądek oraz jelita).^{2,3} Dodatkowo z uwagi na zapisy ChPL wzięto pod uwagę występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych. Takie samo podejście zastosowano w analizie wykonanej przez NICE. Biorąc pod uwagę powyższe różnice w efektywności w niniejszej analizie będą się opierały na różnicach w ryzyku działań niepożądanych.

W modelu uwzględniono występowanie następujących zdarzeń niepożądanych, typowych dla leczenia lekami z grupy NLPZ lub koksymbami:

- zdarzenia ze strony układu pokarmowego (GI):
 - dyspepsja (objawy dyspeptyczne);

- objawowy wrzód;
- powikłane GI (perforacje, krwawienia);
- zdarzenia sercowo-naczyniowe:
 - zawał serca;
 - udar mózgu;
 - niewydolność serca.

W zbudowanym modelu wyróżniono następujące stany zdrowia:

- bez powikłań;
- dyspepsja;
- objawowy wrzód;
- stan po objawowym wrzodzie;
- powikłane GI;
- stan po powikłanym GI;
- udar mózgu;
- stan po udarze mózgu;
- zawał serca;
- stan po zawale serca;
- niewydolność serca;
- stan po epizodzie niewydolności serca;
- stan po leczeniu;
- zgon.

Pacjenci rozpoczynają leczenie w stanie 'bez powikłań'. Mogą pozostać w tym stanie zdrowia, o ile:

- nie wystąpią u nich powikłania w postaci zdarzeń ze strony układu pokarmowego lub zdarzenia sercowo-naczyniowe,
- maksymalny czas leczenia ocenianą interwencją (celekoksybem lub naproksenem) nie zostanie przekroczony.

Po osiągnięciu maksymalnego czasu leczenia (2 lata lub 3 miesiące) pacjenci przerywają leczenie ocenianą interwencją i przechodzą do stanu 'po leczeniu'. Leczenie może zostać przerwane wcześniej po wystąpieniu któregoś z powikłań: objawowego wrzodu, powikłanego GI lub zdarzenia sercowo-naczyniowego. Pacjenci po przerwaniu leczenia ocenianymi interwencjami rozpoczynają leczenie paracetamolem. Założenie te przyjęto za analizą NICE. Paracetamol jest lekiem przeciwbólowym o mniejszej skuteczności niż celekoksyb czy naproksen, jednak powoduje mniejsze ryzyko występowania zdarzeń ze strony układu pokarmowego i zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Ze stanu dyspepsja pacjenci mogą przejść do każdego stanu zdrowia, gdyż stan dyspepsja nie prowadzi do zaprzestania leczenia, nie wpływa na ryzyko wystąpienia pozostałych zdarzeń a także nie determinuje występowania dodatkowych kosztów w przyszłości.

Pozostałe zdarzenia prowadzą do wystąpienia dodatkowych kosztów po zdarzeniu, a także ubytku użyteczności w dalszym życiu chorego. Ze względu na brak pamięci w modelach Markowa przyjęto, że chory może przejść ze stanu lżejszego tylko do stanu cięższego (a nie odwrotnie). Stany uszeregowano na podstawie ubytku użyteczności zdefiniowanego w modelu NICE. Uszeregowanie od najlżejszego do najcięższego przedstawia Ryc. 1. U pacjentów znajdujących się w stanie po ciężkim zdarzeniu (sercowo-naczyniowym lub żołądkowo-jelitowym) utrzymano możliwość wystąpienia lżejszego zdarzenia, co wpływa na koszty i użyteczność stanu zdrowia. W przypadku wystąpienia zdarzenia lżejszego (np. dyspepsji) w stanie po cięższym zdarzeniu (np. po udarze) następuje naliczenie dekrementu zgodnie z zasadą, że użyteczność dla tego pacjenta zmniejszy się do poziomu najniższej wartości (stan po udarze: 0,71 vs dyspepsja: 0,73). Jest to pewne ograniczenie modelu, jednak pozwala uniknąć zbyt dużego obniżenia użyteczności stanu zdrowia u pacjentów z już obniżoną jakością życia. Tym bardziej, iż nie jest znany wynik wpływu dwóch zdarzeń na jakość życia takiego pacjenta.

Za analizą NICE założono brak możliwości jednoczesnego wystąpienia dwóch zdarzeń w jednym cyklu.

Strukturę modelu zamieszczono na Ryc. 2. Na rycinie pominięto stan zdrowia 'zgon', do którego pacjenci mogą przejść z każdego innego stanu zdrowia.

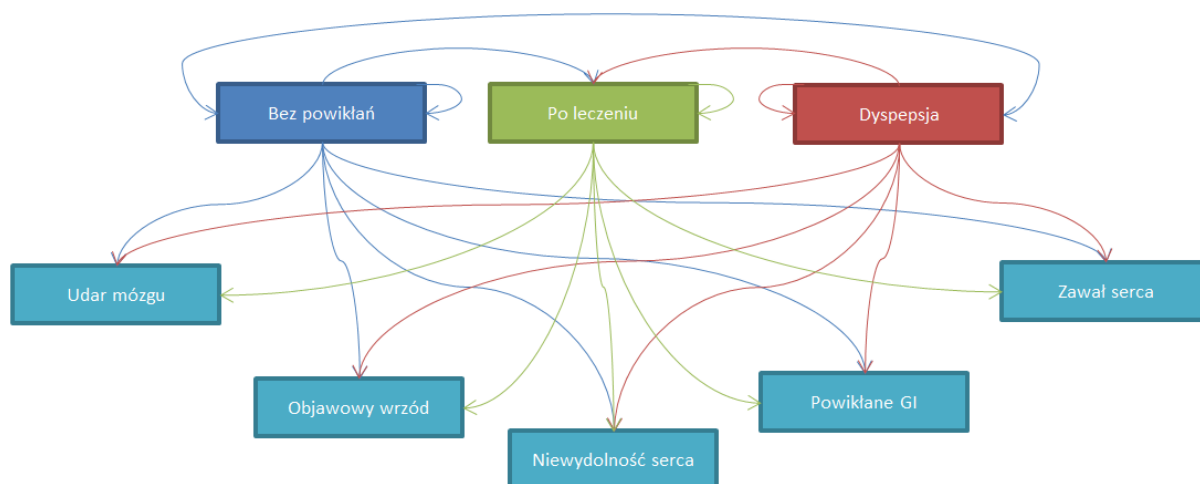
Ryc. 1 Uszeregowanie stanów zdrowia od najlżejszego do najcięższego na podstawie wag użyteczności.



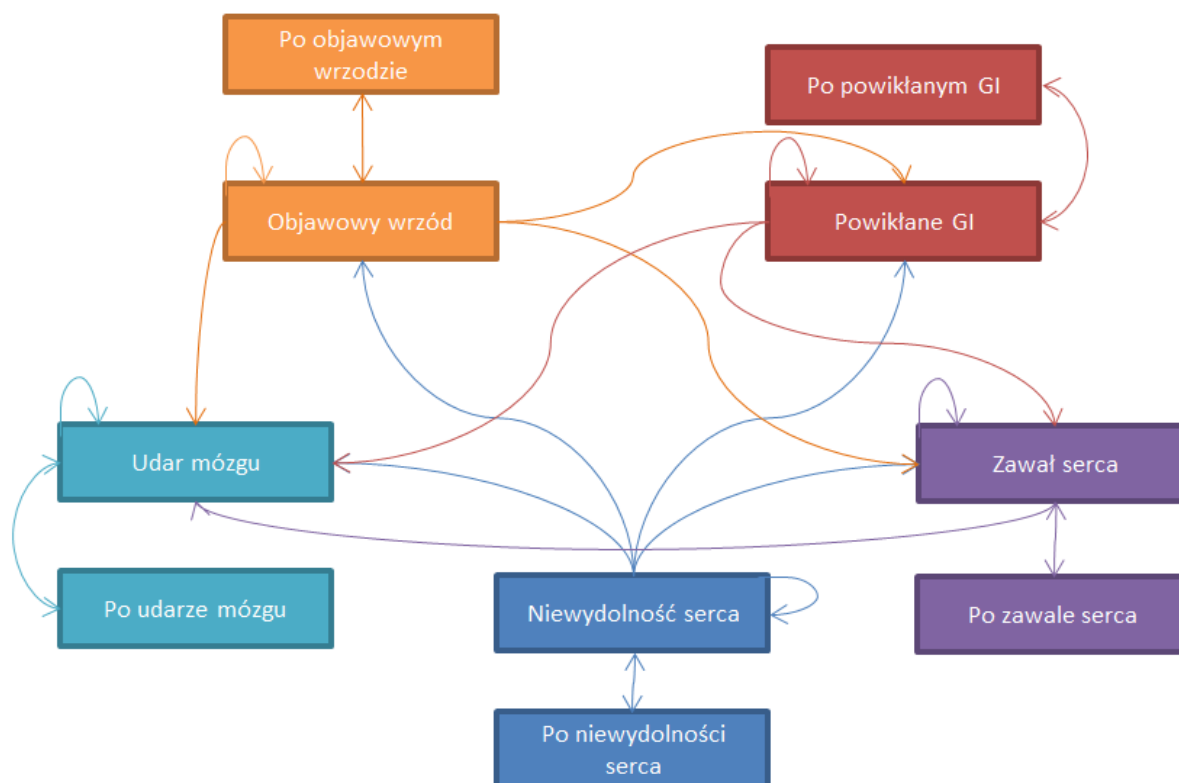
Dodatkowo u pacjentów po wystąpieniu objawowego wrzodu lub powikłanego GI zostaje wdrożone leczenie inhibitorami pompy protonowej (PPI). Leki te zmniejszają ryzyko wystąpienia kolejnych powikłań ze strony układu pokarmowego.

Ryc. 2 Struktura modelu – stany zdrowia (zmodyfikowano na podstawie modelu NICE).⁵

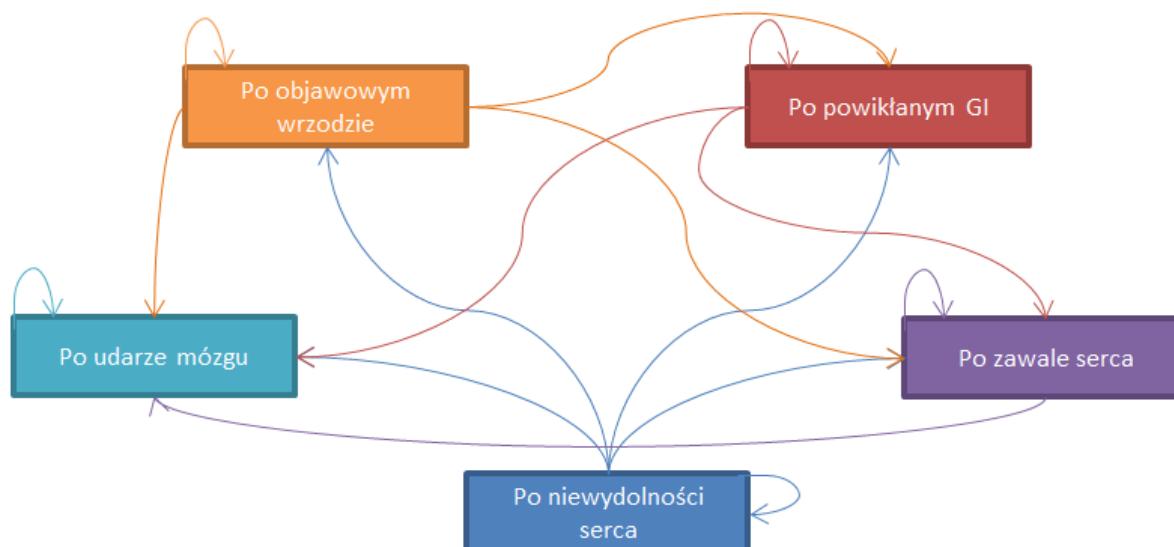
a) Przejścia ze stanów ‘bez powikłań’, ‘dyspepsja’ i ‘po leczeniu’



b) Przejścia ze stanów ‘niewydolność serca’, ‘objawowy wrzód’, ‘powikłane GI’, ‘zawał serca’, ‘udar mózgu’



c) Przejścia dla stanów po zdarzeniu



Uwaga: do stanu 'zgon', nie zaznaczonego na rycinie, chory może przejść z każdego stanu zdrowia

2.4 Populacja

Analiza została przeprowadzona w horyzoncie dożywotnym. Model różnicował wartości prawdopodobieństwa zgonu, użyteczności stanów zdrowia a także ryzyka zdarzeń w zależności od wieku. Konsekwencją jest konieczność wyznaczenia średniego wieku pacjentów rozpoczynających leczenie w modelu. Wykonano to poprzez wykorzystanie informacji z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej.

Populacje różniły się wskazaniami do stosowania NLPZ:

- przewlekłe stany zapalne (ChZS, RZS, ZZSK);
- ostre stany zapalne narządu ruchu.

Czas leczenia pomiędzy tymi grupami znacznie się różni. Podjęto decyzję o zróżnicowaniu analizy na dwa warianty:

- długie leczenie (2 lata - za analizą NICE) odpowiadające leczeniu osób z ChZS, RZS, ZZSK;
- krótkie leczenie (3 miesiące – najmniejszy możliwy okres wynikający z budowy modelu, tj. 1 cykl=3 miesiące) odpowiadające leczeniu osób z ostrymi stanami zapalnymi. Jest to jedno z ograniczeń analizy, które opisano w rozdziale 4.

Średni wiek rozpoczęcia leczenia dla obu wariantów oparto na badaniach włączonych do analizy klinicznej (Tab. 2). Nie odnaleziono danych pozwalających na stwierdzenie średniej wieku polskich pacjentów w momencie rozpoczynania terapii ocenianymi interwencjami. Ze względu na niepewność tego parametru zmianę wartości testowano w ramach analizy wrażliwości.

Tab. 2 Wiek pacjentów w badaniach randomizowanych włączonych do analizy klinicznej.⁴

Kod badania	Grupa	N	Wiek (lata)	Wskaźnik
Bensen 1999	celekoksyb 200 mg/dobę	197	62	ChZS
	celekoksyb 400 mg/dobę	202	63	ChZS
	naproksen 1 g/dobę	198	62	ChZS
Essex 2012	celekoksyb 200 mg/dobę	296	60	ChZS
	naproksen 1 g/dobę	293	60,7	ChZS
Essex 2014	celekoksyb 200 mg/dobę	127	59,6	ChZS
	naproksen 1 g/dobę	129	60,5	ChZS
Essex, O'Connell 2012	celekoksyb 200 mg/dobę	127	58	ChZS
	naproksen 1 g/dobę	128	58	ChZS
Kivitz 2001	celekoksyb 200 mg/dobę	207	62	ChZS
	celekoksyb 400 mg/dobę	213	61	ChZS
	naproksen 1 g/dobę	207	64	ChZS
Sowers 2005	celekoksyb 200 mg/dobę	136	61,8	ChZS
	naproksen 1 g/dobę	130	63,6	ChZS
Simon 1999	celekoksyb 200 mg/dobę	240	54	RZS
	celekoksyb 400 mg/dobę	235	55	RZS
	naproksen 1 g/dobę	225	55	RZS
Goldstein 2001	celekoksyb 400 mg/dobę	270	57	ChZS lub RZS
	naproksen 1 g/dobę	267	58	ChZS lub RZS
Barkhuizen 2006	celekoksyb 200 mg/dobę	137	43,9	ZZSK
	celekoksyb 400 mg/dobę	161	45,1	ZZSK
	naproksen 1 g/dobę	157	45,4	ZZSK
Średnia ważona dla długiego leczenia			58	-
Bertin 2003	celekoksyb 400 mg/dobę	99	46,3	Ostre stany zapalne
	naproksen 1 g/dobę	103	47,1	Ostre stany zapalne
Petrella 2004	celekoksyb 400 mg/dobę	199	29,5	Ostre stany zapalne
	naproksen 1 g/dobę	198	30,6	Ostre stany zapalne
Petri 2004	celekoksyb 400 mg/dobę	98	47,9	Ostre stany zapalne
	naproksen 1 g/dobę	100	48	Ostre stany zapalne
Średnia ważona dla krótkiego leczenia			39	-

2.5 Prawdopodobieństwa zdarzeń

2.5.1 Prawdopodobieństwo zdarzeń ze strony układu pokarmowego i zdarzeń sercowo-naczyniowych

W badaniach włączonych do analizy klinicznej częstość powikłanych GI a także objawowych wrzodów nie została określona. Powodem braku takich danych w badaniach włączonych do analizy klinicznej była m.in. rzadkie występowanie tych zdarzeń. Tym samym podjęto decyzję o wprowadzeniu prawdopodobieństw oszacowanych przez brytyjską agencję oceny technologii medycznych (NICE). Wartości wyznaczone przez NICE zostały skalkulowane na podstawie danych z dużych badań randomizowanych w populacji osób z ChZS i RZS.

Prawdopodobieństwa dla paracetamolu uzyskano na podstawie badań obserwacyjnych, poprzez określenie ryzyka względnego między paracetamolem a diklofenakiem.

W badaniach stosowane były większe dawki leków niż najczęściej stosowane przez pacjentów. Z tego względu prawdopodobieństwa zdarzeń zostały skorygowane przez NICE w taki sposób aby odpowiadały najczęściej stosowanym dawkom ocenianych leków.

Szczegółowy opis metodyki wyznaczenia prawdopodobieństw znajduje się w dokumentacji NICE rozdziale 'Adverse events' rozpoczynającym się na stronie 359 dokumentu.⁵

Wartości prawdopodobieństw zamieszczono w Tab. 3.

Tab. 3 Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń na podstawie dokumentu NICE w okresie 3 miesięcy.⁵

Zdarzenie	Celekoksyb w dawce 200 mg/dz	Naproxen w dawce 750 mg/dz	Paracetamol w dawce 3000 mg/dz	Brak leczenia*
Dyspepsja	0,1245	0,1496	0,1272	0,0752
Objawowy wrzód	0,0009	0,0028	0,0004	0,0004
Powikłane GI	0,0005	0,0007	0,0002	0,0002
Zawał serca	0,0015	0,0006	0,0006	0,0006
Udar	0,0002	0,0008	0,0003	0,0003
Niewydolność serca	0,0004	0,0009	0,0001	0,0001

* zamieszczono poglądowo dla porównania częstości występowania zdarzeń u pacjentów leczonych i w populacji bez leczenia

Modyfikacje ryzyka zdarzeń ze strony przewodu pokarmowego

U osób stosujących inhibitory pompy protonowej (PPI) ryzyko zdarzeń zostało skorygowane zgodnie z ryzykiem względnym opisanym w Tab. 4. Pacjenci rozpoczynają długotrwałe leczenie PPI po wystąpieniu objawowego wrzodu lub powikłanego GI. Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz zakładający, że pacjenci rozpoczynają leczenie w modelu od terapii skojarzonej ocenianym lekiem i PPI.

Wystąpienie dyspepsji wiąże się ze stosowaniem PPI przez 30 dni. Założono, że tak krótki czas stosowania nie modyfikuje prawdopodobieństwa zdarzeń ze strony układu pokarmowego.

Tab. 4 Ryzyko względne dla leku w skojarzeniu z PPI.⁵

Zdarzenie	RR dla celekoksybu	RR dla naproksenu*
Dyspepsja	0,25	0,43
Objawowy wrzód	0,25	0,37
Powikłane GI	0,25	0,46

* wartości te zastosowano również u pacjentów zaprzestających leczenia ocenianą interwencją po wystąpieniu objawowego wrzodu lub powikłanego GI, gdyż rozpoczynają oni przewlekłe leczenie PPI niezależnie od stosowanej wcześniej interwencji (wybrano wartości RR dla naproksenu jako bardziej wiarygodne)

Ryzyko wystąpienia objawowego wrzodu i powikłanego GI jest zwiększone u pacjentów z objawowym wrzodem lub powikłanym GI po wcześniejszym zdarzeniu ze strony układu pokarmowego (Tab. 5).

Tab. 5 Ryzyko względne wystąpienia kolejnego zdarzenia niepożądanego ze strony przewodu pokarmowego.⁵

Wcześniejsze zdarzenie	RR dla objawowego wrzodu i powikłanego GI
Dyspepsja	1,00
Objawowy wrzód	1,68
Powikłane GI	2,05

Ryzyko objawowego wrzodu i powikłanego GI zwiększa się również od 65. r.ż. zgodnie z informacją z raportu NICE o 2,96 razy. W celu uniknięcia podwójnego zwiększenia ryzyka zdarzeń u osób ≥ 65 . r.ż. z objawowym wrzodem lub powikłanym GI w wywiadzie, u osób tych zwiększono ryzyko zgodnie z RR dla osób starszych, tj. 2,96 razy.

Tab. 6 Ryzyko względne wystąpienia objawowego wrzodu lub powikłanego GI w zależności od wieku.⁵

Grupa	RR dla objawowego wrzodu i powikłanego GI
<65. r.ż.	1,00
≥ 65 . r.ż.	2,96

Modyfikacje ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych

W modelu NICE przyjęto, że ryzyko wystąpienia zawału serca, udaru mózgu i niewydolności serca jest zwiększone w okresie 3 miesięcy bezpośrednio po zawale. Zmiana tego ryzyka nie jest obserwowana w przypadku wcześniejszego udaru i niewydolności serca. Dane zamieszczono w Tab. 7.

Tab. 7 Ryzyko wystąpienia kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego.⁵

Zdarzenie w wywiadzie	Zawał serca	Udar	Niewydolność serca
Zawał serca 3 miesiące wcześniej	1,47%	0,15%	0,42%
Zawał serca w okresie powyżej 3 miesięcy	0,17%	0,15%	0,42%
Udar 3 miesiące wcześniej	0,03%	5,19%	0,21%
Udar w okresie powyżej 3 miesięcy	0,03%	5,19%	0,21%
Niewydolność serca 3 miesiące wcześniej	0,46%	0,17%	1,02%
Niewydolność serca w okresie powyżej 3 miesięcy	0,46%	0,17%	1,02%

2.5.2 Prawdopodobieństwo zgonu

W modelu uwzględniono kohortę w wieku:

- 58 lat dla wariantu długiego leczenia;
- 39 lat dla wariantu krótkiego leczenia

Wiek kohorty był konieczny w celu określenia śmiertelności populacyjnej. Oszacowane wartości zamieszczono w Tab. 8.

Tab. 8 Ryzyko zgonu populacyjne na podstawie tablic trwania życia GUS z 2013 roku.⁶

Wiek	Średnie roczne ryzyko zgonu*	Średnie 3-miesięczne ryzyko zgonu†
18	0,000529735	0,00013246
19	0,000579587	0,000144928
20	0,00060442	0,000151139
21	0,000609258	0,000152349
22	0,000609088	0,000152307
23	0,000613924	0,000153516
24	0,000613768	0,000153477
25	0,000623609	0,000155939
26	0,000633454	0,000158401
27	0,000653299	0,000163365
28	0,000673097	0,000168317
29	0,000712882	0,000178268
30	0,000747625	0,000186959
31	0,000787321	0,000196888
32	0,00084196	0,000210556
33	0,000911526	0,000227959
34	0,000990978	0,000247837
35	0,001085323	0,000271441
36	0,00119446	0,000298749
37	0,001313492	0,000328535
38	0,001457348	0,000364536
39	0,001610942	0,000402979
40	0,0017793	0,000445122
41	0,00196744	0,000492223
42	0,002175206	0,000544246
43	0,002402531	0,000601175
44	0,002664437	0,000666776
45	0,002950675	0,000738486
46	0,003271149	0,000818792
47	0,0036257	0,00090766
48	0,004029069	0,001008793
49	0,004465907	0,001118352
50	0,004951321	0,001240135
51	0,005474782	0,001371514
52	0,006035984	0,001512424
53	0,006649736	0,001666596
54	0,007306002	0,001831526
55	0,007998911	0,002005754
56	0,008743173	0,002192997
57	0,009533583	0,002391964
58	0,01036439	0,002601229
59	0,011245025	0,002823189
60	0,012169586	0,00305638
61	0,013133298	0,00329962
62	0,014140301	0,003553976
63	0,015184485	0,003817931
64	0,016265948	0,004091529
65	0,017393195	0,004376952
66	0,018570744	0,004675373
67	0,019816821	0,004991453
68	0,021144624	0,005328596
69	0,022582704	0,005694126
70	0,024178174	0,006100134
71	0,025969056	0,006556463
72	0,028004621	0,007075904

Wiek	Średnie roczne ryzyko zgonu*	Średnie 3-miesięczne ryzyko zgonu†
73	0,030344475	0,007674003
74	0,033040373	0,008364456
75	0,036151544	0,009163061
76	0,039729091	0,010083774
77	0,043800368	0,011134687
78	0,048402628	0,012326711
79	0,053559335	0,01366749
80	0,059265304	0,01515748
81	0,065533402	0,016802093
82	0,072370303	0,018605407
83	0,079787013	0,020572961
84	0,087793511	0,022710373
85	0,096418721	0,025028757
86	0,105722007	0,027548085
87	0,115713034	0,030275639
88	0,126474518	0,033239507
89	0,138080686	0,036466868
90	0,150470321	0,03994826
91	0,163948308	0,043778988
92	0,178306898	0,047911301
93	0,193576941	0,052365782
94	0,209739426	0,057150058
95	0,226806445	0,062282424
96	0,244769545	0,067776871
97	0,263602871	0,073643781
98	0,283294601	0,079899707
99	0,30380915	0,086555684
100	0,325093869	0,093618895

* średnia ważona liczbą dożywających - wykonano ze względu na raportowanie przez GUS ryzyka zgonu w zależności od płci; †obliczono na podstawie formuły $(1-p_{\text{rocznezgonu}})^{(1/4)}$

W modelu NICE uwzględniono oprócz populacyjnego ryzyka zgonu:

- ryzyko zgonu z powodu wystąpienia powikłanego GI;
- ryzyko zgonu z powodu wystąpienia zawału serca;
- ryzyko zgonu z powodu wystąpienia udaru;
- ryzyko zgonu z powodu niewydolności serca.

Wartości tych prawdopodobieństw nie zostały zamieszczone w raporcie NICE. Wykorzystano zestaw danych z innej analizy ekonomicznej odnalezionej w toku przeglądu systematycznego a według informacji wykorzystującej dane z analizy NICE – publikacji Wielage 2013.²⁵

Tab. 9 Ryzyko zgonu związane ze zdarzeniami w modelu w cyklu 3-miesięcznym na podstawie danych z Wielage 2013.²⁵

Zdarzenie	Ryzyko zgonu do 3 miesięcy po zdarzeniu	Ryzyko zgonu w okresie ponad 3 miesiące od zdarzenia
Powikłane GI	0,0430	0,0111
Zawał serca	0,1615	0,0432
Udar mózgu	0,1580	0,0169
Niewydolność serca	0,0748	0,0261

2.6 Koszty

Przyjęto założenie, że w analizie zostaną uwzględnione następujące kategorie kosztowe:

- koszt substancji czynnej (celekoksyb, naproksen, paracetamol);
- koszt substancji wspomagającej leczenie (inhibitor pompy protonowej);
- koszt związany z działaniami niepożądanych dotyczącymi przewodu pokarmowego;
- koszt zdarzeń sercowo-naczyniowych: zawału serca, udaru i niewydolności serca.

2.6.1 Koszty substancji czynnej

2.6.1.1 Celekoksyb

Koszt mg celekoksybu oszacowano na podstawie cen zadeklarowanych przez zleceniodawcę analizy (Tab. 12). Zgodnie z przekazaną informacją zleceniodawca będzie się ubiegał o refundację preparatu Aclera® w ramach grupy limitowej 141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne za odpłatnością 50% (jak dla naproksenu).

Tab. 10 Prognoza zleceniodawcy dotycząca sprzedaży wnioskowanych preparatów Aclera® po pozytywnej decyzji MZ.

Opakowanie	Udział w refundacji mg w I roku od decyzji	Udział w refundacji mg w II roku od decyzji
tabletki 100 mg x 30		
tabletki 100 mg x 60		
tabletki 100 mg x 90		
tabletki 200 mg x 30		
tabletki 200 mg x 60		
tabletki 200 mg x 90		

2.6.1.2 Naproksen

Koszt mg naproksenu oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ z 22 października 20148 oraz biorąc pod uwagę udział w refundacji poszczególnych preparatów zawierających tę substancję czynną z rocznego okresu (dla którego dostępne są dane o refundacji, tj. od sierpnia 2013 do lipca 2014).⁷ Oszacowanie zamieszczono w Tab. 13.

2.6.1.3 Inhibitory pompy protonowej

Obecnie inhibitory pompy protonowej refundowane są w ramach grupy limitowej 2.0. Koszt dziennej dawki oszacowano biorąc pod uwagę udział w refundacji w okresie od sierpnia 2013 do lipca 2014 (patrz Tab. 14).

Za NICE nie szacowano kosztów innych leków gastroprotekcyjnych.⁵

2.6.1.4 Paracetamol

Za analizą NICE założono, że pacjent po zaprzestaniu leczenia ocenianą interwencją rozpocznie leczenie paracetamolem.

Obecnie paracetamol nie jest lekiem refundowanym. Koszt stosowania paracetamolu pokrywa w 100% pacjent. Koszt mg substancji czynnej oszacowano biorąc pod uwagę ceny z 5 aptek internetowych (hasło w wyszukiwarce google.pl: apteka internetowa). Preparat wyszukano w następujący sposób: w wyszukiwarce na stronie apteki wprowadzono hasło paracetamol, następnie wybrano pierwszy preparat zawierający tabletki o gramaturze 500 mg (pacjenci stosują lek w wysokich dawkach wynoszących 3000 mg/dobę). Oszacowanie zamieszczono w Tab. 11.

Tab. 11 Koszt mg paracetamolu oszacowany na podstawie ofert aptek internetowych w dniu 10.11.2014.

Adres apteki internetowej	Preparat	Cena za opakowanie [zł]	Cena za mg [zł]
http://www.cefarm24.pl/	Paracetamol 500 mg x 30 tabletek (Herbapol Wrocław)	6,15	0,000410
http://www.aleleki.pl/	Paracetamol Biofarm 500 mg x 20 tabletek	2,15	0,000215
http://www.doz.pl/	Paracetamol Biofarm 500 mg x 20 tabletek	3,54	0,000354
http://www.i-apteka.pl/	Paracetamol LGO 500 mg x 10 tabletek	2,44	0,000488
http://www.wapteka.pl/	Paracetamol LGO 500 mg x 10 tabletek	1,94	0,000388
Średnia arytmetyczna mg			0,000371
Koszt 3-miesięcznej terapii			100,17

Tab. 12 Koszt stosowania celekoksylu na podstawie danych przekazanych przez zleceniodawcę analizy.

Opakowanie	Liczba DDD (mg) w opakowaniu**	Cena zbytu netto opakowania [zł]	Cena hurtowa opakowania [zł]	Limit [zł]*	Cena detaliczna opakowania [zł]	Udział w refundacji†	Koszt mg dla NFZ [zł]‡	Koszt mg z perspektywy wspólnej [zł]
tabletki 100 mg x 30	15 (3000)	████	████	████	████	████████	████████	████████
tabletki 100 mg x 60	30 (6000)	████	████	████	████	████████	████████	████████
tabletki 100 mg x 90	45 (9000)	████	████	████	████	████████	████████	████████
tabletki 200 mg x 30	30 (6000)	████	████	████	████	████████	████████	████████
tabletki 200 mg x 60	60 (12000)	████	████	████	████	████████	████████	████████
tabletki 200 mg x 90	90 (18000)	████	████	████	████	████████	████████	████████
Średnia ważona prognozowanym udziałem w refundacji na podstawie prognozy zleceniodawcy analizy [zł]							████████	████████
Koszt 3 miesięcznej terapii na podstawie średniego ważonego kosztu mg [zł]							████████	████████

* zgodnie z deklaracją zleceniodawcy analizy wnioskowane jest finansowanie celekoksylu w ramach grupy limitowej 141.1, limit wyznaczono na podstawie podstawy limitu w tej grupie obowiązującej w obwieszczeniu MZ z 22 października;⁸ ** DDD na podstawie strony WHO wynosi 200 mg;⁹ † udział w refundacji określono na podstawie prognozy zleceniodawcy analizy dla I roku (patrz Tab. 10), udziały w II roku są zbliżone; ‡ odpłatność wynosi 50% jak dla innych leków występujących w grupie limitowej 141.1, np. naproksenu.

Tab. 13 Koszt stosowania naproksenu na podstawie obwieszczenia MZ i informacji o wielkości refundacji.7.8

Nazwa	EAN	Cena detaliczna opakowania [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Udział w refundacji*	Koszt mg dla NFZ [zł]	Koszt mg z perspektywy wspólnej [zł]
Anapran	5909990615438	11,75	8,92	0,036870399	0,000514545	0,002136364
Anapran	5909990624515	21,59	15,92	0,133607263	0,000515455	0,001962727
Anapran	5909990948536	21,75	13,25	0,01923609	0,000515152	0,001318182
Anapran	5909990948543	41,73	24,72	0,097071289	0,000515455	0,001264545
Anapran EC	5909991054991	19,64	11,91	0,013847396	0,000515333	0,001309333
Anapran EC	5909991055066	37,65	22,19	0,055656655	0,000515333	0,001255
Apo-Napro	5909990661404	11,16	7,3	0,117356458	0,000514667	0,001488
Apo-Napro	5909990661435	31,78	20,18	0,010997111	0,000515556	0,001412444
Apo-Napro	5909990661442	21,67	13,94	0,350371257	0,000515333	0,001444667
Nalgesin Forte	5909991023782	7,48	4,65	0,001663794	0,000514545	0,00136
Nalgesin Forte	5909991023799	14,62	8,95	0,002969959	0,000515455	0,001329091
Nalgesin Forte	5909991023805	21,44	12,94	0,00663192	0,000515152	0,001299394
Nalgesin Forte	5909991023836	41,13	24,12	0,004199614	0,000515455	0,001246364
Naproxen 250 Hasco	5909991040529	11,37	7,51	0,024265612	0,000514667	0,001516
Naproxen 250 Hasco	5909991040536	18,49	12,05	0,00973671	0,0005152	0,0014792
Naproxen 500 Hasco	5909990644179	11,19	7,33	0,017336462	0,000514667	0,001492
Naproxen 500 Hasco	5909990644186	19,75	12,02	0,02817781	0,000515333	0,001316667
Naproxen Polfarmex	5909990466726	18,36	11,92	0,009746057	0,0005152	0,0014688
Naproxen Polfarmex	5909990466818	15,93	10,78	0,01925	0,000515	0,001593
Naproxen Polfarmex	5909990860685	19,74	12,01	0,00936364	0,000515333	0,001316
Naproxen Polfarmex	5909990860692	11,1	7,24	0,006031579	0,000514667	0,00148
Pabi-Naproxen	5909990133215	18,98	12,54	0,012575421	0,0005152	0,0015184
Pabi-Naproxen	5909990133314	15,93	10,78	0,013037505	0,000515	0,001593
Średnia ważona udziałem w refundacji mg naproksenu w okresie od sierpnia 2013 do lipca 2014					0,00051520	0,00151373
Średni koszt 3-miesięcznej terapii naproksenem na podstawie średniego kosztu mg					34,78	102,18

* udział w refundacji mg naproksenu w okresie rocznym, tj. od sierpnia 2013 do lipca 2014.

Tab. 14 Koszt DDD inhibitorów pompy protonowej.7.8

Nazwa handlowa	EAN	Cena detaliczna [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Udział refundacji w	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD wspólny [zł]
Lanbax	5909990055135	12,68	8,72	0,001013	0,282857	0,905714
Lanbax	5909990055173	24,54	16,62	0,003015	0,282857	0,876429
Lansoprazolum 123ratio	5909990079933	10,29	6,33	0,000196	0,282857	0,735
Lansoprazolum 123ratio	5909990080021	19,78	11,86	0,000837	0,282857	0,706429
Lanzul	5909990727018	9,25	7,27	1,7E-05	0,282857	1,321429
Lanzul	5909990727025	13,24	9,28	8,22E-05	0,282857	0,945714
Lanzul	5909990727032	22,27	14,35	0,012834	0,282857	0,795357
Lanzul S	5909990869817	11,54	7,58	0,004313	0,282857	0,824286
Zalanzo	5909990064045	10,35	6,39	0,000932	0,282857	0,739286
Zalanzo	5909990064069	10,35	6,39	4,29E-06	0,282857	0,739286
Zalanzo	5909990064076	19,87	11,95	0,002562	0,282857	0,709643
Agastin	5909990068401	8,96	5	6,13E-06	0,282857	0,64
Agastin	5909990068425	13,2	6,6	0,011476	0,235714	0,471429
Bioprazol	5909990880218	13,24	9,28	0,00064	0,282857	0,945714
Bioprazol	5909990880225	21,71	13,79	0,047615	0,282857	0,775357
Bioprazol	5909991140779	27,29	13,65	0	0,243571	0,487321
Gasec – 20 Gastrocaps	5909990420520	16,03	12,07	3,02E-05	0,282857	1,145
Gasec – 20 Gastrocaps	5909990420537	22,27	14,35	0,020255	0,282857	0,795357
Gasec – 20 Gastrocaps	5909990420544	35,92	20,08	0,008554	0,282857	0,641429
Goprazol 20mg	5909990077656	10,14	6,18	7,19E-05	0,282857	0,724286
Goprazol 20mg	5909990077663	14,58	7,29	0,021555	0,260357	0,520714
Helicid 10	5909990877317	10,38	8,4	0,000108	0,282857	1,482857
Helicid 10	5909990877324	19,81	15,85	0,00166	0,282857	1,415
Helicid 20	5909990420612	18,35	14,39	0,000937	0,282857	1,310714
Helicid 20	5909990420629	22,51	14,59	0,059769	0,282857	0,803929
Helicid 20	5909990422654	50,92	25,46	0,050746	0,282889	0,565778
Helicid 20	5909997014852	21,14	13,22	0,001001	0,282857	0,755
Helicid Forte	5909990921324	30,93	15,47	0,017636	0,276071	0,552321
Heligen	5909990889600	15,35	7,68	0,002344	0,273929	0,548214
Heligen	5909990891351	28,89	14,45	0,000923	0,257857	0,515893
Loseprazol	5909991100926	14,63	7,32	0,005569	0,261071	0,5225
Omeprazol Aurobindo	5909990920747	14	7	0	0,25	0,5

Nazwa handlowa	EAN	Cena detaliczna [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Udział refundacji w	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD wspólny [zł]
Omeprazole Genoptim	5909990668779	14,39	7,2	0,008247	0,256786	0,513929
Omeprazolum 123ratio	5909990659449	10,12	6,16	3,84E-05	0,282857	0,722857
Omeprazolum 123ratio	5909990659456	15,34	7,67	0,009738	0,273929	0,547857
Ortanol 20 Plus	5909990613205	21,99	14,07	0,025753	0,282857	0,785357
Ortanol 20 Plus	5909990615230	38,19	22,35	0,017541	0,282857	0,681964
Ortanol 20 Plus	5909997231129	17,4	9,48	5,71E-07	0,282857	0,621429
Ortanol 40 Plus	5909990613359	38,19	22,35	0,007392	0,282857	0,681964
Polprazol	5909990772667	28,4	20,48	0,087893	0,282857	1,014286
Polprazol PPH	5909990077731	42,44	26,6	0,067046	0,282857	0,757857
Prazol	5909990772919	14,61	10,65	0,000131	0,282857	1,043571
Prazol	5909990772926	7,78	5,8	3,69E-05	0,282857	1,111429
Prazol	5909990772933	19,61	11,69	0,014069	0,282857	0,700357
Progastim	5909990635450	16,04	8,12	0,001595	0,282857	0,572857
Ultratop	5909990796205	11,54	7,58	0,000127	0,282857	0,824286
Ultratop	5909990796298	17,4	9,48	0,008089	0,282857	0,621429
Ultratop	5909990796359	31,61	15,81	0,000899	0,282143	0,564464
Ultratop	5909990796533	31,61	15,81	0,002212	0,282143	0,564464
Anesteloc	5909990621026	12,79	8,83	0,013677	0,282857	0,913571
Anesteloc	5909990621040	20,01	12,09	0,008369	0,282857	0,714643
Contix	5909991128418	9,73	5,77	0,000693	0,282857	0,695
Contix	5909991128814	4,94	2,96	0,001918	0,282857	0,705714
Contracid	5909990736706	11,94	7,98	0,004093	0,282857	0,852857
Contracid	5909990736720	23,12	15,2	0,001121	0,282857	0,825714
Controloc 20	5909990478767	6,3	4,32	0,00136	0,282857	0,9
Controloc 20	5909990478774	12,45	8,49	0,05993	0,282857	0,889286
Controloc 40	5909990689842	11,66	7,7	0,001605	0,282857	0,832857
Controloc 40	5909990689859	22,51	14,59	0,07643	0,282857	0,803929
Gastrostad	5909990653409	9,84	5,88	0,001497	0,282857	0,702857
Gastrostad	5909990653539	17,17	9,25	0,00119	0,282857	0,613214
IPP 20	5909990085033	12,41	8,45	0,049144	0,282857	0,886429
IPP 40	5909990082643	22,45	14,53	0,020181	0,282857	0,801786
Noacid	5909990645640	9,62	5,66	0,002909	0,282857	0,687143
Noacid	5909990645732	18,43	10,51	0,001194	0,282857	0,658214
Nolpaza	5909990845521	29,48	16,75	0,016703	0,282889	0,655111
Nolpaza	5909990845552	56,35	30,89	0,006619	0,282889	0,626111

Nazwa handlowa	EAN	Cena detaliczna [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Udział refundacji w	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD wspólny [zł]
Nolpaza 20	5909990075003	10,41	6,45	0,026653	0,282857	0,743571
Nolpaza 20	5909990075041	17,91	9,99	0,045217	0,282857	0,639643
Nolpaza 40	5909990075089	20,01	12,09	0,01192	0,282857	0,714643
Nolpaza 40	5909990075126	33,99	18,15	0,018746	0,282857	0,606964
Ozzion	5909990892761	9,11	5,15	0,009249	0,282857	0,650714
Ozzion	5909990892853	17,74	9,82	0,007551	0,282857	0,633571
Pamyl 20 mg	5909991046897	7,46	3,73	0	0,266429	0,532857
Panprazox	5909990817184	7,51	3,76	0	0,267857	0,536429
Panprazox	5909990817320	14,22	7,11	0	0,253929	0,507857
Panrazol	5909990698974	9,16	5,2	0,015465	0,282857	0,654286
Panrazol	5909990698981	17,57	9,65	0,000804	0,282857	0,6275
Panrazol	5909990699209	18,43	10,51	0,003786	0,282857	0,658214
Pantogen 20	5909990780549	8,59	4,63	0,003575	0,282857	0,613571
Pantogen 40	5909990780587	16,37	8,45	0,002187	0,282857	0,584643
Pantopraz 40 mg	5909990889167	20,01	12,09	0,002752	0,282857	0,714643
Pantoprazol KRKA	5909990943890	9,7	5,74	1,84E-06	0,282857	0,692857
Pantoprazol KRKA	5909990943944	18,87	10,95	1,02E-06	0,282857	0,673929
Pantoprazol KRKA	5909990944095	18,58	10,66	1,21E-06	0,282857	0,663571
Pantoprazol KRKA	5909990944125	35,92	20,08	6,35E-07	0,282857	0,641429
Pantoprazole Arrow	5909990867066	15,02	7,51	0,003252	0,268214	0,536429
Pantoprazole Bluefish	5909990793907	8,47	4,51	0,003619	0,282857	0,605
Pantoprazole Bluefish	5909990794188	14,22	7,11	0,003423	0,253929	0,507857
Pantoprazole Genoptim	5909991035631	16,59	8,67	7,62E-07	0,282857	0,5925
Panzol	5909990652334	11,25	7,29	0,020204	0,282857	0,803571
Panzol	5909990652372	21,82	13,9	0,006408	0,282857	0,779286
Panzol	5909991069681	14,34	7,17	0,00022	0,256071	0,512143
Ranloc	5909990730100	9,66	5,7	0,006826	0,282857	0,69
Ranloc	5909990730179	18,5	10,58	0,003296	0,282857	0,660714
Xotepic	5909990059546	10,98	7,02	0,007128	0,282857	0,784286
Xotepic	5909990059591	21,14	13,22	0,001571	0,282857	0,755
Średni koszt (średnia ważna udziałem w refundacji DDD w okresie od sierpnia 2013 do lipca 2014)					0,281091782	0,756901305
Średni koszt 3-miesięcznej terapii na podstawie średniego kosztu mg					25,30	68,12

2.6.2 Koszty pozostałe

2.6.2.1 Dyspepsja

Koszty leczenia dyspepsji oszacowano na podstawie danych o zużyciu zamieszczonych w raporcie NICE.

Zgodnie z informacją większość (98%) pacjentów z objawami dyspepsji wymaga jednej porady u lekarza POZ oraz miesięcznej terapii PPI.

Pozostała grupa pacjentów (2%) leczona jest:

- szpitalnie 24%;
- ambulatoryjnie:
 - z badaniem endoskopowym 27%;
 - bez badania endoskopowego 49%.

Oszacowane koszty zestawiono w Tab. 15.

Tab. 15 Koszty leczenia dyspepsji.

Pacjenci z dyspepsją	Odsetek	Opis kosztu	Koszt NFZ [zł]	Koszt wspólny [zł]
Leczeni w POZ	98%	1 porada u lekarza POZ*, miesiąc terapii PPI (30 dni)	8,43	22,71
Leczeni szpitalnie lub ambulatoryjnie	2%			
Szpitalnie	24% z 2%	1 porada u lekarza POZ, koszt JGP F04 DIAGNOSTYCZNE I MAŁE ZABIEGI PRZEWODU POKARMOWEGO, miesiąc terapii PPI (30 dni)	548,31	562,59
Ambulatoryjnie z gastroscopią	27% z 2%	1 porada ambulatoryjna,* miesiąc terapii PPI (30 dni), gastroscopia	263,76	278,04
Ambulatoryjnie bez gastroscopii	49% z 2%	1 porada ambulatoryjna,* miesiąc terapii PPI (30 dni)	41,26	55,54
Średni koszt zdarzenia			12,72	27,00

* zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ,¹¹ liczba udzielanych porad POZ nie ma wpływu na koszty podstawowej opieki zdrowotnej, tym samym nie szacowano kosztu porady u lekarza POZ.

Tab. 16 Koszt diagnostyki szpitalnej dyspepsji.¹²

Kod JGP	Nazwa	Średnia wartość hospitalizacji w 2013 [zł]
F04	DIAGNOSTYCZNE I MAŁE ZABIEGI PRZEWODU POKARMOWEGO*	539,88

* gastroscopię wykonano u 61% pacjentów z grupy F04

2.6.2.2 Objawowy wrzód

Zgodnie z opisem z raportu NICE leczenie objawowego wrzodu wymaga 2 porad lekarza POZ. Po wystąpieniu objawowego wrzodu u pacjentów rozpoczynane jest leczenie PPI. Dodatkowo u części chorych wykonuje się gastroscopię. Odsetek wymagających

gastroskopii przyjęto jak w raporcie NICE, ze względu na brak polskich danych. Zgodnie z danymi NICE odsetek wymagający badania endoskopowego to 27%.

Tab. 17 Koszt leczenia objawowego wrzodu.

Pacjenci z objawowym wrzodem	Odsetek	Opis kosztu	Koszt NFZ [zł]	Koszt wspólny [zł]
Wymagający gastroskopii	27%	2 porady u lekarza POZ,* terapia PPI, gastroskopia	247,80	290,62
Nie wymagający gastroskopii	73%	2 porady u lekarza POZ,* terapia PPI	25,30	68,12
Średni koszt zdarzenia			85,37	128,20

* zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ,¹¹ liczba udzielanych porad POZ nie ma wpływu na koszty podstawowej opieki zdrowotnej, tym samym nie szacowano kosztu porady u lekarza POZ.

Tab. 18 Koszt gastroskopii.¹³

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.03.00.0000008	gastroskopia diagnostyczna z biopsją (uwzględnia 2 lub więcej badań hist.-pat.2)	25	222,50

* 1 punkt = 8,90 zł (patrz Tab. 19)

Tab. 19 Koszt punktu dla badania endoskopowego przewodu pokarmowego – gastroskopii.¹⁴

Oddział NFZ	Ośrodek	Koszt punktu [zł]
Dolnośląski	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY WE WROCŁAWIU	8,20
Lubuski	WIELOSPECJALISTYCZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI W GORZOWIE WLKP. SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	9,00
Małopolski	UNIWERSYTECKIE LECZNICTWO SZPITALNE	8,80
Podlaski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ MINISTERSTWA SPRAW WEWNĘTRZNYCH W BIAŁYMSTOKU	8,90
Śląski	SZPITAL WOJEWÓDZKI W BIELSKU-BIAŁEJ	9,50
Warmińsko-Mazurski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ MINISTERSTWA SPRAW WEWNĘTRZNYCH Z WARMIŃSKO-MAZURSKIM CENTRUM ONKOLOGII W OLSZTYNIE	9,00
Średnia arytmetyczna		8,90

2.6.2.3 Powikłane GI

Powikłane GI to krwawienia z przewodu pokarmowego oraz perforacje. Nie odnaleziono polskich badań raportujących koszt leczenia tego zdarzenia w polskich warunkach. W celu określenia kosztu wykorzystano opis postępowania znajdujący w raporcie NICE.⁵ Zgodnie z opisem koszt tego zdarzenia zróżnicowano w zależności od zastosowanego sposobu leczenia na:

- leczenie szpitalne (67%):
 - chirurgiczne (39%);
 - zachowawcze (61%);
- leczenie ambulatoryjne.

Nie odnaleziono polskich danych odnośnie udziału leczenia chirurgicznego w postępowaniu z chorymi z powikłanym GI, tym samym przyjęto odsetek z raportu NICE, tj. 39%. Dane europejskie wykorzystano także w innej polskiej analizie ekonomicznej dotyczącej porównania celekoksybu z diklofenakiem.¹⁰

Zgodnie z informacją z raportu NICE u pacjentów po wystąpieniu powikłanego GI rozpoczyna się leczenie PPI.

W Tab. 20 podsumowano oszacowanie kosztów zdarzeń w zależności od stosowanego leczenia.

Tab. 20 Koszt powikłanych GI.

Sposób leczenia	Opis kosztów	Odsetek	Koszt NFZ [zł]	Koszt wspólny [zł]
Leczenie szpitalne: chirurgiczne	Terapia PPI, porada lekarza POZ,* jedna porada ambulatoryjna, procedura chirurgiczna (JGP)	26%	6588,90	6631,72
Leczenie szpitalne: zachowawcze	Terapia PPI, porada lekarza POZ,* jedna porada ambulatoryjna, procedura zachowawcza (JGP)	41%	2143,04	2185,86
Leczenie ambulatoryjne	Terapia PPI, porada lekarza POZ,* dwie porady ambulatoryjne, gastroscopia	33%	313,46	356,28
Średni koszt zdarzenia			2700,98	2743,80

* zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ,¹¹ liczba udzielanych porad POZ nie ma wpływu na koszty podstawowej opieki zdrowotnej, tym samym nie szacowano kosztu porady u lekarza POZ.

Tab. 21 Koszt hospitalizacji wynikającej z powikłanych GI na podstawie danych NFZ.¹²

Kod JGP	Nazwa	Udział*	Średnia wartość hospitalizacji w 2013 [zł]
Leczenie chirurgiczne			
F11	KOMPLEKSOWE ZABIEGI ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY	0,018346149	16 062,11
F12	DUŻE ZABIEGI ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY	0,477674356	7 441,4
F62	DUŻE I ENDOSKOPOWE LECZNICZE ZABIEGI W KRWAWIENIACH Z PRZEWODU POKARMOWEGO	0,481451504	4 716,28
F61	KOMPLEKSOWE ZABIEGI W KRWAWIENIACH Z PRZEWODU POKARMOWEGO	0,022527991	18 238,03
Średni koszt hospitalizacji ważony udziałem			6 530,77
Leczenie zachowawcze			
F66	KRWAWIENIA Z PRZEWODU POKARMOWEGO - LECZENIE ZACHOWAWCZE	-	2 084,91

* udział oszacowano na podstawie liczby wystąpień hospitalizacji wynikających z rozpoznania wrzodu żołądka lub dwunastnicy (patrz Tab. 22).

Tab. 22 Rozpoznanie w obrębie JGP F12, F11, F61, F62.¹²

Kod ICD-10	Nazwa	Liczba wystąpień
F12 DUŻE ZABIEGI ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY		
K25.1	Wrzód żołądka (ostry z przedziurawieniem)	1876
K26.1	Wrzód dwunastnicy (ostry z przedziurawieniem)	718
K25.5	Wrzód żołądka (przewlekły lub nieokreślony z przedziurawieniem)	593

Kod ICD-10	Nazwa	Liczba wystąpień
K26.5	Wrzód dwunastnicy (przewlekły lub nieokreślony z przedziurawieniem)	258
K28.1	Wrzód żołądka i jelit (ostry z przedziurawieniem)	96
SUMA		3541
F11 KOMPLEKSOWE ZABIEGI ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY		
K25.7	Wrzód żołądka (przewlekły bez wzmianki o krwotoku lub przedziurawieniu)	73
K25.1	Wrzód żołądka (ostry z przedziurawieniem)	63
SUMA		136
F62 DUŻE I ENDOSKOPOWE LECZNICZE ZABIEGI W KRWAWIENIACH Z PRZEWODU POKARMOWEGO		
K25.0	Wrzód żołądka (ostry z krwotokiem)	1207
K26.0	Wrzód dwunastnicy (ostry z krwotokiem)	1085
K25.4	Wrzód żołądka (przewlekły lub nieokreślony z krwotokiem)	697
K26.4	Wrzód dwunastnicy (przewlekły lub nieokreślony z krwotokiem)	580
SUMA		3569
F61 KOMPLEKSOWE ZABIEGI W KRWAWIENIACH Z PRZEWODU POKARMOWEGO		
K25.0	Wrzód żołądka (ostry z krwotokiem)	56
K26.0	Wrzód dwunastnicy (ostry z krwotokiem)	48
K25.4	Wrzód żołądka (przewlekły lub nieokreślony z krwotokiem)	28
K26.4	Wrzód dwunastnicy (przewlekły lub nieokreślony z krwotokiem)	25
K26.2	Wrzód dwunastnicy (ostry z krwotokiem i przedziurawieniem)	6
K28.0	Wrzód żołądka i jelit (ostry z krwotokiem)	4
SUMA		167

Tab. 23 Koszt porady ambulatoryjnej w poradni gastrologicznej.¹³

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	32,83

* 1 punkt = 9,38 zł (patrz Tab. 24)

Tab. 24 Koszt punktu w poradni gastrologicznej.¹⁴

Oddział NFZ	Ośrodek	Koszt punktu [zł]
Dolnośląski	WOJEWÓDZKIE CENTRUM MEDYCZNE "DOBRYŃSKA"	9,20
Lubuski	WIELOSPECJALISTYCZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI W GORZOWIE WLKP. SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	9,80
Małopolski	UNIWERSYTECKIE LECZNICTWO SZPITALNE	9,30
Podlaski	UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY W BIAŁYMSTOKU	9,50
Śląski	ZESPÓŁ WOJEWÓDZKICH PRZYCHODNI SPECJALISTYCZNYCH	9,50
Warmińsko-Mazurski	"PRO-MEDICA" W EŁKU SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	9,00
Średnia arytmetyczna		9,38

2.6.2.4 Koszt stanu po objawowym wrzodzie lub powikłanym GI

Zgodnie z informacją w dokumencie NICE pacjenci po objawowym wrzodzie lub powikłanych GI przerywają leczenie celekoksybem/naproksenem i rozpoczynają przewlekłe leczenie PPI i paracetamolem (Tab. 25). Tym samym koszt dyspepsji i

objawowego wrzodu w tym stanie zdrowia został skorygowany poprzez odjęcie kosztu PPI. Skorygowane koszty zamieszczono w Tab. 26.

Tab. 25 Koszt stanu po objawowym wrzodzie lub powikłanym GI – bez dalszych powikłań.

Stan zdrowia	Opis kosztu	Koszt NFZ [zł]	Koszt wspólny [zł]
Po objawowym wrzodzie	3 miesiące terapii PPI i paracetamolem, porada POZ*	25,30	68,12
Po powikłanym GI	3 miesiące terapii PPI i paracetamolem, porada POZ*	25,30	68,12

* zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ, liczba udzielanych porad POZ nie ma wpływu na koszty podstawowej opieki zdrowotnej, tym samym nie szacowano kosztu porady u lekarza POZ

Tab. 26 Koszty dyspepsji po objawowym wrzodzie lub powikłanym GI i koszty objawowego wrzodu po powikłanym GI.

Zdarzenie	Koszt NFZ [zł]	Koszt wspólny [zł]
Dyspepsja po objawowym wrzodzie lub powikłanym GI	4,29	4,29
Objawowy wrzód po powikłanym GI	60,08	60,08

2.6.2.5 Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Nie opublikowano polskich badań dotyczących kosztów leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji objętej analizą. Wymusza to konieczność szacowania kosztów zdarzeń na podstawie innych danych. Przy szacowaniu kosztów tych zdarzeń starano się zachować spójną metodykę.

Koszty ostrych stanów sercowo-naczyniowych oszacowano jako koszt hospitalizacji na podstawie statystyki JGP z 2013 roku. Natomiast koszty w fazie po zdarzeniach sercowo-naczyniowych oszacowano na podstawie odnalezionych publikacji. Ze względu na przyjętą metodykę szacowania kosztów, nie było możliwe wyznaczenie kosztu z perspektywy wspólnej. Przyjęto, że koszt z perspektywy wspólnej jest taki sam jak koszt z perspektywy NFZ. Jest to jedno z ograniczeń analizy.

Zawał serca – faza ostra

W modelu założono, że wszyscy pacjenci ze świeżym zawałem serca wymagają hospitalizacji. Koszt takiej hospitalizacji szacowano na podstawie statystyk JGP z 2013 roku, dostępnych na stronie NFZ.¹² Do oszacowań wykorzystano hospitalizacje z powodu następujących zdarzeń (wg ICD-10):

- I21.0 Ostry zawał serca pełnościenny ściany przedniej;
- I21.1 Ostry zawał serca pełnościenny ściany dolnej;
- I21.2 Ostry zawał serca pełnościenny o innej lokalizacji;
- I21.3 Ostry zawał serca pełnościenny o nieokreślonym umiejscowieniu;
- I21.4 Ostry zawał serca podwsięrdziowy;
- I21.9 Ostry zawał serca, nieokreślony;

- I22.9 Ponowny ostry zawał serca o nieokreślonym umiejscowieniu.

Leczenie zawału serca realizowane jest w ramach procedur opisanych w tabeli poniżej. Koszt hospitalizacji z powodu zawału serca przyjęto jako średnią ważoną udziałem hospitalizacji z powodu zawału serca w poszczególnych procedurach. Koszt hospitalizacji z powodu zawału serca oszacowano na 10 458,38 zł.

Tab. 27 Koszt hospitalizacji z powodu zawału serca na podstawie danych NFZ z 2013 roku.¹²

Procedura	Liczba wystąpień ogółem	Hospitalizacje z powodu I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.4, I21.9, I22.9	Średni koszt hospitalizacji w 2013 roku [zł]
E04 – Pomostowanie naczyń wieńcowych z plastyką	189	80	41 698,74
E06 – Pomostowanie naczyń wieńcowych < 70 r.ż. bez pw	4705	121	22 032,91
E07 – Pomostowanie naczyń wieńcowych > 75 r.ż. i > 16 dni	252	36	30 734,94
E11 – OZW - leczenie inwazyjne dwuetapowe > 3 dni	6969	2731	18 225,71
E12 – OZW - leczenie inwazyjne złożone	1660	1399	14 856,37
E13 – OZW - leczenie inwazyjne > 3 dni	50540	35160	13 045,04
E14 – OZW - leczenie inwazyjne < 4 dni	30322	20195	9 504,45
E16 – OZW > 69 r.ż. lub z pw	11407	5182	2 884,91
E17 – OZW < 70 r.ż.	12277	4759	1 750,67
E18 – OZW bez uniesienia ST	6447	1430	1 800,97
E19 – OZW - leczenie z zastosowaniem leku trombolitycznego drugiej/ trzeciej generacji	10201	10201	6 639,94
E23 – Angioplastyka wieńcowa z implantacją jednego stentu DES	48	48	12 866,54
E24 – Angioplastyka z implantacją nie mniej niż dwóch stentów lub wielonaczyniowa	26674	1380	7 989,32
E25 – Angioplastyka z zastosowaniem jednego stentu i inne zabiegi	1294	88	6 533,36
E26 – Angioplastyka wieńcowa balonowa	4847	225	5 159,96
E27 – Koronarografia i inne zabiegi inwazyjne	3030	197	1 743,82
E36 – Wszczepienie/wymiana CRT-D > 17 r.ż.	56521	1797	40 266,09
E37 – Reperacja/repozycja/rewizja/wymiana elektrody/układu stymulującego/kardiowertera-defibrylatora	2766	56	3 074,53
E56 – Choroba niedokrwienność serca > 69 r.ż. lub z pw	1358	17	2 089,94
E57 – Choroba niedokrwienność serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw	49210	2038	1 566,13
Średni koszt hospitalizacji z powodu zawału serca ważony udziałem w ogólnej liczbie hospitalizacji w poszczególnych procedurach (zł)			10 458,38

Udar mózgu – faza ostra

Koszt hospitalizacji z powodu wystąpienia udaru mózgu szacowano na podstawie statystyk JGP dostępnych na stronach NFZ.¹² Do oszacowań wykorzystano hospitalizacje z powodu udarów mózgu.

Tab. 28 Koszt hospitalizacji z powodu udaru mózgu na podstawie danych NFZ z 2013 roku.¹²

Procedura	Liczba wystąpień	Średni koszt hospitalizacji
A48 – Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	48908	8 955,26
A49 – Udar mózgu – leczenie > 3 dni	25117	4 442,86
A50 – Udar mózgu – leczenie	13894	3 300,21
A51 UDAR MÓZGU - LECZENIE TROMBOLITYCZNE > 7 DNI W ODDZIALE UDAROWYM	4432	13 303,46
Średni koszt hospitalizacji z powodu udaru mózgu ważony udziałem w ogólnej liczbie hospitalizacji w poszczególnych procedurach (zł)		7085,89

Niewydolność serca – faza ostra

Koszt hospitalizacji z powodu wystąpienia niewydolności serca szacowano na podstawie statystyk JGP dostępnych na stronach NFZ.¹² Do oszacowań wykorzystano hospitalizacje z powodu następujących zdarzeń (wg ICD-10) :

- I50.0 Niewydolność serca zastoinowa,
- I50.1 Niewydolność serca lewokomorowa,
- I50.9 Niewydolność serca, nie określona.

Leczenie niewydolności serca realizowane jest w ramach procedur opisanych w tabeli poniżej. Koszt hospitalizacji z powodu niewydolności serca przyjęto jako średnią ważoną udziałem hospitalizacji z powodu niewydolności serca w poszczególnych procedurach. Koszt hospitalizacji z powodu niewydolności serca wynosił 3777,97 zł.

Tab. 29 Koszt hospitalizacji z powodu niewydolności serca na podstawie danych NFZ z 2013 roku.¹²

Procedura	Liczba wystąpień ogółem	Hospitalizacje z powodu I50.0, I50.1, I50.9	Średnia wartość hospitalizacji w 2013 [zł]
E02 - Inne zabiegi kardiochirurgiczne > 17 rż,	696	21	27 376,64
E05 - Pomostowanie naczyń wieńcowych > 69 rż, lub z pw	8713	594	24 853,76
E33 - Wszczepienie/ wymiana układu z funkcją resynchronizującą serca (CRT)	400	318	16 919,33
E34 - Wszczepienie/ wymiana kardiowertera-defibrylatora jedno-/ dwujamowego	7729	3344	26 843,89
E36 - Wszczepienie/ wymiana CRT-D > 17 rż,	2766	1761	40 266,09
E37 - Reperacja/ repozycja/ rewizja/ wymiana elektrody/ układu stymulującego/ kardiowertera-defibrylatora	1358	297	3 074,53

Procedura	Liczba wystąpień ogółem	Hospitalizacje z powodu I50.0, I50.1, I50.9	Średnia wartość hospitalizacji w 2013 [zł]
E44 - Diagnostyka inwazyjna zaburzeń rytmu serca	1022	19	6 720,53
E52 - Zaawansowana niewydolność krążenia	10891	10634	5 480,62
E53 Niewydolność krążenia > 69 rż, lub z pw	141294	141294	2 762,65
E54 - Niewydolność krążenia < 70 rż, bez pw	20220	20220	2 142,19
Średni koszt hospitalizacji z powodu niewydolności serca ważony udziałem w ogólnej liczbie hospitalizacji w poszczególnych procedurach			3 777,97

Przewlekłe koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych

Koszty w stanie przewlekłym oszacowano na podstawie odnalezionych badań kosztowych. Odnaleziono trzy publikacje zawierające oszacowania kosztów sercowo-naczyniowych w Polsce. Dane wejściowe do modelu zestawiono w Tab. 30.

Tab. 30 Koszt 3-miesięcznego leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych w fazie przewlekłej: dane wejściowe do modelu.

Publikacja	Koszt udaru mózgu	Koszt zawału serca	Koszt niewydolności serca
De Smedt 2012 ^{15*}	2119,26	898,70	-
Szurło 2011 ¹⁶	1843,38	721,05	844,36
Czech 2013 ¹⁷	-	-	407,66
Średnia arytmetyczna	1981,32	809,88	626,01

Tab. 31 Koszt leczenia w fazie przewlekłej zawału serca i udaru mózgu na podstawie publikacji De Smedt 2012.¹⁵

Zdarzenie	Koszt 6-miesięczny od 6. Miesiąca po zdarzeniu [euro]*	Oszacowany koszt 3-miesięczny [zł]†
Zawał serca	430	898,70
Udar mózgu	1014	2119,26

* wybrano ze względu na stabilność tych kosztów w dłuższej perspektywie, co zmniejsza ryzyko przeszacowania kosztów u pacjentów znajdujących się przewlekłe w stanie po zawałe serca lub udarze mózgu; †1 euro = 4,18 zł na podstawie kursu NBP z 2014 (do 17 listopada 2014)¹⁸

Tab. 32 Koszt leczenia w fazie przewlekłej zawału serca i udaru mózgu na podstawie publikacji Szurło 2011.¹⁶

Zdarzenie	Koszt roczny w kolejnych latach po zdarzeniu [euro]*	Oszacowany koszt 3-miesięczny [zł]†
Zawał serca	690	721,05
Udar mózgu	1764	1843,38
Niewydolność serca	808	844,36

†1 euro = 4,18 zł na podstawie kursu NBP z 2014 (do 17 listopada 2014)¹⁸

Tab. 33 Koszt leczenia w fazie przewlekłej niewydolności serca na podstawie publikacji Czech 2013.¹⁷

Koszty przewlekłe HF*	Roczny koszt całkowity [zł]	Koszt 3-miesięczny [zł]
Hospitalizacja z innych powodów	1005,91	251,48
Koszty opieki ambulatoryjnej	362,88	90,72
Porady domowe	70,17	17,54
Badania w trybie ambulatoryjnym	18,02	4,51
Leki	173,67	43,42
SUMA	1630,65	407,66

* wyłączono koszt fazy ostrej, do którego zaliczono koszt hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz pobyt na oddziale intensywnej terapii.

2.7 Użyteczności

Na podstawie przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych odnaleziono zestaw użyteczności do modelu w analizie NICE. Dodatkowo poszukiwano alternatywnych zestawów użyteczności w okresie po opublikowaniu analizy NICE (od 2007).^a Nie odnaleziono innego zestawu niż opisany przez NICE. Wybór tego zestawu uzasadnia:

- wiarygodność źródła danych;
- podobna budowa modelu (przy budowaniu modelu dla tej analizy wzorowano się na modelu zastosowanym przez NICE, co sprawia że definicje stanów zdrowia w obu modelach są identyczne).

Należy podkreślić, że większość odnalezionych analiz ekonomicznych wykorzystuje zestaw używany przez NICE, np. Capel 2014,²⁶ Wielage 2014,²⁴ Latimer 2011.²⁸

Wartość użyteczności dla populacji z przewlekłym bólem (ChZS, RZS, ZZSK) w niniejszej analizie pochodziła z dokumentu NICE. Wartość tę wyznaczono na podstawie badań leków z grupy NLPZ stosowanych u pacjentów z ChZS. Nie różnicowano tej użyteczności w zależności od choroby, co obserwowano również w innych opublikowanych analizach ekonomicznych, m.in. innej analizie realizowanej na zlecenie NICE - Chen 2008.^{19b}

Wartość dla pacjentów leczonych lekami NLPZ przy jednoczesnym braku powikłań określono na 0,7226 (patrz Tab. 34). Zgodnie z metodyką opisaną w raporcie NICE wartość tę mnożono przez użyteczność populacji generalnej. Wartości dla populacji polskiej pochodziły z badania Golicki 2010.²⁰ Wartości użyteczności populacji generalnej w publikacji Golicki 2010 zostały przedstawione dla przedziałów wiekowych w zależności od płci. Wyznaczono średnie ważone udziałem płci zgodnie z tymi samymi

^a Wyszukiwanie rozpoczęto od 2007 roku w celu uniknięcia ryzyka przeoczenia publikacji nie objętych wyszukiwaniem przez NICE.

^b NHS realizowało raport dotyczący stosowania NLPZ i kokszybów w ChZS i RZS na zlecenie NICE – Chen 2008. Raport został opublikowany mimo wstrzymania prac. Następnie NICE wznowił pracę nad projektem publikując ostateczny raport dla wskazania ChZS. Ostateczny raport był podstawą dla budowy modelu w niniejszej analizie.

wagami co w przypadku prawdopodobieństwa zgonu. Skorygowane wartości zamieszczono w Tab. 36.

Tab. 34 Użyteczność stanu zdrowia bez powikłań na podstawie raportu NICE.⁵

Parametr	Paracetamol	Naprosen/celekoksyb
Użyteczność stanu zdrowia	0,7006	0,7226
Liczba QALY w okresie 3 miesięcy	0,17515	0,18065

W Tab. 35 zamieszczono wagi wartości użyteczności wykorzystane w analizie.

Tab. 35 Zestaw wag użyteczności wykorzystany w modelu z dokumentu NICE.⁵

Zdarzenie	Waga użyteczności (1=użyteczność dla stanu z ChZS bez powikłań)
Dyspepsja	0,73
Objawowy wrzód	0,55
Po objawowym wrzodzie	0,98
Powikłane GI	0,46
Po powikłanym GI	0,98
MI	0,37
Po MI	0,88
Udar	0,35
Po udarze	0,71
Niewydolność serca	0,71
Po niewydolności serca	1,00

Tab. 36 Wartości użyteczności dla polskiej populacji generalnej na podstawie Golicki 2010.²⁰

Wiek	Wartość użyteczności dla kobiet	Wartość użyteczności dla mężczyzn	Skorygowana użyteczność stanu zdrowia dla ogólnej populacji
18	0,909	0,867	0,888020631
19	0,909	0,867	0,888026253
20	0,909	0,867	0,888033365
21	0,909	0,867	0,888041016
22	0,909	0,867	0,8880491
23	0,909	0,867	0,888057195
24	0,909	0,867	0,888065512
25	0,848	0,858	0,852982394
26	0,848	0,858	0,852980434
27	0,848	0,858	0,852978471
28	0,848	0,858	0,852976506
29	0,848	0,858	0,852974486
30	0,848	0,858	0,852972387
31	0,848	0,858	0,852970233
32	0,848	0,858	0,852967998
33	0,848	0,858	0,852965605
34	0,848	0,858	0,852963104
35	0,818	0,835	0,826432622
36	0,818	0,835	0,82642756
37	0,818	0,835	0,826422088
38	0,818	0,835	0,826416072
39	0,818	0,835	0,826409417
40	0,818	0,835	0,826402205
41	0,818	0,835	0,826394296

*Celekoksyb (Aclexa®) w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu.
Analiza ekonomiczna.*

Wiek	Wartość użyteczności dla kobiet	Wartość użyteczności dla mężczyzn	Skorygowana użyteczność stanu zdrowia dla ogólnej populacji
42	0,818	0,835	0,826385681
43	0,818	0,835	0,826376261
44	0,818	0,835	0,826366067
45	0,805	0,779	0,792221912
46	0,805	0,779	0,792240428
47	0,805	0,779	0,792260763
48	0,805	0,779	0,792283034
49	0,805	0,779	0,792307568
50	0,805	0,779	0,792334573
51	0,805	0,779	0,792364406
52	0,805	0,779	0,792397166
53	0,805	0,779	0,792433035
54	0,805	0,779	0,792472357
55	0,785	0,775	0,780198158
56	0,785	0,775	0,780216097
57	0,785	0,775	0,780235512
58	0,785	0,775	0,780256519
59	0,785	0,775	0,780279188
60	0,785	0,775	0,780303574
61	0,785	0,775	0,780329768
62	0,785	0,775	0,780357792
63	0,785	0,775	0,780387759
64	0,785	0,775	0,780419682
65	0,716	0,668	0,694177183
66	0,716	0,668	0,694349953
67	0,716	0,668	0,694532702
68	0,716	0,668	0,694726082
69	0,716	0,668	0,694930698
70	0,716	0,668	0,695147183
71	0,716	0,668	0,695376138
72	0,716	0,668	0,695618378
73	0,716	0,668	0,695874507
74	0,716	0,668	0,696144881
75	0,716	0,668	0,69642927
76	0,716	0,668	0,696727554
77	0,716	0,668	0,697038362
78	0,716	0,668	0,69736139
79	0,716	0,668	0,697694609
80	0,716	0,668	0,698036462
81	0,716	0,668	0,698385901
82	0,716	0,668	0,698740553
83	0,716	0,668	0,699099749
84	0,716	0,668	0,699461159
85	0,716	0,668	0,699824858
86	0,716	0,668	0,70018951
87	0,716	0,668	0,700553813
88	0,716	0,668	0,70091707
89	0,716	0,668	0,701277422
90	0,716	0,668	0,70163499
91	0,716	0,668	0,701986987
92	0,716	0,668	0,702332118
93	0,716	0,668	0,702669107
94	0,716	0,668	0,702996482
95	0,716	0,668	0,703311652
96	0,716	0,668	0,703614485
97	0,716	0,668	0,703901143
98	0,716	0,668	0,704172287
99	0,716	0,668	0,704424977
100	0,716	0,668	0,704658635

2.8 Analiza wrażliwości

Tak jak każde badanie modelowe także i ta analiza wymagała wielu założeń oraz stosowania danych z różnych źródeł. W celu sprawdzenia zmienności wyników w zależności od wprowadzonych danych wejściowych wykonano analizę wrażliwości. Większość scenariuszy analizy wrażliwości dotyczy zmiany parametrów, które wpływają na ryzyko zdarzeń ze strony układu pokarmowego oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych:

- pośrednio – wiek pacjentów, dodanie PPI, zmiana dawki naproksenu;
- bezpośrednio – prawdopodobieństwa zdarzeń (zmiana prawdopodobieństw).

Zdarzenia ze strony układu pokarmowego a także zdarzenia sercowo-naczyniowe są źródłem różnicy w kosztach i efektach pomiędzy ocenianymi interwencjami. Przetestowanie ryzyka tych zdarzeń wydaje się kluczowe.

Zestawienie zaplanowanych scenariuszy analizy wrażliwości wraz z szczegółowym uzasadnieniem opisano w Tab. 37.

Tab. 37 Wykaz zaplanowanych scenariuszy analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem przeprowadzenia.

Scenariusz	Opis scenariusza	Uzasadnienie
1	Zmiana wieku kohorty wejściowej do modelu z 58 na 64 w długim leczeniu oraz z 39 na 48 w krótkim leczeniu.	
2	Zmiana wieku kohorty wejściowej do modelu z 58 na 44 w długim leczeniu oraz z 39 na 30 w krótkim leczeniu.	
3	Dodanie PPI do terapii ocenianymi interwencjami	

Scenariusz	Opis scenariusza	Uzasadnienie
4	Zmiana dawki naproksenu z 750 mg na 1000 mg. Korekta prawdopodobieństw zdarzeń zgodnie z informacją z raportu NICE.	[Redacted]
5	Prawdopodobieństwa zdarzeń na podstawie danych obserwacyjnych.	[Redacted]
6	Prawdopodobieństwa dyspepsji i objawowego wrzodu skorygowane na podstawie wyników analizy klinicznej.	[Redacted]
7	Stopy dyskontowe	[Redacted]
8	Zmiana dawki celekoksybu z 200 mg na 400 mg. Korekta prawdopodobieństw zdarzeń zgodnie z informacją z raportu NICE.	[Redacted]

Tab. 38 Zakres zmienności parametrów w analizie wrażliwości.

Scenariusz	Scenariusz podstawowy	Alternatywna wartość
1 i 2	58 lat – długie leczenie 39 lat – krótkie leczenie	44 lata – 64 lata (długie leczenie) 30 lat – 48 lat (krótkie leczenie)
3	Rozpoczynanie leczenia bez PPI	Rozpoczynanie leczenia z PPI
4	750 mg/dzień naproksenu, tj. koszt 3-miesięcznej terapii 34,78 zł z	1000 mg/dzień naproksenu, tj. koszt 3-miesięcznej terapii 46,37 zł z

Scenariusz	Scenariusz podstawowy				Alternatywna wartość			
	perspektywy NFZ i 102,18 zł z perspektywy wspólnej				perspektywy NFZ i 136,24 zł z perspektywy wspólnej			
	Zdarzenie	Prawdopodobieństwo zdarzeń dla naproksenu w dawce 750 mg/dz			Zdarzenie	Prawdopodobieństwo zdarzeń dla naproksenu w dawce 1000 mg/dz		
	Dyspepsja	0,1496			Dyspepsja	0,1710		
	Objawowy wrzód	0,0028			Objawowy wrzód	0,0032		
	Powikłane GI	0,0007			Powikłane GI	0,0008		
	Zawał serca	0,0006			Zawał serca	0,0007		
	Udar	0,0008			Udar	0,0009		
	Niewydolność serca	0,0009			Niewydolność serca	0,0010		
5	Zdarzenie	Celekoks yb	Naproks en	Paraceta mol	Zdarzenie	Celekoks yb	Naproks en	Paraceta mol
	Dyspepsja	█	0,1496	0,1272	Dyspepsja	█	0,2151	0,0945
	Objawowy wrzód	█	0,0028	0,0004	Objawowy wrzód	█	0,0008	0,0004
	Powikłane GI	█	0,0007	0,0002	Powikłane GI	█	0,0003	0,0002
	Zawał serca	█	0,0006	0,0006	Zawał serca	█	0,0007	0,0006
	Udar	█	0,0008	0,0003	Udar	█	0,0003	0,0003
	Niewydoln ość serca	█	0,0009	0,0001	Niewydoln ość serca	█	0,0002	0,0001
6	Zdarzenie	Wartości dla naproksenu w dawce 750 mg			Zdarzenie	Wartości dla naproksenu w dawce 750 mg		
	Dyspepsja	0,1496			Dyspepsja	0,1911		
	Objawowy wrzód	0,0028			Objawowy wrzód	0,0038		
7	3,5% -efekty zdrowotne 5% - koszty				0-5% efekty zdrowotne 0-5% koszty			
8	200 mg/dzień celekoks ybu, tj. koszt 3- miesięcznej terapii █ perspektywy NFZ i █ perspektywy wspólnej				400 mg/dzień celekoks ybu, tj. koszt 3- miesięcznej terapii █ perspektywy NFZ i █ perspektywy wspólnej			
	Zdarzenie	Celekoks yb w dawce 200 mg/dz - scenariusz podstawowy			Zdarzenie	Celekoks yb w dawce 400 mg/dz - scenariusz analizy wrażliwości*		
	Dyspepsja	█			Dyspepsja	█		
	Objawowy wrzód	█			Objawowy wrzód	█		
	Powikłane GI	█			Powikłane GI	█		
	Zawał serca	█			Zawał serca	█		
	Udar	█			Udar	█		
	Niewydolność serca	█			Niewydolność serca	█		

Tab. 39 Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń na podstawie dokumentu NICE w okresie 3 miesięcy - z danych obserwacyjnych.⁵

Zdarzenie	Celekoks yb w dawce 200 mg/dz	Naproksen w dawce 750 mg/dz	Paracetamol w dawce 3000 mg/dz	Brak leczenia*
Dyspepsja	█	0,2151	0,0945	0,0752
Objawowy wrzód	█	0,0008	0,0004	0,0004
Powikłane GI	█	0,0003	0,0002	0,0002
Zawał serca	█	0,0007	0,0006	0,0006
Udar	█	0,0003	0,0003	0,0003

Zdarzenie	Celekoksyb w dawce 200 mg/dz	Naproksen w dawce 750 mg/dz	Paracetamol w dawce 3000 mg/dz	Brak leczenia*
Niewydolność serca		0,0002	0,0001	0,0001

* zamieszczono poglądowo dla porównania częstości występowania zdarzeń u pacjentów leczonych i w populacji bez leczenia

Tab. 40 Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń dla naproksenu 1000 mg do analizy wrażliwości na podstawie dokumentu NICE w okresie 3 miesięcy – z danych RCT.⁵

Zdarzenie	Naproksen w dawce 750 mg/dz – scenariusz podstawowy	Naproksen w dawce 1000 mg/dz – scenariusz analizy wrażliwości*
Dyspepsja	0,1496	0,1710
Objawowy wrzód	0,0028	0,0032
Powikłane GI	0,0007	0,0008
Zawał serca	0,0006	0,0007
Udar	0,0008	0,0009
Niewydolność serca	0,0009	0,0010

* wartości skorygowano zgodnie z metodą stosowaną przez NICE, tj. zmniejszenie dawki o 50% powoduje zmniejszenie ryzyka o 25%, tj. zmniejszenie dawki o 25% (z 1000 mg na 750 mg) powoduje zmniejszenie ryzyka o 12,5%

Tab. 41 Koszt 3-miesięcznej terapii naproksenem w dawce 1000 mg [zł]: dane do analizy wrażliwości.

	Perspektywa NFZ*	Perspektywa wspólna*
3-miesięczna terapia naproksenem	46,37	136,24

* oszacowano na podstawie kosztu mg (patrz Tab. 13), 1 miesiąc = 30 dni

Tab. 42 Prawdopodobieństwo 3-miesięczne dyspepsji i objawowych wrzodów skorygowane o wyniki analizy klinicznej: dane do analizy wrażliwości.

Zdarzenie w modelu	Wartości dla celekoksylu 200 mg/dz na podstawie NICE: dane z RCT ⁵	RR z analizy klinicznej ⁴	Wartości dla naproksenu w dawce 750 mg*
Dyspepsja		Ból w nadbrzuszu RR=0,57 (95%CI: 0,33; 1,00)	0,1911
Objawowy wrzód		Wrzód żołądka lub dwunastnicy: RR=0,21 (95%CI: 0,15; 0,29)	0,0038

* wartości skorygowano zgodnie z metodą stosowaną przez NICE, tj. zmniejszenie dawki o 50% powoduje zmniejszenie ryzyka o 25%, gdyż w badaniach włączonych do analizy klinicznej stosowano naproksen w dawce 1000 mg.

Tab. 43 Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń dla celekoksylu 400 mg do analizy wrażliwości na podstawie dokumentu NICE w okresie 3 miesięcy – z danych RCT.⁵

Zdarzenie	Celekoksyb w dawce 200 mg/dz – scenariusz podstawowy	Celekoksyb w dawce 400 mg/dz – scenariusz analizy wrażliwości*
Dyspepsja		
Objawowy wrzód		
Powikłane GI		
Zawał serca		

Zdarzenie	Celekoksyb w dawce 200 mg/dz – scenariusz podstawowy	Celekoksyb w dawce 400 mg/dz – scenariusz analizy wrażliwości*
Udar		
Niewydolność serca		

* wartości skorygowano zgodnie z metodą stosowaną przez NICE, tj. zmniejszenie dawki o 50% powoduje zmniejszenie ryzyka o 25%

Tab. 44 Koszt 3-miesięcznej terapii celekoksybem w dawce 400 mg [zł]: dane do analizy wrażliwości.

	Perspektywa NFZ*	Perspektywa wspólna*
3-miesięczna terapia celekoksybem		

* oszacowano na podstawie kosztu mg (patrz Tab. 12), 1 miesiąc = 30 dni

2.9 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTM w scenariuszu podstawowym koszty dyskutowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

W analizie wrażliwości przedstawiono inne zalecane warianty dyskutowania:

- 5%-owa stopa dyskontowa zarówno dla kosztów, jak i efektów zdrowotnych,
- brak dyskutowania zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych (stopa 0%),
- 5%-owa stopa dyskontowa dla kosztów oraz 0% dla efektów zdrowotnych.

2.10 Analiza progowa

Oszacowano progową cenę zbytu netto opakowań preparatu Aclexa®, dla których wartość ICUR jest zbliżona do wartości progu efektywności kosztowej określonego ustawą – analiza progowa.

Uwzględniono próg efektywności kosztowej wynoszący 119 577 zł za QALY. Analizę progową wykonano dla perspektywy wspólnej.

Nie wykonano analizy progowej z perspektywy NFZ, gdyż zwiększenie kosztu NFZ wymagałoby znacznego zwiększenia limitu w grupie 141.1. Obecnie limit w tej grupie ograniczony jest przez limit preparatu będącego podstawą limitu (preparat zawierający inną substancję czynną niż celekoksyb). Zwiększenie ceny preparatu Aclexa® nie będzie równoznaczne ze zwiększeniem limitu dla preparatu Aclexa® a więc ze zwiększeniem kosztu z perspektywy NFZ. Analiza progowa została wykonana w kalkulatorze zaimplementowanym w programie MS Excel. Analizę progową wykonano dla każdego opakowania osobno zakładając, że lek znajdzie się w grupie limitowej 141.1.

2.11 Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna

Wykonano walidację wewnętrzną poprzez:

- wstawienie takich samych wartości prawdopodobieństw dla celekoksybu i komparatora;
- wstawienie takich samych kosztów dla celekoksybu i komparatora;
- zmiany prawdopodobieństw zgonu;
- zmiany momentu zakończenia leczenia.

Przeanalizowano zmiany dystrybucji pacjentów pomiędzy stanami modelu w horyzoncie analizy.

Walidacja konwergencji

Analizę wykonano wzorując się na analizie NICE. Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego większość przeprowadzonych analiz ekonomicznych korzystała w pewnym stopniu z analizy NICE. Stwierdzono tendencję do zakładania braku wpływu choroby na profil i ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, co wynikało z braku dużych randomizowanych badań w innych wskazaniach.

Walidacja zewnętrzna

Porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami analizy NICE. Wnioski z obu analiz są zbieżne co do wpływu ocenianych interwencji na efekty zdrowotne. W obu analizach stwierdzono, że stosowanie celekoksybu wiąże się z dodatkowym zyskiem QALY w porównaniu z naproksenem. W analizie NICE koszty stosowania terapii celekoksybem były większe niż koszty stosowania naproksenu, co wynikało w głównej mierze z kosztu substancji czynnej. W niniejszej analizie oszacowany koszt nabycia celekoksybu jest niższy z perspektywy NFZ niż koszt nabycia naproksenu, natomiast z perspektywy wspólnej te koszty są zbliżone.

3 WYNIKI

3.1 Scenariusz podstawowy

3.1.1 Długie leczenie

Główne założenia analizy:

- leczenie porównywanymi interwencjami będzie trwało maksymalnie 2 lata (jak w analizie NICE);
- horyzont analizy dożywotni;
- wiek pacjentów na wejściu do modelu to 58 lat.

Długie stosowanie celekoksybu (do 2 lat) dominuje nad terapią naproksenem. Wyniki analizy zamieszczono w Tab. 45. Wyniki analizy progowej w Tab. 46.

Tab. 45 Wyniki scenariusza podstawowego: długie leczenie (2 lata).

	QALY	Koszt [zł]	ICUR [zł/QALY]
Perspektywa NFZ			
Celekoksyb			
Naproksen			
Różnica			
Perspektywa wspólna			
Celekoksyb			
Naproksen			
Różnica			

Tab. 46 Progowa cena zbytu netto: scenariusz podstawowy, długie leczenie.

Perspektywa analizy	Opakowanie	Cena zbytu netto [zł]
NFZ	Wszystkie	Brak możliwości wyznaczenia ceny*
Wspólna	15 DDD w opakowaniu	
	30 DDD w opakowaniu	
	45 DDD w opakowaniu	
	60 DDD w opakowaniu	
	90 DDD w opakowaniu	

* koszt celekoksybu dla NFZ wynika z limitu leku będącego podstawą limitu w grupie 141.1, tym samym nie jest możliwe wyznaczenie ceny progowej dla wnioskowanych warunków refundacji

3.1.2 Krótkie leczenie

Główne założenia analizy:

- leczenie porównywanymi interwencjami będzie trwało 1 cykl, tj. 3 miesiące;
- horyzont analizy dożywotni;

- wiek pacjentów na wejściu do modelu to 39 lat.

Krótkie stosowanie celekoksybu (3 miesiące) dominuje nad terapią naproksenem. Wyniki analizy zamieszczono w Tab. 47. Wyniki analizy progowej w Tab. 48.

Tab. 47 Wyniki scenariusza podstawowego: krótkie leczenie (3 miesiące).

	QALY	Koszt [zł]	ICUR [zł/QALY]
Perspektywa NFZ			
Celekoksyb			
Naproksen			
Różnica			
Perspektywa wspólna			
Celekoksyb			
Naproksen			
Różnica			

Tab. 48 Progowa cena zbytu netto: scenariusz podstawowy, krótkie leczenie.

Perspektywa analizy	Opakowanie	Cena zbytu netto [zł]
NFZ	Wszystkie	Brak możliwości wyznaczenia ceny*
Wspólna	15 DDD w opakowaniu	
	30 DDD w opakowaniu	
	45 DDD w opakowaniu	
	60 DDD w opakowaniu	
	90 DDD w opakowaniu	

* koszt celekoksybu dla NFZ wynika z limitu leku będącego podstawą limitu w grupie 141.1, tym samym nie jest możliwe wyznaczenie ceny progowej dla wnioskowanych warunków refundacji

3.2 Analiza wrażliwości

3.2.1 Długie leczenie

Wyniki analizy wrażliwości nie zmieniły wniosków z analizy scenariusza podstawowego dla wszystkich scenariuszy oprócz scenariusza 8. Zwiększenie dawki celekoksybu do 400 mg dziennie powoduje wystąpienie dominacji naproksenu w dawce 750 mg. Należy mieć na uwadze, że przeciętnie stosowana dawka celekoksybu wynosi 200 mg, a dawka naproksenu może być większa niż w 750 mg. Wyniki analizy zamieszczono w Tab. 49, Tab. 50, Tab. 51, Tab. 52, Tab. 53, Tab. 54, Tab. 55, Tab. 56, Tab. 57.

Tab. 49 Wyniki analizy wrażliwości dla długiego leczenia: scenariusz 1 – zmiana wieku na wejściu do modelu na 64 lata.

	QALY	Koszt [zł]	ICUR [zł/QALY]
Perspektywa NFZ			
Celekoksyb			
Naproksen			
Różnica			

	QALY	Koszt [zł]	ICUR [zł/QALY]
Perspektywa wspólna			
Celekoksyb			
Naprosken			
Różnica			

Tab. 50 Wyniki analizy wrażliwości dla długiego leczenia: scenariusz 2 – zmiana wieku na wejściu do modelu na 44 lata.

	QALY	Koszt [zł]	ICUR [zł/QALY]
Perspektywa NFZ			
Celekoksyb			
Naprosken			
Różnica			
Perspektywa wspólna			
Celekoksyb			
Naprosken			
Różnica			

Tab. 51 Wyniki analizy wrażliwości dla długiego leczenia: scenariusz 3 – dodanie terapii PPI do obu interwencji.

	QALY	Koszt [zł]	ICUR [zł/QALY]
Perspektywa NFZ			
Celekoksyb +PPI			
Naprosken+ PPI			
Różnica			
Perspektywa wspólna			
Celekoksyb +PPI			
Naprosken+ PPI			
Różnica			

Tab. 52 Wyniki analizy wrażliwości dla długiego leczenia: scenariusz 4 – zmiana dawki naproksenu na 1000 mg.

	QALY	Koszt [zł]	ICUR [zł/QALY]
Perspektywa NFZ			
Celekoksyb			
Naprosken			
Różnica			
Perspektywa wspólna			
Celekoksyb			
Naprosken			
Różnica			

Tab. 53 Wyniki analizy wrażliwości dla długiego leczenia: scenariusz 5 – prawdopodobieństwa zdarzeń na podstawie danych obserwacyjnych.

	QALY	Koszt [zł]	ICUR [zł/QALY]
Perspektywa NFZ			
Celekoksyb			

	QALY	Koszt [zł]	ICUR [zł/QALY]
Naprosen			
Różnica			
Perspektywa wspólna			
Celekoksyb			
Naprosen			
Różnica			

Tab. 54 Wyniki analizy wrażliwości dla długiego leczenia: scenariusz 6 – prawdopodobieństwa zdarzeń skorygowane o dane z analizy klinicznej.

	QALY	Koszt [zł]	ICUR [zł/QALY]
Perspektywa NFZ			
Celekoksyb			
Naprosen			
Różnica			
Perspektywa wspólna			
Celekoksyb			
Naprosen			
Różnica			

Tab. 55 Wyniki analizy wrażliwości dla długiego leczenia: scenariusz 7 – zmiana stóp dyskontowych.

	QALY	Koszt [zł]	ICUR [zł/QALY]
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów			
Perspektywa NFZ			
Celekoksyb			
Naprosen			
Różnica			
Perspektywa wspólna			
Celekoksyb			
Naprosen			
Różnica			
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów			
Perspektywa NFZ			
Celekoksyb			
Naprosen			
Różnica			
Perspektywa wspólna			
Celekoksyb			
Naprosen			
Różnica			
Stopa dyskontowa 0% dla efektów i 5% dla kosztów			
Perspektywa NFZ			
Celekoksyb			
Naprosen			
Różnica			
Perspektywa wspólna			
Celekoksyb			
Naprosen			
Różnica			

Tab. 56 Wyniki analizy wrażliwości dla długiego leczenia: scenariusz 8 – zmiana dawki celekoksybu na 400 mg.

	QALY	Koszt [zł]	ICUR [zł/QALY]
Perspektywa NFZ			
Celekoksyb			
Naproksen			
Różnica			
Perspektywa wspólna			
Celekoksyb			
Naproksen			
Różnica			

Tab. 57 Progowa cena zbytu netto: analiza wrażliwości dla długiego leczenia.

Scenariusz	Perspektywa analizy	Opakowanie	Cena zbytu netto [zł]
Scenariusz 1 – zmiana wieku na wejściu do modelu na 64 lata	NFZ	Wszystkie	Brak możliwości wyznaczenia ceny*
	Wspólna	15 DDD w opakowaniu	
		30 DDD w opakowaniu	
		45 DDD w opakowaniu	
		60 DDD w opakowaniu	
Scenariusz 2– zmiana wieku na wejściu do modelu na 44 lata	NFZ	Wszystkie	Brak możliwości wyznaczenia ceny*
	Wspólna	15 DDD w opakowaniu	
		30 DDD w opakowaniu	
		45 DDD w opakowaniu	
		60 DDD w opakowaniu	
Scenariusz 3 – dodatnie terapii PPI do interwencji	NFZ	Wszystkie	Brak możliwości wyznaczenia ceny*
	Wspólna	15 DDD w opakowaniu	
		30 DDD w opakowaniu	
		45 DDD w opakowaniu	
		60 DDD w opakowaniu	
Scenariusz 4 – zmiana dawki naproksenu na 1000 mg	NFZ	Wszystkie	Brak możliwości wyznaczenia ceny*
	Wspólna	15 DDD w opakowaniu	
		30 DDD w opakowaniu	
		45 DDD w opakowaniu	
		60 DDD w opakowaniu	
Scenariusz 5 – prawdopodobieństwa zdarzeń na podstawie danych obserwacyjnych	NFZ	Wszystkie	Brak możliwości wyznaczenia ceny*
	Wspólna	15 DDD w opakowaniu	
		30 DDD w opakowaniu	
		45 DDD w opakowaniu	
		60 DDD w opakowaniu	
Scenariusz 6 – prawdopodobieństwa zdarzeń skorygowane o dane z analizy klinicznej	NFZ	Wszystkie	Brak możliwości wyznaczenia ceny*
	Wspólna	15 DDD w opakowaniu	
		30 DDD w opakowaniu	

Scenariusz	Perspektywa analizy	Opakowanie	Cena zbytu netto [zł]
		45 DDD w opakowaniu	
		60 DDD w opakowaniu	
		90 DDD w opakowaniu	
Scenariusz 7 – stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów	NFZ	Wszystkie	Brak możliwości wyznaczenia ceny*
	Wspólna	15 DDD w opakowaniu	
		30 DDD w opakowaniu	
		45 DDD w opakowaniu	
		60 DDD w opakowaniu	
Scenariusz 7 – stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów	NFZ	Wszystkie	Brak możliwości wyznaczenia ceny*
	Wspólna	15 DDD w opakowaniu	
		30 DDD w opakowaniu	
		45 DDD w opakowaniu	
		60 DDD w opakowaniu	
Scenariusz 7 – stopa dyskontowa 0% dla efektów i 5% dla kosztów	NFZ	Wszystkie	Brak możliwości wyznaczenia ceny*
	Wspólna	15 DDD w opakowaniu	
		30 DDD w opakowaniu	
		45 DDD w opakowaniu	
		60 DDD w opakowaniu	
Scenariusz 8 – zmiana dawki celekoksybu na 400 mg	NFZ	Wszystkie	
	Wspólna	15 DDD w opakowaniu	
		30 DDD w opakowaniu	
		45 DDD w opakowaniu	
		60 DDD w opakowaniu	
		90 DDD w opakowaniu	

* koszt celekoksybu dla NFZ wynika z limitu leku będącego podstawą limitu w grupie 141.1, tym samym nie jest możliwe wyznaczenie ceny progowej dla wnioskowanych warunków refundacji

3.2.2 Krótkie leczenie

Wyniki analizy wrażliwości nie zmieniły wniosków z analizy scenariusza podstawowego dla wszystkich scenariuszy oprócz scenariusza 8. Zwiększenie dawki celekoksybu do 400 mg dziennie powoduje wystąpienie dominacji naproksenu w dawce 750 mg z perspektywy wspólnej, natomiast z perspektywy NFZ celekoksyb w dawce 400 mg jest tańszy, ale przy mniejszych efektach zdrowotnych. Należy mieć na uwadze, że przeciętnie stosowana dawka celekoksybu wynosi 200 mg, a dawka naproksenu może być większa niż w 750 mg. Wyniki analizy zamieszczono w Tab. 58, Tab. 59, Tab. 60, Tab. 61, Tab. 62, Tab. 63, Tab. 64, Tab. 65, Tab. 66.

Tab. 58 Wyniki analizy wrażliwości dla krótkiego leczenia: scenariusz 1 – zmiana wieku na wejściu do modelu na 48 lata.

	QALY	Koszt [zł]	ICUR [zł/QALY]
Perspektywa NFZ			
Celekoksyb			
Naproksen			

	QALY	Koszt [zł]	ICUR [zł/QALY]
Różnica	-0,001	30,56	
Perspektywa wspólna			
Celekoksyb			
Naprosen			
Różnica			

Tab. 59 Wyniki analizy wrażliwości dla krótkiego leczenia: scenariusz 2 – zmiana wieku na wejściu do modelu na 30 lata.

	QALY	Koszt [zł]	ICUR [zł/QALY]
Perspektywa NFZ			
Celekoksyb			
Naprosen			
Różnica			
Perspektywa wspólna			
Celekoksyb			
Naprosen			
Różnica			

Tab. 60 Wyniki analizy wrażliwości dla krótkiego leczenia: scenariusz 3 – dodanie terapii PPI do interwencji.

	QALY	Koszt [zł]	ICUR [zł/QALY]
Perspektywa NFZ			
Celekoksyb			
Naprosen			
Różnica			
Perspektywa wspólna			
Celekoksyb			
Naprosen			
Różnica			

Tab. 61 Wyniki analizy wrażliwości dla krótkiego leczenia: scenariusz 4 – zmiana dawki naproksenu na 1000 mg.

	QALY	Koszt [zł]	ICUR [zł/QALY]
Perspektywa NFZ			
Celekoksyb			
Naprosen			
Różnica			
Perspektywa wspólna			
Celekoksyb			
Naprosen			
Różnica			

Tab. 62 Wyniki analizy wrażliwości dla krótkiego leczenia: scenariusz 5 – prawdopodobieństwa zdarzeń na podstawie danych obserwacyjnych.

	QALY	Koszt [zł]	ICUR [zł/QALY]
Perspektywa NFZ			

	QALY	Koszt [zł]	ICUR [zł/QALY]
Celekoksyb			
Naprosken			
Różnica			
Perspektywa wspólna			
Celekoksyb			
Naprosken			
Różnica			

Tab. 63 Wyniki analizy wrażliwości dla krótkiego leczenia: scenariusz 6 – prawdopodobieństwa zdarzeń skorygowane o dane z analizy klinicznej.

	QALY	Koszt [zł]	ICUR [zł/QALY]
Perspektywa NFZ			
Celekoksyb			
Naprosken			
Różnica			
Perspektywa wspólna			
Celekoksyb			
Naprosken			
Różnica			

Tab. 64 Wyniki analizy wrażliwości dla krótkiego leczenia: scenariusz 7 – zmiana stóp dyskontowych.

	QALY	Koszt [zł]	ICUR [zł/QALY]
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów			
Perspektywa NFZ			
Celekoksyb			
Naprosken			
Różnica			
Perspektywa wspólna			
Celekoksyb			
Naprosken			
Różnica			
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów			
Perspektywa NFZ			
Celekoksyb			
Naprosken			
Różnica			
Perspektywa wspólna			
Celekoksyb			
Naprosken			
Różnica			
Stopa dyskontowa 0% dla efektów i 5% dla kosztów			
Perspektywa NFZ			
Celekoksyb			
Naprosken			
Różnica			
Perspektywa wspólna			
Celekoksyb			
Naprosken			
Różnica			

Tab. 65 Wyniki analizy wrażliwości dla krótkiego leczenia: scenariusz 8 – zmiana dawki celekoksybu na 400 mg.

	QALY	Koszt [zł]	ICUR [zł/QALY]
Perspektywa NFZ			
Celekoksyb			
Naprosen			
Różnica			
Perspektywa wspólna			
Celekoksyb			
Naprosen			
Różnica			

Tab. 66 Progowa cena zbytu netto: analiza wrażliwości dla krótkiego leczenia.

Scenariusz	Perspektywa analizy	Opakowanie	Cena zbytu netto [zł]
Scenariusz 1 – zmiana wieku na wejściu do modelu na 48 lat	NFZ	Wszystkie	Brak możliwości wyznaczenia ceny*
	Wspólna	15 DDD w opakowaniu	
		30 DDD w opakowaniu	
		45 DDD w opakowaniu	
		60 DDD w opakowaniu	
Scenariusz 2– zmiana wieku na wejściu do modelu na 30 lat	NFZ	Wszystkie	
	Wspólna	15 DDD w opakowaniu	
		30 DDD w opakowaniu	
		45 DDD w opakowaniu	
		60 DDD w opakowaniu	
Scenariusz 3 – dodatnie terapii PPI do interwencji	NFZ	Wszystkie	
	Wspólna	15 DDD w opakowaniu	
		30 DDD w opakowaniu	
		45 DDD w opakowaniu	
		60 DDD w opakowaniu	
Scenariusz 4 – zmiana dawki naproksenu na 1000 mg	NFZ	Wszystkie	
	Wspólna	15 DDD w opakowaniu	
		30 DDD w opakowaniu	
		45 DDD w opakowaniu	
		60 DDD w opakowaniu	
Scenariusz 5 – prawdopodobieństwa zdarzeń na podstawie danych obserwacyjnych	NFZ	Wszystkie	
	Wspólna	15 DDD w opakowaniu	
		30 DDD w opakowaniu	
		45 DDD w opakowaniu	
		60 DDD w opakowaniu	

*Celekoksyb (Aclera®) w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu.
Analiza ekonomiczna.*

Scenariusz	Perspektywa analizy	Opakowanie	Cena zbytu netto [zł]
Scenariusz 6 – prawdopodobieństwa zdarzeń skorygowane o dane z analizy klinicznej	NFZ	Wszystkie	Brak możliwości wyznaczenia ceny*
	Wspólna	15 DDD w opakowaniu	
		30 DDD w opakowaniu	
		45 DDD w opakowaniu	
		60 DDD w opakowaniu	
Scenariusz 7 – stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów	NFZ	Wszystkie	
	Wspólna	15 DDD w opakowaniu	
		30 DDD w opakowaniu	
		45 DDD w opakowaniu	
		60 DDD w opakowaniu	
Scenariusz 7 – stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów	NFZ	Wszystkie	
	Wspólna	15 DDD w opakowaniu	
		30 DDD w opakowaniu	
		45 DDD w opakowaniu	
		60 DDD w opakowaniu	
Scenariusz 7 – stopa dyskontowa 0% dla efektów i 5% dla kosztów	NFZ	Wszystkie	
	Wspólna	15 DDD w opakowaniu	
		30 DDD w opakowaniu	
		45 DDD w opakowaniu	
		60 DDD w opakowaniu	
Scenariusz 8 – zmiana dawki celekoksybu na 400 mg	NFZ	Wszystkie	
	Wspólna	15 DDD w opakowaniu	
		30 DDD w opakowaniu	
		45 DDD w opakowaniu	
		60 DDD w opakowaniu	
		90 DDD w opakowaniu	

* koszt celekoksybu dla NFZ wynika z limitu leku będącego podstawą limitu w grupie 141.1, tym samym nie jest możliwe wyznaczenie ceny progowej dla wnioskowanych warunków refundacji

4 OGRANICZENIA

Ze względu na brak pamięci w modelach Markowa przyjęto, że chory może przejść ze stanu lżejszego tylko do stanu cięższego. Powoduje to, że w przypadku przejścia do stanu cięższego model zapomina, że pacjent ma inne zdarzenie w wywiadzie. Nie powinno to być dużym ograniczeniem ze względu na gradację ciężkości stanów, ale także ze względu na małe ryzyko wystąpienia kilku stanów jednocześnie. Takie założenie było konieczne ze względu na funkcjonalność modelu. W modelu NICE założono, że pacjent po wystąpieniu ciężkiego stanu pozostaje w tym stanie do końca życia jednocześnie mogąc doświadczyć innych zdarzeń.

Dane dotyczące prawdopodobieństw zdarzeń pochodziły nie z wykonanej analizy klinicznej,⁴ a z analizy NICE.⁵ Wynika to z krótkiego okresu obserwacji w badaniach kwalifikujących się do analizy klinicznej, a także małej populacji tych badań, co uniemożliwiało zaobserwowanie rzadkich zdarzeń różnicujących bezpieczeństwo ocenianych interwencji. W analizie NICE prawdopodobieństwa wyznaczono na podstawie badań w populacji ChZS i RZS. W niniejszej analizie uwzględniono również osoby z ZZSK i ostrymi stanami zapalnymi. Przyjęto założenie, że profil i ryzyko zdarzeń niepożądanych leków nie różni się pomiędzy wskazaniami. Założenie o ryzyku zdarzeń niepożądanych za badaniami pacjentów z ChZS i RZS stosowano również w odnalezionych analizach ekonomicznych dla ZZSK.^{27,29}

Jednym z ograniczeń jest brak możliwości krótszego leczenia ocenianymi interwencjami niż 3 miesiące. Takie ograniczenie wynika z budowy modelu, którego horyzont podzielony jest na cykle trwające 3 miesiące. Ograniczenie to jest szczególnie ważne w przypadku leczenia ostrych stanów zapalnych narządów ruchu. Mimo skrócenia czasu leczenia z 2 lat do 3 miesięcy wyniki modelu wskazują nadal na przewagę celekoksybu nad naproksenem. Należy przypuszczać, że skrócenie czasu poniżej 3 miesięcy zmniejszy różnice w efektach zdrowotnych, jednak nadal te efekty będą większe po stronie celekoksybu. Dodatkowo koszt NFZ za stosowaną dawkę dla celekoksybu jest mniejszy niż dla naproksenu, co przy założeniu o braku różnic w efektach zdrowotnych daje oszczędności. Patrząc na wyniki analizy klinicznej celekoksyb jest bezpieczniejszy niż naproksen pod względem działań ze strony układu pokarmowego. ChPL preparatu Aclexa® sugeruje możliwość podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego przy dłuższym stosowaniu celekoksybu. Terapia w ostrych stanach zapalnych narządu ruchu jest terapią krótką. Biorąc pod uwagę powyższe skrócenie czasu leczenia poniżej 3 miesięcy nie powinno wpłynąć niekorzystnie na oszacowania efektywności kosztowej.

Nie opublikowano polskich badań dotyczących kosztów leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji objętej analizą. Wymusza to konieczność szacowania kosztów zdarzeń na podstawie innych danych. Przy szacowaniu kosztów różnych zdarzeń niepożądanych starano się zachować spójną metodykę. Nie zidentyfikowano wiarygodnego sposobu oszacowania kosztów z perspektywy pacjenta. Tym samym

konieczne było przyjęcie, że koszt z perspektywy wspólnej jest taki sam jak koszt z perspektywy NFZ.

5 DYSKUSJA

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 14 analiz ekonomicznych.

Większość odnalezionych analiz wykorzystywała model Markowa. Analizy były zróżnicowane pod względem horyzontu analizy od roku po horyzont dożywotni. Dominowały analizy we wskazaniu ChZS.

Zgodnie z dostępną wiedzą stosowanie NLPZ wiąże się z ryzykiem powikłań ze strony układu pokarmowego oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych. Z tego względu we wszystkich analizach ekonomicznych uwzględniono te dwie kategorie zdarzeń. Jednym z koniecznych założeń modelu było uznanie, że choroba nie ma wpływu na profil i prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Takie podejście obserwowano również w innych analizach ekonomicznych, m.in. w analizie ekonomicznej Jansen 2011²⁷ i 2010²⁹ dotyczących ZZSK. Ryzyko wystąpienia zdarzeń w tych analizach było wyznaczone w populacjach z RZS i ChZS.

W większości analiz założono tę samą skuteczność porównywanych leków.

Większość analiz wskazuje na efektywność kosztową celekoksybu w porównaniu z naproksenem lub terapii skojarzonej celekoksybem z PPI vs naproksen z PPI.

Dane dla analiz zestawiono w Tab. 67.

Tab. 67 Zestawienie odnalezionych analiz ekonomicznych.

Kod publikacji	Kraj	Wskaźnik	Typ analizy	Interwencje oceniane	Perspektywa	Horyzont	Założenia dotyczące skuteczności	Uwzględnione zdarzenia	Wyniki
Wielage 2014 ²⁴	Kanada	ChZS	CUA (na podstawie modelu NICE)	Duloksetyna, celekoksyb, diklofenak, naproksen, hydromorfon, oksykodon	Spółeczna	Dożywotni	Uwzględniono skuteczność w użytecznościach	Zdarzenia GI, zdarzenia CV, złamanie oraz działania niepożądane komparatorów	Terapia celekoksybem jest efektywna kosztowo w porównaniu z naproksenem. ICUR wyniósł 21056 dolarów/QALY
Wielage 2013 ²⁵	USA	ChZS	CUA (na podstawie modelu NICE)	Duloksetyna, celekoksyb, naproksen, oksykodon, oksykodon z paracetamolem, tramadol, tapentadol	Płatnika	Dożywotni	Uwzględniono skuteczność w użytecznościach	Zdarzenia GI, zdarzenia CV, złamanie oraz działania niepożądane komparatorów	Celekoksyb został zdominowany przez naproksen
Capel 2013 ²⁶	Hiszpania	ChZS	CUA (na podstawie modelu NICE)	Naproksen z esomeprazolem vs celekoksyb lub celekoksyb z PPI lub diklofenak z PPI, lub etorikoksyb, lub etorikoksyb z PPI, lub ibuprofen z PPI, lub naproksen z PPI. PPI to omeprazol	Płatnika	1 rok	Założono tę samą skuteczność leków	Zdarzenia GI, zdarzenia CV	Terapia naproksenem z esomeprazolem dominowała nad terapią celekoksybem. Celekoksyb z PPI zdominował naproksen z esomeprazolem, natomiast jest efektywny kosztowo względem naproksenu z PPI

Kod publikacji	Kraj	Wskaźnik	Typ analizy	Interwencje oceniane	Perspektywa	Horyzont	Założenia dotyczące skuteczności	Uwzględnione zdarzenia	Wyniki
Jansen 2011 ²⁷	Norwegia	ZZSK	CUA, model Markowa	Celekoksyb, etorikoksyb, naproksen, diklofenak	Płatnika	1-30 lat	Uwzględniono skuteczność w postaci zaprzestania z powodu braku skuteczności oraz w użyteczności stanów zdrowia	Zdarzenia GI, zdarzenia CV, obrzęk, nadciśnienie, niewydolność serca, AE ze strony wątroby, nerek	Autorzy nie przedstawili wyników efektywności kosztowej celekoksybu z naproksenem. Celekoksyb jest zdominowany przez naproksen (mniejsze QALY i większe koszty)
Latimer 2011 ²⁸	Anglia	ChZS	CUA. Model Markowa	Celekoksyb z PPI, etorikoksyb z PPI, ibuprofen z PPI, naproksen z PPI, diklofenak z PPI, paracetamol	Płatnika	3 miesiące	Uwzględniono skuteczność biorąc pod uwagę wskaźnik WOMAC	Zdarzenia GI, zdarzenia CV	Autorzy nie zamieścili wyniku ICER dla porównania celekoksybu z naproksenem. Porównanie wykonano dla grupy leków. Celekoksyb generuje największy zysk QALY, ale również największe koszty
Jansen 2010 ²⁹	UK	ZZSK	CUA, model Markowa	Celekoksyb, etorikoksyb, naproksen, diklofenak	Płatnika	1-30 lat	Uwzględniono skuteczność w postaci zaprzestania z powodu braku skuteczności oraz w użyteczności stanów zdrowia	Zdarzenia GI, zdarzenia CV, obrzęk, nadciśnienie, niewydolność serca, AE ze strony wątroby, nerek	Autorzy nie przedstawili wyników efektywności kosztowej celekoksybu z naproksenem. Celekoksyb jest zdominowany przez naproksen (mniejsze QALY i większe koszty)
Inotai 2009 ³⁰	Węgry	RZS	CUA, drzewo decyzyjne	Celekoksyb, nsNLPZ i nsNLPZ z PPI	Płatnika	1 rok	Założono tę samą skuteczność leków	Zdarzenia GI, zdarzenia CV	Celekoksyb jest zdominowany przez terapię złożoną NLPZ z PPI, ICUR względem NLPZ to 59486 euro/QALY

Kod publikacji	Kraj	Wskaźnik	Typ analizy	Interwencje oceniane	Perspektywa	Horyzont	Założenia dotyczące skuteczności	Uwzględnione zdarzenia	Wyniki
Latimer 2009 ³¹	UK	ChZS	CUA. Model Markowa	Celekoksyb, Etorikoksyb, ibuprofen, naproksen, diklofenak, paracetamol (możliwość dodania PPI do każdej interwencji z wyjątkiem paracetamolu)	Płatnika	3 miesiące	Uwzględniono skuteczność biorąc pod uwagę wskaźnik WOMAC	Zdarzenia GI, zdarzenia CV	Autorzy nie zamieścili wyniku ICER dla porównania celekoksybu z naprokselem. Porównanie wykonano dla grupy leków. Celekoksyb generuje największy zysk QALY, ale również największe koszty
NICE 2008 ⁵	UK	ChZS	CUA. Model Markowa	Celekoksyb, etorikoksyb, naproksen, diklofenak, ibuprofen (z lub bez PPI)	Płatnika	Dożywotni (czas leczenia krótszy)	Założono tę samą skuteczność leków	Zdarzenia GI, zdarzenia CV	Celekoksyb z PPI jest najefektywniejszy kosztowo spośród ocenianych interwencji. W przypadku braku możliwości stosowania celekoksybu z PPI zaleca się NLPZ z PPI.
Al 2008 ³²	Holandia	RZS lub ChZS	CUA, drzewo decyzyjne	Celekoksyb, nsNLPZ, nsNLPZ z mizoprostolem, nsNLPZ z antagonistą receptorów H2, NLPZ z PPI, diklofenak z mizoprostolem	Spółeczna	6 miesięcy	Założono tę samą skuteczność leków	Zdarzenia GI	Celekoksyb dominuje nad NLPZ z inhibitorami pompy protonowej. ICER względem diklofenaku z mizoprostolem wynosi 56667 euro/LYG
Loyd 2007 ³³	USA	ChZS	CUA, drzewo decyzyjne	Celekoksyb vs nsNLPZ (naproksen lub diklofenak)	Spółeczna	Dożywotni	Założono tę samą skuteczność leków	Zdarzenia GI (zdarzenia CV tylko w scenariuszu analizy wrażliwości)	Celekoksyb efektywny kosztowo względem komparatora
Spiegel 2005 ³⁴	USA	RZS lub ChZS	CUA, drzewo decyzyjne	Celekoksyb, Naproksen z lub bez PPI	Ubezpieczyciela	1 rok	Założono tę samą skuteczność leków	Zdarzenia GI, zdarzenia CV	Celekoksyb efektywny kosztowo w porównaniu z samym NLPZ, zdominowany przez NLPZ z PPI

Kod publikacji	Kraj	Wskaźnik	Typ analizy	Interwencje oceniane	Perspektywa	Horyzont	Założenia dotyczące skuteczności	Uwzględnione zdarzenia	Wyniki
Schaefer 2005 ³⁵	USA	RZS lub ChZS	CUA	Celekoksyb, nsNLPZ, rofekoksyb	Płatnika	1 rok	Założono tę samą skuteczność leków	Zdarzenia GI, zdarzenia CV	ICUR względem nsNLPZ wyniósł 28214 dolarów/QALY w populacji z wcześniejszym zdarzeniem GI i 42036 dolarów/QALY w populacji osób starszych
Yun 2005 ³⁶	Brak określenia	RZS	CUA. Model Markowa	Celekoksyb, nsNLPZ z PPI, nsNLPZ z mizoprostolem, nsNLPZ	Społeczna	Dożycotni	Założono tę samą skuteczność leków	Zdarzenia GI, niewydolność wątroby, nerek	Celekoksyb najbardziej efektywny kosztowo spośród porównywanych interwencji

6 WNIOSKI

Terapia celekoksybem jest opłacalna względem terapii naproksenem z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej.

7 ANEKS

7.1 Przegląd analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania celekoksybu we wnioskowanym wskazaniu:

- MEDLINE (PubMed): do 28.10.2014,
- Cochrane Library: do 28.10.2014.

W procesie wyszukiwania wykorzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (I.D.), a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 68, Tab. 69). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (D.G., I.D.). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 3).

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

Metoda badania: analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii

Populacja: Dorośli pacjenci z:

- chorobą zwyrodnieniową stawów,
- reumatoidalnym zapaleniem stawów,
- zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa,
- ostrym stanem zapalnym narządu ruchu (np. zwichnięcia i skręcenia, bezpośrednie urazy, ból odcinka krzyżowo-lędźwiowego, zapalenie kałek maziowych, zapalenie pochewki maziowej ścięgien)

Rodzaj interwencji: Celekoksyb stosowany zgodnie z ChPL

Porównanie: Naproksen stosowany zgodnie z ChPL (lub ogólnie NLPZ, o ile nie wyszczególniono konkretnej substancji)

Stan publikacji: badania opublikowane w formie pełnotekstowej

Ograniczenia językowe: angielski, niemiecki, francuski, polski

Rok publikacji: ostatnie 10 lat, tj. od 2005-2014

Kraj analizy: Europa, USA i Kanada (Ameryka Północna: kraje bardzo wysoko rozwinięte wg wskaźnika rozwoju społecznego)

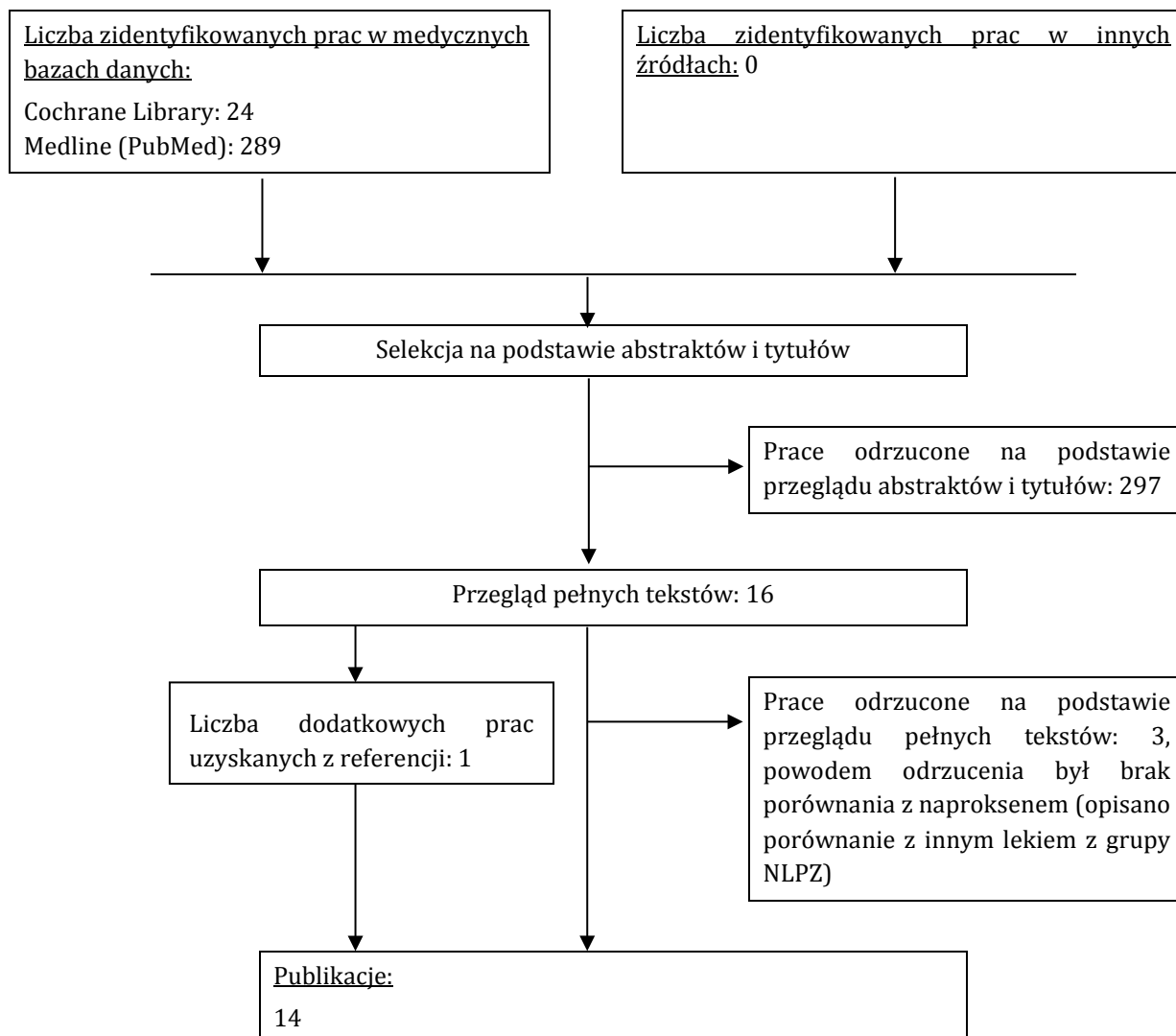
Tab. 68 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 2014.10.28.

1	"Celecoxib" [Supplementary Concept]	3272
2	"Celecoxib" [tw]	4946
3	4-(5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide [tw]	7
4	SC 58635 [tw]	19
5	SC-58635 [tw]	19
6	Celebrex [tw]	214
7	Pfizer brand of celecoxib [tw]	0
8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	4988
9	Economics, Pharmaceutical"[Mesh]	14
10	"Quality of Life"[Mesh]	118833
11	"Value of Life"[Mesh]	5397
12	"Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]	6998
13	"Models, Economic"[Mesh]	10209
14	"Markov Chains"[Mesh]	9767
15	"Monte Carlo Method"[Mesh]	20005
16	"Decision Trees"[Mesh]	8816
17	economic* [tw]	501190
18	cost* [tw]	457093
19	costing* [tw]	2896
20	costly [tw]	21914
21	costed [tw]	227
22	price* [tw]	24045
23	pricing* [tw]	3243
24	pharmacoeconomic* [tw]	2956
25	"quality of life" [tw]	197306
26	qol* [tw]	21332
27	hrqol* [tw]	8199
28	"Quality adjusted life year*" [tw]	2897
29	qaly* [tw]	5488
30	cba [tw]	24825
31	cea [tw]	17326
32	cua [tw]	870
33	utilit* [tw]	126350
34	markov* [tw]	17482
35	"monte carlo" [tw]	38116
36	"decision tree" [tw]	3651
37	"decision model" [tw]	1112
38	(#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37)	1165677
39	(#8 AND #38)	289

Tab. 69 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych, w bazie Cochrane, na dzień 2014.10.28.

1	(Celecoxib):ti,ab,kw	755
2	(4-(5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide):ti,ab,kw	0
3	(SC 58635):ti,ab,kw	4
4	(SC-58635):ti,ab,kw	4
5	(Celebrex):ti,ab,kw	24
6	(Pfizer brand of celecoxib):ti,ab,kw	0
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	765
	Technology Assessments	11
	Economic Evaluations	13

Ryc. 3 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Tab. 70 Odrzucone analizy ekonomiczne z powodem odrzucenia.

Kod publikacji	Powód odrzucenia
Brereton 2014 ³⁷	Brak porównania z naproksenem. Porównanie z innym lekiem z grupy NLPZ.
Brereton 2012 ³⁸	Brak porównania z naproksenem. Porównanie z innym lekiem z grupy NLPZ.
Chen 2008 ³⁹	Brak porównania z naproksenem. Porównanie z innym lekiem z grupy NLPZ.

7.2 Przegląd użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem publikacji zawierających zestawy użyteczności dla stanów występujących w modelu:

- MEDLINE (PubMed): do 18.11.2014,
- Cochrane Library: do 18.11.2014.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (I.D.), a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 71, Tab. 72). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (K.P., I.D.). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 4).

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	Publikacje zawierające zestawy użyteczności stanów zdrowia do modelu.†
<i>Populacja:</i>	Dorośli pacjenci z: <ul style="list-style-type: none">• chorobą zwyrodnieniową stawów,• reumatoidalnym zapaleniem stawów,• zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa,• ostrym stanem zapalnym narządu ruchu
<i>Interwencja</i>	Niesteroidowe leki przeciwzapalne.‡
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski
<i>Rok publikacji:</i>	Od 2007 roku*

* Odnaleziono zestaw użyteczności dla modelu w raporcie NICE z 2008 roku tym samym podjęto decyzję o poszukiwaniu zestawów użyteczności, które zostały opublikowane w 2007 lub później. Takie zestawy danych spodziewano się znaleźć w innych analizach ekonomicznych, co odzwierciedlono w strategii wyszukiwania. Dodatkowo strategię poszerzono o badania użyteczności kwestionariuszem EQ-5D.

† Użyteczności pochodzące z jednej publikacji dają mniejsze ryzyko błędu braku odniesienia wartości użyteczności pomiędzy stanami zdrowia.

‡ W strategii uwzględniono zapytania dotyczące grupy NLPZ. Dodatkowo rozszerzono o hasła dla substancji czynnych znajdujących się na liście leków refundowanych, co zwiększy czułość strategii.

Tab. 71 Strategia wyszukiwania użyteczności, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 2014.11.18.

1	EQ5D [tw]	208
2	EQ 5D [tw]	3286
3	EuroQoL [tw]	2409
4	EQ-5D-3L [tw]	91
5	Utility [tw]	123064
6	QALY [tw]	4535
7	cost-utility [tw]	2659
8	cost-effectiveness [tw]	36906
9	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8)	160436
10	osteoarthritis [tw]	57333
11	"Osteoarthritis"[Mesh]	43659
12	"Arthritis"[Mesh]	203391
13	arthritis [tw]	172882
14	"Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]	93184
15	"Rheumatoid arthritis" [tw]	107556
16	"Ankylosing spondylitis" [tw]	14501
17	"Spondylitis, Ankylosing"[Mesh]	11845
18	spondylitis [tw]	18624
19	acute pain [tw]	5429
20	"Acute Pain"[Mesh]	611
21	acute [tw]	957502
22	pain [tw]	495749
23	(#21 and #22)	56301
24	"Bursitis"[Mesh]	3911
25	bursitis [tw]	3597
26	fracture [tw]	144946
27	"Fractures, Bone"[Mesh]	140880
28	("Sprains and Strains"[Mesh])	14638
29	sprain [tw]	1856
30	luxation [tw]	3191
31	"joint dislocation" [tw]	872
32	tendinitis [tw]	1960
33	"Tendinopathy"[Mesh]	6919
34	tendinopathy [tw]	5122
35	(#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34)	524452
36	"Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh]	67209
37	Nonsteroidal [tw]	21211
38	Non-steroidal [tw]	64258
39	Anti-Inflammatory [tw]	166993
40	Antiinflammatory [tw]	15229
41	((#37 or #38))	76574
42	((#39 or #40))	175371
43	((#41 and #42))	67570

44	NSAID* [tw]	18724
45	"Cyclooxygenase Inhibitors"[Mesh]	18586
46	"Cyclooxygenase Inhibitor*" [tw]	2951
47	"Celecoxib" [Supplementary Concept]	3292
48	Celecoxib [tw]	4958
49	4-(5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide [tw]	7
50	SC 58635 [tw]	19
51	SC-58635 [tw]	19
52	Celebrex [tw]	214
53	"Naproxen"[Mesh]	3381
54	"Naproxen" [tw]	5477
55	Methoxypropiocin [tw]	1
56	MNPA [tw]	35
57	"Diclofenac"[Mesh]	6015
58	diclofenac [tw]	9483
59	Diclophenac [tw]	56
60	SR-38 [tw]	7
61	SR38 [tw]	7
62	GP-45,840 [tw]	0
63	GP45,840 [tw]	0
64	"Ibuprofen"[Mesh]	6735
65	ibuprofen [tw]	10824
66	IP-82 [tw]	2
67	IP82 [tw]	4
68	ketoprofen [tw]	3348
69	"Ketoprofen"[Mesh]	2243
70	"Benzoylhydratropic Acid" [tw]	1
71	2-(3-Benzoylphenyl)propionic Acid [tw]	24
72	"meloxicam" [Supplementary Concept]	1011
73	meloxicam [tw]	1486
74	miloxicam [tw]	1
75	reumoxicam [tw]	0
76	"nabumetone" [Supplementary Concept]	334
77	nabumeton* [tw]	440
78	"nimesulide" [Supplementary Concept]	1055
79	nimesulide [tw]	1496
80	nimesulid [tw]	24
81	(#36 or #43 or #44 or #45 or #46)	85093
82	(#47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75 or #76 or #77 or #78 or #79 or #80)	31938
83	(#81 or #82)	99041
84	(#9 and #35 and #83)	249
85	(#9 and #35 and #83) Filters: Publication date from 2007/01/01	95

Tab. 72 Strategia wyszukiwania użyteczności, w bazie Cochrane, na dzień 2014.11.18.

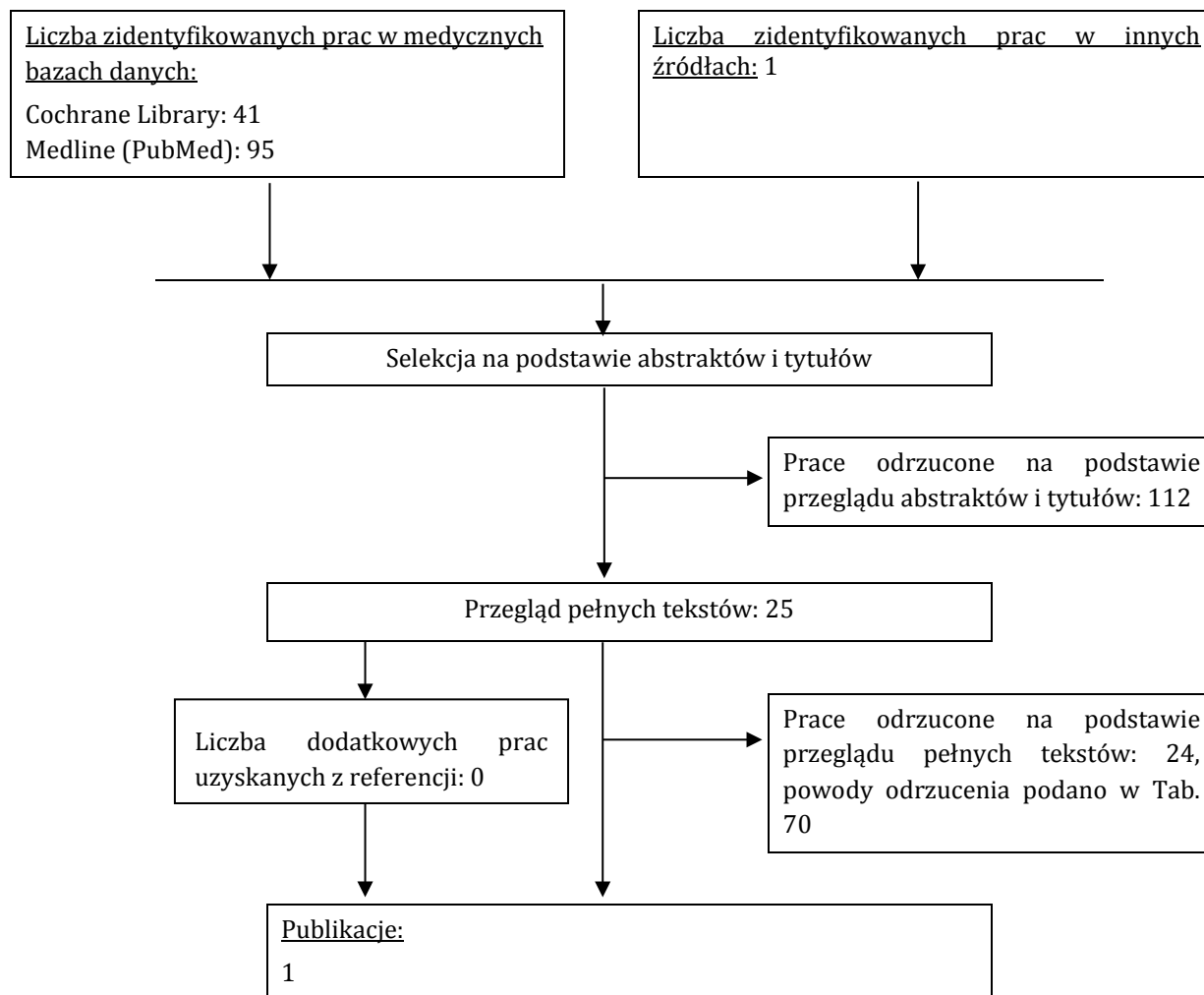
1	(EQ 5D):ti,ab,kw	724
2	EQ5D:ti,ab,kw	77
3	EuroQoL:ti,ab,kw	685
4	EQ-5D-3L:ti,ab,kw	10
5	QALY:ti,ab,kw	707
6	(cost-utility):ti,ab,kw	1110

7	(cost-effectiveness):ti,ab,kw	13794
8	utility:ti,ab,kw	5972
9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	19856
10	osteoarthritis:ti,ab,kw	6026
11	MeSH descriptor: [Osteoarthritis] explode all trees	3580
12	arthritis:ti,ab,kw	8551
13	MeSH descriptor: [Arthritis] explode all trees	8867
14	(Rheumatoid arthritis):ti,ab,kw	6597
15	(Ankylosing spondylitis):ti,ab,kw	731
16	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees	4146
17	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees	442
18	spondylitis:ti,ab,kw	786
19	(acute pain):ab,ti,kw	6445
20	MeSH descriptor: [Acute Pain] explode all trees	73
21	acute:ti,ab,kw	65987
22	pain:ti,ab,kw	71046
23	#21 and #22	6445
24	bursitis:ti,ab,kw	197
25	fracture:ti,ab,kw	10094
26	sprain:ti,ab,kw	707
27	luxation:ti,ab,kw	33
28	(joint dislocation):ti,ab,kw	439
29	tendinitis:ti,ab,kw	327
30	tendinopathy:ti,ab,kw	367
31	MeSH descriptor: [Bursitis] explode all trees	182
32	MeSH descriptor: [Fractures, Bone] explode all trees	4169
33	MeSH descriptor: [Sprains and Strains] explode all trees	845
34	MeSH descriptor: [Tendinopathy] explode all trees	352
35	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34	32226
36	#9 and #35	1114
37	MeSH descriptor: [Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal] explode all trees	6539
38	Nonsteroidal:ti,ab,kw	2766
39	(Non-steroidal):ti,ab,kw	6939
40	(Anti-Inflammatory):ti,ab,kw	14912
41	Antiinflammatory:ti,ab,kw	2702
42	#38 or #39	8714
43	#40 or #42	16202
44	#42 and #43	8714
45	NSAID*:ti,ab,kw	2528
46	(Cyclooxygenase Inhibitor*):ti,ab,kw	1827
47	MeSH descriptor: [Cyclooxygenase Inhibitors] explode all trees	1378
48	(Celecoxib):ti,ab,kw	775
49	(4- (5- (4-methylphenyl) -3- (trifluoromethyl) -1H-pyrazol-1-yl) benzenesulfonamide):ti,ab,kw	0
50	(SC 58635):ti,ab,kw	4
51	(SC-58635):ti,ab,kw	4
52	(Celebrex):ti,ab,kw	26
53	MeSH descriptor: [Naproxen] explode all trees	830
54	Naproxen:ti,ab,kw	1507
55	Methoxypropioicin:ti,ab,kw	0
56	MNPA:ti,ab,kw	0
57	MeSH descriptor: [Diclofenac] explode all trees	1382
58	diclofenac:ti,ab,kw	3035
59	Diclophenac:ti,ab,kw	25
60	(SR-38):ti,ab,kw	2

*Celekoksyb (Aclexa®) w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu.
Analiza ekonomiczna.*

61	SR38:ti,ab,kw	0
62	(GP-45,840):ti,ab,kw	5
63	(GP45,840):ti,ab,kw	0
64	MeSH descriptor: [Ibuprofen] explode all trees	1191
65	ibuprofen:ti,ab,kw	2417
66	(IP-82):ti,ab,kw	3
67	IP82:ti,ab,kw	0
68	ketoprofen:ti,ab,kw	780
69	MeSH descriptor: [Ketoprofen] explode all trees	389
70	(Benzoylhydratropic Acid):ti,ab,kw	3
71	2- (3-Benzoylphenyl) propionic Acid:ti,ab,kw	5
72	meloxicam:ti,ab,kw	264
73	miloxicam:ti,ab,kw	0
74	reumoxicam:ti,ab,kw	0
75	nabumeton*:ti,ab,kw	149
76	nimesulide:ti,ab,kw	298
77	nimesulid:ti,ab,kw	5
78	#37 or #44 or #45 or #46 or #47	10376
79	#48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59 or #60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69 or #70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75 or #76 or #77	8160
80	#78 or #79	14966
81	#36 and #80	92
82	#81 Publication Year from 2007	41

Ryc. 4 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji przeglądu systematycznego użyteczności (diagram PRISMA).



Tab. 73 Odrzucone publikacje w przeglądzie użyteczności z powodem odrzucenia.

Kod publikacji	Powód odrzucenia
Al 2008 ³²	Analiza kosztów-efektywności. Brak wartości użyteczności.
Bessette 2009 ⁴⁰	Brak pełnego tekstu, brak dostępu do czasopisma.
Brereton 2012 ³⁸	Korzystano z modelu NICE, nie ma informacji, że wartości użyteczności pobierano z innych źródeł, dlatego przyjmuje się, że są takie same jak w raporcie NICE 2008.
Brereton 2014 ³⁷	Korzystano z modelu NICE oraz wszystkie użyteczności dla AE zaczerpnięte z tych samych źródeł co w NICE.
Capel 2014 ²⁶	Te same wartości co w modelu NICE.
Castelnuovo 2008 ⁴¹	Brak danych o użytecznościach dla działań niepożądanych.
Chen 2008 ¹⁹	Te same wartości co w modelu NICE.
Chung 2010 ⁴²	Brak publikacji na stronie wydawnictwa. Brak w spisie suplementu 3 z 2010, w którym ma się znajdować publikacja.
Contreras-Hernandez 2008 ⁴³	Brak danych o użytecznościach dla działań niepożądanych.
De Groot 2013 ⁴⁴	Inne definicje stanów zdrowia. Brak niektórych stanów zdrowia.
Finckh 2009 ⁴⁵	Brak danych o użytecznościach dla działań niepożądanych.
Ghosh 2012 ⁴⁶	Brak danych o użytecznościach dla działań niepożądanych.

Kod publikacji	Powód odrzucenia
Inotai 2009 ³⁰	Te same wartości co w modelu NICE.
Jansen 2007 ⁴⁷	Część tych samych wartości co w modelu NICE. Inaczej zdefiniowane stany zdrowia
Jansen 2010 ²⁹	Użyteczności pochodzą z publikacji opublikowanej przed powstaniem analizy NICE.
Jansen 2011 ²⁷	Jak w Jansen 2010.
Latimer 2009 ²⁸	Te same wartości co w modelu NICE.
Latimer 2011 ³¹	Te same wartości co w modelu NICE.
Loyd 2007 ³³	Część tych samych wartości co w modelu NICE. Inaczej zdefiniowane stany zdrowia
Tran-Duy 2011 ⁴⁸	Brak danych o użytecznościach dla działań niepożądanych.
Turajane 2012 ⁴⁹	Brak danych o użytecznościach dla działań niepożądanych.
Underwood 2008 ⁵⁰	Brak danych o użytecznościach dla działań niepożądanych.
Wielage 2013 ²⁵	Te same wartości co w modelu NICE.
Wielage 2014 ²⁵	Te same wartości co w modelu NICE.

7.3 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 74 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Leki zgodnie z obwieszczeniem z 22 października 2014
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> • analizę podstawową; 	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> • analizę wrażliwości; 	Rozdział 2.8, 3.2
<ul style="list-style-type: none"> • przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...). 	Aneks 7.1 i rozdział 5
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> • zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...); 	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią; 	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości prognozy, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy; 	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> • zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...); 	Dane wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale Metody
<ul style="list-style-type: none"> • wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...); 	
<ul style="list-style-type: none"> • dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...). 	Dołączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 	Nie dotyczy
§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> 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
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...); 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. 	Nie dotyczy
§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 2.9
§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Aneks 7.2, Rozdział 2.7
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań; 	Rozdział 2.8
<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności; 	
<ul style="list-style-type: none"> oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej. 	Rozdział 3.2
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 	Rozdział 2.1
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. 	
§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.2
§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Opis metodyki przeglądów w aneksie 7.1, 7.2
§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; 	Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. 	

SPIS TABEL

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	8
Tab. 2 Wiek pacjentów w badaniach randomizowanych włączonych do analizy klinicznej.....	14
Tab. 3 Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń na podstawie dokumentu NICE w okresie 3 miesięcy.....	15
Tab. 4 Ryzyko względne dla leku w skojarzeniu z PPI.....	15
Tab. 5 Ryzyko względne wystąpienia kolejnego zdarzenia niepożądanego ze strony przewodu pokarmowego.....	16
Tab. 6 Ryzyko względne wystąpienia objawowego wrzodu lub powikłanego GI w zależności od wieku.....	16
Tab. 7 Ryzyko wystąpienia kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego.....	16
Tab. 8 Ryzyko zgonu populacyjne na podstawie tablic trwania życia GUS z 2013 roku..	17
Tab. 9 Ryzyko zgonu związane ze zdarzeniami w modelu w cyklu 3-miesięcznym na podstawie danych z Wielage 2013.	18
Tab. 10 Prognoza zleceniodawcy dotycząca sprzedaży wnioskowanych preparatów Aclera® po pozytywnej decyzji MZ.....	19
Tab. 11 Koszt mg paracetamolu oszacowany na podstawie ofert aptek internetowych w dniu 10.11.2014.....	20
Tab. 12 Koszt stosowania celekoksybu na podstawie danych przekazanych przez zleceniodawcę analizy.....	21
Tab. 13 Koszt stosowania naproksenu na podstawie obwieszczenia MZ i informacji o wielkości refundacji.7-8.....	22
Tab. 14 Koszt DDD inhibitorów pompy protonowej.7-8	23
Tab. 15 Koszty leczenia dyspepsji.....	26
Tab. 16 Koszt diagnostyki szpitalnej dyspepsji.....	26
Tab. 17 Koszt leczenia objawowego wrzodu.....	27
Tab. 18 Koszt gastrokopii.....	27
Tab. 19 Koszt punktu dla badania endoskopowego przewodu pokarmowego – gastrokopii.....	27
Tab. 20 Koszt powikłanych GI.....	28
Tab. 21 Koszt hospitalizacji wynikającej z powikłanych GI na podstawie danych NFZ. ..	28

Tab. 22 Rozpoznanie w obrębie JGP F12, F11, F61, F62.	28
Tab. 23 Koszt porady ambulatoryjnej w poradni gastrologicznej.	29
Tab. 24 Koszt punktu w poradni gastrologicznej.....	29
Tab. 25 Koszt stanu po objawowym wrzodzie lub powikłanym GI – bez dalszych powikłań.	30
Tab. 26 Koszty dyspepsji po objawowym wrzodzie lub powikłanym GI i koszty objawowego wrzodu po powikłanym GI.....	30
Tab. 27 Koszt hospitalizacji z powodu zawału serca na podstawie danych NFZ z 2013 roku.....	31
Tab. 28 Koszt hospitalizacji z powodu udaru mózgu na podstawie danych NFZ z 2013 roku.....	32
Tab. 29 Koszt hospitalizacji z powodu niewydolności serca na podstawie danych NFZ z 2013 roku.	32
Tab. 30 Koszt 3-miesięcznego leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych w fazie przewlekłej: dane wejściowe do modelu.	33
Tab. 31 Koszt leczenia w fazie przewlekłej zawału serca i udaru mózgu na podstawie publikacji De Smedt 2012.	33
Tab. 32 Koszt leczenia w fazie przewlekłej zawału serca i udaru mózgu na podstawie publikacji Szmurło 2011.....	33
Tab. 33 Koszt leczenia w fazie przewlekłej niewydolności serca na podstawie publikacji Czech 2013.....	34
Tab. 34 Użyteczność stanu zdrowia bez powikłań na podstawie raportu NICE.....	35
Tab. 35 Zestaw wag użyteczności wykorzystany w modelu z dokumentu NICE.	35
Tab. 36 Wartości użyteczności dla polskiej populacji generalnej na podstawie Golicki 2010.....	35
Tab. 37 Wykaz zaplanowanych scenariuszy analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem przeprowadzenia.....	37
Tab. 38 Zakres zmienności parametrów w analizie wrażliwości.	38
Tab. 39 Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń na podstawie dokumentu NICE w okresie 3 miesięcy – z danych obserwacyjnych.	39
Tab. 40 Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń dla naproksenu 1000 mg do analizy wrażliwości na podstawie dokumentu NICE w okresie 3 miesięcy – z danych RCT.....	40
Tab. 41 Koszt 3-miesięcznej terapii naproksenem w dawce 1000 mg [zł]: dane do analizy wrażliwości.	40

Tab. 42	Prawdopodobieństwo 3-miesięczne dyspepsji i objawowych wrzodów skorygowane o wyniki analizy klinicznej: dane do analizy wrażliwości.....	40
Tab. 43	Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń dla celekoksybu 400 mg do analizy wrażliwości na podstawie dokumentu NICE w okresie 3 miesięcy – z danych RCT.....	40
Tab. 44	Koszt 3-miesięcznej terapii celekoksybem w dawce 400 mg [zł]: dane do analizy wrażliwości.....	41
Tab. 45	Wyniki scenariusza podstawowego: długie leczenie (2 lata).....	43
Tab. 46	Progowa cena zbytu netto: scenariusz podstawowy, długie leczenie.....	43
Tab. 47	Wyniki scenariusza podstawowego: krótkie leczenie (3 miesiące).....	44
Tab. 48	Progowa cena zbytu netto: scenariusz podstawowy, krótkie leczenie.....	44
Tab. 49	Wyniki analizy wrażliwości dla długiego leczenia: scenariusz 1 – zmiana wieku na wejściu do modelu na 64 lata.	44
Tab. 50	Wyniki analizy wrażliwości dla długiego leczenia: scenariusz 2 – zmiana wieku na wejściu do modelu na 44 lata.	45
Tab. 51	Wyniki analizy wrażliwości dla długiego leczenia: scenariusz 3 – dodanie terapii PPI do obu interwencji.....	45
Tab. 52	Wyniki analizy wrażliwości dla długiego leczenia: scenariusz 4 – zmiana dawki naproksenu na 1000 mg.....	45
Tab. 53	Wyniki analizy wrażliwości dla długiego leczenia: scenariusz 5 – prawdopodobieństwa zdarzeń na podstawie danych obserwacyjnych.....	45
Tab. 54	Wyniki analizy wrażliwości dla długiego leczenia: scenariusz 6 – prawdopodobieństwa zdarzeń skorygowane o dane z analizy klinicznej.....	46
Tab. 55	Wyniki analizy wrażliwości dla długiego leczenia: scenariusz 7 – zmiana stóp dyskontowych.....	46
Tab. 56	Wyniki analizy wrażliwości dla długiego leczenia: scenariusz 8 – zmiana dawki celekoksybu na 400 mg.....	47
Tab. 57	Progowa cena zbytu netto: analiza wrażliwości dla długiego leczenia.....	47
Tab. 58	Wyniki analizy wrażliwości dla krótkiego leczenia: scenariusz 1 – zmiana wieku na wejściu do modelu na 48 lata.	48
Tab. 59	Wyniki analizy wrażliwości dla krótkiego leczenia: scenariusz 2 – zmiana wieku na wejściu do modelu na 30 lata.	49
Tab. 60	Wyniki analizy wrażliwości dla krótkiego leczenia: scenariusz 3 – dodanie terapii PPI do interwencji.....	49
Tab. 61	Wyniki analizy wrażliwości dla krótkiego leczenia: scenariusz 4 – zmiana dawki naproksenu na 1000 mg.....	49

Tab. 62 Wyniki analizy wrażliwości dla krótkiego leczenia: scenariusz 5 – prawdopodobieństwa zdarzeń na podstawie danych obserwacyjnych.	49
Tab. 63 Wyniki analizy wrażliwości dla krótkiego leczenia: scenariusz 6 – prawdopodobieństwa zdarzeń skorygowane o dane z analizy klinicznej.	50
Tab. 64 Wyniki analizy wrażliwości dla krótkiego leczenia: scenariusz 7 – zmiana stóp dyskontowych.	50
Tab. 65 Wyniki analizy wrażliwości dla krótkiego leczenia: scenariusz 8 – zmiana dawki celekoksybu na 400 mg.	51
Tab. 66 Progowa cena zbytu netto: analiza wrażliwości dla krótkiego leczenia.	51
Tab. 67 Zestawienie odnalezionych analiz ekonomicznych.	56
Tab. 68 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 2014.10.28.	62
Tab. 69 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych, w bazie Cochrane, na dzień 2014.10.28.	63
Tab. 70 Odrzucone analizy ekonomiczne z powodem odrzucenia.	64
Tab. 71 Strategia wyszukiwania użyteczności, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 2014.11.18.	66
Tab. 72 Strategia wyszukiwania użyteczności, w bazie Cochrane, na dzień 2014.11.18.	67
Tab. 73 Odrzucone publikacje w przeglądzie użyteczności z powodem odrzucenia.	70
Tab. 74 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	72

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Uszeregowanie stanów zdrowia od najłżejszego do najcięższego na podstawie wag użyteczności.....	11
Ryc. 2 Struktura modelu – stany zdrowia (zmodyfikowano na podstawie modelu NICE).	12
Ryc. 3 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).	63
Ryc. 4 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji przeglądu systematycznego użyteczności (diagram PRISMA).	70

PIŚMIENNICTWO

¹ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

²

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Celecoxib_2004_31/WC500013515.pdf [dostęp 02.10.2014]

³

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Celecoxib_31/WC500012417.pdf [dostęp 02.10.2014]

⁴ Wójcik A, Grzyb A, Golicki D, Niewada M. Celekoksyb (Aclera®) w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu. Analiza kliniczna. HealthQuest 2014, Warszawa.

⁵ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0008962/pdf/TOC.pdf> od strony 338 [dostęp: 11.11.2014].

⁶ GUS. Tablice trwania życia z 2013 roku. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx> [dostęp: 12.11.2014].

⁷ Komunikaty DGL na stronie NFZ dotyczące refundacji od stycznia do lipca 2014 <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6350>, od stycznia do grudnia 2013 <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6218>, od stycznia do lipca 2013 <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5710> [dostęp: 2014.10.28].

⁸ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.71)

⁹ http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [dostęp: 2014.10.28].

¹⁰ Orlewska E. Porównanie kosztów i efektów stosowania celekoksibu i diklofenaku w leczeniu chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów w Polsce. Farmakoekonomika 2/2001.

¹¹ Zarządzenie Nr 69/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 listopada 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna. Z późniejszymi zmianami.

¹² Statystyka JGP. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx> [dostęp: 11.11.2014].

¹³ Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa NFZ z 17 grudnia 2013 roku z późniejszymi zmianami.

¹⁴ Informator o umowach. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> [dostęp: 10.11.2014].

¹⁵ De Smedt D, Kotseva K, De Bacquer D, Wood D, De Backer G, Dallongeville J, Seppo L, Pajak A, Reiner Z, Vanuzzo D, Georgiev B, Gotcheva N, Annemans L. Cost-effectiveness of optimizing prevention in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE III health economics project. Eur Heart J. 2012 Nov;33(22):2865-72.

- ¹⁶ Szmurło D, Schubert A, Kostrzevska K, Ryś P, Skrzekowska-Baran I. Economic analysis of the implementation of guidelines for type 2 diabetes control developed by Diabetes Poland: what increase in costs is justified by clinical results? *Pol Arch Med Wewn.* 2011 Oct;121(10):345-50.
- ¹⁷ Czech M, Opolski G, Zdrojewski T, Dubiel JS, Wizner B, Bolisega D, Fedyk-Lukasik M, Grodzicki T. The costs of heart failure in Poland from the public payer's perspective. Polish programme assessing diagnostic procedures, treatment and costs in patients with heart failure in randomly selected outpatient clinics and hospitals at different levels of care: POLKARD. *Kardiol Pol.* 2013;71(3):224-32.
- ¹⁸ <http://www.nbp.pl/home.aspx?c=/ascx/archa.ascx> [dostęp: 2014.11.17].
- ¹⁹ Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, Taylor RS. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2008; Vol. 12: No. 11
- ²⁰ Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Pol Arch Med Wewn.* 2010 Jul;120(7-8):276-81.
- ²¹ Bouée S, Charlemagne A, Fagnani F, Le Jeune P, Sermet C, Naudin F, Lancry PJ. Changes in osteoarthritis management by general practitioners in the COX2-inhibitor era-concomitant gastroprotective therapy. *Joint Bone Spine.* 2004 May;71(3):214-20.
- ²² LeLorier J, Fitzsimon C, Keresteci M, Stewart D, Lavoie F. Drug utilization review of celecoxib in Ontario. *Rheumatology (Oxford).* 2003 Nov;42 Suppl 3:iii11-6.
- ²³ Rahme E, Toubouti Y, Lelorier J. Utilization and cost comparison of current and optimal prescribing of nonsteroidal antiinflammatory drugs in Quebec, Canada. *J Rheumatol.* 2006 Mar;33(3):588-96.
- ²⁴ Wielage RC, Patel AJ, Bansal M, Lee S, Klein RW, Happich M. Cost effectiveness of duloxetine for osteoarthritis: a Quebec societal perspective. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66(5):702-708.
- ²⁵ Wielage RC, Bansal M, Andrews JS, Klein RW, Happich M. Cost-utility analysis of duloxetine in osteoarthritis: a US private payer perspective. *Appl Health Econ Health Policy* 2013; 11(3):219-236.
- ²⁶ Capel M, Tornero J, Zamorano JL, Oyaguez I, Casado MA, Sanchez-Covisa J et al. Efficiency of naproxen/esomeprazole in association for osteoarthritis treatment in Spain. *Reumatol Clin* 2014; 10(4):210-217.
- ²⁷ Jansen JP, Taylor SD. Cost-Effectiveness Evaluation of Etoricoxib versus Celecoxib and Nonselective NSAIDs in the Treatment of Ankylosing Spondylitis in Norway. *Int J Rheumatol* 2011; 2011:160326.
- ²⁸ Latimer N, Lord J, Grant RL, O'Mahony R, Dickson J, Conaghan PG. Value of information in the osteoarthritis setting: cost effectiveness of COX-2 selective inhibitors, traditional NSAIDs and proton pump inhibitors. *Pharmacoeconomics* 2011; 29(3):225-237.
- ²⁹ 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. *Pharmacoeconomics* 2010; 28(4):323-344.
- ³⁰ Inotai A, Meszaros A. Economic evaluation of nonsteroidal anti-inflammatory drug strategies in rheumatoid arthritis. *Int J Technol Assess Health Care* 2009; 25(2):190-195.
- ³¹ Latimer N, Lord J, Grant RL, O'Mahony R, Dickson J, Conaghan PG. Cost effectiveness of COX 2 selective inhibitors and traditional NSAIDs alone or in combination with a proton pump inhibitor for people with osteoarthritis. *BMJ* 2009; 339:b2538.

- ³² Al MJ, Maniadas N, Grijseels EW, Janssen M. Costs and effects of various analgesic treatments for patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis in the Netherlands. *Value Health* 2008; 11(4):589-599.
- ³³ Loyd M, Rublee D, Jacobs P. An economic model of long-term use of celecoxib in patients with osteoarthritis. *BMC Gastroenterol* 2007; 7:25.
- ³⁴ Spiegel BM, Chiou CF, Ofman JJ. Minimizing complications from nonsteroidal antiinflammatory drugs: cost-effectiveness of competing strategies in varying risk groups. *Arthritis Rheum* 2005; 53(2):185-197.
- ³⁵ Schaefer M, DeLattre M, Gao X, Stephens J, Botteman M, Morreale A. Assessing the cost-effectiveness of COX-2 specific inhibitors for arthritis in the Veterans Health Administration. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(1):47-60.
- ³⁶ Yun HR, Bae SC. Cost-effectiveness analysis of NSAIDs, NSAIDs with concomitant therapy to prevent gastrointestinal toxicity, and COX-2 specific inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2005 Jan;25(1):9-14.
- ³⁷ Brereton N, Pennington B, Ekelund M, Akehurst R. A cost-effectiveness analysis of celecoxib compared with diclofenac in the treatment of pain in osteoarthritis (OA) within the Swedish health system using an adaptation of the NICE OA model. *J Med Econ* 2014; 17(9):677-684.
- ³⁸ Brereton N, Winn B, Akehurst R. The cost-effectiveness of celecoxib vs diclofenac in the treatment of osteoarthritis in the UK; an update to the NICE model using data from the CONDOR trial. *J Med Econ* 2012; 15(3):465-472.
- ³⁹ Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008; 12(11):1-278, iii.
- ⁴⁰ Bessette L, Risebrough N, Mittmann N, Roussy JP, Ho J, Zlateva G. Cost-utility of celecoxib use in different treatment strategies for osteoarthritis and rheumatoid arthritis from the Quebec healthcare system perspective. *J Med Econ* 2009; 12(3):246-258.
- ⁴¹ Castelnuovo E, Cross P, Mt-Isa S, Spencer A, Underwood M. Cost-effectiveness of advising the use of topical or oral ibuprofen for knee pain; the TOIB study [ISRCTN: 79353052]. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(7):1077-1081.
- ⁴² Chung SJ, Kwon YJ, Park HJ, Ko SK, Park MC. Cost-effectiveness of celecoxib, nonselective NSAID and NSAID with proton-pump inhibitor in patients with rheumatoid arthritis in Korea. *Ann. Rheum. Dis.* 69(Suppl. 3), 684 (2010).
- ⁴³ Contreras-Hernandez I, Mould-Quevedo JF, Torres-Gonzalez R, Goycochea-Robles MV, Pacheco-Dominguez RL, Sanchez-Garcia S et al. Cost-effectiveness analysis for joint pain treatment in patients with osteoarthritis treated at the Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS): Comparison of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) vs. cyclooxygenase-2 selective inhibitors. *Cost Eff Resour Alloc* 2008; 6:21.
- ⁴⁴ de Groot NL, Spiegel BM, van Haalen HG, de Wit NJ, Siersema PD, van Oijen MG. Gastroprotective strategies in chronic NSAID users: a cost-effectiveness analysis comparing single-tablet formulations with individual components. *Value Health* 2013; 16(5):769-777.
- ⁴⁵ Finckh A, Bansback N, Marra CA, Anis AH, Michaud K, Lubin S et al. Treatment of very early rheumatoid arthritis with symptomatic therapy, disease-modifying antirheumatic drugs, or biologic agents: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2009; 151(9):612-621.

⁴⁶ Ghosh P, Kandhare AD, Kumar VS, Rajmane AR, Adil M, Bodhankar SL. Determination of clinical outcome and pharmacoeconomics of anti-rheumatoid arthritis therapy using CDAI, EQ-5D-3L and EQ-VAS as indices of disease amelioration. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* 2012; 2:S671-S678.

⁴⁷ Jansen JP, Pellissier J, Choy EH, Ostor A, Nash JT, Bacon P et al. Economic evaluation of etoricoxib versus non-selective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis in the UK. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(12):3069-3078.

⁴⁸ Tran-Duy A, Boonen A, van de Laar MA, Franke AC, Severens JL. A discrete event modelling framework for simulation of long-term outcomes of sequential treatment strategies for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(12):2111-2118.

⁴⁹ Turajane T, Chaweewanakorn U, Sungkhun P, Larbphiboonpong V, Wongbunnak R. Cost-utility analysis and economic burden of knee osteoarthritis treatment: the analysis from the real clinical practice. *J Med Assoc Thai* 2012; 95 Suppl 10:S98-104.

⁵⁰ Underwood M, Ashby D, Carnes D, Castelnuovo E, Cross P, Harding G et al. Topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people. The TOIB study. *Health Technol Assess* 2008; 12(22):iii-155.