



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Aclexa (celekoksyb)  
we wskazaniu: leczeniu objawowe choroby  
zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia  
stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa  
oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób  
dorosłych**

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-OT-4350-46/2014

Data ukończenia: 10 luty 2015 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy KRKA Polska Sp.z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem KRKA Polska Sp.z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** KRKA Polska Sp.z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

**Wykaz skrótów**

<b>ACA</b> (ang. <i>Available Case Analysis</i> ) – analiza dostępnych przypadków
<b>ACR</b> (ang. <i>American College of Rheumatology</i> ) – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
<b>AHRQ</b> (ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ) – Amerykańska Agencja Badawcza
<b>ANZCA</b> – <i>Australian and New Zealand College of Anaesthetists</i>
<b>AOTMiT</b> (Agencja) – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APS</b> (ang. <i>American Pain Society</i> ) – Amerykańskie Towarzystwo Bólu
<b>ASAS</b> – <i>Assessment of SpondyloArthritis</i>
<b>ASAS</b> (ang. <i>Assessment of SpondyloArthritis International Society</i> ) – międzynarodowa grupa ekspertów w dziedzinie spondylo-artretyzmu
<b>ASES</b> (ang. <i>Association of Shoulder and Elbow Surgeons</i> ) – Stowarzyszenie Chirurgów Barku i Łokcia
<b>AWA</b> – analiza weryfikacyjna Agencji
<b>BASDAI</b> (ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> ) – skala oceny aktywności choroby
<b>BASFI</b> (ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i> ) – skala oceny funkcjonowania
<b>bd</b> - brak danych
<b>BIA</b> (ang. <i>Budget Impact Assessment</i> ) – analiza wpływu na budżet
<b>CADTH</b> (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies In Health</i> ) – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>CHMP</b> (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ) – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, działający w ramach Europejskiej Agencji Leków, EMA
<b>ChPL</b> – Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>ChZS</b> – choroba zwyrodnieniowa stawów
<b>CI</b> (ang. <i>Confidence Interval</i> ) – przedział ufności
<b>COX-2</b> - cyklooksygenaza indukowana, jedna z dwóch izoform enzymu cyklooksygenazy
<b>CRP</b> (ang. <i>C Reactive Protein</i> ) – białko C-reaktywne
<b>DDD</b> (ang. <i>Daily Defined Dose</i> ) – definiowana dawka dobowa
<b>EMA</b> (ang. <i>European Medicines Agency</i> ) – Europejska Agencja ds. Leków
<b>EULAR</b> – <i>The European League Against Rheumatism</i>
<b>FDA</b> (ang. <i>Food and Drug Administration</i> ) – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>FPM</b> – ang. <i>Faculty of Pain Medicine</i>
<b>GE</b> – grupa ekspertów
<b>GI</b> (ang. <i>gastrointestinal</i> ) – żołądkowo-jelitowy
<b>HAQ</b> (ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i> ) – Kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia
<b>ICUR</b> (ang. <i>Incremental Cost Utility Ratio</i> ) – Inkrementalny Współczynnik Kosztów-Użyteczności
<b>INAHTA</b> (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ) – Międzynarodowe Stowarzyszenie Agencji Oceny Technologii Medycznych
<b>ITT</b> (ang. <i>intention-to-treat</i> ) – analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem
<b>KCE</b> – <i>Belgian Health Care Knowledge Center</i>
<b>Komparator</b> – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b> – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
<b>MD</b> (ang. <i>Mean Difference</i> ) – średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
<b>MD</b> (ang. <i>Mean Difference</i> ) – średnia różnica
<b>MQIC</b> – <i>Michigan Quality Improvement Consortium</i>
<b>N</b> – liczba pacjentów w grupie/badaniu
<b>n</b> – liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy/wystąpiło zdarzenie niepożądane
<b>NFZ</b> – Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHMRC</b> – <i>National Health and Medical Research Council</i>
<b>NICE</b> – <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NLPZ</b> – niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>NNT</b> (ang. <i>Number Needed to Treat</i> ) – oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
<b>ns</b> – nieistotne statystycznie
<b>NSAID</b> (ang. <i>Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs</i> ) – niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>OA</b> (ang. <i>OsteoArthritis</i> ) – choroba zwyrodnieniowa stawów
<b>p</b> (ang. <i>p-value</i> ) – poziom krytyczny testu

**PBAC** – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*

**PHQ** (ang. *Patient Health Questionnaire*) – kwestionariusz Zdrowia Pacjenta

**PKB** – Produkt Krajowy Brutto

**PP** (ang. *Per-Protocol*) – analiza zgodna z protokołem

**PPI** (ang. *proton-pump inhibitor*) – inhibitor pompy protonowej

**RCT** (ang. *Randomized Controlled Trial*) – badanie z randomizacją i grupą kontrolną

**RD** (ang. *Risk Difference*) – bezwzględna różnica ryzyka

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RR** (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*) – ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**RR** (ang. *Relative Risk*) – ryzyko względne

**RZS** – reumatoidalne zapalenie stawów

**SD** (ang. *Standard Deviation*) – odchylenie standardowe

**SFR** – (fr.) *Société Française de Rhumatologie*

**SIGN** – *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

**SSR** – *Spanish Society of Rheumatology*

**SSR** – *Spanish Society of Rheumatology*

**Technologia** – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**URPL** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**VAS** (ang. *Visual Analogue Scale*) – wizualna skala analogowa

**WOMAC** - Western Ontario and McMaster Universities

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

**ZEKKR** – Zespół Ekspertów Konsultanta Krajowego do spraw Reumatologii

**ZKKR** – Zespół Konsultanta Krajowego do spraw Reumatologii

**ZZSK** – zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	11
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	14
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	14
2.5.2. Status rejestracyjny .....	14
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	15
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>16</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	16
3.1.1. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	26
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	26
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	28
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	28
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	29
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	37
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	39
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	47
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	52
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	54
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>55</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	55
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	58
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	63
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	65
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	66
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	66
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	67
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	67
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	69
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	71
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>72</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	72
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	73

---

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	74
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	74
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	77
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	79
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>79</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>79</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>79</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>79</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	80
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	82
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	82
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>83</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>87</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>89</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>93</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>96</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

16.12.2014 r. MZ-PLR-4610-951/BR/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Aclexa (celekoksyb), kaps. twarde, 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991108373; Aclexa (celekoksyb), kaps. twarde, 100 mg, 60 tabl., EAN 5909991108403; Aclexa (celekoksyb), kaps. twarde, 100 mg, 90 tabl.; EAN 5909991108427; Aclexa (celekoksyb), kaps. twarde, 200 mg, 30 tabl., EAN 5909991108465; Aclexa (celekoksyb), kaps. twarde, 200 mg, 60 tabl., EAN 5909991108496; Aclexa (celekoksyb), kaps. twarde, 200 mg, 90 tabl., EAN 5909991108502.

Wnioskowane wskazanie: leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

50%

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- Aclexa 100 mg x 30 tabl.,
- Aclexa 100 mg x 60 tabl.,
- Aclexa 100 mg x 90 tabl.,
- Aclexa 200 mg x 30 tabl.,
- Aclexa 200 mg x 60 tabl.,
- Aclexa 200 mg x 90 tabl.

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK  NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

---

**Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną****Wnioskodawca:**

KRKA Polska Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, Warszawa, Polska

**Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:**

KRKA d.d., Novo mesto, Nmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

**Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:**

1. Delfarma Sp. z o.o. – Celebrex (celekoksyb) – import równoległy,
2. Pfizer Europe MA EEIG – Celebrex (celekoksyb)
3. Sigillata Ltd – Zelsiglat (celekoksyb).

<http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/#results> data dostępu 15.01.2015**Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:**

Poniżej podano podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych wchodzących w skład grupy limitowej 141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego – produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne:

1. Actavis Group PTC ehf. – Meloxicam Arrow (meloksikam),
2. Adamed Sp. z o.o – Anapran EC (naproksen),
3. Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o. – Ibuprofen AFL (ibuprofen),
4. Apotex Europe B.V – Apo-Napro (naproksen),
5. Biofarm Sp. z o.o. – Aspicam (meloksikam),
6. Boehringer Ingelheim International GmbH – Movalis (meloksikam),
7. Forfarm Sp. z o.o – Aulin (nimesulid),
8. Krka, d.d., Novo mesto – Naklofen Duo (diklofenak), Nalgessin Forte (naproksen),
9. Medana Pharma S.A – Febrofen (ibuprofen), Refastin (ketoprofen),
10. Mepha Lda. – Olfen 75 SR (diklofenak),
11. Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. – Ibuprofen Pabi (ibuprofen), Anapran, Pabi-Naproxen (naproksen), Minesulin (nimesulid),
12. PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o – Dicloduo (diklofenak), Ketores (ketoprofen), Nabuton (nabumeton),
13. Polfarmex S.A. – Ibuprofen Polfarmex (ibuprofen), Naproxen Polfarmex (naproksen),
14. PRO.MED.CS. Praha a.s – Lorned (meloksikam),
15. Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCO-LEK S.A. – Ibuprofen Hasco (ibuprofen), Naproxen 250 Hasco, Naproxen 500 Hasco (naproksen),
16. ratiopharm GmbH – Olfen Uno, Dicloratio Uno (diklofenak),
17. Sandoz GmbH – Diclac 150 Duo, Diclac 75 Duo, Diclac 50 (diklofenak), Ketonal, Ketonal Duo, Ketonal forte (ketoprofen),
18. Sanofi-Aventis France – Bi-Profenid (ibuprofen), Profenid (ketoprofen),
19. STADA Arzneimittel AG – Meloxistad (meloksikam),
20. Sun-Farm Sp. z o.o – Ketoprofen-SF (ketoprofen),
21. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A – Majamil prolongatum (diklofenak),
22. Zentiva, k.s – Aglan (meloksikam),

[http://www.bip.mz.gov.pl/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/26842/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf](http://www.bip.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0004/26842/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf)[http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2014/45/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf) <http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?id=21599> data dostępu 15.01.2015



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Aclexa (celekoksyb), kapsułki twarde w opakowaniach: 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991108373; 100 mg, 60 tabl., EAN 5909991108403; 100 mg, 90 tabl.; EAN 5909991108427; 200 mg, 30 tabl., EAN 5909991108465; 200 mg, 60 tabl., EAN 5909991108496; 200 mg, 90 tabl., EAN 5909991108502 we wskazaniu: leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych, wpłynął do AOTM dnia 16 grudnia 2014 r. pismem znak: MZ-PLR-4610-951/BR/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji.

W złożonym wniosku, jako argumenty za objęciem refundacją produktu leczniczego Aclexa, podmiot odpowiedzialny podaje: „udostępnienie chorym nowego leku przeciwbólowego stosowanego w stanach zapalnych i reumatoidalnych, a także przy urazach”. Ponadto zwraca uwagę, że zaproponował korzystną cenę zbytu netto, co wpłynie na korzyści dla rynku polskiego oraz zwiększenie konkurencyjności cenowej w grupie limitowej, do której ma być włączony ww. lek.

Do wniosku dołączono komplet analiz:

- [REDAKTOWANE] Celekoksyb (Aclexa®) w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu. Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest, Warszawa 2014;
- [REDAKTOWANE] Celekoksyb (Aclexa®) w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu, Analiza kliniczna, HealthQuest, Warszawa 2014;
- [REDAKTOWANE] Celekoksyb (Aclexa®) w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu, Analiza ekonomiczna, HealthQuest, Warszawa 2014;
- [REDAKTOWANE] Celekoksyb (Aclexa®) w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu, Analiza wpływu na budżet, HealthQuest, Warszawa 2014.

W związku z rozbieżnościami przedłożonych analiz względem rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, Prezes Agencji przekazał do Ministra Zdrowia stosowne uwagi pismem z dnia 15 stycznia 2015 r., znak: AOTM-OT-4350-46(11)/PEC\_JM\_TG/2014. Ministerstwo Zdrowia (MZ) pismem z dnia 21 stycznia 2015 r., znak: MZ-PLR-4610-951(1)/BR/14 poinformowało wnioskodawcę o zakresie niespełnianych przez analizy dołączone do wniosku wymagań minimalnych, wyznaczając jednocześnie termin ich uzupełnienia na 14 dni od otrzymania pisma. Do tego czasu Minister Zdrowia zawiesił bieg procesu oceny wniosku. Poinformował również, że w przypadku upływu terminu uzupełnienia wniosku, postępowanie zostanie podjęte i procedowane w oparciu o zgromadzone dokumenty.

Dnia 28 stycznia 2015 r. Agencja otrzymała od MZ, pismem z dnia 27 stycznia 2015 r. znak: MZ-PLR-4610-951(2)/BR/14, uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych, przekazane przez wnioskodawcę. W ich skład wchodziły: ustosunkowanie się wnioskodawcy do uwag Agencji określonych jako niespełniających wymagania minimalne oraz zaktualizowana analiza ekonomiczna i wpływu na budżet, tj.:

- [REDAKTOWANE] Celekoksyb (Aclexa®) w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu, Analiza ekonomiczna, HealthQuest, Warszawa 2014;
- [REDAKTOWANE] Celekoksyb (Aclexa®) w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu, Analiza wpływu na budżet, HealthQuest, Warszawa 2014.

Po ponownej weryfikacji Agencji analizy przekazane przez wnioskodawcę w dalszym ciągu nie spełniały wymagań określonych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań. Niniejsze uwagi przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Niezgodności analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi [wg Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych].**

Rodzaj niezgodności	Uwagi / podjęte działania
w ramach analizy ekonomicznej	
Biorąc pod uwagę zachodzenie okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera: - oszacowania 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	Wnioskodawca argumentował to następująco „nie wykonano takich oszacowań, ponieważ analiza kliniczna wykazała różnice w bezpieczeństwie stosowania leczenia na podstawie włączonych badań klinicznych a także przeglądów systematycznych, co przekłada się na różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianymi interwencjami.

<p>tej liczby – jako liczba lat życia dla poszczególnych wnioskowanych wskazań (§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych dla poszczególnych wnioskowanych wskazań (§ 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia).</li> <li>- kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w § 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia dla poszczególnych wnioskowanych wskazań (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</li> </ul> <p>Tym samym analiza ekonomiczna nie zawiera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 6 pkt 1 i 2 Rozporządzenia oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3. Rozporządzenia (§ 5. ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia);</li> <li>- wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 6 pkt 1 i 2 Rozporządzenia oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia);</li> <li>- dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie kalkulacji i oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 6 Rozporządzenia (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).</li> </ul>	<p>W opinii Agencji okoliczności art. 13 ust. 3 ponieważ na podstawie wyników RCT, włączonych do AKL wnioskodawcy, nie wykazano wyższości celekoksybu nad technologią aktualnie refundowaną (naproksenem). W prawdzie wyniki pojedynczych RCT wykazały różnice istotne statystyczne na korzyść interwencji bądź komparatora w zależności od wskazania w stosunku do niektórych punktów końcowych, jednak nie były one jednoznaczne i/lub na tyle istotne klinicznie, aby mówić o przewadze wnioskowanej interwencji nad komparatorem.</p> <p>W związku z czym Agencja wykonała obliczenia własne.</p>
w ramach analizy wpływu na budżet	
<p>W analizie wpływu na budżet, oszacowania, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 3, 6 i 7 Rozporządzenia oraz prognozy, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 4 i 5 Rozporządzenia, nie zostały wykonane na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2 Rozporządzenia (roczna liczebność populacji). Wnioskodawca uzasadnił odstąpienia od obliczeń wykonywanych na podstawie populacji i jednoczesnego wyboru metody opartej na liczbie zrefundowanych opakowań brakiem wiarygodnych danych, jednakże takie oszacowanie stanowi wg Rozporządzenia wariant dodatkowy (§ 6. ust. 3 Rozporządzenia).</p>	<p>Autorzy BIA wnioskodawcy stwierdzają: „Przeprowadzenie analizy wpływu na budżet opierając się na danych epidemiologicznych dotyczących populacji prowadzi do bardzo mało wiarygodnych oszacowań.”</p>

[Źródło: korespondencja MZ, korespondencja AOTMiT]

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Niniejsza technologia medyczna nie była wcześniej oceniana przez Agencję.

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Poniżej podano alternatywne technologie medyczne ocenione dotychczas przez Agencję we wnioskowanych wskazaniach, które należą do tej samej grupy terapeutycznej (niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne), co celekoksyb.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stawisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
deksibuprofen			
Seractil w leczeniu RZS, ChZS oraz bólów pochodzenia mięśniowo – szkieletowego	Stanowisko RK nr 60/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r.	<b>Zalecenia:</b> RK <b>rekomenduje finansowanie</b> deksibuprofenu (Seractil®) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów, bólów pochodzenia mięśniowo – szkieletowego w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem dostosowania kosztów terapii deksibuprofenem do poziomu kosztów terapii ibuprofenem. <b>Uzasadnienie:</b> Dostępne wyniki badań wskazują, że efektywność kliniczna deksbuprofenu nie różni się od efektywności buprofenu racemicznego kiedy obydwa leki są stosowane w porównywalnych dawkach. Podobne są również działania niepożądane. Wobec tego celowe jest finansowanie deksibuprofenu ze środków publicznych na takich samych zasadach, jak ibuprofenu.	Nie dotyczy.
lornoksykam			
Xefo w krótkotrwałym leczeniu ostrego bólu o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, leczeniu objawowym bólu i zmian zapalnych w ChZS, leczeniu objawowym bólu i zmian zapalnych w RZS	Stanowisko RK nr 84/26/2010 z dnia 6 grudnia 2010 r.	<b>Zalecenia:</b> RK uznaje za <b>zasadne niezakwalifikowanie</b> , jako świadczenia gwarantowanego, leku „Xefo” tabletki powlekane (lornoksykam) we wskazaniach: krótkotrwałe leczenie ostrego bólu o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, leczenie objawowe bólu i zmian zapalnych w chorobie zwyrodnieniowej stawów, leczenie objawowe bólu i zmian zapalnych w reumatoidalnym zapaleniu stawów. <b>Uzasadnienie:</b> Lornoksykam należy do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i nie wyróżnia się istotnie na tle innych preparatów z tej szerokiej grupy, ani pod względem efektywności ani bezpieczeństwa stosowania. Wobec powyższego oraz istotnie wyższego kosztu stosowania lornoksykamu w porównaniu do komparatorów z grupy NLPZ, Rada nie widzi zasadności finansowania tego leku ze środków publicznych.	Nie dotyczy.
Xefo w krótkotrwałym leczeniu ostrego bólu o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego	Stanowisko RK nr 85/26/2010 z dnia 6 grudnia 2010 r. Stanowisko RK nr 86/26/2010 z dnia 6 grudnia 2010 r.	<b>Zalecenia:</b> RK uznaje za <b>niezasadne zakwalifikowanie</b> , jako świadczenia gwarantowanego, leku „Xefo” proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań oraz „Xefo Rapid” tabletki powlekane (lornoksykam) we wskazaniu: krótkotrwałe leczenie ostrego bólu o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. <b>Uzasadnienie:</b> Lornoksykam należy do NLPZ i nie wyróżnia się istotnie na tle innych preparatów z tej szerokiej grupy, ani pod względem efektywności ani bezpieczeństwa stosowania. Wobec powyższego oraz istotnie wyższego kosztu stosowania lornoksykamu w porównaniu do komparatorów z grupy NLPZ, Rada nie widzi zasadności finansowania tego leku ze środków publicznych.	Nie dotyczy.
meloksikam			
Movalis w RZS, chorobie zwyrodnieniowej oraz ZZSK	Stanowisko RK nr 44/13/2010 z dnia 21 czerwca 2010 r.	<b>Zalecenia:</b> Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje nefinansowanie</b> ze środków publicznych meloksikamu (Movalis®) w reumatoidalnym zapaleniu stawów, chorobie zwyrodnieniowej, zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, w ramach wykazu leków refundowanych. <b>Uzasadnienie:</b> Rada uznała, że wnioskowany produkt leczniczy nie wnosi istotnych korzyści do terapii RZS, choroby zwyrodnieniowej oraz ZZSK, a wiąże się z istotnym ryzykiem poważnych działań niepożądanych, przypisanych klasie niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz wysokimi, prognozowanymi kosztami refundacji.	Nie dotyczy.

[http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/uchwala\\_rk\\_aotm\\_60\\_17\\_2008\\_deksibuprofen\\_Seractil.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_60_17_2008_deksibuprofen_Seractil.pdf)

[http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R68-2010-lornoksykam%20Xefo/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_84\\_26\\_2010\\_lornoksykam\\_Xefo.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R68-2010-lornoksykam%20Xefo/Stanowisko_RK_AOTM_84_26_2010_lornoksykam_Xefo.pdf)

[http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R70-2010-lornoksykam%20Xefo%20roztwor/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_86\\_26\\_2010\\_lornoksykam\\_Xefo\\_roztwor.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R70-2010-lornoksykam%20Xefo%20roztwor/Stanowisko_RK_AOTM_86_26_2010_lornoksykam_Xefo_roztwor.pdf)

[http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2010/R69-2010-lornoksykam%20Xefo%20Rapid/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_85\\_26\\_2010\\_lornoksykam\\_Xefo\\_Rapid.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R69-2010-lornoksykam%20Xefo%20Rapid/Stanowisko_RK_AOTM_85_26_2010_lornoksykam_Xefo_Rapid.pdf)

[http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/Stalowisko\\_RK\\_AOTM\\_44\\_13\\_2010\\_meloxicam\\_Movalis.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/Stalowisko_RK_AOTM_44_13_2010_meloxicam_Movalis.pdf) data dostępu 15.01.2015

Ponadto Rada Przejrzystości wydała 3 krotnie opinie w sprawie zasadności objęcia refundacją produktów leczniczych zawierających substancję czynną m.in.: diklofenak we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: dyskopatia (nr 198/2014 z dnia 07.07.2014 r., nr 27/2014 z dnia 20.01.2014 r., nr 155/2012 z dnia 30.07.2012 r.). W 2012 r. w opinii zawarto warunek stosowania tych technologii w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych

[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/145/ORP/U\\_25\\_423\\_140707\\_opinia\\_198\\_11\\_subst\\_off\\_label\\_art\\_40.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/145/ORP/U_25_423_140707_opinia_198_11_subst_off_label_art_40.pdf)

[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/025/ORP/U\\_3\\_50\\_140120\\_opinia\\_27\\_neuralgie\\_dyskopatie\\_off-label.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/025/ORP/U_3_50_140120_opinia_27_neuralgie_dyskopatie_off-label.pdf)

[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/073/ORP/073\\_ORP\\_U\\_18\\_205\\_RP\\_20120730\\_opinia\\_155\\_neurologiczne\\_off-label\\_2012.07.30.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/073/ORP/073_ORP_U_18_205_RP_20120730_opinia_155_neurologiczne_off-label_2012.07.30.pdf) data dostępu 15.01.2015

## 2.4. Problem zdrowotny

Tabela 3. Charakterystyka jednostek chorobowych/stanów klinicznych [Szczeklik 2014, Zimmermann-Górska, EULAR 2010].

Charakterystyka	Choroba zwyrodnieniowa stawów	Reumatoidalne zapalenie stawów	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	Ostre stany zapalne narządu ruchu
Definicja choroby	ChZS rozwija się wskutek działania czynników biologicznych i mechanicznych, które destabilizują powiązane ze sobą procesy degradacji i tworzenia chrząstki stawowej oraz warstwy podchrzęstnej kości i ostatecznie obejmują wszystkie tkanki stawu.	RZS to przewlekła choroba układowa tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych, prowadzącą do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci.	ZZSK to przewlekłe, przeważnie postępujący proces zapalny obejmujący stawy krzyżowo-biodrowe, drobne stawy kręgosłupa, pierścienie włókniste i więzadła kręgosłupa, prowadzący do ich stopniowego usztywnienia.	Stan ten dotyczy tkanek okołostawowych, czyli mięśni, ścięgien z ich przyczepami i pochewkami, kaletek maziowych oraz więzadeł.
Epidemiologia	U >50% osób po 40 rż. można rozpoznać tę chorobę, a u 10-20% powoduje ona istotne ograniczenie sprawności. Najczęściej ujawnia się w wieku 40-60 lat; z podobną częstością u obu płci, jednak cięższe postaci choroby występują częściej u kobiet.	Częstość występowania wynosi 0,3-1,5% w populacji ogólnej, w Europie 0,8% populacji dorosłej. Kobiety chorują 3x częściej niż mężczyźni. Szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia.	Częstość występowania ocenia się na 0,3-1,5% populacji, w Europie Środkowej na 0,3-0,5%. Zapadalność roczna wynosi 0,5-14/100 tys. U mężczyzn występuje 2-3x częściej niż u kobiet. Rozpoczyna się najczęściej po koniec okresu dojrzewania lub u młodych dorosłych; u ok 80% chorych pierwsze objawy pojawiają się przed 30 rż., a u <5% po 45 rż.	Może wystąpić w każdym okresie życia, ale ich częstość wzrasta wraz z wiekiem.
Etiologia i patogeneza	Przyczyna pierwotnej ChZS jest nieznaną. Wtórna ChZS wywołana jest miejscowymi uszkodzeniami struktur i nieprawidłowościami budowy stawu lub chorobami ogólnoustrojowymi.	Przyczyna nie jest znana. Patogeneza jest wieloczynnikowa i należy w niej wyróżnić: czynniki środowiskowe, genetyczne i zaburzenia immunologiczne. Uważa się, że inicjatywa i podtrzymywanie choroby związane jest z odpowiedzią limfocytów T CD45RO+ (komórki pamięci) na nieznaną antygen/y u osób genetycznie predysponowanych.	Etiologia choroby nie jest poznana. Bardzo częsta obecność antygenu HLA-B27 jest podstawą hipotezy, że ZZSK jest uwarunkowane genetycznie (zaprogramowana odpowiedź immunologiczna na czynniki środowiskowe).	Najczęściej urazy i powtarzające się przeciążenia wynikające z zaburzeń postawy, wykonywanej pracy lub uprawiania dyscypliny sportowej. Mogą także występować w wyniku zapaleń swoistych (gruźlica, kiła) i nieswoistych (zakażenia bakteryjne). Zespoły bólowe mogą wynikać z predyspozycji genetycznych oraz nieprawidłowości biomechanicznych.
Klasyfikacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwotna (częstsza): miejscowa (ręce, stopy, stawy biodrowe, stawy kolanowe, kręgosłup, inne pojedyncze stawy), uogólniona (≥3 ww. miejsca);</li> <li>wtórna wg czynników etiologicznych (wg ACR): urazy, wrodzone i rozwojowe, metaboliczne, endokrynologiczne, choroby</li> </ul>	W zależności od obecności lub nieobecności w surowicy autoprzeciwciał (czynnika reumatoidalnego w klasie IgM i/lub ACPA) odróżnia się postać: <ul style="list-style-type: none"> <li>serologicznie dodatnią,</li> <li>serologicznie ujemną.</li> </ul>	-	Ze względu na umiejscowienie dolegliwości i rodzaj zajętej tkanki: <ul style="list-style-type: none"> <li>stany zapalne ścięgien i ich przyczepów,</li> <li>zapalenie tkanek okołostawowych,</li> <li>zapalenie pochewek ścięgniastych,</li> <li>zapalenie kaletek maziowych,</li> </ul>

	z odkładania soli wapnia, inne choroby kości i stawów, rozsiane, neurodystrofia kości i stawów, choroby endemiczne, różne.			<ul style="list-style-type: none"> <li>zespoły bólowe kręgosłupa,</li> <li>inne zespoły bólowe.</li> </ul>
Obraz kliniczny	Ból stawowy, ograniczenie ruchomości w stawie, trzeszczenia, wtórne zmiany zapalne (wysięk w stawie) o różnym nasileniu, brak objawów ogólnoustrojowych.	Ból i obrzęk symetrycznych stawów rąk i stóp, rzadziej innych (kolanowych lub barkowych), sztywność poranna (ok. >1 h); objawy ogólnoustrojowe: stan podgorączkowy, zmęczenie, brak łaknienia, niewielka utrata masy ciała; u "seropozytywnych": guzki reumatoidalne, zmiany pozastawowe, np. w układzie krążenia, płucach, nerkach, narządzie wzroku.	Ból w okolicy łędźwiowo-krzyżowej, promieniujący do pachwin, pośladków i stawów kolanowych; objawy zapalne stawów skokowych lub kolanowych; objawy ogólne: stan podgorączkowy, utrata masy ciała, uczucie zmęczenia; ograniczenie ruchomości kręgosłupa i innych zajętych stawów, objawy ze strony narządu wzroku i układów np.: krążenia, oddechowego, pokarmowego	Miejscowy proces zapalny wywołujący ból i niekiedy ograniczenie ruchomości czynnej, dobry stan ogólny chorego i prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych. Ból obejmuje najczęściej okolice przykręgosłupowe, obręcz barkową, biodrową, stawów łokciowych i kolanowych, rzadziej – połączeń chrzęstno-kostnych żeber, nadgarstków, stawów skokowych lub skroniowo-żuchwowych
Diagnostyka	Badania obrazowe, płynu stawowego, laboratoryjne.	Badania laboratoryjne, płynu stawowego, obrazowe.	Badania laboratoryjne, płynu stawowego, obrazowe.	Wywiad, badanie przedmiotowe i podmiotowe.
Leczenie i cele leczenia	<p><b>Cel:</b> zwalczanie bólu i utrzymanie jak najlepszej sprawności.</p> <p><b>Leczenie niefarmakologiczne:</b> dieta w przypadku nadwagi lub otyłości, fizjoterapia, zaopatrzenie ortopedyczne, odpowiednie obuwie.</p> <p><b>Leczenie farmakologiczne:</b> paracetamol, NLPZ, opioidy, glikokortykosteroidy, wolno działające leki objawowe stosowane w ChZS (SYSADOA), inhibitory wchłaniania zwrotnego serotoniny i noradrenaliny.</p> <p><b>Leczenie operacyjne:</b> płukanie stawu 0,9% roztworem NaCl bądź oczyszczanie stawu podczas artroskopii, aloplastyka, usztywnienie stawu.</p> <p><b>Rehabilitacja.</b></p>	<p><b>Cel:</b> Długotrwała poprawa jakości życia poprzez kontrolę objawów choroby, zapobieganie zmianom destrukcyjnym, przywrócenie sprawności i funkcjonowania w społeczeństwie.</p> <p><b>Edukacja pacjenta.</b></p> <p><b>Leczenie farmakologiczne:</b> leki modyfikujące przebieg choroby z/bez glikokortykosteroidów, wspomagająco NLPZ, inne leki przeciwbólowe.</p> <p><b>Rehabilitacja.</b></p> <p><b>Leczenie ortopedyczne.</b></p>	<p><b>Cel:</b> Długotrwała poprawa jakości życia poprzez kontrolę objawów i zapalenia choroby, zapobieganie zmianom destrukcyjnym, przywrócenie sprawności i funkcjonowania w społeczeństwie.</p> <p><b>Leczenie niefarmakologiczne:</b> edukacja, fizjoterapia.</p> <p><b>Leczenie farmakologiczne:</b> NLPZ, leki przeciwbólowe, glikokortykosteroidy, syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby, inhibitory TNF.</p> <p><b>Leczenie operacyjne.</b></p>	<p><b>Cel:</b> nie określono.</p> <p><b>Rehabilitacja</b> (fizykoterapia, kinezyterapia).</p> <p><b>Leczenie farmakologiczne:</b> NLPZ i/lub miejscowo glikokortykosteroidy z lidokainą, leki rozluźniające mięśnie.</p> <p><b>Inne</b> w zależności od choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czasowe unieruchomienie,</li> <li>leczenie chirurgiczne.</li> </ul>
Rokowanie	Choroba postępuje niezależnie od stosowanego leczenia i prowadzi do znacznego ograniczenia sprawności i jakości życia, nie ma natomiast bezpośredniego wpływu na długość życia.	Po 5 latach trwania choroby zdolność do pracy traciło ok. 50% chorych, a po 10 latach – blisko 100%. Chorzy żyją ok. 7 lat krócej niż populacji ogólna z powodu wcześniejszego i częstszego występowania chorób sercowo-naczyniowych.	W 1. dekadzie choroby często dochodzi do upośledzenia sprawności chorego, zmian w stawach obwodowych i radiologicznych w obrębie kręgosłupa. Czas przeżycia jest krótszy niż w ogólnej populacji w związku z powikłaniami (skrobiawicą, złamaniami kręgosłupa). 10-30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby.	-

ACR – American College of Rheumatology, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, IgM – immunoglobulina M, ACPA – przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi, TNF - czynnik martwicy nowotworów.

W ChZS farmakoterapię bólu rozpoczyna się od paracetamolu. W przypadku jego nieskuteczności, stosuje się NLPZ w najmniejszej skutecznej dawce. Powszechnie stosuje się NLPZ z paracetamolem, jednak ostatnio wykazano, że leczenie skojarzone paracetamolu z ibuprofenem nie jest skuteczniejsze, natomiast wiąże się z większym ryzykiem krwawienia do przewodu pokarmowego. Przy niepełnej kontroli bólu lub przeciwwskazań do stosowania ww. leków można zastosować opioidy, rozpoczynając od słabych (tramadol), pamiętając o ich działaniach niepożądanych (senność i zaburzenia równowagi). W leczeniu tym skutecznie uśmierza ból leki stosowane zewnętrznie (NLPZ i kapsaicyna), które nie powodują istotnych skutków niepożądanych [Szczeklik 2014].

W RZS NLPZ stosuje się wyłącznie w celu doraźnego opanowania podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia. W razie przeciwwskazań lub nietolerancji można stosować paracetamol i/lub słabe opioidy [Szczeklik 2014]. Chorym o wysokim ryzyku powikłań ze strony przewodu pokarmowego należy równocześnie z NLPZ podawać leki gastroprotekcyjne (inhibitory pompy protonowej). Ponadto trzeba zachować ostrożność przy stosowaniu koksycybów oraz nieselektywnych NLPZ u pacjentów z czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca oraz wystąpienia incydentów zatorowo-zakrzepowych [Zimmermann-Górska].

U chorych z ZZSK z bólem i sztywnością w pierwszej kolejności zaleca się podawanie NLPZ łącznie z koksycybami. W razie długo utrzymującej się aktywności choroby należy kontynuować ich stosowanie, zwracając uwagę na działania niepożądane. W przypadku przeciwwskazań, nieskuteczności lub złej tolerancji NLPZ stosuje się paracetamol lub słabe opioidy [Szczeklik 2014].

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych [ChPL Aclexa].

<b>Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13</b>	Aclexa, kapsułki twarde, 100 mg, 30 szt., EAN 5909991108373; Aclexa, kapsułki twarde, 100 mg, 60 szt., EAN 5909991108403; Aclexa, kapsułki twarde, 100 mg, 90 szt., EAN 5909991108427; Aclexa, kapsułki twarde, 200 mg, 30 szt., EAN 5909991108465; Aclexa, kapsułki twarde, 200 mg, 60 szt., EAN 5909991108496; Aclexa, kapsułki twarde, 200 mg, 90 szt., EAN 5909991108502
<b>Substancja czynna</b>	celekoksyb
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Mechanizm działania</b>	Celekoksyb należy do grupy terapeutycznej: Niesteroidowe leki przeciwzapalne, przeciwreumatyczne, koksycyby. Jest on „doustnym, selektywnym inhibitorem cyklooksygenazy typu 2 (COX-2) w zakresie dawek terapeutycznych (200 mg do 400 mg na dobę). U ochotników nie obserwowano statystycznie istotnego hamowania COX-1 (ocenianego <i>ex vivo</i> jako zdolność do hamowania powstawania tromboksanu B2 [TxB2]) po zastosowaniu dawek terapeutycznych. Cyklooksygenaza jest enzymem warunkującym powstawanie prostaglandyn. Zidentyfikowano dwie izoformy cyklooksygenazy, COX-1 i COX-2. COX-2 jest izoformą enzymu indukowaną pod wpływem bodźców prozapalnych i uważa się, że jest ona odpowiedzialna przede wszystkim za syntezę prostanoidowych mediatorów bólu, stanu zapalnego i gorączki. Uważa się, że COX-2 bierze udział w owulacji, implantacji oraz zamknięciu przewodu tętniczego, a także wpływa na regulację czynności nerek i ośrodkowego układu nerwowego (wywoływanie gorączki, odczuwanie bólu, funkcje poznawcze). Może również wpływać na proces gojenia wrzodów trawiennych. Stwierdzono obecność COX-2 w tkankach otaczających wrzody żołądka, ale nie wyjaśniono, jaki to może mieć wpływ na proces gojenia wrzodu. Różnica we właściwościach antyagregacyjnych między niektórymi NLPZ, inhibitorami COX-1 i selektywnymi inhibitorami COX-2 może mieć znaczenie kliniczne u pacjentów należących do grupy ryzyka wystąpienia zaburzeń zatorowo-zakrzepowych. Wybiórcze inhibitory COX-2 hamują proces ogólnoustrojowego (i w związku z tym, prawdopodobnie śródbłonkowego) powstawania prostacyklin bez jednoczesnego wpływu na tromboksan w płytkach krwi.”

Oprócz technologii lekowej wnioskowanej w ww. opakowaniach w Polsce do obrotu dopuszczone są również Aclexa 100 mg w opakowaniach zawierających: 10, 20, 40, 50, 100 szt. oraz 200 mg w opakowaniach zawierających: 10, 20, 40, 50, 100 szt.

<http://pozwolenia.urpl.gov.pl/files/21832.pdf> <http://pozwolenia.urpl.gov.pl/files/21833.pdf> 22.01.2015

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Aclexa].

<b>Procedura rejestracyjna</b>	niecentralna
<b>1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	28.04.2014 r.
<b>2. Data wydania pozwolenia</b>	28.04.2014 r.

<b>na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu</b>	
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	<p>Produkt należy stosować jak najkrócej, w najmniejszej skutecznej dawce dobowej (ryzyko powikłań ze strony układu krążenia). Należy okresowo dokonywać ponownej oceny potrzeby stosowania produktu łagodzącego objawy oraz stopnia odpowiedzi na leczenie, zwłaszcza u pacjentów z ChZS.</p> <p><b>ChZS:</b> zwykle zalecana dawka wynosi 200 mg/dobę w 1 lub 2 dawkach podzielonych. U niektórych pacjentów, w przypadku nieuzyskania poprawy, zastosowanie dawki 200 mg 2x/dobę może zwiększyć skuteczność.</p> <p><b>RZS:</b> zalecana początkowa dawka dobową wynosi 200 mg w 2 dawkach podzielonych. W razie potrzeby dawkę można następnie zwiększyć do 200 mg 2x/dobę.</p> <p><b>ZZSK:</b> najczęściej zalecana dawka dobową wynosi 200 mg 1x/dobę lub w 2 dawkach podzielonych. U pacjentów, u których złagodzenie objawów jest niewystarczające, bardziej skuteczne może być zwiększenie dawki do 400 mg 1x/dobę lub w 2 dawkach podzielonych.</p> <p>W przypadku nieuzyskania poprawy skuteczności terapii po 2 tygodniach, należy rozważyć zastosowanie innych rodzajów leczenia. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 400 mg we wszystkich wskazaniach.</p> <p>Szczególną ostrożność należy zachować u osób w podeszłym wieku o masie ciała &lt;50kg, a także u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz pacjentów z zaburzoną metabolizmem zależnym od cytochromu CYP2C9 leczenie należy rozpocząć od dawki o połowę mniejszej od zalecanej. Lek nie jest wskazany do stosowania u dzieci.</p>
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	Brak.
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>• stwierdzona nadwrażliwość na sulfonamidy;</li> <li>• czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawienie z przewodu pokarmowego;</li> <li>• występowanie w wywiadzie astmy, ostrego zapalenia błony śluzowej nosa, polipów w jamie nosowej, obrzęku naczyńioruchowego, pokrzywki lub innej reakcji alergicznej po przyjęciu kwasu acetylosalicylowego lub NLPZ, w tym selektywnych inhibitorów COX-2;</li> <li>• okres ciąży i stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji. W przeprowadzonych na dwóch rodzajach zwierząt badaniach wykazano, że celekoksyb powodował wady rozwojowe. Potencjalne ryzyko dla ciąży ludzkiej nie jest znane, ale nie można go wykluczyć;</li> <li>• kamienie piersią;</li> <li>• ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stężenie albumin w surowicy &lt; 25 g/l lub ≥ 10 w skali Child Pugh);</li> <li>• pacjenci z oznaczonym klirensiem kreatyniny &lt; 30 ml/min.;</li> <li>• choroba zapalna jelit;</li> <li>• zastoinowa niewydolność mięśnia sercowego (NYHA II-IV);</li> <li>• rozpoznana choroba niedokrwienna serca i (lub) choroba naczyń obwodowych, oraz choroba naczyń mózgowych.</li> </ul>
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE

[http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Drugs\\_Search\\_SubstanceTradename.php?lng=EN](http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Drugs_Search_SubstanceTradename.php?lng=EN) 22.01.2015

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.

<b>Cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <span style="background-color: yellow;">      </span> – Aclexa 100 mg x 30 tabl.,</li> <li>• <span style="background-color: yellow;">      </span> – Aclexa 100 mg x 60 tabl.,</li> <li>• <span style="background-color: yellow;">      </span> – Aclexa 100 mg x 90 tabl.,</li> <li>• <span style="background-color: yellow;">      </span> – Aclexa 200 mg x 30 tabl.,</li> <li>• <span style="background-color: yellow;">      </span> – Aclexa 200 mg x 60 tabl.,</li> <li>• <span style="background-color: yellow;">      </span> – Aclexa 200 mg x 90 tabl.</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Dostępny w aptece na receptę
<b>Poziom odpłatności</b>	50%
<b>Grupa limitowa</b>	Istniejąca – 141.1 Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego – produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	Nie zaproponowano.

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wnioskowanych wskazaniach [opracowanie własne].

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<b>ChZS</b>		
Wielka Brytania	NICE, 2014	<p>U pacjentów z ChZS powinno rozważyć się paracetamol jako dodatek do terapii podstawowej (dostęp do odpowiednich informacji, aktywność i ćwiczenia, interwencje zmierzające do spadku wagi w przypadku nadwagi lub otyłości). Paracetamol lub NLPZ miejscowo powinny zostać rozważone przed doustnymi NLPZ, inhibitorami COX-2 lub opioidami. Jeśli paracetamol lub NLPZ są niewystarczające dla uśmierzania bólu, powinno rozważyć się analgetyki opioidowe z oceną ryzyka i korzyści, szczególnie u starszych osób.</p> <p>W przypadku pacjentów z <u>ChZS kolana lub ręki</u> powinno rozważyć się NLPZ miejscowo jako dodatek do terapii podstawowej. NLPZ miejscowo lub paracetamol powinny być rozważone przed doustnymi NLPZ, inhibitorami COX-2 lub opioidami. Można także rozważyć kapsaicynę miejscowo jako dopełnienie terapii podstawowej. W przypadku ChZS nie są zalecane rubefacjenty. Przy braku skuteczności w uśmierzaniu bólu paracetamolu lub miejscowego NLPZ, powinno rozważyć się zastąpienie ich przez doustne NLPZ lub inhibitor COX-2 bądź rozważyć dodanie do paracetamolu doustnego NLPZ lub inhibitora COX-2. Doustne NLPZ/inhibitory COX-2 powinny być stosowane w najniższej efektywnej dawce przez możliwie krótki czas. Przy zaleceniu leczenia doustnymi NLPZ/inhibitorem COX-2 pierwszym wyborem powinien być standardowy NLPZ/ inhibitor COX-2 (inny niż etoricoxib 60 mg). W obu przypadkach zaleca się przepisanie dodatkowo inhibitora pompy protonowej. Jeśli osoba cierpiąca na ChZS potrzebuje niskich dawek aspiryny, powinno rozważyć się inne analgetyki, przed zastąpieniem lub dodaniem NLPZ lub inhibitora COX-2 (wraz z inhibitorem pompy protonowej), jeśli ulżenie w bólu jest nieskuteczne lub niewystarczające. Dostawowe iniekcje kortykosteroidów powinny być rozważone jako dopełnienie terapii podstawowej przy umiarkowanych do ciężkich bólów. Iniekcje hialuronianów są niezalecane.</p>
Europa	EULAR, 2007	<p>Leczenie farmakologiczne ChZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• doustnym lekiem pierwszego wyboru powinien być paracetamol, stosowany przez jak najdłuższy okres,</li> <li>• leki stosowane miejscowo są skuteczne i bezpieczne,</li> <li>• NLPZ powinny zostać rozważone u pacjentów, którzy nie reagują na paracetamol; pacjenci z podwyższonym ryzykiem wystąpienia powikłań ze układu pokarmowego powinni stosować niselektywne NLPZ z preparatami ochronnymi lub selektywne inhibitory COX-2,</li> <li>• opioidowe leki przeciwbólowe z/bez paracetamolu są alternatywą dla pacjentów, u których NLPZ/selektywne inhibitory COX-2 są przeciwwskazane, nieskuteczne i/lub źle tolerowane.</li> </ul> <p><u>ChZS stawów dłoni:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Optymalne leczenie wymaga połączenia leczenia niefarmakologicznego z farmakologicznym.</li> <li>2. Leczenie powinno być dostosowane indywidualnie do: lokalizacji; czynników ryzyka (wiek, płeć, niekorzystne czynniki mechaniczne); typu ChZS; obecności zapalenia; nasilenie zmian strukturalnych; poziomu bólu, niepełnosprawności i ograniczenia jakości życia; współwystępowanie oraz stosowanie innych leków; życzenia i oczekiwania pacjenta.</li> <li>3. Edukacja dotycząca ochrony stawów wraz ze schematem ćwiczeń dla wszystkich chorych.</li> <li>4. Miejscowe stosowanie ciepłych okładów, zwłaszcza przed treningiem oraz ultradźwięki.</li> <li>5. Szyny dla podstawy kciuka i orzezy.</li> <li>6. Preferowane są miejscowe terapie zamiast ogólnoustrojowych, zwłaszcza w przypadku, gdy ból jest łagodny do umiarkowanego oraz dotyczy kilku stawów: stosowanie NLPZ oraz kapsaicyny miejscowo.</li> <li>7. Doustnym lekiem pierwszego wyboru powinien być paracetamol (do 4 g/dzień) stosowany przez jak najdłuższy okres.</li> <li>8. U pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na paracetamol należy zastosować doustne NLPZ w najmniejszej skutecznej dawce przez możliwie najkrótszy okres. Pacjenci z podwyższonym ryzykiem ze strony układu pokarmowego powinni stosować niselektywne NLPZ z preparatami ochronnymi lub selektywne inhibitory COX-2.</li> </ol>



		<p>9. SYSADOA (np. glukozaminy, siarczan chondroityny, substancje niezmydlające z awokado/soi, diacereina, dostawowe iniekcje kwasu hialuronowego) mogą dać objawowe korzyści o niewielkim stopniu, przy małej toksyczności leczenia.</p> <p>10. Dostawowa iniekcja długo działającego kortykosteroidu wskazana jest w bolesnych zaostrzeniach choroby, zwłaszcza ChZ stawu siodełkowego.</p> <p>11. Zabieg operacyjny (na przykład wstawienie stawu, osteotomia lub artrodeza) jest skuteczną metodą leczenia ciężkiej ChZ podstawy kciuka i należy rozważyć u pacjentów z wyraźnym bólem i/lub niepełnosprawnością, gdy leczenie zachowawcze nie powiodło się.</p>
USA	MQIC, 2013	<p>U pacjentów z ChZS początkowo zalecany jest paracetamol w najmniejszej efektywnej dawce. W przypadku małego ryzyka powikłań żołądkowo jelitowych (GI) zalecane są NLPZ, a przy jednoczesnym podawaniu aspiryny lub gdy ryzyko to może zostać zminimalizowane, dodatkowo inhibitory pompy protonowej. W przypadku wysokiego ryzyka powikłań żołądkowo jelitowych zalecane są NLPZ z dodatkiem inhibitorów pompy protonowej, a przy nietolerancji dla NLPZ, selektywne inhibitory COX-2. U pacjentów, u których odnotowywano wcześniej krwawienie z przewodu pokarmowego należy unikać wszystkich NLPZ/COX-2. Jeśli jednak muszą być użyte, to COX-2 z inhibitorem pompy protonowej. Należy je używać z ostrożnością u pacjentów z nadciśnieniem oraz trwałymi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi, tylko w przypadku gdy indywidualne korzyści kliniczne przewyższają ryzyko sercowo-naczyniowe. Jeśli aspiryna jest stosowana codziennie, COX-2 nie mają przewagi nad NLPZ. Inne leczenie farmakologiczne, które może być zastosowane obejmuje: „nonacetylated salicylate”, tramadol, opioidy, dostawowe glikokortykosteroidy lub hialuronian, lidokainę miejscowo, salicylan metylu lub miejscowo stosowane preparaty.</p>
USA	ACR, 2012	<p><u>W ChZS ręki</u> warunkowo rekomendowane są: kapsaicyna miejscowo, NLPZ miejscowo, w tym salicylan trolaminy, NLPZ doustnie, w tym selektywne inhibitory COX-2, tramadol. Warunkowo nie są zalecane: leki stosowane dostawowo, analgetyki opioidowe. U chorych powyżej 75 lat zaleca się warunkowo stosowanie NLPZ raczej miejscowo niż doustnie.</p> <p><u>W przypadku ChZS stawu kolanowego</u> zaleca się warunkowo: paracetamol, NLPZ miejscowo oraz doustnie, tramadol, dostawowe iniekcje kortykosteroidów. Warunkowo nie zaleca się siarczaniu chondroityny, glukozaminy oraz kapsaicyny miejscowo. Nie wydano rekomendacji dla dostawowych hialuronianów, duloksetyny oraz analgetyków opioidowych. U chorych <math>\geq 75</math> lat zaleca się stosowanie NLPZ miejscowo niż przyjmowanie ich w formie doustnej. W takim przypadku zaleca się duloksetynę, analgetyki opioidowe oraz kwas hialuronowy we wstrzyknięciach dostawowych. Jeżeli chory miał krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego w ciągu roku, a nadal przyjmuje doustne NLPZ zaleca się zmianę leku na selektywny inhibitor COX-2 w połączeniu z inhibitorem pompy protonowej (PPI). Chorzy przyjmujący niskie dawki aspiryny (<math>\leq 325</math>mg/dzień) w profilaktyce chorób układu krążenia powinni przyjmować niselektywne NLPZ w połączeniu z PPI, inne niż ibuprofen. W tym połączeniu leków zmniejsza się korzystny wpływ aspiryny. Nie rekomenduje się użycia selektywnych inhibitorów COX-2 podczas profilaktycznego przyjmowania aspiryny. Doustnych NLPZ nie należy stosować u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium IV lub V, decyzję o podaniu leków chorym w stadium III powinno się opierać na indywidualnej ocenie korzyści i ryzyka.</p> <p>U chorych z <u>objawową ChZ stawu kolanowego</u>, u których nie uzyskano zadowalającej poprawy, stosując metody niefarmakologiczne i farmakologiczne, i którzy nie chcą lub nie mogą się poddać całkowitej alloplastyce stawu, powinno się stosować analgetyki opioidowe. Można też stosować u nich duloksetynę.</p> <p>U pacjentów z <u>ChZ stawu biodrowego</u> warunkowo zaleca się stosowanie: paracetamolu, NLPZ doustnie, tramadolu, glikokortykosteroidów we wstrzyknięciach dostawowych. Warunkowo nie zaleca się stosowania: siarczaniu chondroityny, glukozaminy. Nie przedstawiono zaleceń dla stosowania NLPZ miejscowo, kwasu hialuronowego w iniekcjach dostawowych, duloksetyny oraz analgetyków opioidowych. Analgetyki opioidowe zaleca się do stosowania u chorych z objawową ChZ stawu biodrowego, u których nie uzyskano zadowalającej poprawy, stosując metody niefarmakologiczne i farmakologiczne, którzy nie chcą lub nie kwalifikują się do całkowitej alloplastyki stawu.</p>
Australia	NHMRC, 2009a	<p>Istnieją dowody pozwalające rekomendować lekarzom podstawowej opieki zdrowotnej przepisywanie NLPZ lub inhibitorów COX-2 na zmniejszanie bólu w krótkookresowym leczeniu <u>ChZS biodra lub kolana</u>, w sytuacji gdy proste działanie przeciwbólowe i środki niefarmakologiczne są nieskuteczne. Potencjalne korzyści płynące z leczenia NLPZ powinny być zmierzone w relacji do potencjalnej szkodliwości. Lekarze powinni być ostrożni przy użyciu tradycyjnych NLPZ i inhibitorów COX-2 ze względu na znane działania uboczne, zwłaszcza u zagrożonych osób, takich jak osoby starsze i osoby przyjmujące jednocześnie inne leki. Staranne monitorowanie ciśnienia krwi i czynności nerek wskazane jest dla osób starszych i innych, u których występuje takie ryzyko przy stosowaniu tych środków. U pacjentów z wysokim ryzykiem związanym ze stosowaniem NLPZ, dla których zastosowanie tych leków jest niezbędne, lekarze powinni przepisywać tradycyjny NLPZ oraz inhibitor pompy protonowej lub inhibitor COX-2. Inne interwencje zalecane w ChZS kolana lub biodra obejmują: dostawowe iniekcje kortykosteroidów oraz kapsaicynę miejscowo, a jedynie przy ChZS kolana: NLPZ miejscowo oraz wiskosuplementację.</p>
<b>RZS</b>		
Polska	ZEKKR, 2008	<p>W każdym przypadku aktywnego zapalenia stawów (po wykluczeniu tła infekcyjnego), niezależnie od możliwości ustalenia ostatecznego rozpoznania, należy zastosować glikokortykosteroidy (doustnie, domięśniowo lub w pulsach dożylnych) w dawce pozwalającej na opanowanie objawów zapalenia. Jeśli jest to możliwe, po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej należy stopniowo redukować ich dawkę, aż do zupełnego odstawienia.</p> <p>W okresach zaostrzeń uzasadnione jest podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, wraz z zastosowaniem gastroprotekcji.</p> <p>W wybranych przypadkach, przy niepełnej skuteczności leczenia farmakologicznego i utrzymywaniu się zapalenia tylko w pojedynczym stawie, można rozważyć synowiortezę lub synowektomię.</p>
Wielka Brytania	NICE, 2013	<p>U osób z RZS, u których kontrola bólu jest nieodpowiednia, w długoterminowym leczeniu stosuje się NLPZ lub inhibitory COX-2. Doustne NLPZ/inhibitory COX-2 powinno się stosować w najniższej skutecznej dawce przez możliwie najkrótszy okres czasu. Oferując leczenie NLPZ/inhibitorami COX-2 należy wybrać standardowe leki z tych grup. W takim przypadku lek przeciwbólowy należy przepisać z inhibitorem pompy protonowej (PPI) o najniższej dostępnej cenie. Wszystkie doustne NLPZ/inhibitory COX-2 mają efekt</p>

		przeciwbólowy o podobnej wie kości, ale różnią się potencjalnym toksycznym wpływem na przewód pokarmowy, wątrobę oraz na toksyczność sercowo-nerkową. Przed wyborem leku oraz dawki należy uwzględnić indywidualne czynniki ryzyka pacjenta, w tym wiek. Przepisując te leki, należy zwrócić uwagę na właściwą ocenę i/lub ciągłe monitorowanie tych czynników ryzyka. Jeżeli chory przyjmuje niskie dawki aspiryny, należy rozważyć podanie innych analgetyków przed zamianą lub dodaniem NLPZ/inhibitorów COX-2 (z PPI), jeżeli uśmierzenie bólu jest nieskuteczne lub niewystarczające.
Szkocja	SIGN, 2011	1. Leki analgetyczne. Leki przeciwbólowe (paracetamol, kodeina) we wczesnym RZS powinny być używane ty ko jako dodatek do NLPZ i terapii LMPCh. 2. NLPZ/inhibitory COX-2 – leczenie przeciwbólowe oraz zmniejszenie sztywności w stawach u pacjentów z RZS. - Najniższa dawka NLPZ zapewniająca kontrolę objawów choroby. - Przerwanie przyjmowania NLPZ w momencie wystąpienia korzystnej odpowiedzi na LMPCh. - Leki ochraniające przewód pokarmowy u chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wrzodów żołądka spowodowanych NLPZ: stosowanie leków o najmniejszym niekorzystnym wpływie na układ krążenia i/lub układ pokarmowy. - Terapia z użyciem tylko jednego NLPZ. - Długotrwałe stosowanie NLPZ powinny być okresowo kontrolowane.
Hiszpania	SSR, 2011	NLPZ są stosowane do modyfikowania objawów RZS. Są one zalecane na początku choroby, kiedy nowy LMPCh jest wprowadzany i okazjonalnie przy niekontrolowanych, izolowanych objawach utrzymujących się, pomimo dobrej odpowiedzi na LMPCh. Leczenie NLPZ należy kontynuować u pacjentów z RZS w przypadku nieodpowiedniej kontroli aktywności zapalenia i powinno to prowadzić do powtórnej oceny schematu LMPCh. Nie ma dowodów, że niektóre NLPZ są lepsze niż inne, dlatego należy zastosować ten, który najlepiej odpowiada charakterystyce pacjenta. Potrzeba zastosowania gastro protekcji powinna być oceniona indywidualnie. Analgetyki są wskazane do kontroli bólu. Jeżeli nie ma odpowiedzi, można rozważyć leczenie chirurgiczne,
Australia	NHMRC, 2009b	Lekarze powinni rozważyć użycie konwencjonalnych NLPZ lub inh bitorów COX-2 w celu zmniejszenia bólu i sztywności w krótkotrwałym leczeniu RZS, gdy proste środki przeciwbólowe i kwasy tłuszczowe omega-3 są nieskuteczne. Lekarze powinni stosować z ostrożnością tradycyjne NLPZ i inhibitory COX-2. Wybór NLPZ lub inhibitorów COX-2 powinien być oparty na rozważeniu konkretnych potrzeb pacjenta, bazowego profilu ryzyka i towarzyszących leków. Potencjalne korzyści muszą być mierzone w stosunku do potencjalne szkód. Ostrożność jest szczególnie wymagany u osób zagrożonych, na przykład u pacjentów w podeszłym wieku lub mających choroby współistniejące przewodu pokarmowego, nerek lub układu krążenia.
<b>ZZSK</b>		
Polska	ZKKR, 2008	Lekami pierwszego rzutu w terapii ZZSK są NLPZ. U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego należy podawać nieselektywne NLPZ wraz z lekami blokującymi pompę protonową lub stosować selektywny inhibitor COX-2. U niektórych chorych w celu zmniejszenia bólu, gdy NLPZ są nieskuteczne, przeciwwskazane lub źle tolerowane, do rozważenia pozostaje zastosowanie leków analgetycznych, takich jak paracetamol czy tramadolol. Glikokortykosteroidy (GKS) powinny być stosowane miejscowo w ostrym zapaleniu łączek lub dostawowo w przypadku znacznego zapalenia w jednym lub dwóch stawach obwodowych, a także w okolicy bolesnych przyczepów więzadeł (entezopatii). Nie ma dowodów na skuteczność GKS w postaci doustnej lub pozajelitowej w zahamowaniu postępu zmian w kręgosłupie, a ich przewlekłe stosowanie może przyspieszyć rozwój zmian osteoporotycznych w kręgosłupie.
Francja	SFR, 2014	Przy braku przeciwwskazań NLPZ stanowią pierwszą linię terapii objawowego ZZSK. U większości pacjentów NLPZ efektywnie kontrolują objawy ZZSK. NLPZ nie mają istotnego efektu na laboratoryjne markery stanu zapalnego, jednak różne rezultaty sugerują korzystny efekt na strukturalne uszkodzenia szkieletu osiowego. W przypadku przeciwwskazań do stosowania NLPZ, zalecane jest podawanie analgetyków i fizjoterapia. Odpowiedź na NLPZ różni się w zależności od pacjenta i z tego powodu kilka NLPZ powinno być wypróbowanych przed stwierdzeniem, że ta grupa leków jest nieefektywna. Schemat leczenia NLPZ powinien być dostosowany do indywidualnego pacjenta i stosowana powinna być najniższa możliwa dawka w najkrótszym możliwym czasie zapewniając kontrolę objawów. Przy wyborze NLPZ ryzyko niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, żołądkowo-jelitowych oraz nerkowych powinno zostać wzięte pod uwagę. Przed rozpoczęciem leczenia NLPZ, czynniki ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, żołądkowo-jelitowych oraz nerkowych powinny zostać ocenione. Profile ryzyka różnią się pomiędzy różnymi NLPZ i z tego powodu charakterystyka pacjenta powinna zostać wzięta pod uwagę przy wyborze NLPZ. Na przykład inh bitor COX-2 powinien zostać podany pacjentom z ryzykiem powikłań żołądkowo-jelitowych, a naproksen pacjentom z ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Wszyscy pacjenci powinni być ostrożnie i regularnie badani pod kątem występowania zdarzeń niepożądanych. Ze względu na ryzyko związane z ciągłą, pełną dawką NLPZ, powinna zostać znaleziona najniższa dawka zapewniająca kontrolę choroby.
USA, Europa	ASAS EULAR, 2010	NLPZ, w tym koksby są rekomendowane w pierwszej linii dla pacjentów z ZZSK z bólem i sztywnością. Kontynuowanie terapii NLPZ jest preferowane dla pacjentów z utrzymującą się aktywnie, chorobą objawową. Ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, żołądkowo-jelitowych oraz nerkowych powinno być wzięte pod uwagę przy przepisywaniu NLPZ. Analgetyki, takie jak paracetamol i leki podobne do opioidów, mogą być rozpatrzone w przypadku utrzymującego się bólu po tym jak wcześniej zalecane metody leczenia zawiodły, są przeciwwskazane lub źle tolerowane. Iniekcje kortykosteroidów skierowane miejscowo do miejsca zapalenia mogą być rozważone. Użycie ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów dla chorób osiowych nie jest

		potwierdzone dowodami.
Europa	GE 2008	Nie ma wystarczających danych uzasadniających stosowanie bisfosfonianów w leczeniu aktywnego ZZSK. Bisfosfoniany mogą być jednak użyteczne do leczenia osteoporozy w ZZSK. NLPZ mogą być stosowane do leczenia zapalenie przyczepów ścięgniętych u pacjentów z ZZSK. Miejscowe zastrzyki kortykosteroidów mogą być preferowaną metodą leczenia w wybranych przypadkach. NLPZ są lekami pierwszego rzutu do łagodzenia bólu i poprawy codziennego funkcjonowania w ZZSK. NLPZ należy zastosować w razie potrzeby w ZZSK przeciw objawom aktywnej choroby. Nie ma istotnej różnicy w skuteczności między agentami krótko i długo działającymi lub między selektywnymi i nieselektywnymi inhibitorami COX-2. Pacjenci z utrzymującym się aktywnym ZZSK mogą wymagać ciągłego korzystania z NLPZ, ale może to zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym toksyczności sercowo-naczyniowej. U pacjentów z wyższym ryzykiem powikłań żołądkowo-jelitowych należy rozważyć selektywny COX-2 lub nieselektywny NLPZ w połączeniu ze środkiem gastroprotekcynym. NLPZ są skuteczne w objawach osiowych, peryferyjnych i przyczepów ścięgniętych ZZSK choć objawy osiowe są najbardziej czułe. Ograniczona liczba dowodów wskazuje, że stosowanie NLPZ w ZZSK wytrąca pierwsze prezentacje nieswoistego zapalenia jelit lub zaostrza choroby wcześniej występujące. Pacjenci z nieswoistym zapaleniem jelit leczeni NLPZ powinni być dokładnie monitorowani wspólnie z gastroenterologiem.
<b>Ostre stany zapalne narządu ruchu</b>		
Belgia	KCE, 2013	Doustne NLPZ mogą być rozpatrzone w terapii po skręceniu kostki zamiast NLPZ podawanych miejscowo, kiedy NLPZ miejscowe w skojarzeniu z paracetamolem nie są efektywne w uśmierzaniu bólu. Leczenie z wykorzystaniem inhibitorów COX-2 może być rozważone u pacjentów z chorobami żołądkowo-jelitowymi, nerek lub wątroby.
Australia/Nowa Zelandia	ANZCA, FPM, 2010	Nieselektywne NLPZ są efektywne m.in. w leczeniu lumbago.

Ponadto w Prescrire w 2013 r. poinformowano, że w leczeniu przeciwbólowym i przeciwzapalnym schorzeń reumatycznych stosuje się paracetamol jako lek pierwszego wyboru (jest skuteczny i ma mało działań niepożądanych, kiedy jest stosowany w zalecanych dawkach). Alternatywą mogą być niektóre leki z grupy NLPZ, takie jak ibuprofen i naproksen, zastosowane w najniższej, skutecznej dawce i podawane przez najkrótszy możliwy okres.

**Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanych wskazaniach w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych i przedstawiciela organizacji pacjentów.**

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. Witold Tłustochowicz	<b>ChZS:</b> NLPZ – liczba aktywnie leczonych chorych w poradniach reumatologicznych to ok. 500 tys. „Nie znam liczby leczonych w POZ. Najczęściej stosowane leki to diklofenaki i meloksykam”. <b>RZS:</b> LMPCh – metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid. GKS. NLPZ stanowią leczenie uzupełniające, ale okazjonalnie przyjmują je wszyscy chorzy. <b>ZZSK:</b> NLPZ (najczęściej diklofenaki i naproksen) <b>Ostre stany zapalne narządu ruchu:</b> buprofen	<b>ChZS:</b> diklofenaki, meloksykamy <b>RZS:</b> diklofenaki <b>ZZSK:</b> diklofenaki <b>Ostre stany zapalne narządu ruchu:</b> brak informacji	<b>ChZS:</b> Diclac 150 Duo 27 zł/mies., Meloxicam Arrow 15 mg – 15 zł/mies. <b>RZS:</b> jw. <b>ZZSK:</b> jw. <b>Ostre stany zapalne narządu ruchu:</b> jw.	<b>ChZS:</b> Wszystkie leki równorzędne, jeśli stosowane w równoważnych dawkach <b>RZS:</b> jw. <b>ZZSK:</b> jw. <b>Ostre stany zapalne narządu ruchu:</b> jw.	<b>ChZS:</b> Nie jest preferowany żaden z leków. Wybór leku zależy od chorób współistniejących, zwłaszcza chorób przewodu pokarmowego i ukł. sercowo-naczyniowego <b>RZS:</b> jw. <b>ZZSK:</b> jw. <b>Ostre stany zapalne narządu ruchu:</b> jw.

Prof. Maria Majdan	<b>ChZS:</b> leki przeciwbólowe do 90%; różne NLPZ do 60%, w zaawansowanych okresach protezoplastyka. <b>RZS:</b> leki modyfikujące przebieg choroby syntetyczne – 85% chorych; biologiczne około 3%; przeciwbólowe i NLPZ około 40%. <b>ZZSK:</b> NLPZ większość chorych ok. 80%; leki biologiczne ok. 2% chorych. <b>Ostre stany zapalne narządu ruchu:</b> leki przeciwbólowe, NLPZ często.	<b>ChZS:</b> nieselektywne NLPZ. <b>RZS:</b> nieselektywne inhibitory COX-2 NLPZ <b>ZZSK:</b> nieselektywne inhibitory COX-2 <b>Ostre stany zapalne narządu ruchu:</b> nieselektywne inhibitory COX-2	<b>ChZS:</b> nieselektywne inhibitory COX-2. <b>RZS:</b> nieselektywne inhibitory COX-2. <b>ZZSK:</b> nieselektywne inhibitory COX-2 <b>Ostre stany zapalne narządu ruchu:</b> nieselektywne inhibitory COX-2	<b>ChZS:</b> brak skutecznej terapii – tylko terapie objawowe. <b>RZS:</b> leki modyfikujące przebieg choroby syntetyczne i biologiczne. <b>ZZSK:</b> NLPZ oraz leki biologiczne. <b>Ostre stany zapalne narządu ruchu:</b> leczenie przyczynowe + NLPZ	<b>ChZS:</b> patrz wytyczne ACR 2012 i EULAR 2013 <sup>1</sup> <b>RZS:</b> patrz wytyczne EULAR 2013 <sup>1</sup> <b>ZZSK:</b> patrz wytyczne EULAR 2012, Smolen 2014 <sup>1</sup> <b>Ostre stany zapalne narządu ruchu:</b> brak rekomendacji
Prof. Paweł Małyk	<b>ChZS:</b> NLPZ, najczęściej pochodne diclofenaku, dot. ok. 2 mln osób. <b>RZS:</b> NLPZ, najczęściej pochodne diclofenaku, dot. ok. 400 tys. osób. <b>ZZSK:</b> NLPZ, najczęściej pochodne diclofenaku, dot. ok. 40 tys. osób. <b>Ostre stany zapalne narządu ruchu:</b> NLPZ, różnego pochodzenia, często sprzedawane bez recepty, stosowane doraźnie, ok. 1 mln osób.	<b>ChZS:</b> NLPZ. <b>RZS:</b> NLPZ <b>ZZSK:</b> NLPZ <b>Ostre stany zapalne narządu ruchu:</b> NLPZ	<b>ChZS:</b> Aclexa <b>RZS:</b> Aclexa <b>ZZSK:</b> Aclexa <b>Ostre stany zapalne narządu ruchu:</b> Aclexa	<b>ChZS:</b> w początkowej fazie leki p-bólowe, na dalszych etapach słabe opioidy, silne opioidy, jako wspomagające celekoksyby i NLPZ. <b>RZS:</b> leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), cytostatyki, leflunomid, leki biologiczne, celekoksyby i NLPZ, jako leki wspomagające w nasileniu dolegliwości bólowych. <b>ZZSK:</b> sulfasalazyna, metotreksat, leki biologiczne, celekoksyby i NLPZ, jako leki wspomagające. <b>Ostre stany zapalne narządu ruchu:</b> paracetamol i leki złożone z paracetamolem, NLPZ, celekoksyby	<b>ChZS:</b> edukacja, balneoterapia, kinezyterapia, farmakoterapia, leczenie operacyjne. <b>RZS:</b> LMPCh, leki immunosupresyjne, glikokortykosteroidy, leki biologiczne <b>ZZSK:</b> sulfasalazyna, cytostatyki. <b>Ostre stany zapalne narządu ruchu:</b> p-bólowe, p-zapalne, zmniejszające napięcie mięśni.

W poniższej tabeli zamieszczono przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wnioskowanych wskazaniach. Przegląd ograniczono do grupy NLPZ, do której należy wnioskowany lek.

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu [obwieszczenie MZ].

Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Wskazania pozarejestrowane objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadcze niobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
<b>Diclofenacum</b>										
Diclac, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, 75 mg/3 ml	5 amp.a 3 ml	5909990753017	141.3, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania pozajelitowego	5,81	7,63	5,25	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na	ból w przebiegu chorób nowotworowych w	50%	5,01
Diclac, roztwór do wstrzykiwań	10 amp.a 3 ml	5909990753024		11,61	14,98	10,51			50%	9,73

<sup>1</sup> Niniejsze wytyczne nie dotyczą leczenia objawowego w ChZS (dotyczą leczenia niefarmakologicznego), RZS (dotyczą leczenia syntetycznego i biologicznego) ZZSK (opisują leczenie bez wskazania opcji terapeutycznych) lub też dotyczą innej jednostki chorobowej (łuszczykowego zapalenia stawów), w związku z czym nie opisano ich w tab. 7 AWA.

domięśniowych, 75 mg/3 ml							dzień wydania decyzji	przypadkach innych niż określone w ChPL		
Diclac 100, czopki doodbytnicze, 100 mg	10 czop.	5909990420018	141.2, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doodbytniczego	3,67	5,38	5,38		50%	2,69	
Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990957811	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładn kowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postaci farmaceutyczne	12,96	17,37	15,47	dyskopatia; ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	9,64	
Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	10 tabl. (blist.)	5909990957828		6,48	9	7,73		50%	5,14	
Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 tabl.	5909997199627		12,04	16,4	15,47		50%	8,67	
Diclac 50, czopki doodbytnicze, 50 mg	10 czop. (blist.)	5909990419913		141.2, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doodbytniczego	2,7	3,61		2,69	50%	2,27
Diclac 50, tabl. dojel., 50 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990716623	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładn kowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postaci farmaceutyczne	5,29	8,88	8,88		50%	4,44	
Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990957712		8,08	10,68	7,73		50%	6,82	
Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	10 tabl. (blist.)	5909990957729		3,94	5,27	3,87		50%	3,34	
Diclo Duo, kaps., 75 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990752010		11,39	15,01	11,6		50%	9,21	
Majamil prolongatum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990033614		5,13	8,15	8,15		50%	4,08	
Naclof, krople do oczu, 1 mg/ml	5 ml (but.)	5909990145317		210.0, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania do oczu - diklofenak	7,99	11,51		11,23	-	ryczałt
Naklofen, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg/ml	5 amp.a 3 ml	5909990241910	141.3, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania pozajelitowego	5,83	7,65	5,25	ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	5,03	
Naklofen Duo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	20 kaps.	5909990487714	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładn kowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe	6,74	9,28	7,73	dyskopatia; ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	5,42	

Olfen 75 SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990974122	postacie farmaceutyczne	11,45	15,07	11,6		dyskopatia; ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	9,27
Olfen Uno, Dicloratio Uno, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	10 tabl. (blist.)	5909990457113		6,37	8,89	7,73		dyskopatia; ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	5,03
Olfen Uno, Dicloratio Uno, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990457120		17,17	22,93	22,93		dyskopatia; ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	11,47
Dicloratio, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, (75+20) mg/2 ml	3 amp.po 2 ml	5909990413829	141.3, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania pozajelitowego	3,65	4,75	3,15		-	50%	3,18
Olfen 75, roztwór do wstrzykiwań, (37,5+10) mg/ml	5 amp.a 2 ml	5909990161119		10,8	12,87	5,25		-	50%	10,25
<b>Ibuprofenum</b>										
Ibuprofen AFL, tabl. drażowane, 200 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990673988	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładn kowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	4,48	6,21	5,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	-	ryczałt	4,25
Ibuprofen Hasco, kaps. miękkie, 200 mg	60 kaps.	5909990853540		4,48	6,21	5,16			ryczałt	4,25
Ibuprofen Polfarmex, tabl. powl., 200 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990830732		4,48	6,21	5,16			ryczałt	4,25
Ibuprofen-Pabi, tabl. drażowane, 200 mg	60 tabl. (3 blist.po 20 szt.)	5909990132928		5,21	6,97	5,16			ryczałt	5,01
<b>Ketoprofenum</b>										
Bi-Profenid, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990412112	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładn kowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	9,5	12,74	10,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	7,59
Febrofen, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	20 kaps. (2 blist.po 10 szt.)	5909990413317		13,93	18,14	13,75			50%	11,27
Ketonal, kaps. twarde, 50 mg	30 kaps.	5909990046492		4,86	6,61	5,16			50%	4,03
Ketonal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	10 amp.a 2 ml	5909990659524	141.3, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania pozajelitowego	6,48	9,34	9,34			50%	4,67
Ketonal DUO, kaps. o przedłużonym uwalnianiu,	30 kaps. (3	5909990064694	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do	16,96	21,57	15,47			50%	13,84

twarde, 150 mg	blist.po 10 szt.)		stosowania doustnego - produkty jednoskładn kowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne						
Ketonal forte, tabl. powl., 100 mg	30 tabl.	5909990046485		11,34	14,67	10,31	50%	9,52	
Ketoprofen-SF, kaps. twarde, 50 mg	20 kaps.	5909990794522		3,02	4,19	3,44	50%	2,47	
Ketoprofen-SF, kaps. twarde, 100 mg	20 kaps.	5909990794553	6,05	8,36	6,87	50%	4,93		
Ketoprofen-SF, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	10 amp.a 2 ml	5909990794607	141.3, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania pozajelitowego	6,05	8,89	8,89	50%	4,45	
Ketores, kaps., 100 mg	14 kaps.	5909990813315	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładn kowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	7,34	9,12	4,81	50%	6,72	
Ketores, kaps., 100 mg	20 kaps.	5909990813322		10,58	13,12	6,87	50%	9,69	
Ketores, kaps., 200 mg	20 kaps.	5909990813421	141.2, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doodbytniczego	13,5	17,69	13,75	50%	10,82	
Profenid, czopki, 100 mg	10 czop.	5909990098514	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładn kowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	7,94	9,36	3,59	50%	7,57	
Profenid, tabl. powl., 100 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990760718	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładn kowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	8,64	11,83	10,31	50%	6,68	
Profenid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	14 tabl. (1 blist.a 14 szt.)	5909990790418		9,72	12,83	9,62	50%	8,02	
Refastin, tabl. powl., 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990675593		11,01	14,32	10,31	50%	9,17	
<b>Meloxicamum</b>									
Aglan 15, tabl., 15 mg	20 tabl.	5909990224883	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładn kowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	9,72	12,97	10,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,82
Aglan 15, tabl., 15 mg	30 tabl.	5909990610006		11,33	15,66	15,47		50%	7,93
Aspicam, tabl., 15 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990997527		9,94	13,2	10,31		50%	8,05
Lormed, tabl., 15 mg	20 tabl.	5909990573073		6,48	9,56	9,56		50%	4,78
Meloxicam Arrow 15 mg, Ortopedina Forte, tabl., 15 mg	20 tabl.	5909990042401		9,94	13,2	10,31		50%	8,05
Meloxicam Arrow 15 mg, Ortopedina Forte, tabl., 15 mg	30 tabl.	5909990042425		10,8	15,1	15,1		50%	7,55
Meloxicam Arrow 15 mg, Ortopedina Forte, tabl., 15 mg	10 tabl.	5909990637034		5,18	6,95	5,16		50%	4,37
Meloxistad, tabl. powl., 15 mg	10 tabl.	5909990431151		4,32	6,05	5,16		50%	3,47
Meloxistad, tabl. powl., 15 mg	20 tabl.	5909990431168		7,19	10,31	10,31		50%	5,16
Movalis, tabl., 15 mg	20 tabl.	5909990464418		13,07	16,48	10,31		50%	11,33
Movalis, tabl., 15 mg	10 tabl.	5909990464425		6,8	8,65	5,16		50%	6,07

Trosicam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	20 tabl.	5909990866625		7,13	10,26	10,26			50%	5,13
<b>Naproxenum</b>										
Anapran, tabl. powl., 275 mg	20 szt.	5909990615438	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	9,61	11,75	5,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	8,92
Anapran, tabl. powl., 550 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990624515		17,71	21,59	11,34			50%	15,92
Anapran, tabl. powl., 275 mg	60 tabl.	5909990948536		16,9	21,75	17,01			50%	13,25
Anapran, tabl. powl., 550 mg	60 tabl.	5909990948543		33,8	41,73	34,02			50%	24,72
Anapran EC, tabl. dojel., 250 mg	60 tabl.	5909991054991		15,12	19,64	15,47			50%	11,91
Anapran EC, tabl. dojel., 500 mg	60 tabl.	5909991055066		30,24	37,65	30,93			50%	22,19
Apo-Napro, tabl., 250 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990661404		8,53	11,16	7,73			50%	7,3
Apo-Napro, tabl., 250 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	5909990661435		25,6	31,78	23,2			50%	20,18
Apo-Napro, tabl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990661442		17,06	21,67	15,47			50%	13,94
Nalgesin Forte, tabl. powl., 550 mg	10 tabl.	5909991023782		5,54	7,48	5,67			50%	4,65
Nalgesin Forte, tabl. powl., 550 mg	20 tabl.	5909991023799		11,08	14,62	11,34			50%	8,95
Nalgesin Forte, tabl. powl., 550 mg	30 tabl.	5909991023805		16,62	21,44	17,01			50%	12,94
Nalgesin Forte, tabl. powl., 550 mg	60 tabl.	5909991023836		33,24	41,13	34,02			50%	24,12
Naproxen 250 Hasco, tabl., 250 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991040529		8,73	11,37	7,73			50%	7,51
Naproxen 250 Hasco, tabl., 250 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909991040536		14,44	18,49	12,89			50%	12,05
Naproxen 500 Hasco, tabl., 500 mg	15 tabl. (blist.)	5909990644179		8,56	11,19	7,73			50%	7,33
Naproxen 500 Hasco, tabl., 500 mg	30 tabl.	5909990644186	15,2	19,72	15,47	50%	11,99			
Naproxen Hasco, czopki, 250 mg	10 czop.	5909990914319	141.2, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doodbytniczego	6,48	7,57	2,69	50%	6,23		
Naproxen Hasco, czopki, 500 mg	10 czop.	5909990914418	9,72	11,75	5,38	50%	9,06			
Naproxen Polfarmex, tabl., 250 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990466726	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego -	14,31	18,36	12,89	50%	11,92		
Naproxen Polfarmex, tabl., 500	20 tabl. (2	5909990466818		12,53	15,93	10,31	50%	10,78		



mg	blist.po 10 szt.)		produkty jednoskładn kowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne								
Naproxen Polfarmex, tabl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990860685		15,22	19,74	15,47			50%	12,01	
Naproxen Polfarmex, tabl., 250 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990860692		8,48	11,1	7,73			50%	7,24	
Pabi-Naproxen, tabl., 250 mg	50 tabl.	5909990133215		14,9	18,98	12,89			50%	12,54	
Pabi-Naproxen, tabl., 500 mg	20 tabl.	5909990133314		12,53	15,93	10,31			50%	10,78	
<b>Nabumetonum</b>											
Nabuton VP, tabl., 0,5 g	20 tabl.	5909990962419	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładn kowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	14,04	16,25	5,16		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	13,67
Nabuton VP, tabl., 0,5 g	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990962426		42,12	47,99	15,47				50%	40,26
<b>Nimesulidum</b>											
Aulin, tabl., 100 mg	15 tabl.	5909990411320	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładn kowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	6,64	8,1	3,87				50%	6,17
Aulin, tabl., 100 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990411337		13,23	16,09	7,73				50%	12,23
Aulin, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg	30 sasz.	5909990411436	141.4, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	13,18	18,1	18,1		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	9,05
Minesulin, tabl., 100 mg	10 szt.	5909990997114	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładn kowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	4,64	5,63	2,58				50%	4,34
Minesulin, tabl., 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990997138		13,12	15,98	7,73				50%	12,12
Minesulin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg	30 sasz.a 2 g	5909990997220	141.4, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	12,74	17,65	17,65				50%	8,83
Nimesil, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg	30 sasz.a 2g	5909991040338		13,18	18,1	18,1				50%	9,05

### 3.1.1. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla celekoksylu we wnioskowanych wskazaniach w analizie wnioskodawcy wskazano naproksen należący do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór komparatora, wraz z komentarzem Agencji przedstawia tab. 10.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru.

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Naproksen stosowany zgodnie z ChPL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Takie same wskazania do leczenia co wnioskowana technologia</li> <li>Dostępność badań randomizowanych bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo celekoksylu i naproksenu we wnioskowanych wskazaniach</li> <li>Lek refundowany we wnioskowanych wskazaniach</li> </ul>	<p>Wybór zasadny, jednak wnioskodawca powinien rozważyć także porównanie wnioskowanej interwencji do innych substancji czynnych z grupy NLPZ.</p> <p>Należy mieć także na uwadze, że ostre stany zapalne narządu ruchu, nie są zarejestrowanym wskazaniem dla produktu leczniczego Aclexa (off-label).</p>

Wybrany przez wnioskodawcę komparator należy do grupy leków – NLPZ – zalecanych do stosowania w wytycznych praktyki klinicznej dla ChZS, RZS, ZZSK i bólach po urazie lub lędźwiowych.

Zgodnie z otrzymanymi opiniami 3 ekspertów klinicznych NLPZ są grupą leków, aktualnie stosowaną oraz jedną z opcji terapeutycznych najskuteczniejszych we wnioskowanych wskazaniach. Jako technologie najtańsze wskazali oni: diklofenak i meloksikam lub nieselektywne inhibitory COX-2 we wszystkich wnioskowanych wskazaniach.

Według poszczególnych ekspertów klinicznych celekoksyl prawdopodobnie zostanie (całkowicie lub częściowo) zastąpiony przez:

- inne NLPZ we wszystkich wnioskowanych wskazaniach,
- nieselektywne NLPZ w ChZS i RZS lub nieselektywne inhibitory COX-2 w RZS, ZZSK i ostrych stanach zapalnych narządu ruchu,
- diklofenak i meloksikam w ChZS, diklofenak w RZS i ZZSK oraz nie wskazano dla ostrych stanów zapalnych narządu ruchu.

Aktualnie w Polsce refundowanych jest 7 substancji czynnych należących do grupy leków NLPZ (patrz tab. 9 AWA). Jednak nie każda z nich finansowana jest we wszystkich wnioskowanych wskazaniach. W związku z powyższym wnioskodawca powinien przeprowadzić wybór komparatora/ów dla każdego ze wskazań oddzielnie, biorąc pod uwagę polskie wytyczne HTA. Analizując informacje ze stanowisk eksperckich powinien rozważyć wybór m.in.: nieselektywnych NLPZ, diklofenaku i meloksikamu w ChZS i RZS, diklofenaku w ZZSK, ibuprofenu w ostrych stanach zapalnych narządu ruchu (jako technologie, które mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną interwencję oraz najczęściej stosowane w ramach NLPZ w poszczególnych wskazaniach), a także diklofenaku i meloksikamu we wszystkich wnioskowanych wskazaniach (jako technologii najtańszej w poszczególnych wskazaniach).

Według analizy wpływu na budżet wnioskodawcy meloksikam jest najtańszą technologią w grupie limitowej 141.1., biorąc pod uwagę koszt za średnią dawkę dobową [w Szczeklik 2013] ważony udziałem w refundacji [wg danych NFZ 2013-2014], natomiast najczęściej stosowanymi substancjami czynnymi w ramach tej grupy limitowej są: ketoprofen (ok. 36%), diklofenak (ok. 30%), meloksikam (ok. 18%), naproksen (ok. 13%) [wg danych NFZ 2013-2014].

Zgodnie z oszacowaniami Agencji (patrz tab. 50 AWA) najtańszymi substancjami czynnymi w grupie 141.1., przy uwzględnieniu DDD wg WHO oraz cen produktów refundowanych w poszczególnych wskazaniach, są: ibuprofen lub diklofenak, w zależności od perspektywy oraz wskazań.

W związku z powyższym wnioskodawca, obok porównania z naproksenem, powinien przeprowadzić porównanie także z innymi lekami z grupy NLPZ.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku systematycznego przeszukiwania medycznych baz danych: MEDLINE, Cochrane Library i EMBASE oraz innych baz danych (szczegóły w rozdziale 3.3.1.1), wnioskodawca zidentyfikował i włączył do analizy klinicznej: 3 przeglądy systematyczne badań RCT (CNT Collaboration 2013, Stam 2012, Trelle 2011), 1 przegląd systematyczny badań obserwacyjnych (McGettigan 2011), 2 analizy kanadyjskiej Agencji HTA (CADTH 2013, CADTH 2011) oraz 1 analizę agencji AHRQ.

W niniejszej AWA, opisano wyłącznie przeglądy systematyczne dotyczące stosowania celekoksylu we wnioskowanych wskazaniach, tj.: Stam 2012, CADTH 2011 oraz AHRQ 2011.

W dniu 20.01.2015 r., Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolno-aktualizujące przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo celekoksylu stosowanego we wnioskowanych wskazaniach, w porównaniu z dowolnym komparatorem, opublikowanych w latach 2010-

2015, w języku polskim lub angielskim. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach: Centre for Reviews and Dissemination <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> oraz Cochrane Library <http://www.thecochranelibrary.com>. Wykorzystano słowo kluczowe: celecoxib. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono dodatkowych przeglądów systematycznych.

Charakterystykę oraz wyniki i wnioski z ww. opracowań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną celekoksybu we wnioskowanych wskazaniach [wg Tab. 4 w AK wnioskodawcy].

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																
<b>Stam 2012</b> <b>Źródła finansowania:</b> brak informacji	<b>Cel:</b> porównanie skuteczności etorykoksybu, lumirakoksybu, celekoksybu, nieselektywnych NLPZ i paracetamolu w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów <b>Synteza wyników:</b> metaanaliza sieciowa <b>Przeszukane bazy (limit czasowy):</b> MEDLINE (1966 – grudzień 2006), EMBASE (1980 –grudzień 2006), Cochrane Library (data odcięcia grudzień 2006)	<b>Populacja:</b> pacjenci cierpiący na chorobę zwyrodnieniową stawów, pierwszym stawem zajęтым przez chorobę musiał być staw kolanowy lub biodrowy <b>Porównane interwencje:</b> paracetamol, buprofen, naproksen, diklofenak, celekoksyb, etorykoksyb, lumirakoksyb <b>Punkty końcowe:</b> ból i funkcjonowanie fizyczne, globalna ocena stanu zdrowia przez pacjenta <b>Metodyka badań:</b> RCT podwójnie zaślepione, okres obserwacji co najmniej 2 tygodnie	<b>Włączone badania:</b> 29 badań; Ponieważ ból i funkcjonowanie fizyczne oceniono w badaniach dwiema skalami: VAS i L kerta, zmiany wyników w skalach autorzy metaanalizy sieciowej przetransformowali na wiekość efektu (ang. <i>effect size</i> , ES). Wielkość efektu (ES) 0,2-0,5 określono jako małą, ES 0,5-0,8 określono jako umiarkowaną i ES≥0,8 określono jako dużą. <b>Kluczowe wyniki dotyczące celekoksybu i naproksenu:</b> <b>Ból: efekt terapii w porównaniu z placebo</b>																																
			<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Substancja czynna (mg)</th> <th rowspan="2">ES</th> <th rowspan="2">(95%CI)</th> <th colspan="3">Prawdopodobieństwo, że terapia skutkuje małą, umiarkowaną lub dużą poprawą w porównaniu z placebo</th> </tr> <tr> <th>mała</th> <th>umiarkowana</th> <th>duża</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Naproksen 1000</td> <td>-0,39</td> <td>(-0,53; -0,26)</td> <td>&gt;0,99</td> <td>0,06</td> <td>0,00</td> </tr> <tr> <td>Celekoksyb 200</td> <td>-0,34</td> <td>(-0,41; -0,27)</td> <td>&gt;0,99</td> <td>0,00</td> <td>0,00</td> </tr> <tr> <td>Celekoksyb 400</td> <td>-0,27</td> <td>(-0,45; -0,10)</td> <td>0,81</td> <td>0,01</td> <td>0,00</td> </tr> </tbody> </table>						Substancja czynna (mg)	ES	(95%CI)	Prawdopodobieństwo, że terapia skutkuje małą, umiarkowaną lub dużą poprawą w porównaniu z placebo			mała	umiarkowana	duża	Naproksen 1000	-0,39	(-0,53; -0,26)	>0,99	0,06	0,00	Celekoksyb 200	-0,34	(-0,41; -0,27)	>0,99	0,00	0,00	Celekoksyb 400	-0,27	(-0,45; -0,10)	0,81	0,01	0,00
			Substancja czynna (mg)	ES	(95%CI)	Prawdopodobieństwo, że terapia skutkuje małą, umiarkowaną lub dużą poprawą w porównaniu z placebo																													
						mała	umiarkowana	duża																											
Naproksen 1000	-0,39	(-0,53; -0,26)	>0,99	0,06	0,00																														
Celekoksyb 200	-0,34	(-0,41; -0,27)	>0,99	0,00	0,00																														
Celekoksyb 400	-0,27	(-0,45; -0,10)	0,81	0,01	0,00																														
<b>Funkcjonowanie fizyczne: efekt terapii w porównaniu z placebo</b>																																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Substancja czynna (mg)</th> <th rowspan="2">ES</th> <th rowspan="2">(95%CI)</th> <th colspan="3">Prawdopodobieństwo, że terapia skutkuje małą, umiarkowaną lub dużą poprawą w porównaniu z placebo</th> </tr> <tr> <th>mała</th> <th>umiarkowana</th> <th>duża</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Naproksen 1000</td> <td>-0,37</td> <td>(-0,51; -0,23)</td> <td>0,99</td> <td>0,04</td> <td>0,00</td> </tr> <tr> <td>Celekoksyb 200</td> <td>-0,34</td> <td>(-0,42; -0,27)</td> <td>&gt;0,99</td> <td>0,00</td> <td>0,00</td> </tr> <tr> <td>Celekoksyb 400</td> <td>-0,26</td> <td>(-0,43; -0,09)</td> <td>0,74</td> <td>0,00</td> <td>0,00</td> </tr> </tbody> </table>						Substancja czynna (mg)	ES	(95%CI)	Prawdopodobieństwo, że terapia skutkuje małą, umiarkowaną lub dużą poprawą w porównaniu z placebo			mała	umiarkowana	duża	Naproksen 1000	-0,37	(-0,51; -0,23)	0,99	0,04	0,00	Celekoksyb 200	-0,34	(-0,42; -0,27)	>0,99	0,00	0,00	Celekoksyb 400	-0,26	(-0,43; -0,09)	0,74	0,00	0,00			
Substancja czynna (mg)	ES	(95%CI)	Prawdopodobieństwo, że terapia skutkuje małą, umiarkowaną lub dużą poprawą w porównaniu z placebo																																
			mała	umiarkowana	duża																														
Naproksen 1000	-0,37	(-0,51; -0,23)	0,99	0,04	0,00																														
Celekoksyb 200	-0,34	(-0,42; -0,27)	>0,99	0,00	0,00																														
Celekoksyb 400	-0,26	(-0,43; -0,09)	0,74	0,00	0,00																														
<b>Globalna ocena stanu zdrowia przez pacjenta: efekt terapii w porównaniu z placebo</b>																																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Substancja czynna (mg)</th> <th>Zmiana</th> <th>(95%CI)</th> <th>Prawdopodobieństwo, że terapia skutkuje kliniczną poprawą w porównaniu z placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Naproksen 1000</td> <td>-12,9</td> <td>(-17,7; -8,2)</td> <td>0,89</td> </tr> <tr> <td>Celekoksyb 200</td> <td>-14,7</td> <td>(-17,3; -12,1)</td> <td>&gt;0,99</td> </tr> </tbody> </table>						Substancja czynna (mg)	Zmiana	(95%CI)	Prawdopodobieństwo, że terapia skutkuje kliniczną poprawą w porównaniu z placebo	Naproksen 1000	-12,9	(-17,7; -8,2)	0,89	Celekoksyb 200	-14,7	(-17,3; -12,1)	>0,99																		
Substancja czynna (mg)	Zmiana	(95%CI)	Prawdopodobieństwo, że terapia skutkuje kliniczną poprawą w porównaniu z placebo																																
Naproksen 1000	-12,9	(-17,7; -8,2)	0,89																																
Celekoksyb 200	-14,7	(-17,3; -12,1)	>0,99																																
<b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Celekoksyb w dawce dobowej 200 mg i 400 mg oraz naproksen w dawce 1000 mg powodują małą poprawę kliniczną zarówno w zakresie bólu jak i funkcjonowania fizycznego w porównaniu z placebo. Pod względem poprawy globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta celekoksyb wykazał większą skuteczność w porównaniu z placebo niż naproksen.																																			
<b>CADTH 2011</b> <b>Źródła finansowania:</b> CADTH	<b>Cel:</b> porównanie skuteczności, bezpieczeństwa i efektywności klinicznej celekoksybu z nieselektywnymi NLPZ <b>Synteza wyników:</b> jakościowa <b>Przeszukane bazy (limit czasowy):</b>	<b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z ChZS, RZS lub inną chorobą wymagającą leczenia bólu <b>Porównane interwencje:</b> celekoksyb vs nieselektywne NLPZ <b>Punkty końcowe:</b> efektywność kliniczna (np.: redukcja bólu), zdarzenia niepożądane (np.: krwawienie z przewodu pokarmowego, wrzody, zawał serca), efektywność	<b>Włączone badania:</b> 5 przeglądów systematycznych, 1 analiza HTA i 1 analiza ekonomiczną <b>Kluczowe wyniki porównania celekoksybu z naproksemem:</b> wyniki odnalezionych badań wtórnych wskazują na podobną skuteczność celekoksybu i nieselektywnych NLPZ, w tym naproksenu, w łagodzeniu bólu związanego z ChZS, RZS i ZZSK oraz bólu tkanek miękkich; w przeglądzie Gotsche 2009 wykazano podobną skuteczność celekoksybu i naproksenu w łagodzeniu objawów ChZS, RZS ocenioną kryteriami ACR 20 i globalną oceną stanu zdrowia wg pacjenta/lekarza; w badaniu wtórnym Trelle 2011 wykazano dla celekoksybu większe ryzyko wystąpienia zawału serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz złożonych zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale jednocześnie mniejsze ryzyko udaru mózgu w																																

	PubMed, The Cochrane Library (2011, Issue 9), University of York Centre for Reviews and Dissemination databases, strony agencji HTA (styczeń 2006-lipiec 2011; aktualizacja w listopadzie 2011)	kosztowa <b>Metodyka badań:</b> raporty agencji HTA, przeglądy systematyczne/metaanalizy, randomizowane badania kliniczne, nierandomizowane badania kliniczne prezentujące dane o bezpieczeństwie, analizy ekonomiczne <b>Inne:</b> analiza CADTH 2011 stanowi aktualizację wcześniejszego przeglądu; w analizie nie opisywano badań pierwotnych, jeśli zostały one włączone do znalezionych przeglądów systematycznych	porównaniu z naproksenem – wyniki nie uzyskały istotności statystycznej; natomiast w przeglądzie AHRQ 2010 metaanaliza sieciowa nie wskazała na większe ryzyko wystąpienia zawału serca podczas terapii celekoksybem w porównaniu z naproksenem; w przeglądzie Gotzsche 2009 wykazano mniejsze ryzyko wystąpienia wrzodów przewodu pokarmowego podczas terapii celekoksybem w porównaniu z naproksenem; <b>Wnioski autorów analizy:</b> dowody kliniczne wskazują na to, że celekoksyb ma podobną skuteczność w łagodzeniu bólu w porównaniu z nieselektywnymi NLPZ, jednocześnie powodując mniej zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego.
<b>AHRQ 2011</b> <u>Źródła finansowania:</u> AHRQ	<b>Cel:</b> korzyści i ryzyko wynajęte ze stosowania NLPZ, acetaminofenu, suplementów z chondroityną lub glukozaminą oraz środków do stosowanie miejscowego w ChZS (aktualizacja raportu z roku 2006) <b>Synteza wyników:</b> jakościowa <b>Przeszukane bazy (limit czasowy):</b> MEDLINE (1996 – styczeń 2011), Cochrane Database (do końca 2010)	<b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z ChZS (w analizie bezpieczeństwa uwzględniono inne wskazania terapeutyczne, w tym RZS) <b>Porównane interwencje:</b> celekoksyb vs inne doustne, aktualnie stosowane leki przeciwbólowe <b>Punkty końcowe:</b> zmniejszenie nasilenia objawów ChZS, bezpieczeństwo stosowania leków w ChZS, RZS i terapii nowotworów <b>Metodyka badań:</b> RCT, badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, przeglądy systematyczne	<b>Włączone badania:</b> łącznie włączono 273 badania <b>Kluczowe wyniki dotyczące porównania celekoksybu z naproksenem:</b> we włączonych przeglądach systematycznych wykazano porównywalną skuteczność celekoksybu i nieselektywnych NLPZ w łagodzeniu bólu związanego z ChZS; metaanaliza sieciowa i wyniki 3 dużych badań obserwacyjnych nie wykazały wyraźnej różnicy pod względem częstości występowania zawału serca podczas terapii celekoksybem i terapii naproksenem, natomiast w 4. badaniu obserwacyjnym wykazano mniejsze ryzyko wystąpienia zawału serca podczas stosowania celekoksybu; dane dotyczące ryzyka występowania incydentów sercowo-naczyniowych podczas stosowania inhibitorów COX-2 i nieselektywnych NLPZ są niespójne; celekoksyb i większość nieselektywnych NLPZ wydają się powodować zwiększone ryzyko występowania incydentów sercowo-naczyniowych; inhibitory COX-2 jako grupa leków charakteryzują się istotnie mniejszym ryzykiem występowania powikłań choroby wrzodowej w porównaniu z naproksenem (RR=0,34; 95%CI: 0,24; 0,48); <b>Wnioski autorów analizy:</b> wszystkie ocenione w raporcie leki przeciwbólowe niosą ze sobą zarówno korzyści jak i ryzyko; wybór optymalnego leku przeciwbólowego dla osoby cierpiącej na ChZS wymaga starannego rozważenia korzyści oraz niebezpieczeństw i ustalenia kompromisu

W opinii autorów przeglądu Stam 2012 celekoksyb w dawce 200 mg/dobę i 400 mg/dobę oraz naproksen w dawce 1 g/dobę w porównaniu z placebo skutkują małą poprawą kliniczną zarówno pod względem łagodzenia bólu jak i usprawnienia funkcjonowania fizycznego u pacjentów z ChZS. Pod względem poprawy globalnej oceny stanu zdrowia pacjentów z ChZS celekoksyb wykazał większą skuteczność w porównaniu z placebo niż naproksen.

Analiza CADTH z 2011 r., na podstawie odnalezionych badań wtórnych, wskazuje na podobną skuteczność celekoksybu i nieselektywnych NLPZ, w tym naproksenu, pod względem łagodzenia bólu związanego z ChZS, RZS i ZZSK oraz bólu tkanek miękkich, jednocześnie celekoksyb powoduje mniej zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego.

W analizie AHRQ 2011 nie wykazano natomiast znamienych różnic między celekoksybem i nieselektywnymi NLPZ (w tym naproksenem) w łagodzeniu bólu związanego z ChZS. Zdaniem autorów analizy, stosowanie wszystkich ocenionych w raporcie leków przeciwbólowych niesie ze sobą zarówno korzyści jak i ryzyko.

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Wnioskodawca przeszedł następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz badań wtórnych (przeglądów systematycznych i metaanaliz), w których porównano celekoksyb z naproksenem w leczeniu objawowym choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego

zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych: MEDLINE (PubMed): 1966 – 31.07.2014, EMBASE (Embase.com): 1980 – 31.07.2014 oraz Cochrane Library: do 31.07.2014. Data wyszukiwania: 31.07.2014 r.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*].
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym: NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*), *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>), CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), NOKC (*Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*), NZHTA (*New Zealand Health Technology Assessment*), HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*) oraz Pharmaceutical BENEFITs Advisory Committee (PBAC).

W procesie wyszukiwania korzystano również z: referencji odnalezionych doniesień, rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>) oraz wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza, a następnie sprawdzona przez drugiego. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie. Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

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

Strategia wyszukiwania w przeglądzie przedstawionym przez wnioskodawcę była odpowiednio czuła, biorąc pod uwagę zastosowane hasła, sposób ich połączenia, uwzględnione bazy danych i przeszukane serwisy internetowe, czasowy zakres wyszukiwania i inne zastosowane filtry. Nie wykryto błędów obniżających czułość zastosowanej strategii.

W dniu 14.01.2015 r. Agencja przeprowadziła wyszukiwaniu kontrolno-aktualizujące w bazie Cochrane Library ograniczając się do badań pierwotnych z grupą kontrolną (podbaza CENTRAL). W wyniku wyszukiwania własnego, Agencja zidentyfikowała 3 publikacje badań pierwotnych, które w opinii analityka Agencji powinny być włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, co zasygnalizowano w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych. Ostatecznie wnioskodawca nie uwzględnił ich w swoim przeglądzie, przedstawiając stosowane uzasadnienie (szczegóły w podrozdziale 3.3.1.2. niniejszej AWA).

### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [wg Tab. 2 w AK wnioskodawcy].

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli pacjenci z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorobą zwyrodnieniową stawów (ChZS),</li> <li>• reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS),</li> <li>• zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK),</li> <li>• ostrym stanem zapalnym narządu ruchu</li> </ul>	niespełnienie kryteriów włączenia	Wskazanie „ostry stan zapalny narządu ruchu” jest wskazaniem wnioskowanym, choć nie jest wskazaniem zawartym w ChPL Aclexa (off-label).
Interwencja	celekoksyb stosowany w dawce 200-400 mg/dobę	-	
Komparatory	naproksen stosowany zgodnie z ChPL	-	Nie określono explicite, czy naproksen ma być podawany wyłącznie w monoterapii. Wg wytycznych klinicznych, stosowanie NLPZ może wiązać się z koniecznością zastosowania leków gastroprotekcyjnych (leki z grupy inh bitorów pompy protonowej)

<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• globalna ocena stanu zdrowia,</li> <li>• nasilenia objawów choroby (m.in.: ból, sztywność stawów),</li> <li>• funkcjonowanie fizyczne,</li> <li>• jakość życia,</li> <li>• przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności terapii,</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	Prawidłowo dobrane, zgodne z celem leczenia.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych,</li> <li>• przegląd systematyczny badań RCT i/lub obserwacyjnych z metaanalizą bądź bez</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne bez randomizacji,</li> <li>• badania obserwacyjne i opisowe,</li> <li>• artykuły przeglądowe i poglądowe</li> </ul>	Nie uwzględniono badań umożliwiających ocenę skuteczności praktycznej
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania opublikowane w formie pełnotekstowej,</li> <li>• badania opublikowane w formie doniesień konferencyjnych przedstawiające wyniki z fazy przedłużonej randomizowanych badań klinicznych,</li> <li>• badania nieopublikowane, których wyniki zamieszczono na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych,</li> <li>• publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2009 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych),</li> <li>• raporty badań klinicznych,</li> <li>• listy do redakcji,</li> <li>• publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski</li> </ul>	-

Kryteria włączenia odpowiadały celowi przeglądu i przedmiotowi wniosku.

Zastosowane kryteria nie pozwalają na jednoznaczną kwalifikację badań, jako spełniających albo niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego - chodzi o poprawność kryterium włączenia odnoszącego się do komparatora.

W piśmie wnioskodawcy stanowiącym odpowiedź na uwagi Agencji o niespełnieniu wymagań minimalnych (Zał. nr 5), wnioskodawca uzasadnia odstępianie od włączenia do analizy klinicznej badań, w których naproksen był podawany łącznie z esomeprazolem, powołując się na kryterium włączenia interwencji i komparatora jako stosowanych w monoterapii. W kryteriach włączenia do analizy klinicznej brak jest informacji o wymogu stosowania komparatora w monoterapii, wnioskodawca określił tylko, iż naproksen powinien być stosowany zgodnie z ChPL. Wymóg ten stoi w sprzeczności z zapisami ChPL dla naproksenu, dla przykładu ChPL dla leku Apo-Napro zawiera informacje, iż u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji należy rozważyć jednoczesne stosowanie leków osłonowych (np. mizoprostol, inhibitory pompy protonowej). Stąd naproksen może być stosowany łącznie z innymi lekami.

Nie pominięto punktów końcowych istotnych klinicznie takich jak poprawa jakości życia pacjenta.

Zakres analizy klinicznej wnioskodawcy nie obejmował badań umożliwiających ocenę skuteczności praktycznej oraz długoterminowego bezpieczeństwa (dodatkowo badania IV fazy czy badania obserwacyjne).

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy skuteczności klinicznej włączono: 6 badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z ChZS, 1 badanie przeprowadzone w populacji chorych na RZS, 1 badanie dotyczące chorych na ZZSK i 3 badania przeprowadzone w grupie osób z ostrym stanem zapalnym narządu ruchu. Ponadto w analizie bezpieczeństwa uwzględniono 1 badanie grupie chorych na ChZS lub RZS.

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

W badaniach dotyczących ChZS faza randomizowana trwała od 6 do 24 tyg. W 3 z 6 badań fazę randomizowaną poprzedzał okres odstawienia leków przeciwbólowych. W badaniach wzięło udział od 318 do 1061 pacjentów. Dwa badania obejmowały konkretne grupy etniczne: badanie Essex 2014 – Latynosów, a badanie Essex O'Connell 2014 – Afroamerykanów. W badaniu Sowers 2005 pacjenci oprócz ChZS musieli chorować na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli poszczególnych badań wynosił od 18% do 49%.

W badaniu Simon 1999 dotyczącym leczenia objawów RZS wzięło udział 1149 chorych. Fazę randomizowaną, która trwała 12 tyg., poprzedzał 2-7-dniowy okres wymycia. Badania nie ukończyło 40% pacjentów.

W badaniu Goldstein 2001, w którym oceniono bezpieczeństwo celekoksybu i naproksenu stosowanych w leczeniu objawów ChZS i RZS wzięło udział 537 pacjentów. Faza randomizowana trwała 12 tygodni, a badania nie ukończyło 33% pacjentów.

Badanie Barkhuizen 2006 przeprowadzono z udziałem 611 osób cierpiących na ZZSK. Badania nie ukończyło 33% pacjentów. Faza randomizowana w badaniu trwała 12 tyg. i poprzedzał ją 2-tyg. okres wymycia.

W 3 badaniach dotyczących leczenia objawów ostrego stanu zapalnego narządu ruchu wzięło udział od 202 do 397 pacjentów. Faza randomizowana trwała 1 tydzień w badaniu Petrella 2004 i 2 tygodnie w badaniach Bertin 2003 i Petri 2004. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania wynosił od 6,3% do 17%.

Dawka celekoksybu we włączonych badaniach wahała się od 100 do 800 mg na dobę. Jednak w analizie klinicznej uwzględniono wyniki tylko dawek zarejestrowanych, czyli 200 i 400 mg na dobę. Dawka naproksenu była stała we wszystkich badaniach i wynosiła 1 g/dobę.

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [wg Tab. 5, 6, 7, 9, 13 w AK wnioskodawcy].

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>Choroba zwyrodnieniowa stawów</b>				
<p><b>Bensen 1999</b> (uzupełnione danymi z publikacji Zhao 1999)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> G. D. Searle &amp; Co</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane,</li> <li>• kontrolowane,</li> <li>• przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby,</li> <li>• równoległe</li> <li>• czas obserwacji: 2-7-dniowy okres wymycia; 12 tygodni terapii,</li> <li>• typ hipotezy: brak informacji w publikacji o testowanej hipotezie,</li> <li>• typ analizy: ITT/ACA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• celekoksyb 100 mg/dobę (N=203)</li> <li>• celekoksyb 200 mg/dobę (N=197)</li> <li>• celekoksyb 400 mg/dobę (N=202)</li> <li>• naproksen 1 g/dobę (N=198)</li> <li>• placebo (N=204)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek powyżej 18 r.ż.; pierwotne zwyrodnienie stawu kolanowego zdiagnozowane wg kryteriów American College of Rheumatology (ACR); klasa funkcyjna ACR I, II lub III; postać objawowa choroby potwierdzona pogorszeniem objawów choroby po zaprzestaniu przyjmowania NLPZ: globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza: zadowolający, zły lub bardzo zły oraz spełnienie 3 z kryteriów (1) ocena nasilenia bólu stawu w skali VAS <math>\geq 40</math> mm, (2) wzrost wyniku OA Severity Index o <math>\geq 2</math> punkty, (3) zmiana globalnej oceny stanu zdrowia w pacjenta i lekarza o <math>\geq 1</math> punkt; postać objawowa choroby potwierdzona w przypadku pacjentów nieprzyjmujących leków spełnieniem 3 z 4 kryteriów: (1) ocena nasilenia bólu stawu przez pacjenta w skali VAS <math>\geq 40</math> mm, (2) wynik OA Severity Index <math>\geq 7</math> punktów, (3) globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta: zły lub bardzo zły, (4) globalna ocena stanu zdrowia wg lekarza: zły lub bardzo zły.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> przyjmowanie doustnie, domięśniowo, dostawowo lub do tkanek miękkich iniekcji kortykosteroidów w ciągu 4 tygodni poprzedzających badanie; zaburzenia przewodnictwa pokarmowego, nerek, wątroby lub krzepnięcia; choroba nowotworowa (z wyjątkiem usuniętego chirurgicznie nowotworu bez nawrotu w ciągu 5 lat); owrzodzenie przełyku lub żołądka w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania (chorzy z epizodem krwawienia z przewodnictwa pokarmowego w przeszłości nie byli wykluczani); stany zapalne stawów, dna moczanowa lub ciężki uraz kolana.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza: poprawa – redukcja wyniku o co najmniej 2 stopnie, przy wyjściowej ocenie od 3 do 5 lub zmiana wyniku z 2 (dobry) na 1 (bardzo dobry); brak zmian; pogorszenie – wzrost wyniku o co najmniej 2 stopnie, przy wyjściowej ocenie od 1 do 3 lub zmiana wyniku z 4 (zły) na 5 (bardzo zły);</li> <li>• nasilenie bólu stawu kolanowego w skali VAS;</li> <li>• nasilenie objawów choroby wg OA Severity Index;</li> <li>• nasilenie objawów choroby wg WOMAC (ang. <i>Western Ontario and McMaster Universities</i>) Osteoarthritis Index;</li> <li>• szybkość ustępowania bólu wg kwestionariusza American Pain Society (APS) (Kwestionariusz APS wprowadzono do badania jako miarę skuteczności w wyniku zmiany protokołu w trakcie trwania badania; pacjenci, którzy rozpoczęli przyjmowanie badanych leków przed wprowadzeniem kwestionariusza APS nie byli zobowiązani do jego wypełnienia)</li> </ul>
<p><b>Essex 2012</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane,</li> <li>• kontrolowane,</li> <li>• przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby,</li> <li>• równoległe,</li> <li>• czas obserwacji: <math>\geq 2</math>-dniowy okres wymycia, 26 tygodni terapii</li> <li>• typ hipotezy: superiority</li> <li>• typ analizy:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• celekoksyb 200 mg/dobę (N=296);</li> <li>• naproksen 1 g/dobę (N=293)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek <math>\geq 40</math> lat; choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego zdiagnozowana wg kryteriów ACR ze wskazaniem do długoterminowej terapii NLPZ; stan zaostrzenia objawów choroby; klasa funkcyjna ACR I, II lub III;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> ostre stany zapalne stawów lub dna moczanowa/dna rzekoma w ciągu ostatnich 2 lat; silne urazy stawu kolanowego objętego chorobą w ciągu ostatnich 3 miesięcy z aktywnymi objawami; operacja stawu kolanowego</p>	<p><b>I-rzędowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie wg WOMAC Osteoarthritis Index zdefiniowana jako co najmniej 20-procentowa poprawa całkowitego wyniku po 6 miesiącach terapii;</li> </ul> <p><b>II-rzędowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana całkowitego wyniku i podskal WOMAC Osteoarthritis</li> </ul>

	ITT/ACA		objętego chorobą w ciągu ostatnich 6 mies. lub operacją innego stawu w ciągu ostatnich 3 miesięcy; przewidywana konieczność operacji lub innej inwazyjnej procedury stawu podczas badania; fizjoterapia stawu kolanowego lub stosowanie urządzenia wspomagającego mobilność w czasie 6 tygodni przed wizytą przesiewową; korzystanie z urządzeń wspomagających chodzenie; stosowanie doustnych (w ciągu 4 tygodni poprzedzający badanie), domięśniowych (w ciągu 2 miesięcy), dostawowych (w ciągu 3 miesięcy) lub do tkanek miękkich (w ciągu 2 miesięcy) kortykosteroidów; iniekcje kwasu hialuronowego do stawu kolanowego objętego chorobą w ciągu 9 miesięcy przed rozpoczęciem badania; przyjmowanie paracetamolu na 24h przed rozpoczęciem badania; stosowanie leków przeciwkrzepliwych oraz litu; przyjmowanie glukozaminy i/lub siarczanu chondroityny; wrzody przełyku, żołądka, dwunastnicy lub odźwiernika zdiagnozowane w ciągu ≤60 dni przed rozpoczęciem badania; perforacje przewodu pokarmowego, obstrukcje lub krwawienia w wywiadzie; czynna choroba przewodu pokarmowego; choroba nerek lub wątroby; istotne zaburzenia krwawienia; niestabilna choroba układu sercowo-naczyniowego;	Index po 6 miesiącach terapii; <ul style="list-style-type: none"> <li>• globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza: poprawa – redukcja wyniku o co najmniej 2 stopnie lub przejście do oceny stanu zdrowia „bardzo dobry”; pogorszenie – wzrost wyniku o co najmniej 2 stopnie lub przejście do oceny stanu zdrowia „bardzo zły”;</li> <li>• nasilenie bólu stawu kolanowego w skali VAS;</li> <li>• odpowiedź na leczenie w skali VAS zdefiniowana jako zmniejszenie o co najmniej 20% nasilenia bólu stawu kolanowego;</li> <li>• zmiana stopnia zaburzeń układu pokarmowego między 1 tyg. a 6 mies. leczenia w grupie pacjentów otrzymujących terapię przez 6 miesięcy w porównaniu z grupą pacjentów, którzy przerwali leczenie w trakcie badania;</li> </ul>
<b>Essex 2014</b> <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Inc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane,</li> <li>• kontrolowane,</li> <li>• przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby,</li> <li>• równoległe</li> <li>• czas obserwacji: 6 tyg.</li> <li>• typ hipotezy: noninferiority dla porównania aktywnych terapii i superiority dla porównania leku z placebo</li> <li>• typ analizy: analiza PP dla I-rzędowego punktu końcowego, analiza ITT/ACA dla II-rzędowych punktów końcowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• celekoksyb 200 mg/ dobę (N=127)</li> <li>• naproksen 1 g/dobę (N=129)</li> <li>• placebo (N=62)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥ 45 lat; Latynosi z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego zdiagnozowaną wg kryteriów ACR I, II lub III; postać objawowa choroby; przerwanie przyjmowania NLPZ i innych leków przeciwbólowych na 48 godz. przed włączeniem do badania; ocena nasilenia bólu przez pacjenta w skali VAS między 40-90 mm; globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza wynosząca co najmniej 3;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> pacjenci w znacznym stopniu lub całkowicie niepełnosprawni fizycznie, uzależnieni od wózka inwalidzkiego, przykuci do łóżka, bez możliwości samoopieki; stany zapalne stawów (z wyjątkiem pacjentów z dną moczanową lub dną rzekomą, którzy nie doświadczyli ostrych objawów choroby w ciągu ostatnich 2 lat oraz pacjentów z miejscowym zespołem bólowym lub fibromialgią); ciężki uraz stawu z aktywnymi objawami w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania; leczenie doustnymi kortykosteroidami w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, iniekcje domięśniowe lub do tkanek miękkich kortykosteroidów w ciągu 2 miesięcy oraz dostawowe iniekcje kortykosteroidów w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie; dostawowe iniekcje kwasu hialuronowego w ciągu 9 miesięcy przed pierwszą dawką badanego leku lub przyjmowanie paracetamolu w ciągu 24 godzin od wizyty początkowej; rozpoznanie wrzodów przełyku, żołądka, kanału odźwiernika lub dwunastnicy w ciągu 60 dni przed podaniem pierwszej dawki</p>	<p><b>I-rzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana nasilenia bólu stawu kolanowego w skali VAS po 6 tygodniach terapii;</li> </ul> <p><b>II-rzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza po 6 tygodniach terapii;</li> <li>• zmiana nasilenia objawów choroby wg WOMAC Osteoarthritis Index po 6 tygodniach terapii;</li> <li>• szybkość ustępowania bólu wg kwestionariusza American Pain Society po 1 tygodniu terapii;</li> <li>• zmiana wyniku w Pain Satisfaction Scale i wyniku kwestionariusza PHQ-9 po 6 tygodniach terapii;</li> <li>• tolerancja terapii;</li> </ul>



			<p>badanego leku; niestabilna choroba układu sercowo-naczyniowego w ciągu 6 miesięcy przed badaniami wstępnymi; perforacja przewodu pokarmowego, obstrukcje lub krwawienia z przewodu pokarmowego w wywiadzie; aktywna choroba układu pokarmowego, zaburzenia nerek, wątroby lub zaburzenia krzepnięcia; nowotwór złośliwy (z wyjątkiem usuniętego chirurgicznie, bez nawrotów w ciągu 5 lat)</p>	
<p><b>Essex, O'Connell 2012</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane,</li> <li>• kontrolowane,</li> <li>• przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby,</li> <li>• równoległe</li> <li>• czas obserwacji: ≥ 24-godz. okres wymycia, 6 tygodni terapii</li> <li>• typ hipotezy: noninferiority dla porównania aktywnych terapii i superiority dla porównania leku z placebo</li> <li>• typ analizy: analiza PP dla I-rzędowego punktu końcowego, analiza ITT/ACA dla II-rzędowych punktów końcowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• celekoksyb 200 mg/ dobę (N=127)</li> <li>• naproksen 1 g/dobę (N=128)</li> <li>• placebo (N=67)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥ 45 lat; Afroamerykanie z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego zdiagnozowaną wg kryteriów ACR; klasa funkcyjna ACR I, II lub III; postać objawowa choroby potwierdzona w przypadku pacjentów przyjmujących NLPZ lub inne leki przeciwbólowe za pomocą kryteriów: (1) globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza: zadowalający, zły lub bardzo zły, (2) ocena nasilenia bólu przez pacjenta w skali VAS pomiędzy 40-90 mm, (3) pogorszenie o co najmniej jeden stopień globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza po przerwaniu leczenia przeciwbólowego; postać objawowa choroby potwierdzona w przypadku pacjentów nieprzyjmujących leków przeciwbólowych za pomocą kryteriów: (1) ocena nasilenia bólu przez pacjenta w skali VAS pomiędzy 40-90 mm, (2) globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza: zły lub bardzo zły; przerwanie przyjmowania NLPZ i innych leków przeciwbólowych na 48h przed włączeniem do badania;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> pacjenci w znacznym stopniu lub całkowicie niepełnosprawni fizycznie, uzależnieni od wózka inwalidzkiego, przykuci do łóżka, bez możliwości samoopieki; stany zapalne stawów (z wyjątkiem pacjentów z dną moczanową lub dną rzekomą, którzy nie doświadczyli ostrych objawów choroby w ciągu ostatnich 2 lat oraz pacjentów z miejscowym zespołem bólowym lub fibromialgią); ciężki uraz stawu z aktywnymi objawami w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania; leczenie doustnymi kortykosteroidami w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, iniekcje domięśniowe lub do tkanek miękkich kortykosteroidów w ciągu 2 miesięcy oraz dostawowe iniekcje kortykosteroidów w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie; dostawowe iniekcje kwasu hialuronowego w ciągu 9 miesięcy przed pierwszą dawką badanego leku lub przyjmowanie paracetamolu w ciągu 24 godzin od wizyty początkowej; rozpoznanie wrzodów przełyku, żołądka, kanału odźwiernika lub dwunastnicy w ciągu 60 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; niestabilna choroba układu sercowo-naczyniowego w ciągu 6 miesięcy przed badaniami wstępnymi; perforacja przewodu pokarmowego, obstrukcje lub krwawienia z przewodu pokarmowego w wywiadzie; aktywna choroba układu pokarmowego, zaburzenia nerek, wątroby lub zaburzenia krzepnięcia; nowotwór złośliwy (za wyjątkiem usuniętego chirurgicznie, bez</p>	<p><b>I-rzędowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana nasilenia bólu stawu kolanowego w skali VAS po 6 tygodniach terapii;</li> </ul> <p><b>II-rzędowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza po 6 tygodniach terapii: poprawa – redukcja wyniku o co najmniej 2 stopnie lub przejście do oceny stanu zdrowia „bardzo dobry”;</li> <li>• zmiana nasilenia objawów choroby wg WOMAC Osteoarthritis Index po 6 tygodniach terapii;</li> <li>• szybkość ustępowania bólu wg kwestionariusza American Pain Society po 1 tygodniu terapii;</li> <li>• zmiana wyniku w Pain Satisfaction Scale i wyniku kwestionariusza PHQ-9 po 6 tygodniach terapii;</li> <li>• tolerancja terapii.</li> </ul>

<p><b>Kivitz 2001</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pharmacia Corporation, Pfizer Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane,</li> <li>• kontrolowane,</li> <li>• przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby,</li> <li>• równoległe,</li> <li>• czas obserwacji: 12 tyg.,</li> <li>• typ hipotezy: brak informacji,</li> <li>• typ analizy: ITT/ACA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• celekoksyb 100 mg/dobę (N=216)</li> <li>• celekoksyb 200 mg/dobę (N=207)</li> <li>• celekoksyb 400 mg/dobę (N=213)</li> <li>• naproksen 1g/dobę (N=267);</li> <li>• placebo (N=218)</li> </ul>	<p>nawrotów w ciągu 5 lat).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> osoby dorosłe; choroba zwyrodnieniowa stawu biodrowego diagnozowana wg kryteriów klinicznych i radiologicznych ACR; klasa funkcyjna ACR I, II lub III; postać objawowa choroby potwierdzona w przypadku pacjentów przyjmujących NLPZ lub inne leki przeciwbólowe za pomocą kryteriów: (1) globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza: zadawalający, zły lub bardzo zły, (2) ocena nasilenia bólu w skali VAS <math>\geq 40</math> mm, (3) pogorszenie co najmniej o jeden stopień Globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta i/lub lekarza po odstawieniu leczenia przeciwbólowego i/lub (4) wzrost o co najmniej 1 punkt w OA Severity Index; -postać objawowa choroby potwierdzona w przypadku pacjentów nieleczonych przeciwbólowo za pomocą kryteriów: (1) ocena nasilenia bólu w skali VAS <math>\geq 40</math> mm, (2) wynik OA Severity Index <math>\geq 7</math>, (3) globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza: zły lub bardzo zły;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> przyjęcie doustnie, domięśniowo, dostawowo lub do tkanek miękkich iniekcji kortykosteroidów w ciągu 4 tygodni poprzedzających otrzymanie pierwszej dawki badanego leku; znana nadwrażliwość na inhibitory COX-2, sulfonamidy lub NLPZ; przyjęcie dawki badanego leku w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania; przyjmowanie NLPZ lub innych środków przeciwbólowych w ciągu 48 godzin przed oceną początkową; przyjmowanie piroksykamu i/lub oksaprozyny ciągu 4 dni przed oceną początkową; aktywne choroby przewodu pokarmowego, nerek, wątroby lub zaburzenia krzepnięcia; nowotwór złośliwy (z wyjątkiem choroby nowotworowej w stanie remisji od 5 lat); zdiagnozowane lub leczone wrzody żołądka/przełyku w ciągu 30 dni poprzedzających otrzymanie badanego leku; pacjenci z rozpoznaniem stanu zapalnego stawów, dną moczanową lub z ostrym urazem stawu biodrowego lub przewidywaną koniecznością operacji w czasie trwania badania.</p>	<p><b>I-rzędowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza;</li> <li>• nasilenie bólu stawu biodrowego w skali VAS;</li> <li>• zmiana całkowitego wyniku i podskal WOMAC Osteoarthritis Index;</li> </ul> <p><b>II-rzędowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności terapii;</li> <li>• czas do rezygnacji z leczenia z powodu braku skuteczności terapii;</li> <li>• bezpieczeństwo.</li> </ul>
<p><b>Sowers 2005</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pharmacia Corporation, Pfizer Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane,</li> <li>• kontrolowane,</li> <li>• przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby,</li> <li>• równoległe</li> <li>• czas obserwacji: 7-dniowy okres wymycia, 12 tygodni terapii,</li> <li>• typ hipotezy: superiority</li> <li>• typ analizy: ITT/ACA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• celekoksyb 200 mg/dobę (N=136)</li> <li>• naproksen 1 g/dobę (N=130)</li> <li>• refekoksyb 25 mg/dobę (N=138)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> spełnione kryteria diagnostyczne ACR dla choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego lub biodrowego; konieczność codziennego stosowania NLPZ; cukrzyca typu 2 leczona doustnymi lekami hipoglikemicznymi i/lub insuliną; stężenie hemoglobiny glikozylowanej poniżej 9%; nadciśnienie tętnicze leczone przez co najmniej 6 tygodni stałą dawką inhibitora konwertazy angiotensyny (lub antagonistą receptora angiotensyny II jeśli inhibitor konwertazy angiotensyny nie jest tolerowany); skurczowe ciśnienie krwi nie większe niż 150 mmHg; przerwanie leczenia NLPZ na co najmniej 7 dni przed wejściową oceną ChZS;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> cukrzyca typu 1; reumatoidalne zapalenie stawów; nocny czas pracy lub zmianowy czas pracy, w którym występują nocne zmiany; stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 1,5 mg/dl (132,6 <math>\mu\text{mol/l}</math>) i</p>	<p>Punkty końcowe w ocenie choroby zwyrodnieniowej stawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nasilenie bólu stawu w skali VAS;</li> <li>• globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta;</li> <li>• nasilenie objawów choroby wg WOMAC Osteoarthritis Index;</li> <li>• przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności terapii.</li> </ul> <p>Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe badania były dobrane tak, aby ocenić wpływ leków na parametry ciśnienia krwi. Ocena skuteczności terapii w chorobie zwyrodnieniowej stawów przeprowadzono dodatkowo.</p>

			stężenia potasu w surowicy większe niż 5,4 mmol/l; stosowanie leków, które mogą mieć wpływ na ciśnienie krwi, wagę lub występowanie obrzęków (z wyłączeniem leków hipotensyjnych w stałych dawkach) m.in.: orlistat, sibutramina, tiazolidynodiony oraz doustne kortykosteroidy.	
<b>Reumatoidalne zapalenie stawów</b>				
<p><b>Simon 1999 (Zhao 2000)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GD Searle &amp; Co, Skokie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane,</li> <li>• kontrolowane,</li> <li>• przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, równoległe,</li> <li>• czas obserwacji: 2-7-dniowy okres wycierania; 12 tygodni terapii</li> <li>• typ hipotezy: superiority dla porównania z placebo; superiority dla porównania z naproksemem pod względem częstości występowania wrzodów żołądka i dwunastnicy</li> <li>• typ analizy: ITT/ACA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• celekoksyb 200 mg/dobę (N=240)</li> <li>• celekoksyb 400 mg/dobę (N=235)</li> <li>• celekoksyb 800 mg/dobę (N=218)</li> <li>• naproksen 1 g/dobę (N=225)</li> <li>• placebo (N=231)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek powyżej 18 rż; spełnione kryteria diagnostyczne ACR-20 dla reumatoidalnego zapalenia stawów; RZS od 3 miesięcy lub dłużej; klasa funkcyjna ACR I, II lub III; postać objawowa choroby potwierdzona po okresie wycierania za pomocą kryteriów: (1) globalną oceną stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza: zadowalający, zły lub bardzo zły, (2) obecnością co najmniej 6 tkliwych lub bolesnych stawów i zwiększeniem liczby bolesnych stawów o 20% lub co najmniej 2, (3) obecnością co najmniej 3 obrzękniętych stawów i zwiększeniem liczby obrzękniętych stawów o 20% lub co najmniej 2 i (4) sztywności poranną stawów trwającą co najmniej 45 minut i wydłużoną o kolejne 15 minut lub (5) oceną nasilenia bólu przez pacjenta w skali VAS <math>\geq</math> 40 mm i zwiększoną o co najmniej 20% lub 10 mm;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> aktywne choroby przewodu pokarmowego, nerek, wątroby lub zaburzenia krzepnięcia; nowotwór złośliwy (za wyjątkiem zmian usuniętych chirurgicznie bez nawrotu w ciągu 5 lat); wrzody żołądka/przełyku w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania; operacja żołądka lub przełyku w przeszłości; odnotowane podczas badania endoskopowego, przeprowadzonego 7 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku, wrzody przełyku, żołądka lub dwunastnicy lub ponad 10 nadżerek w żołądka lub dwunastnicy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza: poprawa – redukcja wyniku o co najmniej 2 stopnie, przy wyjściowej ocenie od 3 do 5 lub zmiana wyniku z 2 (dobry) na 1 (bardzo dobry);</li> <li>• nasilenie bólu w skali VAS;</li> <li>• liczba tkliwych/bolesnych stawów;</li> <li>• liczba obrzękniętych stawów (nie uwzględniano stawów biodrowych);</li> <li>• czas odczuwania porannej sztywności stawów;</li> <li>• ocena funkcjonowanie w życiu codziennym wg Kwestionariusza Stanu Zdrowia (ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i>, HAQ);</li> <li>• stężenie białka CRP;</li> <li>• jakość życia związana ze zdrowiem wg Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF-36).</li> </ul>
<b>Choroba zwyrodnieniowa stawów i reumatoidalne zapalenie stawów</b>				
<p><b>Goldstein 2001</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GD Searle &amp; Co., Pfizer Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane</li> <li>• kontrolowane</li> <li>• przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</li> <li>• równoległe</li> <li>• czas obserwacji: 12 tyg.</li> <li>• typ hipotezy: superiority pod względem bezpieczeństwa</li> <li>• typ analizy: ITT/ACA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• celekoksyb 400 mg/dobę (N=270)</li> <li>• naproksen 1 g/dobę (N=267)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> osoby dorosłe; choroba zwyrodnieniowa stawów lub reumatoidalne zapalenie stawów w fazie aktywnej przez co najmniej 3 miesiące, wymagające przewlekłej terapii NLPZ; klasa funkcyjna ACR I, II lub III;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> pacjenci w znacznym stopniu lub całkowicie niepełnosprawni fizycznie, bez możliwości samoopieki; inne stany zapalne stawów, ostra dna moczianowa, czynna choroba przewodu pokarmowego (np.: zapalna choroba jelit); wrzody górnego odcinka przewodu pokarmowego diagnozowane w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku lub wymagające leczenia; stosowanie naproksenu (<math>\geq</math>1000 mg/dobę) w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku; owrzodzenia wykryte w badaniu endoskopowym o średnicy <math>\geq</math>3 mm; stosowanie NLPZ (oprócz aspiryny 325 mg/dobę w celach niezwiązanych z zapaleniem stawów), leków przeciwwrzdodowych (w tym mizoprostol), antybiotyków do leczenia infekcji H. pylori, leków przeciwzakrzepowych, leków zobojętniających sok żołądkowy oraz</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo m.in.: częstość występowania wrzodów górnej części układu pokarmowego;</li> <li>• globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza: poprawa – redukcja wyniku o co najmniej 1 punkt; pogorszenie – wzrost wyniku o co najmniej 1 punkt;</li> <li>• przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności terapii.</li> </ul>

		leków przeciwnowotworowych innych niż metotreksat (20 mg/tydzień) lub azatiopryny w terapii RZS.	
<b>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</b>			
<p><b>Barkhuizen 2006</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Inc</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane</li> <li>• kontrolowane,</li> <li>• przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</li> <li>• równoległe</li> <li>• czas obserwacji: 2-tyg. okres wymycia; 12 tyg. terapii</li> <li>• typ hipotezy: brak informacji w publikacji o testowanej hipotezie</li> <li>• typ analizy: ITT/ACA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• celekoksyb 200 mg/dobę (N=137)</li> <li>• celekoksyb 400 mg/dobę (N=161)</li> <li>• naproksen 1 g/dobę (N=157)</li> <li>• placebo (N=156)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek 18 - 75 lat; rozpoznanie zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich (klinicznych i radiologicznych); postać osiowa choroby; konieczność codziennego stosowania NLPZ w ciągu ostatnich 30 dni; do badania włączano również pacjentów z entezopatią obwodową, zapaleniem błony maziowej dużych stawów (biodrowych, kolanowych i/lub barkowych), łuszczycą; ocena nasilenia bólu w skali VAS <math>\geq 50</math> mm i pogorszenie nasilenia bólu o 30% w porównaniu do wartości odnotowanej przed włączeniem do badania po zaprzestaniu przyjmowanej terapii przeciwbólowej;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> zapalenie błony maziowej małych stawów dystalnych; enteropatia zapalna (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna); występowania objawów pozastawowych (np.: zapalenia błony naczyniowej oka); kompresyjne złamanie kręgosłupa; konieczność noszenia gorsetu w trakcie badania; wymagane rozpoczęcie fizjoterapii, reedukacji lub manipulacji; wymagane równoczesne stosowanie leków zwiotczających mięśnie, leków na-sennych, przeciwlękowych, uspokajających i przeciwdepresyjnych (chyba, że leki stosowano w stabilnych dawkach na dwa tygodnie przed włączeniem do badania); przyjmowanie kortykosteroidów w ciągu 6 tygodni poprzedzających badanie; konieczność jedno-czesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych, tyklopidyny lub litu; stosowanie metotreksatu &gt;25 mg/tydzień lub środków z grupy anty-TNF; owrzodzenie żołądka i dwunastnicy potwierdzone endoskopowo; krwawienia z przewodu pokarmowego; astma lub inne choroby przewlekłe mogące zaburzyć wyniki badania.</p>
<b>Ostre stany zapalne narządu ruchu</b>			
<p><b>Bertin 2003</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Inc., Pharmacia Corporation</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane</li> <li>• kontrolowane,</li> <li>• przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</li> <li>• równoległe,</li> <li>• czas obserwacji: 2 tyg. terapii; 4 tyg. fazy przedłużonej</li> <li>• typ hipotezy: superiority</li> <li>• typ analizy:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• celekoksyb 400 mg/dobę (N=99)</li> <li>• naproksen 1 g/dobę (N=103)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek 18-65 lat; ostry ból barku spowodowany zapaleniem ścięgna lub zapaleniem kaletki maziowej barku; ocena maksymalnego nasilenia bólu w skali VAS <math>\geq 40</math> mm; czas trwania bólu <math>\leq 14</math> dni;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> przewlekły ból lub przewlekłe ograniczenie mobilności; przyjmowanie prostych leków przeciwbólowych lub niespecyficznych NLPZ o krótkim okresie półtrwania w ciągu 8h przed włączeniem do badania oraz niespecyficznych NLPZ o długim okresie półtrwania 48 godz.</p>

	ITT/ACA		przed włączeniem do badania; podejrzenie złamania barku; kliniczna niestabilność stawu barkowego; nawracające zwichnięcia barku; podejrzenie zakażenia kaletki maziowej lub stawu; choroba reumatyczna; stosowanie leków zwiotczających mięśnie, kortykosteroidów lub leków przeciwzakrzepowych; wrzody przewodu pokarmowego (w ciągu roku poprzedzającego włączenie do badania) lub czynna choroba przewodu pokarmowego; niewydolność mięśnia sercowego, nerek lub ciężka niewydolność wątroby; istotne zaburzenia krzepnięcia;	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena terapii wg pacjenta i lekarza na 4-punktowej skali (bardzo dobra, dobra, umiarkowana, zła)</li> <li>Drugorzędowe punkty końcowe oceniano po 14 i 42 dniach od rozpoczęcia badania.</li> </ul>
<b>Petrella 2004</b> <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Inc., Pharmacia Corporation	<ul style="list-style-type: none"> <li>randomizowane</li> <li>kontrolowane badanie kliniczne</li> <li>przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</li> <li>równoległe</li> <li>czas obserwacji: 1 tydzień</li> <li>typ hipotezy: noninferiority</li> <li>typ analizy: ITT/ACA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>celekoksyb 400 mg/dobę (N=199)</li> <li>naproksen 1 g/dobę (N=198)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek powyżej 18 rż; trwałe boczne zwichnięcie kostki 1-szego lub 2-go stopnia 48 godz. przed podaniem badanego leku; umiarkowane (45-60 mm) do ciężkiego (&gt;60 mm) nasilenie bólu w ocenie pacjenta w skali VAS podczas obciążania stawu ciężarem ciała;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> obustronne zwichnięcie kostki; kontuzja stawu kolanowego tej samej nogi; zwichnięcie 3-go stopnia; poprzednie zwichnięcie kostki w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; stosowanie leków przeciwbólowych lub przeciwwłókninowych wydawanych na receptę; stosowanie leków zwiotczających mięśnie, neuroleptyków, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków uspokajająco-nasennych oraz leków przeciwłękowych na 48 godz. przed włączeniem do badania; poważne choroby układu pokarmowego, nerek, wątroby; choroby reumatyczne.</p>	<p><b>I-rzędowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nasilenie bólu w skali VAS podczas obciążania stopy ciężarem ciała</li> <li>globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta</li> </ul> <p><b>II-rzędowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>globalna ocena stanu zdrowia wg lekarza: poprawa – redukcja wyniku o co najmniej 1 punkt; pogorszenie – wzrost wyn ku o co najmniej 1 punkt</li> <li>powrót pacjenta do normalnego funkcjonowania/aktywności</li> <li>ocena satysfakcji z leczenia wg lekarza</li> <li>bezpieczeństwo terapii.</li> </ul>
<b>Petri 2004</b> <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer Inc., Pharmacia Corporation	<ul style="list-style-type: none"> <li>randomizowane</li> <li>kontrolowane</li> <li>przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</li> <li>równoległe</li> <li>czas obserwacji: 2 tyg.</li> <li>typ hipotezy: superiority dla porównania z placebo, brak informacji dla porównania z naproksemem</li> <li>typ analizy: ITT/ACA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>celekoksyb 400 mg/dobę (N=98)</li> <li>naproksen 1 g/dobę (N=100)</li> <li>placebo (N=108)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek powyżej 18 rż; epizod ostrego zapalenia ścięgna i/lub kaletki podbarkowej w tygodniu poprzedzającym podanie pierwszej dawki badanego leku; maksymalne nasilenie bólu w spoczynku ocenione przez pacjenta na umiarkowane do ciężkiego (50-100 mm w skali VAS); spełnienie co najmniej dwóch z następujących kryteriów: (1) odczuwanie bólu o nasileniu <math>\geq 50</math> mm w skali VAS przy ruchu odwodzenia ręki, o dowolny kąt, (2) odczuwanie bólu o nasileniu <math>\geq 50</math> mm w skali VAS przy ruchu okrężnym w zakresie od 45° do 120°, (3) tkiwość powyżej ścięgna mięśnia nadgrzebieniowego lub kaletki podbarkowej;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> niekontrolowana przewlekła choroba; przebyta operacja chorego ramienia; zapalenie stawów; istotna degeneracyjna choroba stawu ramienia; złamanie barku; przewlekłe wapniejące zapalenie ścięgien w chorym ramieniu z zmniejszeniem zakresu ruchu.</p>	<p><b>I-rzędowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana maksymalnego nasilenia bólu podczas spoczynku wg skali VAS po 7 i 14 dniach terapii</li> </ul> <p><b>II-rzędowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>maksymalne nasilenie bólu barku w nocy</li> <li>globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza</li> <li>zakres ruchu przy aktywnym odwodzeniu ręki</li> <li>skuteczność terapii wg zmodyfikowanej Brief Pain Inventory-Short Form</li> <li>ocena satysfakcji z leczenia</li> <li>bezpieczeństwo terapii</li> </ul>

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wszystkie badania zakwalifikowane do analizy klinicznej były randomizowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby (podtyp IIA wg klasyfikacji polskich wytycznych HTA). Badania w skali Jadad uzyskały ocenę od 3 do 5 punktów. Najniższą ocenę uzyskało badanie Barkhuizen 2006 dotyczące ZZSK oraz badanie Petri 2004 dotyczące ostrego stanu zapalnego

narządu ruchu. Obniżenie oceny w skali Jadad wynikało z braku opisu randomizacji i/lub zaślepienia, a nie z błędów metodologicznych badań. Średnia ocena w skali Jadad z wszystkich włączonych badań wyniosła 4,5 (dla poszczególnych wskazań: ChZS – 4,8; RZS – 5; ChZS i RZS – 5, ZZSK – 3; ostre stany zapalne narządu ruchu – 4).

Tab. 14. Ocena w skali Jadad przeprowadzona przez wnioskodawcę [wg Tab. 6 w AK wnioskodawcy].

Badania	Skala Jadad			
	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad
<b>Choroba zwyrodnieniowa stawów</b>				
Bensen 1999	2	2	1	5
Essex 2012	2	2	1	5
Essex 2014	2	2	1	5
Essex, O'Connell 2012	2	2	1	5
Kivitz 2001	2	2	1	5
Sowers 2005	2	1	1	4
<b>Reumatoidalne zapalenie stawów</b>				
Simon 1999	2	2	1	5
<b>Choroba zwyrodnieniowa stawów i reumatoidalne zapalenie stawów</b>				
Goldstein 2001	2	2	1	5
<b>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</b>				
Barkhuizen 2006	1	1	1	3
<b>Ostre stany zapalne narządu ruchu</b>				
Bertin 2003	1	2	1	4
Petrella 2004	2	2	1	5
Petri 2004	1	1	1	3

#### Ograniczenia jakości badań włączonych do analizy, na podstawie ograniczeń wymienionych w analizie wnioskodawcy:

- Włączone do analizy klinicznej badania różniły się czasem trwania terapii przeciwbólowej. W badaniach dotyczących ostrych stanów zapalnych narządu ruchu faza randomizowana trwała 1-2 tygodnie, natomiast w pozostałych badaniach od 6 do 26 tygodni. Różna długość terapii przeciwbólowej nie stanowi dużego ograniczenia analizy, ponieważ jak wiadomo skuteczność przeciwbólowa/przeciwzapalna NLPZ osiągana jest w ciągu 24 godzin od przyjęcia leku i utrzymuje się przez kolejne dni/tygodnie leczenia.
- W 3 badaniach odnotowano znamienne różnice wyjściowe między grupami utworzonymi w wyniku randomizacji: Bertin 2003 – grupy różniły się istotnie poziomem odczuwanego bólu podczas uruchamiania stawu (skala VAS), Petri 2004 - grupy różniły się istotnie nasileniem bólu wg Modified Brief Pain Inventory – Short Form oraz Sowers 2005 – grupy różniły się znamienne nasileniem objawów wg WOMAC Osteoarthritis Index.

#### Ograniczenia jakości badań włączonych do analizy, na podstawie własnej oceny:

- W przypadku części wyników z badania Barkhuizen 2006 wystąpiła konieczność ich odczytywania z wykresu co może wpływać na wiarygodność prezentowanych w analizie wyników.
- W badaniu Petrella 2004 przewidziano krótki, bo tylko 1-tygodniowy czas obserwacji.
- W niektórych badaniach nie wskazano, które punkty końcowe są I- i II-rzędowe.

#### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wyniki badań wnioskodawca prezentował za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczono za pomocą testu chi-kwadrat. Brak ww. danych liczbowych w analizie wnioskodawcy świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzono metaanalizę danych zgodnie z zaleceniami QUOROM. Wykorzystywano program RevMan wersja 5.0.21.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (ang. *relative risk*, RR) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, RD). W odniesieniu do zmiennych ciągłych obliczano średnią ważoną różnic (ang. *weighted mean difference*, WMD, w nowej nomenklaturze z V edycji podręcznika Cochrane Handbook nazwana średnią różnicą - ang. *mean difference*, MD).

Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością ( $I^2 > 50\%$ ), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*). Oszacowana niejednorodność  $I^2 > 75\%$  świadczy o bardzo dużej heterogeniczności, wynik takiej analizy należy interpretować z zachowaniem szczególnej ostrożności.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą programu StatsDirect ver. 2.7.7.

#### Ograniczenia analizy klinicznej wg wnioskodawcy

- Do analizy klinicznej włączono 12 badań RCT: 6 badań w ChZS, 1 badanie w RZS, 1 badanie dotyczące bezpieczeństwa celekoksybu i naproksenu w grupie chorych na ChZS lub RZS, 1 badanie w ZZSK i 3 badania dotyczące ostrych stanów zapalnych narządu ruchu. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem w RZS i ZZSK została przeprowadzona na postawie pojedynczych badań, odpowiednio Simon 1999 i Barkhuizen 2006. Jednak ze względu na jakość badań (randomizowane, podwójnie zaślepienie próby kliniczne) oraz na dużą populację w obu badaniach (badanie Simon 1999 – 1149 pacjentów, badania Barkhuizen 2006 – 611 pacjentów) nie stanowi to dużego ograniczenia analizy.

#### Inne ograniczenia zidentyfikowane przez oceniającego

- W przypadku ZZSK, do analizy włączono tylko 1 badanie RCT średniej jakości (3 pkt. w skali Jadad).
- Badania uwzględnione we wskazaniu wnioskowanym „ostre stany zapalne narządu ruchu” odnoszą się tylko do niektórych schorzeń zaliczanych do tej grupy tj. ostrego zapalenia ścięgna i/lub kaletki podbarkowej, trwałego boczno-zwichnięcia kostki 1-szego lub 2-go stopnia i ostrego bólu barku spowodowanego zapaleniem ścięgna lub zapaleniem kaletki maziowej barku, tymczasem jak podano w opisie problemu zdrowotnego w niniejszej AWA, grupa ta jest liczna i obejmuje różnorodne schorzenia, takie jak: stany zapalne ścięgien i ich przyczepów, zapalenie tkanek okołostawowych, zapalenie pochewek ścięgniastych, zapalenie kaletek maziowych, zespoły bólowe kręgosłupa oraz inne zespoły bólowe. Stąd dla niektórych z ww. schorzeń brak jest w analizie klinicznej wnioskodawcy dowodów naukowych na skuteczność celekoksybu. Należy mieć na uwadze, że ostre stany zapalne narządu ruchu to wskazanie, które nie jest wskazaniem zarejestrowanym dla produktu leczniczego Aclexa.
- Nieprecyzyjne określenie komparatora – nie wskazano, czy naproksen może być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami, np. gastroprotekcjami.
- Należy mieć na uwadze, iż nie powinno się wnioskować o skuteczności celekoksybu na podstawie wyników metaanalizy dla wszystkich wskazań łącznie, ponieważ skuteczność leku może być różna w zależności od wskazania.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej zamieszczono wyniki analizy skuteczności klinicznej celekoksybu w podziale na wnioskowane wskazania i oceniane punkty końcowe. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

#### **Choroba zwyrodnieniowa stawów**

##### **Globalna ocena stanu zdrowia**

Poprawę globalnej oceny stanu zdrowia w badaniach stanowiła redukcja wyniku, o co najmniej 2 stopnie w 5-punktowej skali lub przejście do oceny stanu zdrowia „bardzo dobry”. Pogorszenie globalnej oceny stanu zdrowia definiowano w badaniach, jako wzrost wyniku o co najmniej 2 stopnie lub przejście do oceny stanu zdrowia „bardzo zły”.

Analiza danych z badań dotyczących ChZS nie wskazała na znamiennej różnicę między grupą leczonych celekoksybem a grupą leczonych naproksenem pod względem odsetka pacjentów z poprawą/pogorszeniem/ bez zmian globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta.

Analiza odsetka pacjentów z poprawą/pogorszeniem/ bez zmian globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza w badaniach dotyczących ChZS również nie wykazała znamiennej różnicy między grupą celekoksybu i grupą naproksenu.

**Tab. 15. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: odsetek pacjentów z poprawą/pogorszeniem/ bez zmian globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta [wg Tab. 16 w AK wnioskodawcy].**

Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Poprawa</b>									
Bensen 1999	140	399	35,1	57	198	29,0	0,123	1,01 (0,89; 1,13) p=0,93	-
Essex 2012	152	285	53,3	155	285	54,4	0,801		
Kivitz 2001	126	420	30,0	71	207	34,3	0,275		
<b>Brak zmian</b>									

Essex 2012	3	285	1,1	5	285	1,8	0,476	0,60 (0,14; 2,49) p=0,48	-
<b>Pogorszenie</b>									
Bensen 1999	2	399	0,5	3	198	2,0	0,201	1,02 (0,85; 1,22) p=0,85	-
Essex 2012	130	285	45,6	125	285	43,9	0,674		

**Tabela 16. Porównanie skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: odsetek pacjentów z poprawą/pogorszeniem/bez zmian globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza [wg Tab. 17 w AK wnioskodawcy].**

Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Poprawa</b>									
Bensen 1999	134	399	33,6	65	198	33,0	0,854	1,02 (0,92; 1,12) p=0,77	-
Essex 2012	155	285	54,4	156	285	54,7	0,933		
Essex 2014	75	125	60,0	67	129	52,0	0,196		
Essex, O'Connell 2012	64	124	52,0	70	125	56,0	0,487		
<b>Brak zmian</b>									
Essex 2012	3	285	1,1	1	285	0,4	0,316	3,00 (0,31; 28,67) p=0,34	-
<b>Pogorszenie</b>									
Bensen 1999	4	399	1,0	1	198	1,0	0,530	1,00 (0,84; 1,20) p=0,98	-
Essex 2012	127	285	44,6	128	285	44,9	0,933		

#### **Nasilenie objawów choroby wg WOMAC Osteoarthritis Index i Osteoarthritis Severity Index**

Odpowiedź na leczenie wg WOMAC Osteoarthritis Index w badaniu Essex 2012 definiowano jako co najmniej 20-procentowa poprawa wyniku po 6 miesiącach terapii. Analiza danych z badania Essex 2012 nie wykazała znamiennej różnicy między grupą celekoksybu a grupą naproksenu pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg WOMAC Osteoarthritis Index. Brak statystycznie istotnych różnic między grupami w odsetku pacjentów z odpowiedzią na leczenie odnotowano we wszystkich podskalach (nasilenie bólu, sztywność stawów, funkcjonowanie fizyczne) oraz w wyniku całkowitym.

**Tab. 17. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg WOMAC Osteoarthritis Index w badaniu Essex 2012 [wg Tab. 18 w AK wnioskodawcy].**

Podskala	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Nasilenie bólu	163	294	55,4	147	292	50,3	0,216	1,10 (0,94; 1,28) p=0,22	-
Sztywność stawów	153	294	52,0	150	292	51,4	0,871	1,01 (0,87; 1,18) p=0,87	-
Funkcjonowanie fizyczne	155	294	52,7	146	292	50,0	0,510	1,05 (0,90; 1,23) p=0,51	-
<b>Wynik całkowity</b>	155	294	52,7	145	292	49,7	0,458	1,06 (0,91; 1,24) p=0,46	-

Analiza danych z badań dotyczących ChZS nie wykazała znamiennej różnicy między grupą celekoksybu a grupą naproksenu pod względem zmiany nasilenia objawów choroby ocenionych wg WOMAC Osteoarthritis Index. Brak znamienych różnic między grupami pod względem zmiany nasilenia objawów w odniesieniu do wartości początkowej wykazano we wszystkich podskalach: nasilenie bólu, sztywność stawów, funkcjonowanie fizyczne oraz w wyniku całkowitym.

**Tab. 18. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: zmiana wyniku całkowitego i podskal WOMAC Osteoarthritis Index [wg Tab. 19 w AK wnioskodawcy].**

Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
<b>Podskala: nasilenie bólu</b>								
Bensen 1999	-2,9	bd	399	-2,4	bd	198	bd	0,18 (-0,27; 0,63) p=0,44
Essex 2012	-4,9	3,4	294	-5	3,4	292	ns	
Essex 2014	-5,2	4,5	125	-5,1	4,5	129	0,925	
Essex, O'Connell 2012	-4,9	4,5	124	-5,7	4,5	125	ns	
Sowers 2005	-15,2	23,3	136	-15,1	23,8	128	0,7	



Podskala: sztywność stawów								
Bensen 1999	-8,8	bd	399	-7,8	bd	198	bd	0,53 (-1,08; 2,14) p=0,52
Essex 2012	-15,4	13,7	294	-15,7	13,7	292	ns	
Essex 2014	-16,3	15,7	125	-16	15,9	129	0,886	
Essex, O'Connell 2012	-16	14,5	124	-18,3	14,5	125	ns	
Sowers 2005	-14,6	21	136	-14,2	21,5	128	0,57	
Podskala: funkcjonowanie fizyczne								
Bensen 1999	-1,15	bd	399	-1,1	bd	198	bd	0,09 (-2,16; 2,33) p=0,94
Essex 2012	-1,8	1,7	294	-1,9	1,7	292	ns	
Essex 2014	-1,9	2,2	125	-1,9	2,3	129	0,969	
Essex, O'Connell 2012	-1,8	2,2	124	-2	2,2	125	ns	
Sowers 2005	-19,2	24,5	136	-14,6	26	128	0,06	
Wynik całkowity								
Bensen 1999	-12,6	16,9	399	-11,9	18,2	198	bd	0,12 (-1,62; 1,86) p=0,89
Essex 2012	-22,2	18,9	294	-22,6	18,8	292	ns	
Essex 2014	-23,1	22,3	125	-23,0	21,6	129	0,940	
Essex, O'Connell 2012	-22,6	20,0	124	-26,0	20,1	125	ns	
Kivitz 2001	-10,7	bd	420	-12,4	bd	207	bd	
Sowers 2005	-16,3	21,0	136	-14,7	21,5	128	0,4	

W badaniu Bensen 1999 nie wykazano znamiennej różnicy między grupą celekoksybu a grupą naproksenu pod względem zmiany nasilenia objawów ChZS wg Osteoarthritis Severity Index.

Tab. 19. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksemem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: zmiana nasilenia objawów choroby wg Osteoarthritis Severity Index [wg Tab. 20 w AK wnioskodawcy].

Badanie	Celekoksyb			Naproksem			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Bensen 1999	-3,6	3,96	399	-3,1	4,22	198	bd	-0,50 (-1,20; 0,20) p=0,16

#### Nasilenie bólu wg kwestionariusza American Pain Society (APS) i skali VAS

Kwestionariusz APS służy do oceny szybkości ustępowania bólu w 1. tygodniu terapii przeciwbólowej. Metaanaliza danych z 2 badań dotyczących ChZS nie wykazała znamiennej różnicy między celekoksybem a naproksemem pod względem zmiany nasilenia bólu w 1. tygodniu terapii ocenionej kwestionariuszem APS.

Tab. 20. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksemem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: zmiana nasilenia bólu w 7. dniu terapii wg kwestionariusza APS [wg Tab. 21 w AK wnioskodawcy].

Badanie	Celekoksyb			Naproksem			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Bensen 1999	-11,7	15,0	287	-12,2	16,8	144	ns	0,60 (-2,29; 3,50) p=0,68
Essex 2014	-16,0	31,8	124	-17,0	18,1	128	0,947	

Odpowiedź na leczenie w skali VAS oceniającej nasilenie bólu w badaniu Essex 2012 definiowano jako 20-procentowa poprawa wyniku nasilenia bólu względem wartości początkowej. Analiza danych z badania Essex 2012 nie wykazała znamiennej różnicy między grupą celekoksybu a grupą naproksenu pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią bólu na leczenie w skali VAS.

Tab. 21. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksemem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w skali VAS [wg Tab. 22 w AK wnioskodawcy].

Badanie	Celekoksyb			Naproksem			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Essex 2012	185	294	63,2	171	292	58,6	0,279	1,07 (0,94; 1,22) p=0,28	-

Metaanaliza danych z 5 badań dotyczących ChZS nie wykazała znamiennej różnicy między grupą celekoksybu a grupą naproksenu pod względem zmiany nasilenia bólu w skali VAS.

Tab. 22. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksemem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: zmiana nasilenia bólu w skali VAS [wg Tab. 23 w AK wnioskodawcy].

Badanie	Celekoksyb			Naproksem			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Essex 2012	-39,3	bd	294	-41,2	bd	292	ns	-1,58 (-5,74; 2,58) p=0,46
Essex 2014	-39,7	26,5	96	-36,9	25,5	96	0,403	
Essex, O'Connell 2012	-36,2	27,0	100	-38,0	25,7	106	ns	
Kivitz 2001	-21,3	bd	420	-22,3	bd	207	bd	

Sowers 2005	-18,7	29,2	136	-15,0	29,4	128	0,16	
-------------	-------	------	-----	-------	------	-----	------	--

### Przerwanie leczenie z powodu braku skuteczności terapii

W badaniu Kivitz 2001 odnotowano statystycznie istotnie większą częstość przerywania leczenia z powodu braku skuteczności terapii w grupie celekoksybu w porównaniu z grupą naproksenu ( $p=0,01$ ). Jednakże metaanaliza danych z 5 badań nie wykazała znamiennej różnicy między grupą celekoksybu i naproksenu pod względem odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii.

Tab. 23. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii [wg Tab. 24 w AK wnioskodawcy].

Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Bensen 1999	89	399	22,3	52	198	26,0	0,284	1,12 (0,91; 1,37) p=0,29	-
Essex 2014	2	127	1,6	3	129	2,3	0,664		
Essex, O'Connell 2012	2	127	1,6	2	128	1,6	0,994		
Kivitz 2001	116	420	27,6	51	267	19,1	0,011		
Sowers 2005	3	136	2,2	3	128	2,3	0,940		

### Reumatoidalne zapalenie stawów

#### Parametry oceniające nasilenie objawów i aktywność choroby

Odpowiedź na leczenie wg ACR-20 definiowano jako co najmniej 20-procentowa poprawa w odniesieniu do wartości początkowej w liczbie tkliwych/bolesnych stawów i liczbie obrzękniętych stawów oraz poprawa w co najmniej 3 punktach końcowych: (1) globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta, (2) globalna ocena stanu zdrowia wg lekarza, (3) nasilenia bólu w skali VAS, (4) stężenie białka CRP, (5) funkcjonowanie w życiu codziennym wg Kwestionariusza Stanu Zdrowia (HAQ).

Analiza danych z badania Simon 1999 przeprowadzonego w populacji pacjentów z RZS nie wykazała znamiennej różnicy między grupą leczonych celekoksybem i grupą leczonych naproksenem pod względem odsetka osób z odpowiedzią na leczenie wg ACR-20, odsetka osób z poprawą globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza oraz odsetka osób przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii. Jednakże wykazano statystycznie istotnie większą szansę uzyskania poprawy globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta podczas terapii celekoksybem w porównaniu z terapią naproksenem (RR=1,39; 95%CI: 1,02; 1,90;  $p=0,04$ ; RD=0,07; 95%CI: 0,01; 0,14;  $p=0,03$ ).

Tab. 24. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w RZS na podstawie badania Simon 1999: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg ACR-20, odsetek pacjentów z poprawą globalnej oceny stanu zdrowia, odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii [wg Tab. 25 w AK wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Odpowiedź na leczenie wg ACR-20	198	475	41,7	81	225	36,0	0,151	1,16 (0,94; 1,42) p=0,16	-
Poprawa globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta	123	475	25,9	42	225	18,7	0,035	1,39 (1,02; 1,90) p=0,04	0,07 (0,01; 0,14) p=0,03
Poprawa globalnej ocena stanu zdrowia wg lekarza	121	475	25,5	45	225	20,0	0,112	1,27 (0,94; 1,72) p=0,12	-
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności terapii	117	475	24,6	65	225	28,9	0,230	0,85 (0,66; 1,10) p=0,23	-

W badaniu Simon 1999 wykazano istotną statystycznie przewagę terapii celekoksybem pod względem zmniejszania liczby tkliwych/bolesnych stawów w porównaniu z terapią naproksenem (MD=-2,50; 95%CI: -4,64; -0,36;  $p=0,02$ ). Jednakże nie wykazano znamienych różnic między grupami pod względem: poprawy nasilenia bólu w skali VAS, poprawy liczby obrzękniętych stawów, skrócenia czasu trwania porannej sztywności stawów oraz zmniejszania stężenia białka CRP.

Tab. 25. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w RZS na podstawie badania Simon 1999: zmiana nasilenia bólu, liczby obrzękniętych oraz tkliwych/bolesnych stawów, czasu trwania porannej sztywności stawów oraz stężenia białka CRP [wg Tab. 26 w AK wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Celekoksyb			Naproksen			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Nasilenie bólu w skali VAS	-18,8	27,8	475	-16,9	27,0	225	bd	-1,90 (-6,22; 2,42) p=0,39
Liczba obrzękniętych stawów	-8,3	11,3	475	-6,9	10,1	225	bd	-1,40 (-3,07; 0,27) p=0,10

Liczba tkliwych/bolesnych stawów	-12,0	14,1	475	-9,5	13,2	225	bd	-2,50 (-4,64; -0,36) p=0,02
Czas trwania porannej sztywności stawów, min	-125,1	420,8	475	-90,1	424,5	225	bd	-35,00 (-102,15; 32,15) p=0,31
Stężenie białka CRP, mg/l	-0,8	27,9	475	-2,0	40,5	225	bd	1,20 (-4,66; 7,06) p=0,69

### Ocena stanu zdrowia wg kwestionariusza HAQ oraz SF-36

W badaniu Simon 1999 nie wykazano znamiennej różnicy między terapią celekoksybem a naprokselem pod względem poprawy sprawności pacjentów z RZS ocenionej kwestionariuszem HAQ. Brak znamienych różnic między grupami odnotowano zarówno w wyniku całkowitym (wskaźnik niepełnosprawności) oraz w poszczególnych kategoriach kwestionariusza HAQ.

Tab. 26. Porównanie skuteczności celekoksybu z naprokselem w RZS na podstawie badania Simon 1999: zmiana sprawności pacjentów wg Kwestionariusza HAQ [wg Tab. 27 w AK wnioskodawcy].

Kategorie HAQ	Celekoksyb			Naprosken			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Czynności	-0,26	bd	475	-0,24	bd	225	ns	-0,02
Wstawanie	-0,30	bd	475	-0,31	bd	225	ns	0,01
Ubieranie się i dbanie o wygląd	-0,23	bd	475	-0,22	bd	225	ns	-0,01
Jedzenie	-0,21	bd	475	-0,20	bd	225	ns	-0,01
Sięganie	-0,23	bd	475	-0,17	bd	225	ns	-0,06
Higiena	-0,12	bd	475	-0,11	bd	225	ns	-0,01
Chwytywanie	-0,25	bd	475	-0,14	bd	225	ns	-0,11
Chodzenie	-0,21	bd	475	-0,23	bd	225	ns	0,02
<b>Wynik całkowity = Wskaźnik niepełnosprawności</b>	-0,20	0,6	475	-0,20	0,5	225	ns	0,00

W badaniu Simon 1999 przeprowadzonym z udziałem pacjentów z RZS nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między grupą leczonych celekoksybem a leczonych naprokselem pod względem poprawy ogólnego stanu zdrowia ocenionego kwestionariuszem SF-36. Znamiennej różnicy między grupami nie odnotowano zarówno pod względem poprawy w 8 elementach kwestionariusza jak i w komponentach sumarycznych.

Tab. 27. Porównanie skuteczności celekoksybu z naprokselem w RZS na podstawie badania Simon 1999: zmiana oceny stanu zdrowia wg Kwestionariusza SF-36 [wg Tab. 28 w AK wnioskodawcy].

Elementy SF-36	Celekoksyb			Naprosken			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
<b>Sumaryczna komponenta fizyczna</b>	3,4	bd	475	2,7	bd	225	ns	0,7
Funkcjonowanie fizyczne	6,5	bd	475	5,5	bd	225	ns	1,0
Rola ograniczeń fizycznych	13,25	bd	475	10,1	bd	225	ns	3,2
Ból fizyczny	9,8	bd	475	9,0	bd	225	ns	0,8
Zdrowie ogólne	3,2	bd	475	3,1	bd	225	ns	0,1
<b>Sumaryczna komponenta psychiczna</b>	2,3	bd	475	2,1	bd	225	ns	0,2
Witalność	7,3	bd	475	5,2	bd	225	ns	2,1
Funkcjonowanie społeczne	7,2	bd	475	4,1	bd	225	ns	3,1
Rola ograniczeń emocjonalnych	10,2	bd	475	9,4	bd	225	ns	0,8
Zdrowie psychiczne	2,9	bd	475	3,5	bd	225	ns	-0,6

### Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

#### Parametry oceniające nasilenie objawów i aktywność choroby

Ocena terapii ZZSK wg Ankylosing Spondylitis Working Group obejmuje 4 domeny: globalną ocenę stanu zdrowia wg pacjenta w skali VAS (zakres 0-100), ocenę nasilenia bólu w skali VAS (zakres 0-100), ocenę funkcjonowania pacjentów wg kwestionariusza BASFI (zakres 0-100) oraz ocenę nasilenia stanu zapalnego określoną przez średnią z punktu 5 i 6 kwestionariusza BASDAI (zakres 0-100). Zgodnie z kryteriami Assessments in Ankylosing Spondylitis (ASAS) 20 Improvement Criteria odpowiedź na leczenie definiuje się jako uzyskanie  $\geq 20\%$  poprawy i  $\geq 10$  mm poprawy w skalach VAS (0-100) dla co najmniej 3 z 4 powyższych domen oraz nie większe niż  $20\%$  i 10 mm pogorszenie w domenach, w których nie uzyskano poprawy.

W badaniu Barkhuizen 2006 wykazano statystycznie istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie wg ASAS 20 Improvement Criteria podczas terapii naproksemem w porównaniu z terapią celekoksybem (RR=0,79; 95%CI: 0,66; 0,95; p=0,01; RD=-0,12; 95%CI: -0,22; -0,03; p=0,01). W badaniu Barkhuizen 2006 nie wykazano znamiennej różnicy między grupami pod względem odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii.

**Tab. 28. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksemem w ZZSK na podstawie badania Barkhuizen 2006: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg ASAS 20 Improvement Criteria oraz przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii [wg Tab. 29 w AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Odpowiedź na leczenie wg ASAS 20 Improvement Criteria	140	298	47,0	93	157	59,7	0,013	0,79 (0,66; 0,95) p=0,01	-0,12 (-0,22; -0,03) p=0,01
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności terapii	46	298	15,4	17	157	11,0	0,176	1,43 (0,85; 2,40) p=0,18	-

W badaniu Barkhuizen 2006 wykazano statystycznie istotną przewagę naproksenu w porównaniu z celekoksybem pod względem:

- zmniejszania nasilenia bólu w skali VAS (MD=6,39; 95%CI: 1,23; 11,55; p=0,02),
- zmniejszania nasilenia bólu odczuwanego w nocy w skali VAS (MD=7,12; p≤0,05),
- poprawy globalnej oceny aktywności choroby w ocenie pacjenta w skali VAS (MD=6,32; 95%CI: 0,74; 11,90; p=0,03),
- poprawy sprawności chorych wg kwestionariusza BASFI (MD=5,76; 95%CI: 1,77; 9,75; p<0,01).

Ze względu na sposób prezentowania danych w publikacji Barkhuizen 2006 nie można było ocenić czy różnice między grupą leczonych celekoksybem i leczonych naproksemem w punktach końcowych: globalna ocena aktywności choroby w ocenie lekarza w skali VAS, aktywność choroby wg kwestionariusza BASDAI oraz stężenie białka CPR były istotne statystycznie.

**Tab. 29. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksemem w ZZSK na podstawie badania Barkhuizen 2006: zmiana nasilenia bólu, zmiana globalnej oceny aktywności choroby, zmiana wyniku kwestionariusza BASDAI, zmiana wyniku kwestionariusza BASFI, zmiana stężenia CRP [wg Tab. 30 w AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Celekoksyb			Naproksen			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Nasilenie bólu w skali VAS, mm	-30,01	26,73	298	-36,4	26,69	157	bd	6,39 (1,23; 11,55) p=0,02
Nasilenie bólu odczuwanego w nocy w skali VAS, mm	-21,38	bd	298	-28,5	bd	157	≤0,05	7,12
Globalna ocena aktywności choroby w ocenie pacjenta w skali VAS, mm	-22,08	30,13	298	-28,4	28,19	157	bd	6,32 (0,74; 11,90) p=0,03
Globalna ocena aktywności choroby w ocenie lekarza w skali VAS, mm	-21,24	bd	298	-26,7	bd	157	bd	5,46
BASDAI, mm	-17,62	bd	298	-22,9	bd	157	bd	5,28
<b>BASFI, mm</b>	<b>-10,81</b>	<b>19,65</b>	<b>298</b>	<b>-16,57</b>	<b>21,18</b>	<b>157</b>	<b>bd</b>	<b>5,76 (1,77; 9,75) p&lt;0,01</b>
Stężenie białka CRP, mg/l	-2,56	bd	298	-3,6	bd	157	bd	1,04

## Ostre stany zapalne narządu ruchu

### Parametry oceniające nasilenie objawów

W badaniu Petrella 2004 poprawę globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza definiowano jako obniżenie wyniku o co najmniej punkt w 5-punktowej skali. Natomiast poprawę codziennego funkcjonowania definiowano jako chodzenie/wykonywanie codziennych czynności (wszystkie aktywności, które wypełniają normalny dzień chorego włączając pracę i wypoczynek) bez bólu lub chodzenie/wykonywanie codziennych czynności odczuwając ból.

W badaniu Perella 2004 nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy między grupą leczonych celekoksybem a leczonych naproksemem pod względem odsetka pacjentów z poprawą globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta, poprawy globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza oraz poprawy codziennego funkcjonowania w ocenie pacjenta.

**Tab. 30. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksemem w ostrych stanach zapalnych narządu ruchu na podstawie wyników badania Petrella 2004: odsetek pacjentów z poprawą odczuwanych objawów [wg Tab. 31 w AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Poprawa globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta	176	198	89,0	178	198	90,0	0,744	0,99 (0,92; 1,06) p=0,74	-

Poprawa globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza (całkowite lub częściowe wyzdrowienie)	182	198	92,0	184	198	93,0	0,704	0,99 (0,93; 1,05) p=0,70	-
Poprawa codziennego funkcjonowania wg pacjenta	148	198	77,0	150	198	78,0	0,816	0,99 (0,88; 1,10) p=0,82	-

Metaanaliza danych z 2 badań nie wykazała znamiennej różnicy w odsetkach pacjentów rezygnujących z leczenia celekoksybem i naproksenem z powodu braku skuteczności terapii.

**Tab. 31. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w ostrych stanach zapalnych narządu ruchu: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii [wg Tab. 32 w AK wnioskodawcy].**

Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Bertin 2003	2	99	2,0	1	103	1,0	0,538	2,56 (0,82; 7,99) p=0,11	-
Petri 2004	8	98	8,2	3	100	3,0	0,113		

Analiza danych z badań dotyczących ostrych stanów zapalnych narządu ruchu nie wykazała znamiennej różnicy między celekoksybem a naproksenem pod względem: poprawy wskaźnika niepełnosprawności wg ASES, zmniejszania nasilenia bólu podczas obciążania nogi ciężarem ciała wg skali VAS, zmniejszania nasilenie bólu podczas spoczynku wg skali VAS, zmniejszania nasilenie bólu podczas uruchamiania stawu wg skali VAS, zmniejszania nasilenie bólu odczuwanego w nocy wg skali VAS, poprawy funkcjonowania wg Modified Brief Pain Inventory-Short Form i zmniejszania nasilenia bólu wg Modified Brief Pain Inventory-Short Form.

**Tab. 32. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w ostrych stanach zapalnych narządu ruchu: zmiana oceny niepełnosprawności w skali ASES, zmiana nasilenia bólu w skali VAS, zmiana wyniku kwestionariusza Modified Brief Pain Inventory-Short Form [wg Tab. 33 w AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	MD (95%CI)
		śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Wskaźnik niepełnosprawności wg ASES	Bertin 2003	10,1	7,3	99	8,5	6,4	103	bd	1,60 (-0,30; 3,50) p=0,10
Nasilenie bólu podczas obciążania nogi ciężarem ciała wg skali VAS, mm	Petrella 2004	-52,6	bd	198	-52,2	bd	198	ns	-0,4
Maksymalne nasilenie bólu podczas spoczynku wg skali VAS, mm	Bertin 2003	-47,9	24,9	99	-42,3	25,4	103	ns	-4,09 (-9,47; 1,29) p=0,14
	Petri 2004	-35,0	30,3	98	-33,2	31,0	100	ns	
Maksymalne nasilenie bólu podczas uruchomienia stawu wg skali VAS, mm	Bertin 2003	-53,0	26,9	99	-47,7	26,4	103	0,163	-5,30 (-12,65; 2,05) p=0,16
Maksymalne nasilenie bólu odczuwanego w nocy wg skali VAS, mm	Petri 2004	-38,6	30,5	98	-33,2	31,9	100	bd	-5,40 (-14,09; 3,29) p=0,22
Ocena funkcjonowania wg Modified Brief Pain Inventory-Short Form	Petri 2004	-2,41	bd	98	-2,3	bd	100	ns	-0,11
Ocena bólu wg Modified Brief Pain Inventory-Short Form	Petri 2004	-3,0	bd	98	-2,8	bd	100	ns	-0,2

### Parametry oceniające zadowolenie z leczenia

W badaniu Bertin 2003 nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupą leczonych celekoksybem i grupą leczonych naproksenem pod względem: odsetka pacjentów oceniających terapię, jako dobrą lub bardzo dobrą oraz odsetka pacjentów, u których w ocenie lekarza zastosowana terapia była dobra lub bardzo dobra.

**Tab. 33. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w ostrych stanach zapalnych narządu ruchu na podstawie wyników badania Bertin 2003: odsetek pacjentów oceniających terapię, jako dobrą lub bardzo dobrą oraz odsetek pacjentów, u których lekarz ocenił terapię jako dobrą lub bardzo dobrą [wg Tab. 34 w AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Całkowita ocena terapii przez pacjenta: dobra lub bardzo dobra	72	99	73,2	65	103	63,4	0,143	1,15 (0,95; 1,39) p=0,14	-
Całkowita ocena terapii przez lekarza: dobra lub	75	99	76,3	69	103	67,3	0,169	1,13 (0,95; 1,35) p=0,17	-

bardzo dobra									
--------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

W badaniach Petrella 2004 oraz Petri 2004 nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą leczonych celekoksybem i grupą leczonych naproksenem pod względem oceny zadowolenia z terapii wg pacjenta oraz oceny zadowolenia z terapii wg lekarza.

**Tab. 34. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w ostrych stanach zapalnych narządu ruchu: końcowa ocena satysfakcji z terapii w 10-punktowej skali [wg Tab. 35 w AK wnioskodawcy].**

Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
<b>Satysfakcja z leczenia w 10-punktowej skali w ocenie pacjenta</b>								
Petrella 2004	8,8	bd	198	8,7	bd	198	ns	-
Petri 2004	6,1	3,5	98	6,0	3,3	100	bd	0,10 (-0,85; 1,05) p=0,84
<b>Satysfakcji z leczenia w 10-punktowej skali w ocenie lekarza</b>								
Petrella 2004	8,7	bd	198	8,6	bd	198	ns	0,1

### Ocena skuteczności we wszystkich analizowanych wskazaniach

Całkowitą ocenę skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem przeprowadzono uwzględniając wszystkie zakwalifikowane badania. Analiza obejmowała istotne punkty końcowe raportowane w badaniach dotyczących co najmniej 2 z 4 ocenianych wskazań terapeutycznych.

Należy mieć na uwadze, iż nie powinno się wnioskować o skuteczności celekoksybu na podstawie wyników metaanalizy dla wszystkich wskazań łącznie, ponieważ skuteczność leku może być różna w zależności od wskazania.

### Globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta

Analiza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem we wszystkich analizowanych wskazaniach łącznie nie wykazała statystycznie istotnych różnic między grupami pod względem: odsetka pacjentów z poprawą globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta (p=0,26), odsetka pacjentów bez zmian globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta (p=0,20) oraz odsetka pacjentów z pogorszeniem globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta (p=0,58).

**Tab. 35. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem: odsetek pacjentów z poprawą/pogorszeniem/bez zmian globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta [wg Tab. 36 w AK wnioskodawcy].**

Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Poprawa</b>									
Bensen 1999	140	399	35,1	57	198	29,0	0,123	1,04 (0,97; 1,12) p=0,26	-
Essex 2012	152	285	53,3	155	285	54,4	0,801		
Kivitz 2001	126	420	30,0	71	207	34,3	0,275		
Simon 1999	123	475	25,9	42	225	18,7	0,035		
Goldstein 2001	128	269	48,0	120	267	45,0	0,540		
Petrella 2004	176	198	89,0	178	198	90,0	0,744		
<b>Brak zmian</b>									
Essex 2012	3	285	1,1	5	285	1,8	0,476	0,87 (0,70; 1,08) p=0,20	-
Goldstein 2001	97	269	36,0	109	267	41,0	0,257		
<b>Pogorszenie</b>									
Bensen 1999	2	399	0,5	3	198	2,0	0,201	1,05 (0,89; 1,24) p=0,58	-
Essex 2012	130	285	45,6	125	285	43,9	0,674		
Goldstein 2001	44	269	16,0	38	267	14,0	0,494		

### Globalna ocena stanu zdrowia wg lekarza

Całkowita analiza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem nie wykazała statystycznie istotnej różnicy między terapiami pod względem odsetka pacjentów uzyskujących poprawę globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza (p=0,37).

**Tab. 36. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem: odsetek pacjentów z poprawą globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza [wg Tab. 37 w AK wnioskodawcy].**

Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Poprawa</b>									
Bensen 1999	134	399	33,6	65	198	33,0	0,854	1,03 (0,96; 1,11)	-

Essex 2012	155	285	54,4	156	285	54,7	0,933	p=0,37
Essex 2014	75	125	60,0	67	129	52,0	0,196	
Essex, O'Connell 2012	64	124	52,0	70	125	56,0	0,487	
Simon 1999	121	475	25,5	45	225	20,0	0,112	
Petrella 2004	182	198	92,0	184	198	93,0	0,704	
Essex 2012	127	285	44,6	128	285	44,9	0,933	

### Nasilenie bólu w skali VAS

Całkowita analiza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem nie wykazała znamienych statystycznie różnic między lekami pod względem zmniejszania nasilenia bólu w skali VAS (p=0,67).

Tab. 37. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem: zmiana nasilenia bólu w skali VAS (mm) [wg Tab. 38 w AK wnioskodawcy].

Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Essex 2012	-39,3	bd	294	-41,2	bd	292	ns	-0,51 (-2,85; 1,82) p=0,67
Essex 2014	-39,7	26,5	96	-36,9	25,5	96	0,403	
Essex, O'Connell 2012	-36,2	27,0	100	-38	25,7	106	ns	
Kivitz 2001	-21,27	bd	420	-22,3	bd	207	bd	
Sowers 2005	-18,7	29,2	136	-15	29,4	128	0,16	
Simon 1999	-18,8	27,8	475	-16,9	27,0	225	bd	
Barkhuizen 2006	-30,01	26,7	298	-36,4	26,7	157	bd	
Bertin 2003	-47,9	24,9	99	-42,3	25,4	103	ns	
Petrella 2004	-52,6	bd	198	-52,2	bd	198	bd	
Petri 2004	-35,0	30,3	98	-33,2	31,0	100	ns	

### Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności terapii

Całkowita analiza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem nie wykazała statystycznie istotnej różnicy między lekami pod względem odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii (p=0,24).

Tab. 38. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii [wg Tab. 39 w AK wnioskodawcy].

Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Bensen 1999	89	399	22,3	52	198	26,0	0,284	1,09 (0,94; 1,27) p=0,24	-
Essex 2014	2	127	1,6	3	129	2,3	0,664		
Essex, O'Connell 2012	2	127	1,6	2	128	1,6	0,994		
Kivitz 2001	116	420	27,6	51	267	19,1	0,011		
Sowers 2005	3	136	2,2	3	128	2,3	0,940		
Simon 1999	117	475	24,6	65	225	28,9	0,230		
Goldstein 2001	17	270	6,3	11	267	4,1	0,257		
Barkhuizen 2006	46	298	15,4	17	157	11,0	0,176		
Bertin 2003	2	99	2,0	1	103	2,0	0,538		
Petri 2004	8	98	8,2	3	100	3,0	0,113		

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Informacje z ChPL Aclexa

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych należało nadciśnienie tętnicze, natomiast do często ( $\geq 1/10$  do  $< 1/10$ ) występujących: zapalenie zatok, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych, nasilenie alergii, bezsenność, zawroty głowy, pobudzenie (hipertonie), zawał mięśnia sercowego, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, kaszel, duszność, ból brzucha, biegunka, niestrawność, wzdęcia z oddawaniem gazów, wymioty, dysfagia, osutka, świąd, objawy grypopodobne i obrzęk obwodowy (zatrzymywanie płynów).

#### Wyniki analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy

Ocenę bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem przeprowadzono uwzględniając zdarzenie niepożądane raportowane we wszystkich badaniach zakwalifikowanych do analizy klinicznej.

**Zdarzenia niepożądane ogółem**

W metaanalizie wyników nie wykazano znamienych różnic między celekoksybem i naprokselem pod względem ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ( $p=0,95$ ), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ( $p=0,31$ ), ciężkich zdarzeń niepożądanych ( $p=0,57$ ) oraz ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych ( $p=0,66$ ) i ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z terapią ( $p=0,6825$ ). Jedynie w przypadku wyników z 2 badań pierwotnych dotyczących ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych stwierdzono różnice znamienne statystycznie: w badaniu Essex 2012 mniejsze ryzyko dla celekoksybu, natomiast w badaniu Petri 2004 większe ryzyko dla celekoksybu.

Tab. 39. Porównanie bezpieczeństwa celekoksybu z naprokselem: częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych [wg Tab. 40 w AK wnioskodawcy].

Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Zdarzenia niepożądane</b>									
Bensen 1999	267	399	66,9	124	198	63,0	0,249	1,00 (0,95; 1,05) p=0,95	-
Essex 2012	193	294	65,6	197	292	67,5	0,641		
Kivitz 2001	267	420	63,6	131	207	63,3	0,944		
Simon 1999	311	475	65,5	153	236	65,0	0,865		
Goldstein 2001	189	270	70,0	186	267	70,0	0,932		
Barkhuizen 2006	158	298	53,0	78	157	49,7	0,498		
Bertin 2003	39	99	40,4	46	103	44,7	0,449		
Petrella 2004	46	198	23,2	59	198	29,8	0,139		
Petri 2004	35	98	36,7	36	100	36,0	0,967		
<b>Zdarzenia niepożądane związane z terapią</b>									
Essex 2012	124	294	42,2	142	292	48,6	0,117	0,91 (0,77; 1,08) p=0,31	-
Essex, O'Connell 2012	26	125	20,8	21	125	16,8	0,418		
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>									
Essex 2012	9	294	3,1	8	292	2,7	0,817	1,20 (0,64; 2,26) p=0,57	-
Essex, O'Connell 2012	1	125	0,8	1	125	0,8	1,000		
Simon 1999	9	475	1,9	4	475	0,8	0,163		
Barkhuizen 2006	2	298	0,7	3	157	1,9	0,228		
Petrella 2004	0	198	0,0	0	198	0,0	1,000		
<b>Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych</b>									
Bensen 1999	51	399	12,8	15	198	8,0	0,159	0,96 (0,79; 1,16) p=0,66	-
Essex 2012	<b>44</b>	<b>294</b>	<b>15,0</b>	<b>64</b>	<b>292</b>	<b>21,9</b>	<b>0,030</b>		
Essex 2014	3	127	2,4	9	129	7,0	0,081		
Essex, O'Connell 2012	7	127	5,5	7	128	5,5	0,988		
Kivitz 2001	52	420	12,4	29	267	10,9	0,547		
Simon 1999	30	475	6,3	12	225	5,3	0,609		
Goldstein 2001	18	270	7,0	24	267	9,0	0,316		
Barkhuizen 2006	12	298	4,0	9	157	5,7	0,410		
Petrella 2004	3	198	1,5	2	198	1,0	0,653		
Petri 2004	<b>5</b>	<b>98</b>	<b>5,1</b>	<b>0</b>	<b>100</b>	<b>0,0</b>	<b>0,022</b>		
<b>Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z terapią</b>									
Essex 2014	2	125	1,6	7	129	5,4	0,099	0,72 (0,14; 3,55) p=0,68	-
Essex, O'Connell 2012	6	127	4,7	4	128	3,1	0,511		

**Zdarzenie niepożądane ze strony układu pokarmowego**

W metaanalizie zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego wykazano mniejsze ryzyko wystąpienia podczas stosowania celekoksybu w porównaniu z naprokselem:

- zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego łącznie (RR=0,83; 95%CI: 0,75; 0,91;  $p<0,001$ ; RD=-0,06; 95%CI: -0,08; -0,03;  $p<0,001$ ),



- wrzodów żołądka lub dwunastnicy (RR=0,21; 95%CI: 0,15; 0,29; p<0,001; RD=0,28; 95%CI: -0,33; -0,22; p<0,001; I2=76%),
- bólu brzucha (RR=0,66; 95%CI: 0,51; 0,86; p=0,002; RD= -0,02; 95%CI: -0,04; -0,01; p=0,003),
- bólu w nadbrzuszu (RR=0,57; 95%CI: 0,33; 1,00; p=0,05; RD=-0,03; 95%CI: -0,07; -0,00; p=0,04),
- nudności (RR=0,70; 95%CI: 0,51; 0,95; p=0,02; RD= -0,02; 95%CI: -0,04; -0,00; p=0,02),
- oddawania gazów (RR=0,63; 95%CI: 0,40; 0,99; p=0,04; RD=-0,02; 95%CI: -0,03; 0,00; p=0,05),
- zaparcie (RR=0,50; 95%CI: 0,27; 0,92; p=0,03; RD=-0,02; 95%CI: -0,03; -0,00; p=0,04).

Jednocześnie nie wykazano różnicy między celekoksybem a naprokselem pod względem: ryzyka wystąpienia biegunki (p=0,10), dyskomfortu w jamie brzusznej (p=0,85), niestrawności (p=0,09), refluksu żołądkowo-przełykowego (p=0,17) i wzdęcia brzucha (p=0,41).

W poszczególnych badaniach pierwotnych dla celekoksybu w porównaniu z naprokselem wykazano znamienne statystycznie mniejszą częstość występowania: wrzodów żołądka lub dwunastnicy (Simon 1999, Goldstein 2001), bólu brzucha (Kivitz 2001, Bertin 2003), niestrawności (Petrella 2004), nudności (Goldstein 2001), oddawania gazów (Kivitz 2001) i zaparcie (Barkhuizen 2006).

**Tab. 40. Porównanie bezpieczeństwa celekoksybu z naprokselem: częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego [wg Tab. 41 w AK wnioskodawcy].**

Badanie	Celekoksyb			Naprokselem			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Zdarzenia niepożądane ze strony układu pokarmowego łącznie</b>									
Bensen 1999	101	399	25,3	63	198	32,0	0,261	<b>0,83 (0,75; 0,91) p&lt;0,001</b>	<b>-0,06 (-0,08; -0,03) p&lt;0,001</b>
Essex 2012	128	294	43,5	138	292	47,3	0,365		
Kivitz 2001	122	420	29,0	73	207	35,3	0,114		
Simon 1999	125	475	26,3	71	231	31,0	0,219		
Goldstein 2001	91	270	34,0	106	267	40,0	0,149		
Barkhuizen 2006	26	298	8,7	23	157	14,6	0,053		
Bertin 2003	19	99	20,2	25	103	25,2	0,382		
Petrella 2004	28	198	14,1	42	198	21,2	0,065		
<b>Wrzód żołądka lub dwunastnicy</b>									
Simon 1999	<b>15</b>	<b>293</b>	<b>5,1</b>	<b>36</b>	<b>137</b>	<b>26,3</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,21 (0,15; 0,29) p&lt;0,001</b>	<b>-0,28 (-0,33; -0,22) p&lt;0,001; I2=76%</b>
Goldstein 2001	<b>24</b>	<b>270</b>	<b>9,0</b>	<b>109</b>	<b>267</b>	<b>41,0</b>	<b>&lt;0,001</b>		
<b>Biegunka</b>									
Bensen 1999	24	399	6,0	12	198	6,0	0,982	<b>1,25 (0,96; 1,63) p=0,10</b>	-
Essex 2012	20	294	6,8	11	292	3,8	0,101		
Essex, O'Connell 2012	3	125	2,4	2	125	1,6	0,651		
Kivitz 2001	34	420	8,1	11	207	5,3	0,204		
Simon 1999	26	475	5,5	9	228	4,0	0,384		
Goldstein 2001	21	270	8,0	16	267	6,1	0,414		
Barkhuizen 2006	10	298	3,4	6	157	3,8	0,798		
Bertin 2003	6	99	6,1	7	103	6,8	0,831		
Petrella 2004	5	198	2,5	7	198	3,5	0,558		
<b>Ból brzucha</b>									
Bensen 1999	22	399	6,0	12	198	6,0	0,786	<b>0,66 (0,51; 0,86) p=0,002</b>	<b>-0,02 (-0,04; -0,01) p=0,003</b>
Essex 2012	5	294	1,7	8	292	2,7	0,393		
Essex 2014	2	125	1,6	4	129	3,1	0,431		
Essex, O'Connell 2012	1	125	0,8	3	125	2,4	0,313		
Kivitz 2001	<b>21</b>	<b>420</b>	<b>5,0</b>	<b>19</b>	<b>207</b>	<b>9,2</b>	<b>0,044</b>		
Simon 1999	18	475	3,8	16	229	7,0	0,064		
Goldstein 2001	24	270	9,0	32	267	12,0	0,24		
Bertin 2003	<b>0</b>	<b>99</b>	<b>0,0</b>	<b>5</b>	<b>103</b>	<b>4,9</b>	<b>0,026</b>		
Petrella 2004	10	198	5,1	9	198	4,5	0,814		
<b>Ból w nadbrzuszu</b>									
Essex 2012	11	294	3,7	18	292	6,2	0,176	<b>0,57 (0,33; 1,00) p=0,05</b>	<b>-0,03 (-0,07; -0,00) p=0,04</b>
Bertin 2003	7	99	7,1	14	103	13,6	0,129		
<b>Dyskomfort w jamie brzusznej</b>									

Essex 2012	13	294	4,4	12	292	4,1	0,852	1,08 (0,50; 2,32) p=0,85	-
<b>Niestrawność</b>									
Bensen 1999	40	399	10,0	24	198	12,0	0,436	0,85 (0,70; 1,03) p=0,09	-
Essex 2012	41	294	13,9	46	292	15,8	0,538		
Essex 2014	4	125	3,2	5	129	3,9	0,771		
Essex, O'Connell 2012	1	125	0,8	4	125	3,2	0,175		
Kivitz 2001	39	420	9,3	19	207	9,2	0,965		
Simon 1999	45	475	9,5	27	226	12	0,313		
Goldstein 2001	35	270	13,0	26	267	10,0	0,239		
Barkhuizen 2006	12	298	4,0	11	157	7,0	0,168		
Petrella 2004	<b>3</b>	<b>198</b>	<b>1,5</b>	<b>12</b>	<b>198</b>	<b>6,1</b>	<b>0,018</b>		
Petri 2004	4	98	4,1	7	100	7,0	0,37		
<b>Nudności</b>									
Essex 2012	19	294	6,5	24	292	8,2	0,415	0,70 (0,51; 0,95) p=0,02	-0,02 (-0,04; - 0,00) p=0,02
Essex, O'Connell 2012	3	125	2,4	3	125	2,4	1,000		
Kivitz 2001	24	420	5,7	12	207	5,8	0,967		
Goldstein 2001	<b>8</b>	<b>270</b>	<b>3,0</b>	<b>24</b>	<b>267</b>	<b>9,0</b>	<b>0,003</b>		
Barkhuizen 2006	13	298	4,4	7	157	4,5	0,962		
Petrella 2004	6	198	3,0	9	198	4,5	0,43		
Petri 2004	3	98	3,1	6	100	6,0	0,321		
<b>Oddawanie gazów</b>									
Essex 2012	11	294	3,7	12	292	4,1	0,819	0,63 (0,40; 0,99) p=0,04	-0,02 (-0,03; 0,00) p=0,05
Kivitz 2001	<b>7</b>	<b>420</b>	<b>1,7</b>	<b>12</b>	<b>207</b>	<b>5,8</b>	<b>0,005</b>		
Goldstein 2001	10	270	4,0	13	267	5,0	0,505		
Petrella 2004	3	198	1,5	4	198	2,0	0,703		
<b>Refluks żołądkowo-przełykowy</b>									
Essex 2012	9	294	3,1	6	292	2,1	0,441	1,94 (0,74; 5,06) p=0,17	-
Essex, O'Connell 2012	3	125	2,4	0	125	0,0	0,081		
<b>Wzdęcie brzucha</b>									
Essex 2012	21	294	7,1	16	292	5,5	0,408	1,30 (0,69; 2,45) p=0,41	-
<b>Zaparcia</b>									
Essex 2012	7	294	2,4	10	292	3,4	0,452	0,50 (0,27; 0,92) p=0,03	-0,02 (-0,03; - 0,00) p=0,04
Kivitz 2001	9	420	2,1	8	207	3,9	0,212		
Barkhuizen 2006	<b>1</b>	<b>298</b>	<b>0,3</b>	<b>5</b>	<b>157</b>	<b>3,2</b>	<b>0,011</b>		

**Inne zdarzenie niepożądane**

W metaanalizie innych zdarzeń niepożądanych wykazano większe ryzyko wystąpienia podczas stosowania celekoksybu w porównaniu z naproksenem: bólu stawów (RR=2,25; 95%CI: 1,11; 4,56; p=0,02; RD=0,03; 95%CI: 0,01; 0,05; p=0,01).

Jednocześnie nie wykazano różnicy między celekoksybem a naproksenem pod względem ryzyka wystąpienia: atopowego, alergicznego nieżytu nosa (p=0,55), bezsenności (p=0,34), bólu gardła (p=0,65), bólu głowy (p=0,20), bólu pleców (p=0,18), depresji (p=0,66), infekcji górnych dróg oddechowych (p=0,27), nadciśnienia tętniczego (p=0,67), obniżenia hematokrytu o co najmniej 5% (p=0,27), obrzęku obwodowego (p=0,86), senności (p=0,65), świądu (p=0,41), wysypki (p=0,22), zakażenia górnych dróg oddechowych (p=0,36), zapalenia nosogardła (p=0,81), zapalenia skóry (p=0,08), zapalenia zatok (p=0,77; I<sup>2</sup>=83%), zawrotów głowy (p=0,08) i zmęczenia (p=0,27).

W poszczególnych badaniach pierwotnych dla celekoksybu w porównaniu z naproksenem wykazano znamienne statystycznie mniejszą częstość występowania: zapalenia zatok (Barkhuizen 2006) oraz większą częstość występowania: bólu głowy (Kivitz 2001, Barkhuizen 2006), bólu stawów (Essex 2012, Barkhuizen 2006), zapalenia skóry (Barkhuizen 2006).

Tab. 41. Porównanie bezpieczeństwa celekoksybu z naprokselem: częstość występowania innych zdarzeń niepożądanych [wg Tab. 42 w AK wnioskodawcy].

Badanie	Celekoksyb			Naproxen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Atopowy alergiczny nieżyt nosa</b>									
Bertin 2003	2	99	3,0	1	103	1,0	0,538	2,08 (0,19; 22,59) p=0,55	-
<b>Bezsenność</b>									
Petrella 2004	3	198	1,5	1	198	0,5	0,315	3,00 (0,31; 28,59) p=0,34	-
<b>Ból gardła</b>									
Barkhuizen 2006	1	298	0,3	1	157	0,6	0,644	0,53 (0,03; 8,37) p=0,65	-
<b>Ból głowy</b>									
Bensen 1999	66	399	16,0	28	198	14	0,448	1,13 (0,94; 1,36) p=0,20	-
Essex 2012	8	294	2,7	6	292	2,1	0,597		
Essex, O'Connell 2012	3	125	2,4	0	125	0,0	0,081		
Kivitz 2001	77	420	18,3	24	207	11,6	0,031		
Simon 1999	80	475	16,8	36	225	16,0	0,78		
Goldstein 2001	32	270	12,0	45	267	17,0	0,098		
Barkhuizen 2006	20	298	6,7	3	157	1,9	0,026		
Petrella 2004	4	198	2,0	6	198	3,0	0,522		
Petri 2004	6	98	7,1	9	100	9,0	0,444		
<b>Ból pleców</b>									
Essex 2012	9	294	3,1	4	292	1,4	0,165	2,23 (0,70; 7,18) p=0,18	-
<b>Ból stawów</b>									
Essex 2012	18	294	6,1	10	292	3,4	0,126	2,25 (1,11; 4,56) p=0,02	0,03 (0,01; 0,05) p=0,01
Barkhuizen 2006	11	298	3,7	1	157	0,6	0,053		
<b>Depresja</b>									
Essex 2014	12	125	10,0	11	129	9,0	0,766	1,16 (0,59; 2,26) p=0,66	-
Essex, O'Connell 2012	5	125	4,0	4	125	3,2	0,734		
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>									
Bensen 1999	52	399	13,0	34	198	17,0	0,175	0,86 (0,65; 1,12) p=0,27	-
Simon 1999	45	475	9,5	24	227	11	0,647		
Goldstein 2001	16	270	6,0	13	267	5,0	0,588		
Barkhuizen 2006	6	298	2,0	5	157	3,2	0,439		
<b>Nadciśnienie tętnicze</b>									
Bensen 1999	3	399	1,0	0	198	0,0	0,221	1,49 (0,24; 9,42) p=0,67	-
Simon 1999	1	475	0,2	1	235	<1	0,611		
<b>Obniżony hematokryt o co najmniej 5% względem wartości wyjściowej</b>									
Bensen 1999	35	399	9,0	23	198	12,0	0,269	0,76 (0,46; 1,24) p=0,27	-
<b>Obrzęk obwodowy</b>									
Bensen 1999	12	399	3,0	4	198	2,0	0,482	0,96 (0,58; 1,56) p=0,86	-
Essex 2012	5	294	1,7	11	292	3,8	0,125		
Kivitz 2001	14	420	3,3	6	207	2,9	0,771		
Simon 1999	6	475	1,3	4	234	2,0	0,636		
Barkhuizen 2006	7	298	2,3	2	157	1,3	0,433		
<b>Senność</b>									
Petrella 2004	3	198	1,5	2	198	1	0,653	1,50 (0,25; 8,88) p=0,65	-
<b>Świąd</b>									
Kivitz 2001	5	420	1,2	1	207	0,5	0,392	2,46 (0,29; 20,96) p=0,41	-
<b>Wysypka</b>									
Bensen 1999	7	399	2,0	3	198	2,0	0,83	1,52 (0,78; 2,97)	-

Essex 2012	6	294	2,0	4	292	1,4	0,531	p=0,22	
Kivitz 2001	11	420	2,6	4	207	1,9	0,597		
Petrella 2004	4	198	2,0	1	198	0,5	0,177		
<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych</b>									
Essex 2012	4	294	1,4	7	292	2,4	0,355	0,57 (0,17; 1,92) p=0,36	-
<b>Zapalenie nosogardła</b>									
Essex 2012	5	294	1,7	8	292	2,7	0,393	1,15 (0,37; 3,63) p=0,81	-
Barkhuizen 2006	19	298	6,4	5	157	3,2	0,148		
<b>Zapalenie skóry</b>									
Barkhuizen 2006	<b>11</b>	<b>298</b>	<b>3,7</b>	<b>0</b>	<b>157</b>	<b>0,0</b>	<b>0,015</b>	12,15 (0,72; 204,90) p=0,08	-
<b>Zapalenie zatok</b>									
Goldstein 2001	16	270	6,0	8	267	3,0	0,100	0,72 (0,08; 6,44) p=0,77; I2=83%	-
Barkhuizen 2006	<b>2</b>	<b>298</b>	<b>0,7</b>	<b>5</b>	<b>157</b>	<b>3,2</b>	<b>0,038</b>		
<b>Zawroty głowy</b>									
Essex, O'Connell 2012	3	125	2,4	0	125	0,0	0,081	3,18 (0,85; 11,84) p=0,08	-
Kivitz 2001	10	420	2,4	2	207	1,0	0,224		
<b>Zmęczenie</b>									
Barkhuizen 2006	6	298	2,0	5	157	3,2	0,439	0,58 (0,22; 1,52) p=0,27	-
Petrella 2004	2	198	1,0	4	198	2,0	0,411		

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje odnalezione przez wnioskodawcę na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA zestawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 42. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA [wg Tab. 43 w AK wnioskodawcy].**

Organizacja/lek	Podsumowanie informacji na temat bezpieczeństwa
Informacja Przewodniczącego Komisji Produktów Leczniczych Ludzkich dotycząca bezpieczeństwa selektywnych i nieselektywnych NLPZ, październik 2006 [CHMP_2006]	<p>Informacje na temat nieselektywnych NLPZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nieselektywne NLPZ mogą być związane z nieznacznie zwiększonym ryzykiem incydentów zakrzepowo-zatorowych (takich jak zawał serca lub udar mózgu), kiedy są stosowane w dużych dawkach i przez długi czas;</li> <li>naproksen wiąże się z mniejszym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym w porównaniu z selektywnymi inhibitorami COX-2, dane epidemiologiczne nie wskazują na zwiększanie ryzyka zawału serca.</li> </ul> <p>Zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>należy stosować możliwe najniższe skuteczne dawki NLPZ i inhibitorów COX-2 przez najkrótszy czas konieczny do uzyskania kontroli objawów;</li> <li>u każdego pacjenta wybór leku z grupy NLPZ lub selektywnych inhibitorów COX-2 powinien być poprzedzony oceną ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych;</li> <li>jednoczesne stosowanie aspiryny (oraz innych leków przeciwplatek) znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego podczas stosowania NLPZ oraz poważnie zmniejsza bezpieczeństwo inhibitorów COX-2 w tym względzie.</li> </ul>
Informacja FDA dotycząca leku Celebrex (celekoksyb), lipiec 2007 [FDA_2007]	<p>W długoterminowych badaniach kontrolowanych placebo wykazano większe ryzyko wystąpienia ciężkich incydentów sercowo-naczyniowych podczas stosowania celekoksybu. Na podstawie dostępnych danych, FDA stwierdziła, że zwiększone ryzyko ciężkich incydentów sercowo-naczyniowych związane jest z całą grupą NLPZ (z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego). Informacja o zwiększonym ryzyku incydentów sercowo-naczyniowych oraz dobrze poznanym ryzyku ciężkich, potencjalnie zagrażających życiu, krwawień z przewodu pokarmowego zostanie umieszczona w ulotkach dla leków z grupy NLPZ w tym dla leku Celebrex (celekoksyb). Ponadto w ulotkach do leków ma zostać dodane przeciwwskazanie do stosowania u pacjentów bezpośrednio po zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych.</p>

<p>Informacja Przewodniczącego Komisji Bezpieczeństwa Leków MHRA dotycząca inhibitorów COX-2, luty 2005 [MHRA_2005]</p>	<p>Dowody wskazują, że selektywne inhibitory COX-2 zwiększają ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (np.: zawału serca, udaru mózgu) w porównaniu z placebo i niektórymi NLPZ, a ryzyko to zwiększa się wraz z dawką i czasem terapii. Dokładne oszacowanie tego ryzyka jest trudne, ale przyjmuje się że nie przekracza 1 zdarzenia zakrzepowo-zatorowego na 100 pacjentolat w porównaniu z brakiem leczenia.</p> <p>Zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u osób z rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca lub chorobą naczyń mózgowych należy zastosować leczenie alternatywne; inhibitory COX-2 są przeciwwskazane u osób z ciężką niewydolnością serca z II-IV klasą NYHA;</li> <li>• przed przepisaniem inhibitorów COX-2 należy rozważyć ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych oraz wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego, szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z czynnikami ryzyka chorób serca oraz przyjmujących niskie dawki aspiryny,</li> <li>• w przypadku zmiany leczenia z inhibitorów COX-2 na niselektywne NLPZ należy rozważyć wprowadzenie leków gastroprotekcyjnych.</li> </ul>
<p>Informacja firmy Pfizer dotycząca produktu Celebrex (celekoksyb), luty 2005 [Pfizer_2005]</p>	<p>Dane na temat bezpieczeństwa wprowadzone do druków informacyjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• celekoksyb jest PRZECIWWSKAZANY u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną serca i/lub chorobą naczyń mózgowych oraz u osób z zastoinową niewydolnością krążenia klasy II-IV wg NYHA;</li> <li>• pacjenci z istotnymi czynnikami ryzyka incydentów krążeniowych (np. z nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą, palący) lub miażdżycą zarostową tętnic obwodowych mogą być leczeni celekoksybem jedynie po gruntownym rozważeniu celowości takiej terapii;</li> <li>• na podstawie nowych analiz kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem placebo zawał serca, niewydolność serca i pogorszenie kontroli leczenia ciśnienia tętniczego uznano za nieczęste (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>), a udar niedokrwiniowy mózgu - za rzadkie (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>) powikłania leczenia</li> </ul>

### Inne istotne informacje dotyczące bezpieczeństwa wnioskowanego leku przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy:

W 2003 roku CHMP przeprowadził analizę bezpieczeństwa stosowania inhibitorów COX-2 dotyczącą ryzyka wystąpienia zdarzeń ze strony układu pokarmowego, incydentów sercowo-naczyniowych oraz ciężkich reakcji skórnych [CHMP\_2003]. Analiza dostępnych danych nie wykazała znamiennej różnicy między grupą inhibitorów COX-2 a grupą tradycyjnych NLPZ pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń ze strony układu pokarmowego. Jednakże wykazano większe bezpieczeństwo celekoksybu w porównaniu z naproksenem pod względem zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego. CHMP nie wystawił jednoznacznej opinii dotyczącej ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych ze względu na sprzeczne wyniki analiz. Zaznaczył jednak, że w porównaniu z NLPZ blokującymi COX-1, inhibitory COX-2 w dawkach terapeutycznych nie mają efektu przeciwpłytkowego oraz że może istnieć nieznacznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas terapii inhibitorami COX-2. Analiza częstości występowania skórnych reakcji alergicznych wykazała większe ryzyko wystąpienia wysypki podczas stosowania celekoksybu w porównaniu z diklofenakiem oraz prawdopodobnie większe ryzyko wystąpienia pokrzywki w porównaniu z innymi NLPZ. Ponadto zaznaczono, że zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznej/obrzęku naczyniowego oraz poważnych skórnych działań niepożądanych podczas terapii celekoksybem. W związku z powyższym CHMP wnioskował o wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych produktów zawierających celekoksyb.

W 2005 r. CHMP dokonał ponownej analizy bezpieczeństwa stosowania inhibitorów COX-2 pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz ciężkich reakcji skórnych [CHMP\_2005]. Na podstawie dostępnych danych stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia sercowo-naczyniowych działań niepożądanych, związane z inhibitorami COX-2 jako grupą leków. Ponadto uznano, że istnieje związek pomiędzy czasem trwania leczenia oraz przyjmowaną dawką a prawdopodobieństwem wystąpienia reakcji ze strony układu sercowo-naczyniowego. W oparciu o dane na temat występowania reakcji skórnych stwierdzono, że stosowanie celekoksybu wiąże się z bardzo rzadkim występowaniem ciężkich reakcji skórnych. W związku z powyższym CHMP wnioskował o wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych produktów zawierających celekoksyb dotyczących m.in.: zaleceń stosowania jak najmniejszej skutecznej dawki selektywnego inhibitora COX-2 przez możliwie najkrótszy okres, a także częstą ocenę konieczności stosowania środków uśmierzających ból; przeciwwskazań stosowania inhibitorów COX-2 w przypadku rozpoznania choroby niedokrwiennej serca i/lub choroby naczyń mózgowych oraz choroby naczyń obwodowych.

Jednocześnie CHMP wydał opinie, zgodnie z którą, stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających celekoksyb pozostaje korzystny dla przyjętych wskazań do stosowania i należy utrzymać w mocy pozwolenie na dopuszczenie leku do obrotu na podstawie poprawionej charakterystyki produktu leczniczego.

W 2006 roku CHMP przeprowadził podobną analizę dla grupy niselektywnych NLPZ; ustalono, że nie można wykluczyć ryzyka powikłań zakrzepowych, w szczególności w przypadku, kiedy leki te są stosowane w dużych dawkach przez długi okres czasu. Przyjęto, że poziom ryzyka może różnić się w zależności od leków, ale nie ma dowodów, które potwierdzałyby te różnice. Na podstawie przeprowadzonych analiz,

zostały zaktualizowane informacje dla pacjentów, dla każdego leku w oparciu o dostępne dane [URPL 2012, URPLa]

W październiku 2012 r. CHMP zakończył ponowną analizę bezpieczeństwa niselektywnych NLPZ pod kątem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Część danych pochodziła z niezależnego projektu badawczego o nazwie „Bezpieczeństwo stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych” finansowanego w ramach Programu Ramowego Komisji Europejskiej. Zdaniem CHMP ostatnie wyniki badań nie różnią się od poprzednich. CHMP podsumował, że niselektywne NLPZ, jako grupa leków, są związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych tętnic, które w niektórych przypadkach doprowadziły do zawału serca lub udaru mózgu, szczególnie, gdy leki te były stosowane w dużych dawkach i przez dłuższy okres. Informacja w ChPL dla wszystkich NLPZ ostrzega o tym ryzyku i zaleca, aby NLPZ były stosowane w jak najmniejszej skutecznej dawce, przez możliwie najkrótszy okres konieczny do osiągnięcia złagodzenia objawów [URPL\_2012,EMA\_2012]

Dostępne dane wskazują, iż naproksen charakteryzuje się niższym ryzykiem zakrzepów w tętnicach w porównaniu z inhibitorami COX-2 i innymi niselektywnymi NLPZ, ale małego ryzyka związanego z tym lekiem nie można wykluczyć.

Aktualnie w odpowiedzi na prośbę FDA z 2005 r. dotyczącą dostarczenia dodatkowych dowodów opisujących ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych podczas stosowania celekoksybu prowadzone jest badanie kliniczne IV fazy „Prospective Randomized Evaluation Of Celecoxib Integrated Safety Vs Ibuprofen Or Naproxen (PRECISION)”, dzięki któremu będzie można ocenić profil bezpieczeństwa celekoksybu na tle naproksenu i ibuprofenu [PRECISION].

Agencja w dniu 09.01.2015 r., przeprowadziła wyszukiwanie informacji dotyczących ostrzeżeń/komunikatów bezpieczeństwa, jakie ukazały się dla ocenianego leku na stronach URPL, EMA lub FDA URPL - <http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa>, EMA - <http://www.ema.europa.eu/ema/> i FDA - <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>, <http://www.fda.gov/safety/recalls/default.htm>.

Nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji.

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Wnioskodawca zidentyfikował 12 badań RCT (14 publikacji) spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu systematycznego. Wśród odnalezionych badań 6 dotyczyło ChZS, 1 dotyczyło RZS, 1 dotyczyło ZZSK, a 3 dotyczyły ostrych stanów zapalnych narządu ruchu. Ponadto odnaleziono 1 badanie, w którym oceniono bezpieczeństwo leków w populacji pacjentów z ChZS lub RZS. Łącznie w badaniach wzięło udział 6900 pacjentów, w tym 4087 chorych na ChZS, 1297 chorych na RZS, 611 chorych na ZZSK i 905 osób z ostrym stanem zapalnym na rządu ruchu. W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie zarejestrowane dawki celekoksybu i naproksenu. Faza randomizowana w badaniach dotyczących ChZS, RZS i ZZSK trwała od 6 do 26 tygodni, a w badaniach dotyczących ostrych stanów zapalnych narządu ruchu 1-2 tygodnie.

Wszystkie zakwalifikowane badania prowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Badania w skali Jadad uzyskiwały od 3 do 5 punktów. Obniżenie oceny w skali Jadad wynikało z braku opisu randomizacji i/lub zaślepienia. Średnia ocena w skali Jadad dla włączonych badań wyniosła 4,5, co świadczy o wysokiej jakości badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.

#### **Skuteczność kliniczna**

##### **Choroba zwyrodnieniowa stawów**

Metaanaliza wyników 6 badań (N=4087) wykazała brak znamienych statystycznie różnic między grupą leczonych celekoksybem i grupą leczonych naproksenem pod względem wszystkich rozpatrywanych punktów końcowych tj.: poprawy/braku zmian/pogorszenia globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta; poprawy/braku zmian/pogorszenia globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza; szanse uzyskania odpowiedzi na leczenie ocenionej WOMAC Osteoarthritis Index; zmiany nasilenia objawów ChZS ocenionych WOMAC Osteoarthritis Index; zmiany nasilenia objawów ChZS ocenionych Osteoarthritis Severity Index; szybkości ustępowania bólu w 1. tygodniu leczenia ocenionej kwestionariuszem APS; szanse uzyskania odpowiedzi na leczenie w skali VAS oceniającej nasilenie bólu; zmiany nasilenia bólu w skali VAS oraz ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności terapii.

##### **Reumatoidalne zapalenie stawów**

Analiza wyników z jednego badania (N=1149) wykazała statystycznie istotną przewagę celekoksybu w porównaniu z naproksenem pod względem: poprawy globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta (RR=1,39; 95%CI: 1,02; 1,90; p=0,04; RD=0,07; 95%CI: 0,01; 0,14; p=0,03) oraz zmniejszania liczby tkliwych/bolesnych stawów (MD=-2,50; 95%CI: -4,64; -0,36; p=0,02).

Jednocześnie nie wykazano znamienych różnic między celekoksybem i naproksenem pod względem: prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie ocenionej ACR20; poprawy globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza; ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności terapii; zmiany nasilenia bólu

w skali VAS; zmniejszania liczby obrzękniętych stawów; skracania czasu trwania porannej sztywności; obniżania stężenia białka CRP; poprawy sprawności ocenionej kwestionariuszem HAQ oraz poprawy ogólnego stanu zdrowia ocenionego kwestionariuszem SF-36.

#### **Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa**

Analiz wyników z jednego badania (N=611) wykazała statystycznie istotną przewagę naproksenu w porównaniu z celekoksybem pod względem: prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie wg ASAS 20 Improvement Criteria (RR=0,79; 95%CI: 0,66; 0,95; p=0,01; RD=-0,12; 95%CI: -0,22; -0,03; p=0,01); zmniejszania nasilenia bólu w skali VAS (MD=6,39; 95%CI: 1,23; 11,55; p=0,02); zmniejszania nasilenia bólu odczuwanego w nocy w skali VAS (MD=7,12; p≤0,05); poprawy globalnej oceny aktywności choroby w ocenie pacjenta w skali VAS (MD=6,32; 95%CI: 0,74; 11,90; p=0,03) oraz poprawy sprawności ocenionej kwestionariuszem BASFI (MD=5,76; 95%CI: 1,77; 9,75; p<0,01).

Jednocześnie nie wykazano znamienych różnic między celekoksybem i naproksenem pod względem ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności terapii.

#### **Ostre stany zapalne narządu ruchu**

Analiza wyników z 3 badań (N=905) nie wykazała znamiennej różnicy między grupą leczonych celekoksybem a grupą leczonych naproksenem pod względem wszystkich rozpatrywanych punktów końcowych tj.: poprawy globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta; poprawy globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza; poprawy codziennego funkcjonowania wg pacjenta; ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności terapii; poprawy wskaźnika niepełnosprawności wg ASES; zmniejszania nasilenia bólu podczas obciążania nogi ciężarem ciała (ocena w skali VAS); zmniejszania nasilenie bólu podczas spoczynku (ocena w skali VAS); zmniejszania nasilenie bólu podczas uruchamiania stawu (ocena w skali VAS); zmniejszania nasilenie bólu odczuwanego w nocy (ocena w skali VAS); poprawy funkcjonowania wg Modified Brief Pain Inventory-Short Form; zmniejszania nasilenia bólu wg Modified Brief Pain Inventory-Short Form; odsetka pacjentów oceniających terapię jako dobrą lub bardzo dobrą; odsetka pacjentów, u których w ocenie lekarza zastosowana terapia była dobra lub bardzo dobra; oceny zadowolenia z terapii wg pacjenta oraz oceny zadowolenia z terapii wg lekarza.

#### **Bezpieczeństwo**

Metaanaliza wyników dotyczących bezpieczeństwa wykazała mniejsze ryzyko wystąpienia podczas stosowania celekoksybu w porównaniu z naproksenem: zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego łącznie (RR=0,83; 95%CI: 0,75; 0,91; p<0,001; RD=-0,06; 95%CI: -0,08; -0,03; p<0,001; 8 badań); wrzodów żołądka lub dwunastnicy (RR=0,21; 95%CI: 0,15; 0,29; p<0,001; RD=0,28; 95%CI: -0,33; -0,22; p<0,001; I2=76%; 2 badania); bólu brzucha (RR=0,66; 95%CI: 0,51; 0,86; p=0,002; RD= -0,02; 95%CI: -0,04; -0,01; p=0,003; 9 badań); bólu w nadbrzuszu (RR=0,57; 95%CI: 0,33; 1,00; p=0,05; RD=-0,03; 95%CI: -0,07; -0,00; p=0,04; 2 badania); nudności (RR=0,70; 95%CI: 0,51; 0,95; p=0,02; RD= -0,02; 95%CI: -0,04; -0,00; p=0,02; 7 badań); oddawania gazów (RR=0,63; 95%CI: 0,40; 0,99; p=0,04; RD=-0,02; 95%CI: -0,03; 0,00; p=0,05; 4 badania) oraz zaparc (RR=0,50; 95%CI: 0,27; 0,92; p=0,03; RD=-0,02; 95%CI: -0,03; -0,00; p=0,04; 3 badania).

Jednocześnie wykazano większe ryzyko wystąpienia podczas stosowania celekoksybu w porównaniu z naproksenem bólu stawów (RR=2,25; 95%CI: 1,11; 4,56; p=0,02; RD=0,03; 95%CI: 0,01; 0,05; p=0,01; 2 badania).

W przypadku innych raportowanych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie oraz przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą celekoksybu i grupą naproksenu.

## **4. Ocena analizy ekonomicznej**

### **4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne**

W dniu 28.10.2014 r. w bazach danych: MEDLINE (PubMed) i Cochrane Library wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych dotyczących stosowania celekoksybu w porównaniu do naproksenu lub ogólnie NLPZ we wnioskowanych wskazaniach (włączano publikacje pełnotekstowe z lat 2005-2014 z Europy, USA lub Kanady). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 14 analiz ekonomicznych, których wyniki opisano poniżej.

W dniu 23.01.2015 r. w Agencji przeprowadzono kontrolno-aktualizujące wyszukiwanie w ww. bazach danych, w wyniku którego nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, spełniających kryteria włączenia określone przez wnioskodawcę.

**Tabela 43. Opublikowane analizy ekonomiczne [AE wnioskodawcy].**

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<b>Wielage 2014</b>	Kanada	Duloksetyna,	Analiza użyteczności kosztów (na	Terapia celekoksybem jest

<p><b>Źródła finansowania:</b> Eli Lilly and Company.</p>	ChZS	celekoksyb, diklofenak, naproksen, hydromorfon, oksykodon	<p>podstawie modelu NICE).</p> <p>Perspektywa: społeczna.</p> <p>Horyzont: dożywni (okres leczenia 12 miesięcy).</p> <p>Skuteczność: uwzględniono skuteczność w użytecznościach.</p> <p>Bezpieczeństwo: uwzględniono zdarzenia GI, zdarzenia CV, złamanie, nadużywanie opioidów, zaparcia i inne.</p>	<p>efektywna kosztowo w porównaniu z naproksenem. Wiąże się z dodatkowym QALY: 0,0062 i kosztem: 131\$. ICUR dla tego porównania wyniósł 21 056 \$/QALY.</p>
<p><b>Wielage 2013</b></p> <p><b>Źródła finansowania:</b> Eli Lilly and Company.</p>	USA ChZS	Duloksetyna, celekoksyb, naproksen, oksykodon, z paracetamolem, tramadol, tapentadol	<p>Analiza użyteczności kosztów (na podstawie modelu NICE).</p> <p>Perspektywa: płatnika.</p> <p>Horyzont: dożywni (okres leczenia 12 miesięcy).</p> <p>Skuteczność: uwzględniono skuteczność w użytecznościach.</p> <p>Bezpieczeństwo: uwzględniono zdarzenia GI, zdarzenia CV, złamanie oraz działania niepożądane komparatorów.</p>	<p>Celekoksyb został zdominowany przez naproksen (był droższy i mniej skuteczny).</p> <p>Celekoksyb: 48 507 \$ i 11,0037 QALY.</p> <p>Naproksen: 48 181 \$ i 11,0065 QALY.</p>
<p><b>Capel 2013</b></p> <p><b>Źródła finansowania:</b> nie określono (niektórzy autorzy byli pracownikami lub konsultantami AstraZeneca).</p>	Hiszpania ChZS	Naproksen z esomeprazolem lub PPI (omeprazol), celekoksyb z PPI, diklofenak z PPI, etorikoksyb, bez/z PPI lub ibuprofen z PPI	<p>Analiza użyteczności kosztów (na podstawie modelu NICE).</p> <p>Perspektywa: płatnika.</p> <p>Horyzont: 1 rok (okres leczenia 6 miesięcy).</p> <p>Skuteczność: założono taką samą skuteczność leków.</p> <p>Bezpieczeństwo: uwzględniono zdarzenia GI, zdarzenia CV.</p>	<p>Terapia naproksenem z esomeprazolem dominowała nad terapią celekoksybem (w analizie wrażliwości wnioski nie zmieniły się vs analiza podstawowa). Celekoksyb z PPI zdominował naproksen z esomeprazolem, natomiast był efektywny kosztowo względem naproksenu z PPI.</p> <p>Naproksen/esomeprazol: 0,5911 QALY i 662,71€.</p> <p>Celekoksyb: 0,5765 QALY i 843,35 €.</p> <p>Celekoksyb+PPI: 0,5996 QALY i 659,42 €.</p>
<p><b>Latimer 2011</b></p> <p><b>Źródła finansowania:</b> nie określono (niektórzy autorzy otrzymali granty od firm farmaceutycznych) LATimer 2009?</p>	UK ChZS	Celekoksyb z PPI, etorikoksyb z PPI, ibuprofen z PPI, naproksen z PPI, diklofenak z PPI, paracetamol	<p>Analiza użyteczności kosztów (model Markowa).</p> <p>Perspektywa: płatnika.</p> <p>Horyzont: 3 miesiące.</p> <p>Skuteczność: uwzględniono biorąc pod uwagę wskaźnik WOMAC.</p> <p>Bezpieczeństwo: uwzględniono zdarzenia GI, zdarzenia CV.</p>	<p>Autorzy nie zamieścili wyniku ICER dla porównania celekoksybu z naproksenem. Porównanie wykonano dla grupy leków. Celekoksyb+PPI generuje największy zysk QALY, ale również największe koszty w porównaniu z porównywanymi technologiami.</p>
<p><b>Latimer 2009</b></p> <p><b>Źródła finansowania:</b> NICE</p>	UK ChZS	Celekoksyb z PPI, etorikoksyb z PPI, ibuprofen z PPI, naproksen z PPI, diklofenak z PPI, paracetamol	<p>Analiza użyteczności kosztów (model Markowa).</p> <p>Perspektywa: płatnika.</p> <p>Horyzont: 3 miesiące.</p> <p>Skuteczność: uwzględniono biorąc pod uwagę wskaźnik WOMAC.</p> <p>Bezpieczeństwo: uwzględniono zdarzenia GI, zdarzenia CV.</p>	<p>Autorzy nie zamieścili wyniku ICER dla porównania celekoksybu z naproksenem. Porównanie wykonano dla grupy leków. Celekoksyb+PPI generuje największy zysk QALY, ale również największe koszty w porównaniu z porównywanymi technologiami.</p>
<p><b>NICE 2008</b></p> <p><b>Źródła finansowania:</b> NICE</p>	UK ChZS	Celekoksyb, etorikoksyb, naproksen, diklofenak, ibuprofen (z lub bez PPI), paracetamol	<p>Analiza użyteczności kosztów (model Markowa).</p> <p>Perspektywa: płatnika.</p> <p>Horyzont: dożywni (czas leczenia od 3 miesięcy do końca życia).</p> <p>Skuteczność: założono taką samą skuteczność leków.</p> <p>Bezpieczeństwo: uwzględniono zdarzenia GI, zdarzenia CV.</p>	<p>Celekoksyb z PPI był najefektywniejszy kosztowo spośród ocenianych interwencji (ICER=9 500 £/QALY).</p> <p>Celekoksyb: 10,9642 QALY i 1 309 £ z PPI: 10,9697 QALY i 1 311 £.</p> <p>Naproksen: 10,9592 QALY i 1 261 £ z PPI: 10,9638 QALY i 1 262 £.</p>
<p><b>Loyd 2007</b></p> <p><b>Źródła finansowania:</b> Pfizer Inc, New York, USA</p>	USA ChZS	Celekoksyb vs niselektywne NLPZ (naproksen lub diklofenak)	<p>Analiza użyteczności kosztów (drzewo decyzyjne).</p> <p>Perspektywa: społeczna.</p> <p>Horyzont: dożywni.</p> <p>Skuteczność: założono taką samą skuteczność leków.</p> <p>Bezpieczeństwo: uwzględniono zdarzenia GI (zdarzenia CV tylko w scenariuszu</p>	<p>Celekoksyb był efektywny kosztowo względem niselektywnych NLPZ. Różnica w QALY: 0,1304 i kosztach: 4,055 \$, ICUR=31 097\$/QALY.</p>



			analizy wrażliwości).	
<b>AI 2008</b> <u>Źródła finansowania:</u> grant from Pfizer BV, Holandia	Holandia RZS lub ChZS	Celekoksyb, NLPZ bez/z mizoprostolem, nsNLPZ z antagonistą receptorów H2, NLPZ z PPI, diklofenak z mizoprostolem	Analiza użyteczności kosztów (drzewo decyzyjne). Perspektywa: społeczna. Horyzont: 6 miesięcy. Skuteczność: założono taką samą skuteczność leków. Bezpieczeństwo: uwzględniono zdarzenia GI.	Celekoksyb dominuje nad NLPZ z PPI, ICER względem d klofenaku z mizoprostolem wynosi 56 667 €/LYG.
<b>Spiegel 2005</b> <u>Źródła finansowania:</u> grant from TAP Pharmaceutical Products.	USA RZS lub ChZ	Celekoksyb lub rofecox b, naproksen bez/z PPI	Analiza użyteczności kosztów (drzewo decyzyjne). Perspektywa: ubezpieczyciela. Horyzont: 1 rok. Skuteczność: założono taką samą skuteczność leków. Bezpieczeństwo: uwzględniono zdarzenia GI i CV.	Celekoksyb został zdominowany przez niselektywny NLPZ z PPI.
<b>Schaefer 2005</b> <u>Źródła finansowania:</u> grant z Pfizer Inc.	USA RZS lub ChZS	Celekoksyb, niselektywne NLPZ (diklofenak, ibuprofen, naproksen), rofekoksyb	Analiza użyteczności kosztów. Perspektywa: płatnika. Horyzont: 1 rok. Skuteczność: założono taką samą skuteczność leków. Bezpieczeństwo: uwzględniono zdarzenia GI, zdarzenia CV i inne (obrzęk, toksyczność nerek, anemia).	ICUR względem nsNLPZ wyniósł 28 214 \$/QALY w populacji z wcześniejszym zdarzeniem GI i 42 036 \$/QALY w populacji osób starszych. Jest więc technologią kosztowo efektywną.
<b>Inotai 2009</b> <u>Źródła finansowania:</u> nie podano.	Węgry RZS	Celekoksyb, niselektywne NLPZ z/bez PPI	Analiza użyteczności kosztów (drzewo decyzyjne). Perspektywa: płatnika. Horyzont: 1 rok. Skuteczność: założono taką samą skuteczność leków. Bezpieczeństwo: uwzględniono zdarzenia GI, zdarzenia CV.	Celekoksyb został zdominowany przez terapię złożoną NLPZ z PPI, natomiast względem NLPZ ICUR wyniósł 59 486 €/QALY (nie opłacalna >50 000 €/QALY).
<b>Yun 2005</b> <u>Źródła finansowania:</u> grant z the Korea Health 21 R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea	Nie określono, RZS	Celekoksyb, NLPZ, NLPZ z PPI, NLPZ z mizoprostolem	Analiza użyteczności kosztów (model Markowa). Perspektywa: społeczna. Horyzont: dożywotni. Skuteczność: założono taką samą skuteczność leków. Bezpieczeństwo: uwzględniono zdarzenia GI, niewydolność wątroby, nerek.	ICUR dla celekoksybu w porównaniu do NLPZ wyniósł 56 751 \$/QALY (technologia nieopłacalna >50 000 \$/QALY), natomiast dla NLPZ+PPI w zestawieniu do celekoksybu – 335 747 \$/QALY. Terapia NLPZ z mizoprostolem została zdominowana przez celekoksyb.
<b>Jansen 2011</b> <u>Źródła finansowania:</u> Merck & Co., Inc.	Norwegia ZZSK	Celekoksyb, etorikoksyb, niselektywne NLPZ (naproksen, diklofenak)	Analiza użyteczności kosztów (model Markowa). Perspektywa: płatnika. Horyzont: 1-30 lat. Skuteczność: uwzględniono w postaci zaprzestania z powodu braku skuteczności oraz w użyteczności stanów zdrowia. Bezpieczeństwo: uwzględniono zdarzenia GI, zdarzenia CV, obrzęk, nadciśnienie, niewydolność serca, zdarzenia ze strony wątroby, nerek.	Autorzy nie przedstawili wyników efektywności kosztowej celekoksybu z naproksenem. Celekoksyb jest zdominowany przez naproksen (mniejsze QALY i większe koszty).
<b>Jansen 2010</b> <u>Źródła finansowania:</u> Merck & Co., Inc.	UK ZZSK	Celekoksyb, etorikoksyb, niselektywne NLPZ (naproksen, diklofenak)	Analiza użyteczności kosztów (model Markowa). Perspektywa: płatnika. Horyzont: 1-30 lat. Skuteczność: uwzględniono w postaci zaprzestania z powodu braku skuteczności oraz w użyteczności stanów zdrowia. Bezpieczeństwo: uwzględniono zdarzenia GI, zdarzenia CV, obrzęk, nadciśnienie, niewydolność serca, zdarzenia ze strony wątroby, nerek.	Autorzy nie przedstawili wyników efektywności kosztowej celekoksybu z naproksenem. Celekoksyb jest zdominowany przez naproksen (mniejsze QALY i większe koszty).

W 7 z 14 analiz ekonomicznych porównano celekoksyb głównie z NLPZ, w tym naproksenem w populacji pacjentów z ChZS. We wszystkich publikacjach wykonano analizę kosztów użyteczności z perspektywy

płatnika publicznego (5) lub społecznej (2) w dożywotnim (4), 3 miesięcznym (2) lub 1 rocznym horyzoncie czasowym (1). W 3 z nich założono taką samą skuteczność porównywanych leków, a w 4 z nich uwzględniono różnice w skuteczności. We wszystkich analizach uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym oraz sercowo-naczyniowym (tylko w 1 badaniu zdarzenia te rozpatrywano nie jako wariant podstawowy, tylko w analizie wrażliwości). Wyniki z 3 analiz wykazały, że celekoksyb podawany z lub bez inhibitorów pompy protonowej (PPI) jest technologią kosztowo-efektywną w porównaniu do NLPZ lub naproksenu. W 2 analizach nie podano wyników ICUR, jednak poinformowano, że technologia ta w porównaniu do NLPZ lub etorikoksybu wiązała się z dodatkowym QALY i dodatkowymi kosztami. W 2 analizach celekoksyb został zdominowany przez naproksen z lub bezesomeprazolu, w tym w 1 z nich celekoksyb z PPI dominował nad naproksenem z esomeprazolem lub był efektywny kosztowo względem naproksenu z PPI. Zastosowanie PPI poprawiało opłacalność celekoksybu.

W 3 z 14 analiz ekonomicznych porównano celekoksyb głównie z innymi NLPZ z w populacji pacjentów z ChZS lub RZS. Wykonano analizę kosztów użyteczności z różnych perspektyw (płatnika publicznego, ubezpieczyciela, społecznej) w horyzoncie czasowym nieprzekraczającym rok. W analizach poszczególne terapie różniły się częstością zdarzeń niepożądanych. W 1 publikacji (Al 2008) celekoksyb zdominował terapię NLPZ z PPI (należy mieć jednak na uwadze, że w analizie tej uwzględniono jedynie zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym, natomiast pominięto zdarzenia sercowo-naczyniowe związane z koksymbami), a w innej (Spiegel 2005) został zdominowany przez tę terapię (w analizie uwzględniono oba rodzaje ww. zdarzeń niepożądanych). W trzecim badaniu celekoksyb był kosztowo efektywny w porównaniu do nieselektywnych NLPZ.

W 2 z 14 analiz ekonomicznych oceniono celekoksyb w porównaniu do NLPZ z lub bez PPI lub z mizoprostolem w populacji pacjentów z RZS. Wykonano analizę kosztów użyteczności z perspektywy płatnika lub społecznej w rocznym bądź dożywotnim horyzoncie czasowym. Technologie różniły się częstością zdarzeń niepożądanych. W obu analizach wykazano, że celekoksyb w porównaniu do NLPZ jest technologią nieopłacalną, w tym w 1 z nich zdominował terapię NLPZ z mizoprostolem. W 1 publikacji celekoksyb w stosunku do NLPZ z PPI został zdominowany, natomiast w drugiej był związany z mniejszym QALY i mniejszymi kosztami.

W 2 z 14 analiz ekonomicznych porównano celekoksyb z nieselektywnymi NLPZ w populacji pacjentów z ZZSK. Wykonano analizę kosztów użyteczności z perspektywy płatnika w rocznym, 5- lub 30- letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych terapii. W obu analizach celekoksyb został zdominowany przez naproksen.

## 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była 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.

### Technika analityczna

Wykonano analizę kosztów użyteczności. Wnioskodawca podał, że w analizie założono brak różnic w skuteczności porównywanych leków, a różnice będą się opierały na ryzyku działań niepożądanych (w AKL wnioskodawcy wykazano różnice dla zdarzeń ze strony układu pokarmowego, a na podstawie ChPL wzięto pod uwagę także zdarzenia sercowo-naczyniowe).

### Porównywane interwencje

Celekoksyb porównano z naproksenem.

### Perspektywa

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjent).

### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy (z ograniczeniem maksymalnego wieku pacjenta do 99 lat). Taki horyzont założono „ze względu na wpływ modelowanych zdarzeń na dalsze życie chorych (zdarzenia sercowo-naczyniowe).”

### Dyskontowanie

W analizie koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy - 3,5% wg polskich wytycznych HTA.

### Koszty

W analizie uwzględniono 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.

### Model i jego założenia

Model zbudowano na podstawie modelu NICE dla porównania koksymbów z innymi lekami z grupy NLPZ, stosowanymi w ChZS. Jest to model Markowa z cyklem 3-miesięcznym, w którym wykonano korektę połowy cyklu. Model został zaimplementowany w programie TreeAge.

W modelu wyróżniono następujące stany zdrowia:

- bez powikłań;
- dyspepsja;
- objawowy wrzód;
- stan po objawowym wrzodzie;
- powikłane GI (perforacje, krwawienia);
- 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 zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz nie przekroczą maksymalnego czasu leczenia (celekoksybem lub naproksenem).

Po osiągnięciu maksymalnego czasu leczenia (2 lata lub 3 miesiące) pacjenci przerywają je 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 NICE 2008). 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.

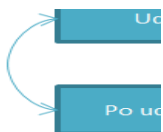
Ze stanu dyspepsja pacjenci mogą przejść do każdego stanu zdrowia, gdyż stan dyspepsja nie prowadzi do zaprzestania leczenia, nie wpływa na ryzyko wystąpienia pozostałych zdarzeń, a także nie determinuje występowania dodatkowych kosztów w przyszłości. Pozostałe zdarzenia prowadzą do wystąpienia dodatkowych 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 (niewydolność serca→objawowy wrzód→powikłane GI→zawał serca→udar mózgu). 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). Według wnioskodawcy 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 2008 założono brak możliwości jednoczesnego wystąpienia dwóch zdarzeń w jednym cyklu. 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.

Do stanu zdrowia 'zgon' pacjenci mogą przejść z każdego innego stanu zdrowia (tego stanu nie uwzględniono na rycinach poniżej).

**Ryc. 1. Struktura modelu – stany zdrowia (zmodyfikowano na podstawie modelu NICE).**

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



Model różnicował wartości prawdopodobieństwa zgonu, użyteczności stanów zdrowia, a także ryzyka zdarzeń w zależności od wieku. Średni wiek pacjentów rozpoczynających leczenie w modelu określono w oparciu o badania kliniczne włączone do AKL wnioskodawcy. Populacje różniły się wskazaniami do stosowania NLPZ:

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

Czas leczenia pomiędzy ww. grupami znacznie się różni, w związku z czym wyróżniono dwa warianty:

- długie leczenie (2 lata - za analizą NICE 2008) 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.

W badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy nie określono częstości powikłanych GI, a także objawowych wrzodów. W związku z czym w AE wnioskodawcy prawdopodobieństwa ich wystąpienia

przyjęto za analizą NICE 2008. U osób stosujących inhibitory pompy protonowej (PPI) ryzyko zdarzeń skorygowano zgodnie z ryzykiem dla leków w skojarzeniu z PPI. W modelu uwzględniono zwiększenie ryzyka wystąpienia objawowego wrzodu i powikłanego GI u pacjentów po wcześniejszym zdarzeniu ze strony układu pokarmowego oraz u pacjentów  $\geq 65$ . r.ż., a także zwiększenie ryzyka wystąpienia zawału serca, udaru mózgu i niewydolności serca w okresie 3 miesięcy bezpośrednio po zawale.

Ryzyko zgonu obliczono na podstawie tablic trwania życia GUS 2013. W modelu wzięto pod uwagę także ryzyko zgonu z powodu wystąpienia powikłanego GI, zawału serca, wystąpienia udaru, niewydolności serca.

Wartości użyteczności dla pacjentów leczonych NLPZ (naproksen, celekoksyb) przy jednoczesnym braku powikłań oszacowano na podstawie danych zaczerpniętych z analizy NICE 2008 i wartości użyteczności dla populacji generalnej w Polsce wg publikacji Golicki 2010.

**Tabela 44. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy [wg AE wnioskodawcy].**

Parametr		Wartość	Źródło	
<b>Wiek pacjentów</b>				
dla długiego leczenia		58	Bensen 1999, Essex 2012, Essex 2014, O'Connell 2012, Kivitz 2001, Sowers 2005, Simon 1999, Goldstein 2001, Barkhuizen 2006 (średnia ważona liczbą pacjentów)	
dla krótkiego leczenia		39	Bertin 2003, Petrella 2004, Petri 2004 (średnia ważona liczbą pacjentów)	
<b>Prawdopodobieństwa zdarzeń</b>				
Dyspepsja	celekoksyb (200 mg/dz)	0,1245	Analiza NICE 2008 na podstawie RCT dotyczących populacji z ChZS i RZS (w RCT stosowano większe dawki leków, w związku z czym NICE skorygował prawdopodobieństwa zdarzeń, tak aby odpowiadały najczęściej stosowanemu dawkom ocenianych leków). Prawdopodobieństwa dla paracetamolu uzyskano na podstawie badań obserwacyjnych, poprzez określenie ryzyka względnego między paracetamolem a diklofenakiem. (prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń w okresie 3 miesięcy)	
	naproksen (750 mg/dz)	0,1496		
	paracetamol (3000 mg/dz)	0,1272		
Objawowy wrzód	celekoksyb (200 mg/dz)	0,0009		
	naproksen (750 mg/dz)	0,0028		
	paracetamol (3000 mg/dz)	0,0004		
Powikłane GI	celekoksyb (200 mg/dz)	0,0005		
	naproksen (750 mg/dz)	0,0007		
	paracetamol (3000 mg/dz)	0,0002		
Zawał serca	celekoksyb (200 mg/dz)	0,0015		
	naproksen (750 mg/dz)	0,0006		
	paracetamol (3000 mg/dz)	0,0006		
Udar	celekoksyb (200 mg/dz)	0,0002		
	naproksen (750 mg/dz)	0,0008		
	paracetamol (3000 mg/dz)	0,0003		
Niewydolność serca	celekoksyb (200 mg/dz)	0,0004		
	naproksen (750 mg/dz)	0,0009		
	paracetamol (3000 mg/dz)	0,0001		
Dyspepsja	RR dla celekoksybu z PPI	0,25	Analiza NICE 2008	
	RR dla naproksenu z PPI	0,43		
Objawowy wrzód	RR dla celekoksybu z PPI	0,25		
	RR dla naproksenu z PPI	0,37		
Powikłane GI	RR dla celekoksybu z PPI	0,25		
	RR dla naproksenu z PPI	0,46		
Objawowy wrzód	RR dla objawowego wrzodu i powikłanego GI	1,68		Analiza NICE 2008
Powikłane GI		2,05		

RR dla objawowego wrzodu i powikłanego GI u osób $\geq 65$ r.ż.	2,96	Analiza NICE 2008
Ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowego <sup>A</sup> po zawale serca 3 miesiące wcześniej	1,47%; 0,15%; 0,42%	Analiza NICE 2008
Ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowego <sup>A</sup> po zawale serca w okresie >3 miesiący	0,17%; 0,15%; 0,42%	
Ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowego <sup>A</sup> po udarze 3 miesiące wcześniej i w okresie > 3 miesiący	0,03%; 5,19%; 0,21%	
Ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowego <sup>A</sup> po niewydolności serca 3 miesiące wcześniej i w okresie > 3 miesiący	0,46%; 0,17%; 1,02%	
Ryzyko zgonu do 3 miesiący po zdarzeniu <sup>B</sup>	0,0430; 0,1615; 0,1580; 0,0748	Wielogę 2013
Ryzyko zgonu w okresie >3 miesiący od zdarzenia <sup>B</sup>	0,0111; 0,0432; 0,0169; 0,0261	
<b>Koszty [zł] odpowiednio z perspektywy NFZ / wspólnej</b>		
celekoksyb – 3 miesięczna terapia	[redacted]	Informacje od wnioskodawcy [średni ważony koszt za mg], DDD wg WHO (200 mg)
naproksen – 3 miesięczna terapia	34,78 / 102,18	Obwieszczenie MZ z dnia 22.10.2014, dane refundacyjne NFZ VIII 2013-VII 2014 r. [średni ważony koszt za mg]
inhibitory pompy protonowej – 3 miesięczna terapia	25,30 / 68,12	
paracetamol – 3 miesięczna terapia	- / 100,17	wg 5 aptek internetowych <sup>C</sup>
Średni koszt leczenia dyspepsji	12,72 / 27,00	Dane o zużyciu wg NICE 2008, dane kosztowe wg zarządzenia Prezesa NFZ i dane refundacyjne NFZ VIII 2013-VII 2014 r. (terapia PPI)
Średni koszt leczenia objawowego wrzodu	85,37 / 128,20	
Średni koszt powikłanych GI	2 700,98 / 2 743,80	
Średni koszt dyspepsji po objawowym wrzodzie lub powikłanym GI	4,29 / 4,29	Koszty dyspepsji lub objawowego wrzodu skorygowano o koszt 3 miesięcznej terapii PPI
Średni koszt objawowego wrzodu po powikłanym GI	60,08 / 60,08	
Średni koszt hospitalizacji z powodu zawału serca (faza ostra)	10 458,38 / 10 458,38	Statystyki JGP 2013 r. – dane ze strony internetowej NFZ (średni koszt ważony udziałem w ogólnej liczbie hospitalizacji w poszczególnych procedurach), założono takie same wartości dla obu perspektyw <sup>D</sup>
Średni koszt hospitalizacji z powodu udaru mózgu (faza ostra)	7 085,89 / 7 085,89	
Średni koszt hospitalizacji z powodu niewydolności serca (faza ostra)	3 777,97 / 3 777,97	
Średni koszt leczenia udaru mózgu (faza przewlekła)	1981,32 / 1981,32	Publikacja de Smedt 2012, Szmurło 2011, Czech 2013 (średnia arytmetyczna)
Średni koszt leczenia zawału serca (faza przewlekła)	809,88 / 809,88	
Średni koszt leczenia niewydolności serca (faza przewlekła)	626,01 / 626,01	
<b>Użyteczność stanów zdrowia</b>		
Naproksen/celekoksyb bez powikłań	0,7226	Analiza NICE 2008
Paracetamol bez powikłań	0,7006	
Dyspepsja	0,73	
Objawowy wrzód	0,55	
Po objawowym wrzodzie	0,98	
Powikłane GI	0,46	
Po powikłanym GI	0,98	
Zawał serca	0,37	
Po zawale serca	0,88	
Udar	0,35	
Po udarze	0,71	
Niewydolność serca	0,71	
Po niewydolności serca	1,00	

<sup>A</sup> podano odpowiednio dla: zawału serca, udaru, niewydolności serca. <sup>B</sup> podano odpowiednio dla: powikłanych GI, zawału serca, udaru, niewydolności serca. <sup>C</sup> 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). <sup>D</sup> ze względu na przyjętą metodykę szacowania kosztów, nie było możliwe wyznaczenie kosztu z perspektywy wspólnej.

### Walidacja

W AE wnioskodawcy poinformowano o przeprowadzeniu walidacji wewnętrznej (poprzez wstawienie takich samych wartości prawdopodobieństw lub kosztów dla celekoksybu i komparatora oraz zmianę

prawdopodobieństw zgonu lub momentu zakończenia leczenia), konwergencji (wzorowano się na analizie NICE 2008) i zewnętrznej (porównano wyniki analizy w wynikami analizy NICE 2008).

### Analiza wrażliwości

W AE wnioskodawcy wykonano jednokierunkową analizę deterministyczną, w której testowano parametry takie jak: wiek pacjentów (najmniejsze i największe wartości z RCT włączonych do AKL wnioskodawcy), dodanie do terapii PPI, dawkę naproksenu i celekoksybu (większej dawce przypisano większe prawdopodobieństwa zdarzeń za NICE 2008), prawdopodobieństwa zdarzeń (zmiana prawdopodobieństw wg innych źródeł), stopy dyskontowe.

### Ograniczenia według wnioskodawcy

- „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 AKL wnioskodawcy, a z analizy NICE 2008. Wynika to z krótkiego okresu obserwacji oraz małej liczebności populacji badań włączonych do AKL wnioskodawcy, co uniemożliwiało zaobserwowanie rzadkich zdarzeń różnicujących bezpieczeństwo ocenianych interwencji. W analizie NICE prawdopodobieństwa wyznaczono na podstawie badań w populacji ChZS i RZS. W AE wnioskodawcy założono, że profil i ryzyko zdarzeń niepożądanych leków nie różni się pomiędzy wskazaniem. Założenie o ryzyku zdarzeń niepożądanych za badaniami pacjentów z ChZS i RZS stosowano również w odnalezionych analizach ekonomicznych dla ZZSK.
- Brak możliwości krótszego leczenia ocenianymi interwencjami niż 3 miesiące. Ograniczenie to wynika z budowy modelu, którego horyzont podzielony jest na cykle trwające 3 miesiące. Jest to szczególnie ważne w przypadku leczenia ostrych stanów zapalnych narządów ruchu, w których 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 celekoksybu 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, w związku z czym założono, że koszt z perspektywy wspólnej jest taki sam jak z perspektywy NFZ.

## 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	NIE	Cel analizy został sformułowany jasno, jednak nie zawiera wszystkich elementów schematu PICO, tj. komparatora.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Celekoksyb porównano z naproksenem, czyli jedną z kilku aktualnie refundowanych substancji czynnych we wnioskowanych wskazaniach. Ten sam komparator wybrano do porównania celekoksybu w AKL wnioskodawcy, natomiast już w BIA wnioskodawcy rozpatrywano wszystkie leki z grupy limitowej 141.1, czyli tej do której ma zostać włączona oceniana interwencja (patrz uwagi w roz. 3.1.1. niniejszej AWA).
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK/?	Przyjęto analizę kosztów użyteczności zarówno dla długiego, jak i krótkiego okresu leczenia, biorąc pod uwagę różnice w działaniach niepożądanych. Wydaje się, że w krótkim okresie leczenia różnice te nie będą miały takiego znaczenia jak w długim okresie leczenia, dlatego dla ostrych stanów zapalnych narządu ruchu wnioskodawca mógł wykonać analizę minimalizacji kosztów. Jednak jak sam zaznaczył nie będzie to miało większego znaczenia z perspektywy NFZ, ponieważ koszt terapii celekoksybem jest mniejszy niż koszt naproksenu, co wynika z różnic w dawkowaniu (koszt jednodniowy: ██████████) <sup>2</sup> . Natomiast będzie to miało znaczenie z perspektywy wspólnej, gdyż koszt celekoksybu będzie większy niż koszt komparatora (██████████) <sup>1</sup> .
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Przyjęto dwie perspektywy zgodnie z ustawą o refundacji oraz rozporządzeniem ws wymagań minimalnych.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	?	W AE przyjęto założenie o braku różnic w skuteczności celekoksybem w porównaniu do naproksenu, natomiast uwzględniono różnice w bezpieczeństwie tych terapii. Podobnie w AKL w metaanalizach wyników wnioskodawcy pomiędzy porównywanymi technologiami nie wykazano różnic istotnych statystycznie odnośnie skuteczności oraz wykazano je pod względem występowania zdarzeń niepożądanych. Różnice pomiędzy porównywanymi technologiami obserwowano w pojedynczych RCT zarówno pod kątem skuteczności, jak i bezpieczeństwa (szczegóły podano w kolejnym podrozdziale niniejszej AWA).
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Przyjęto dożywny horyzont analizy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	NIE	Nie stwierdzono.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK/?	Dane dotyczące użyteczności zaczerpnięto z raportu NICE 2008, w którym przekonwertowano wyniki skali WOMAC (wyniki z metaanaliz badań dot. NLPZ, celekoksybu czy paracetamolu) w użyteczność związaną z różnymi lekami metodą <i>Transfer To Utility</i> (Barton 2007). Metoda ta nie jest idealna, ale pozwala na oszacowanie danych, w sytuacji gdy nie ma za dużo bezpośrednich wyników. Użyteczności te oszacowano dla ChZS. W niniejszych wyliczeniach założono brak różnic w skuteczności pomiędzy NLPZ a inhibitorami COX-2 oraz w związku z brakiem danych - taką samą skuteczność różnych dawek leków. W AE wnioskodawcy wartości użyteczności nie

<sup>2</sup> Przy uwzględnieniu dawkowania z AE wnioskodawcy i średniego kosztu za mg ważonego udziałem lub prognozowanym udziałem w refundacji (patrz tab. 12-13 AE wnioskodawcy).



		zmieniały się w zależności od wskazania. W innych analizach ekonomicznych dotyczących ChZS i/lub RZS dane dotyczące użyteczności również zaczerpnięto z raportu NICE 2008. Natomiast w analizach ekonomicznych dotyczących ZZSK zastosowano inne podejście: lata życia przekształcono w QALY za pomocą relacji pomiędzy EQ-5D i wartości BASFI i BASDAI, które korygowano danymi dotyczącymi bezpieczeństwa (na podstawie analizy NICE 2007 dla etanerceptu w ZZSK).
<b>Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*</b>	NIE	Nie stwierdzono.

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AWA)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie AE wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

W wyniku przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu nie odnaleziono błędów. Należy mieć na uwadze, że pomimo iż autorzy AE wnioskodawcy w tab. 20 nieprawidłowo przypisali wartości odsetków poszczególnych sposobów leczenia w koszcie powikłanych GI, zostały one oszacowane prawidłowo, zgodnie z podanymi źródłami danych.

W AE wnioskodawcy poinformowano, że „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. 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). 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.”

Należy mieć na uwadze pewne rozbieżności pomiędzy opisami AE i AKL wnioskodawcy. W tym drugim dokumencie o ile, nie wykazano różnic znamiennej statystycznie w metaanalizach wyników (dla wszystkich wskazań łącznie, a także ChZS i ostrych stanów zapalnych) dotyczących skuteczności porównywanych terapii, o tyle w pojedynczych RCT je wykazywano, np. „w badaniu Kivitz 2001 odnotowano statystycznie istotnie większą częstość przerywania leczenia z powodu braku skuteczności terapii w grupie celekoksybu w porównaniu z grupą naproksenu” (badanie dotyczyło pacjentów z ChZS). Podobnie dla wskazań, takich jak RZS czy ZZSK, dla których do AKL wnioskodawcy włączono po jednym RCT, w badaniach wykazywano różnice znamienne statystycznie w punktach końcowych dotyczących skuteczności na korzyść ocenianej interwencji (RZS) lub komparatora (ZZSK<sup>3</sup>).

Przyjęte przez wnioskodawcę założenie o braku różnic w skuteczności porównywanych terapii, jest zbieżne z założeniami innych analiz ekonomicznych dotyczących RZS czy niektórych analiz dotyczących ChZS. Natomiast jest ono rozbieżne z założeniami innych analiz ekonomicznych dotyczących ZZSK, w których wzięto pod uwagę różnice w skuteczności porównywanych terapii, co spowodowało, że celekoksyb został zdominowany przez naproksen. W związku z powyższym wydaje się zasadne, że wnioskodawca w swoim modelu ekonomicznym powinien uwzględnić różnice w skuteczności pomiędzy porównywanymi

<sup>3</sup> Wykazano przewagę komparatora m.in. w pierwszorzędnym punkcie końcowym.

technologiami, tym bardziej, że przyjęte przez niego postępowanie nie jest konserwatywne, gdyż działa na korzyść wnioskowanej interwencji.

W modelu wnioskodawcy uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym, które to na postawie przeprowadzonych metaanaliz w AKL wnioskodawcy występowały znamienne statystycznie częściej w grupie komparatora niż ocenianej technologii. Nie rozważono natomiast innych zdarzeń niepożądanych, dla których wykazano różnice istotne statystycznie na niekorzyść celekoksybu w porównaniu z naproksenem np. bólu stawów.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa porównywanych technologii zaczerpnięto z analizy NICE 2008, na podstawie dużych RCT dotyczących ChZS i RZS (CLASS, MEDAL i TARGET), co pozwoliło na uwzględnienie głównych działań niepożądanych z nimi związanych. Niniejsze dane wykorzystywano także w innych analizach ekonomicznych, chociaż w analizach ekonomicznych dotyczących ZZSK uwzględniono także inne zdarzenia niepożądane, np. obrzęk, nadciśnienie, związane z nerkami czy wątrobą.

Jak podano w samym raporcie NICE 2008 warto zwrócić uwagę na niepewność odnośnie wyników dotyczących zdarzeń niepożądanych związanych z inhibitorami Cox-2 oszacowanych na podstawie RCT: CLASS, MEDAL i TARGET, szczególnie ryzyko względne udaru mózgu dla celekoksybu z badania CLASS, które było zaskakująco niskie (0,002 dla celekoksybu 800 mg i 0,005 dla diklofenaku 150 mg). Analiza wrażliwości przeprowadzona przez NICE wskazała, że celekoksyb przestawał być kosztowo-efektywny przy testowaniu ryzyka udaru dla koksobów z badania MEDAL<sup>4</sup>.

W analizie wrażliwości wnioskodawcy tylko zmiana jednego parametru, czyli dawki celekoksybu na maksymalną (z 200 mg/dzień na 400 mg/dzień; wariant pesymistyczny), powodowała zmianę wnioskowania w porównaniu do analizy podstawowej, czyli z sytuacji, gdy celekoksyb dominował nad naproksenem do sytuacji, w której został przez niego zdominowany lub był tańszy i mniej skuteczny w zależności od długości leczenia i perspektywy. Zgodnie z informacjami z ChPL Aclexa założenie to może mieć znaczenie u niektórych pacjentów, u których zastosowanie dawki 200 mg/dziennie jest niewystarczające, a 400 mg/dziennie może zwiększyć skuteczność leczenia. Niestety wnioskodawca nie rozpatrywał w modelu sytuacji, w której część pacjentów mogłaby przyjmować celekoksyb w dawce 200 mg/dziennie, a część – 400 mg/dziennie. Wydaje się, że byłaby to sytuacja, która w największym stopniu przybliżałaby rzeczywistą praktykę kliniczną. W związku z powyższym w Agencji w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono wyliczenia własne dla wariantu dotyczącego długiego okresu leczenia celekoksybem, gdyż wydaje się, że zmiana tego parametru będzie miała większe znaczenie przy leczeniu przewlekłym.

## 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 46. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania celekoksybu z naproksenem w dożywotnim horyzoncie czasowym [wg tab. 45 i 47 AE wnioskodawcy].

Efekty zdrowotne	Wariant	celekoksyb	naproksen
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	długie leczenie (2 lata)	7,029	7,016
	krótkie leczenie (3 miesiące)	10,332	10,330

Tabela 47. Zestawienie kosztów dla porównania celekoksybu z naproksenem w dożywotnim horyzoncie czasowym [wg tab. 45 i 47 AE wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	Wariant	celekoksyb	naproksen
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
Koszty leczenia	długie leczenie (2 lata)	2 618,77	2 864,85
<b>Koszty łączne</b>		2 618,77	2 864,85
Koszty leczenia	krótkie leczenie (3 miesiące)	2 475,81	2 507,52
<b>Koszty łączne</b>		2 475,81	2 507,52
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>			
Koszty leczenia	długie leczenie (2 lata)	7 606,38	7 767,36
<b>Koszty łączne</b>		7 606,38	7 767,36

<sup>4</sup> Badanie dotyczyło porównania etorikoksobu z diklofenakiem.

Koszty leczenia	krótkie leczenie (3 miesiące)	9 083,94	9 111,85
<b>Koszty łączne</b>		9 083,94	9 111,85

Tabela 48. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy [wg tab. 45 i 47 AE wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	Wariant	celekoksyb vs naproksen
Różnica wyników zdrowotnych [QALYG]	długie leczenie (2 lata)	0,013
	krótkie leczenie (3 miesiące)	0,002
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
Różnica kosztów [zł]	długie leczenie (2 lata)	-246,07
<b>ICUR [zł/QALYG]</b>		dominacja
Różnica kosztów [zł]	krótkie leczenie (3 miesiące)	-31,72
<b>ICUR [zł/QALYG]</b>		dominacja
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>		
Różnica kosztów [zł]	długie leczenie (2 lata)	-160,97
<b>ICUR [zł/QALYG]</b>		dominacja
Różnica kosztów [zł]	krótkie leczenie (3 miesiące)	-27,90
<b>ICUR [zł/QALYG]</b>		dominacja

Zarówno w długim okresie leczenia (ChZS, RZS, ZZSK), jak i krótkim okresie leczenia (ostre stany zapalne narządu ruchu) zastąpienie naproksenu przez celekoksyb wiąże się z dodatkowym QALY oraz mniejszymi kosztami. Celekoksyb zdominował naproksen zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej.

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Według autorów AE wnioskodawcy przy uwzględnieniu wartości ICUR z analizy podstawowej i aktualnego progu opłacalności (119 577 zł), cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Aclexa wynosi:

- 1) dla długiego leczenia:
  - a) nie istnieje z perspektywy NFZ (podnoszenie ceny jest ograniczone przez limit finansowania),
  - b) dla opakowania zawierającego: 15 DDD – 49,49 zł, 30 DDD – 99,54 zł, 45 DDD – 149,98 zł, 60 DDD – 200,54, 90 DDD – 301,92 zł z perspektywy wspólnej.
- 2) dla krótkiego leczenia:
  - a) nie istnieje z perspektywy NFZ (podnoszenie ceny jest ograniczone przez limit finansowania),
  - b) dla opakowania zawierającego: 15 DDD – 77,07 zł, 30 DDD – 154,71 zł, 45 DDD – 232,73 zł, 60 DDD – 310,87, 90 DDD – 467,42 zł z perspektywy wspólnej.

Powyżej oszacowane ceny progowe są wyższe od tych zaproponowanych przez wnioskodawcę we wniosku o objęcie refundacją.

AKL przedstawiona przez wnioskodawcę nie zawiera RCT dowodzących wyższości celekoksybu nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (wnioskodawca porównał się tylko do jednej aktualnie refundowanej we wnioskowanych wskazaniach substancji czynnej, czyli naproksenu) w związku z czym zachodzą okoliczności określone w art. 13. ust 3. ustawy o refundacji.

W prawdzie wyniki pojedynczych RCT, dotyczące poszczególnych wskazań, włączonych do AKL wnioskodawcy, wykazały różnice istotne statystyczne na korzyść interwencji (celekoksybu) bądź komparatora (naproksenu) w stosunku do niektórych punktów końcowych, jednak uznano że nie są one jednoznaczne i na tyle istotne klinicznie, aby mówić o przewadze wnioskowanej interwencji nad komparatorem.

W związku z powyższym Agencja przeprowadziła własne oszacowania urzędowej ceny zbytu leku zgodnie z ww. zapisami ustawy o refundacji.

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 49. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy [wg tab. 49-66 AE wnioskodawcy].

Perspektywa		Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/(QALYG)]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]	ICUR [zł/(QALYG)]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]*
<b>Długie leczenie (2 lata)</b>							
Wiek pacjentów	64 lata	dominacja	-	nie dotyczy*	dominacja	-	57,32; 115,22; 173,50; 231,90; 348,95
	44 lata	dominacja	-	nie dotyczy*	dominacja	-	59,01; 118,58; 178,55; 238,61; 359,02
Rozpoczynanie leczenia z PPI		dominacja	-	nie dotyczy*	dominacja	-	53,98; 108,54; 163,47; 218,52; 328,94
Dawka naproksenu	1000 mg/dzień	dominacja	-	nie dotyczy*	dominacja	-	100,47; 201,50; 302,93; 404,46; 607,81
Prawdopodobieństwo zdarzeń wg badań obserwacyjnych (NICE 2008)		dominacja	-	nie dotyczy*	dominacja	-	127,84; 256,24; 385,03; 513,93; 772,00
Prawdopodobieństwo zdarzeń wg danych z AKL wnioskodawcy#		dominacja	-	nie dotyczy*	dominacja	-	76,27; 153,1230,32; 307,66; 462,59
Dyskontowanie	0% koszty i efekty	dominacja	-	nie dotyczy*	dominacja	-	61,77; 124,10; 186,81; 249,65; 375,58
	5% koszty i efekty	dominacja	-	nie dotyczy*	dominacja	-	46,36; 93,28; 140,59; 188,02; 283,12
	5% koszty i 0% efekty	dominacja	-	nie dotyczy*	dominacja	-	61,86; 124,29; 187,10; 250,02; 376,14
Dawka celekoksybu	400 mg/dzień	zdominowany	-	nie dotyczy**	zdominowany	-	nie dotyczy**
<b>Krótkie leczenie (3 miesiące)</b>							
Wiek pacjentów	48 lat	dominacja	-	nie dotyczy*	dominacja	-	64,68; 129,92; 195,55; 261,29; 393,04
	30 lat	dominacja	-	nie dotyczy*	dominacja	-	88,41; 177,37; 266,73; 356,19; 535,40
Rozpoczynanie leczenia z PPI		dominacja	-	nie dotyczy*	dominacja	-	75,39; 151,34; 227,68; 304,13; 457,3
Dawka naproksenu	1000 mg	dominacja	-	nie dotyczy*	dominacja	-	181,58; 363,74; 546,28; 728,92; 1094,50
Prawdopodobieństwo zdarzeń wg badań obserwacyjnych (NICE 2008)		dominacja	-	nie dotyczy*	dominacja	-	85,32; 171,2; 257,49; 343,87; 516,92
Prawdopodobieństwo zdarzeń wg danych z AKL wnioskodawcy#		dominacja	-	nie dotyczy*	dominacja	-	78,19; 156,94; 236,09; 315,34; 474,13

Dyskontowanie	0% koszty i efekty	dominacja	-	nie dotyczy*	dominacja	-	150,84; 302,25; 454,04; 605,95; 910,03
	5% koszty i efekty	dominacja	-	nie dotyczy*	dominacja	-	63,58; 127,72; 192,26; 256,90; 386,45
	5% koszty i 0% efekty	dominacja	-	nie dotyczy*	dominacja	-	145,07; 290,7; 436,73; 582,86; 875,41
Dawka celekoksylu	400 mg/dzień	254,73	-	nie dotyczy*	zdominowany	-	nie dotyczy**

\* koszt celekoksylu 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.

\*\* brak możliwości wyznaczenia progowej ceny z uwagi na dominację naproksenu.

# w dyspepsji uwzględniono RR dla bólu w nadbrzuszu, a w objawowym wrzodzie - RR dla wrzodów żołądka lub dwunastnicy.

\*podano odpowiednio dla opakowania zawierającego 15 DDD, 30 DDD, 45 DDD, 60 DDD i 90 DDD.

Analiza wrażliwości przeprowadzona przez wnioskodawcę wskazała, że żaden z testowanych parametrów nie zmieniał wnioskowania z analizy podstawowej, czyli celekoksyb dominował nad naproksenem zarówno w krótkim, jak i w długim okresie leczenia w perspektywie NFZ oraz wspólnej. Wyjątkiem była sytuacja, w której zmieniono dawkę celekoksylu na maksymalną, gdzie wnioskowana technologia medyczna została zdominowana przez komparator w długim okresie leczenia z perspektywy NFZ i wspólnej oraz w krótkim okresie leczenia z perspektywy wspólnej, natomiast z perspektywy NFZ była tańsza, ale mniej skuteczna.

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W Agencji wykonano oszacowania własne wynikające z zachodzenia okoliczności określonych w art. 13. ust. 3 ustawy o refundacji, tj. urzędowej ceny zbytu leku w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu, ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. W tym celu jako technologie aktualnie refundowane wybrano substancje czynne z grupy limitowej 141.1., czyli tej do której wnioskowany lek ma zostać włączony, tj.: diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, meloksikam, nabumeton, naproksen i nimesulid. Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 19.12.2014 r. niniejsze substancje czynne są refundowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. W związku z czym przejrano wszystkie ChPL aktualnie refundowanych produktów leczniczych na stronie URPL (<http://leki.urpl.gov.pl/>), tak aby móc je przypisać po wskazaniach, w których są zarejestrowane (refundowane) odpowiednio do wnioskowanych wskazań. Należy mieć na uwadze, że do wskazania: ostre stany zapalne narządu ruchu zakwalifikowano produkty lecznicze, które są zarejestrowane, m.in. w: bólu spowodowanym pourazowymi stanami zapalnymi i obrzękiem; reumatycznych i pourazowych stanach zapalnych ścięgien, więzadeł i tkanek miękkich okołostawowych; zespołach bólowych tkanek miękkich (zapalenie mięśni, więzadeł, powięzi, kaletki maziowych, pochewek ścięgnistych); bólu po urazach; bólu o umiarkowanym lub słabym nasileniu, np. bólu stawów i mięśni; bólu różnego pochodzenia o nasileniu słabym do umiarkowanego, np. bóle mięśniowe, stawowe i kostne; ostrym zapaleniu stawów; ostrych stanach zapalnych narządu ruchu jak zapalenie kaletki maziowych, zapalenie pochewek ścięgnistych; ostrych zaburzeniach mięśniowo-szkieletowych; ostrych bólach mięśniowo-stawowych.

W związku z faktem, że w AKL wnioskodawcy przedstawiono jedynie porównanie celekoksylu do jednego z aktualnie refundowanych komparatorów, natomiast przeprowadzenie powyżej opisanych obliczeń wymaga porównania wnioskowanej technologii do aktualnie refundowanych komparatorów w grupie 141.1, opierając się na danych literaturowych przyjęto założenie o podobnej skuteczności przeciwbólowej i przeciwzapalnej celekoksylu do innych leków z grupy NLPZ (Wordliczek 2007, Prescrire 2005). Tym samym pominięto aspekt bezpieczeństwa pomiędzy porównywanymi lekami, co jest głównym ograniczeniem przedstawionych obliczeń własnych. Dla wszystkich porównywanych technologii przyjęto, że wartość efektu zdrowotnego będzie wynosić 1. Koszty leków oszacowano jako jednodniową terapię produktami

leczniczymi aktualnie refundowanymi we wnioskowanych wskazaniach. Do ich wyliczenia wykorzystano dane z obwieszczenia MZ z dnia 19.12.2014 r., dane od wnioskodawcy oraz wartości DDD poszczególnych substancji czynnych ze strony WHO ([http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)).

W wyniku tak przyjętych założeń i źródeł danych oszacowano współczynniki efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Wyniki zaokrąglano do 3 miejsc po przecinku.

**Tabela 50. Współczynnik efektów zdrowotnych dla celekoksylu i aktualnie refundowanych komparatorów [oszacowania własne].**

Substancja czynna	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	ChZS	RZS	ZZSK	Ostre stany zapalne narządu ruchu	ChZS	RZS	ZZSK	Ostre stany zapalne narządu ruchu
celekoksyl								
diklofenak	1/0,246	1/0,246	1/246	1/245	1/0,580	1/0,580	1/580	0,572
ibuprofen	1/0,196	1/0,196	-	1/0,196	1/0,64	1/0,64	-	1/0,64
ketoprofen	1/0,258	1/0,258	1/0,258	1/0,258	1/0,716	1/0,716	1/0,628	1/0,653
meloksikam	1/0,256	1/0,256	1/0,256	-	1/0,624	1/0,624	1/0,624	-
nabumeton	1/0,258	1/0,258	-	-	1/1,612	1/1,612	-	-
naproksen	1/0,258	1/258	1/258	1/258	1/0,730	1/0,730	1/0,730	1/0,730
nimesulid	1/0,258	-	-	-	1/1,096	-	-	-

- w powyższej tabeli oznacza, że żaden z aktualnie refundowanych produktów leczniczych nie jest zarejestrowany w niniejszym wskazaniu.

Z powyższych wyliczeń wynika, że substancją czynną, o najkorzystniejszym współczynniku efekt-koszt jest: ibuprofen we wskazaniach: ChZS, RZS i ostre stany zapalne oraz diklofenak we wskazaniu ZZSK z perspektywy NFZ, a także diklofenak we wskazaniach: ChZS, RZS, ZZSK i ostre stany zapalne z perspektywy wspólnej. W związku z czym w następnej kolejności oszacowano urzędową cenę zbytu produktu leczniczego Aclexa dla poszczególnych opakowań, dawek i wskazań, tak aby koszt jej stosowania nie był wyższy od kosztu leków o najkorzystniejszym współczynniku efekt-koszt.

**Tabela 51. Urzędowa cena zbytu produktu leczniczego Aclexa w poszczególnych wskazaniach [oszacowanie własne].**

Urzędowa cena zbytu Aclexa	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	ChZS	RZS	ZZSK	Ostre stany zapalne narządu ruchu	ChZS	RZS	ZZSK	Ostre stany zapalne narządu ruchu
100 mg x 30 kaps.								
100 mg x 60 kaps.								
100 mg x 90 kaps.								
200 mg x 30 kaps.								
200 mg x 60 kaps.								
200 mg x 90 kaps.								

Z powyższych oszacowań wynika, że urzędowa cena zbytu netto produktu leczniczego Aclexa, przy której koszt celekoksylu nie jest wyższy od kosztu ibuprofenu lub diklofenaku wynosi:

- z perspektywy NFZ: [ ] dla opakowania zawierającego 100 mg x 30 kapsułek, [ ] dla 100 mg x 60 kapsułek, [ ] dla 100 mg x 90 kapsułek, [ ] dla 200 mg x 30 kapsułek, [ ] dla 200 mg x 60 kapsułek i [ ] dla 200 mg x 90 kapsułek we wszystkich wnioskowanych wskazaniach,
- z perspektywy wspólnej: [ ] dla opakowania zawierającego 100 mg x 30 kapsułek, [ ] dla 100 mg x 60 kapsułek, [ ] dla 100 mg x 90 kapsułek, [ ] dla 200 mg x 30 kapsułek, [ ] dla 200 mg x 60 kapsułek i [ ] dla 200 mg x 90 kapsułek we wskazaniach: ChZS, RZS, ZZSK oraz [ ] dla 100 mg x 30 kapsułek, [ ] dla 100 mg x 60 kapsułek, [ ] dla 100 mg x 90 kapsułek, [ ] dla 200 mg x 30 kapsułek, [ ] dla 200 mg x 60 kapsułek i [ ] dla 200 mg x 90 kapsułek we wskazaniu: ostre stany zapalne narządu ruchu.

Dodatkowo w związku ze zmianą wnioskowania, przy testowaniu dawek celekoksylu w analizie wrażliwości (celekoksyl zdominowany) w porównaniu z analizą podstawową (celekoksyl dominujący), w Agencji wykonano obliczenia własne. Miały one na celu zmniejszyć zakres niepewności przedstawionych przez wnioskodawcę wyników, czyli określić przy jakiej dawce wnioskowana interwencja staje się technologią

nieopłacalną. Założono, że część pacjentów będzie przyjmować dawkę 200 mg/dziennie, a część 400 mg/dziennie. Biorąc pod uwagę budowę modelu ekonomicznego, który pozwalał na wprowadzenie tylko jednej wartości danego parametru, dawkę leku obliczono jako średnią ważoną odsetkiem poszczególnych pacjentów, przyjmujących poszczególne dawki (200 lub 400 mg/dziennie). W ten sam sposób wyliczono prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych i koszty celekoksybu, czyli te parametry, które zależały od zastosowanej dawki leku.

Tabela 52. Wyniki analizy wrażliwości – zmiana dawkowania celekoksybu [obliczenia własne].

Dawka celekoksybu	ICUR (zł/QALY)	Dawka celekoksybu	ICUR (zł/QALY)
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna
270 mg	114 390,44 (technologia gorsza i tańsza)	260 mg	130 469,51 (technologia lepsza i droższa)
265 mg	525 744,84 (technologia gorsza i tańsza)	255 mg	46 415,23 (technologia lepsza i droższa)
260 mg	dominacja celekoksybu	250 mg	20 840,83 (technologia lepsza i droższa)

Na podstawie tak przeprowadzonych wyliczeń, celekoksyb stał się technologią nieopłacalną z perspektywy NFZ, przy zastosowaniu średniej dawki 270 mg, czyli przy założeniu, że ok 65% pacjentów stosuje dawkę 200 mg/dzień, a ok 35% - 400 mg/dzień. Natomiast z perspektywy wspólnej celekoksyb stał się nieopłacalny przy średniej dawce 260 mg, czyli gdy ok 70% pacjentów stosowałoby go w 200 mg/dzień, a ok 30% w 400 mg/dzień.

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była ocena efektywności kosztowej finansowania celekoksybu w porównaniu do naproksenu we wskazaniach: leczenie objawowe ChZS, RZS, ZZSK i ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych. Wykonano analizę kosztów użyteczności z perspektywy NFZ oraz wspólnej w dożywotnym horyzoncie czasowym. Założono brak różnic w skuteczności pomiędzy porównywanymi technologiami oraz różnice w bezpieczeństwie (zdarzenia niepożądane układu pokarmowego i sercowo-naczyniowego). Uwzględniono koszty leków oraz działań niepożądanych. Efekty zdrowotne dyskontowano na poziomie 3,5%, a koszty - 5%.

W modelu Markowa rozpatrzono dwa warianty: 1) dla populacji z przewlekłymi stanami zapalnymi (ChZS, RZS, ZZSK), u których leczenie trwało 2 lata (długie leczenie) oraz z ostrymi stanami zapalnymi narządu ruchu, u których leczenie trwało 3 miesiące (krótkie leczenie).

Wyniki AE wnioskodawcy wykazały, że w obu wariantach celekoksyb zdominował naproksen zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Aclexa, przy uwzględnieniu wyników AE wnioskodawcy oraz aktualnego proggu opłacalności, w obu wariantach nie istnieje (podnoszenie ceny jest ograniczone przez limit finansowania) z perspektywy NFZ oraz przewyższa ceny zaproponowane przez wnioskodawcę (od 9 898 zł dla opakowania 100 mg x 30 kaps. do 60 384 zł dla opakowania 200 mg x 90 kaps. w długim leczeniu i od 15 414 zł dla najmniejszego opakowania do 93 484 zł dla największego wnioskowanego opakowania) z perspektywy wspólnej.

Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy były stabilne i nie powodowały zmiany wnioskowania w porównaniu z analizą podstawową wnioskodawcy, z wyjątkiem sytuacji gdy testowano maksymalną dawkę celekoksybu (400 mg/d), co spowodowało, że wnioskowana interwencja została zdominowana przez komparator w obu wariantach z perspektywy wspólnej i w wariantcie dotyczącym populacji z przewlekłymi stanami zapalnymi z perspektywy NFZ oraz była tańsza, ale mniej skuteczna w wariantcie dotyczącym populacji z ostrymi stanami zapalnymi z perspektywy NFZ.

Główne ograniczenia AE wnioskodawcy to: niemożliwość testowania krótszego okresu leczenia niż cykl (3 miesiące), brak polskich danych dotyczących zużycia zasobów oraz nieuwzględnienie skuteczności leczenia porównywanych terapii we wskazaniu ZZSK.

W związku z zachodzeniem okoliczności określonych w art. 13. ust 3. ustawy o refundacji oraz nieprzedstawieniem odpowiednich obliczeń przez wnioskodawcę, Agencja przeprowadziła obliczenia własne. W niniejszych wyliczeniach założono brak różnic w skuteczności pomiędzy celekoksybem a aktualnie refundowanymi komparatorami, czyli lekami z grupy NLPZ oraz pominięto różnice w bezpieczeństwie tych leków, co jest największym ograniczeniem niniejszych obliczeń. Urzędowa cena zbytu netto produktu leczniczego Aclexa, przy której jej koszt nie jest wyższy od kosztu aktualnie refundowanego komparatora, o najkorzystniejszym współczynniku efekt-koszt (ibuprofenu lub diklofenaku) wynosi: od [ ] dla opakowania 100 mg x 30 kaps. do [ ] dla 200 mg x 90 kaps. we wszystkich wnioskowanych wskazaniach z perspektywy NFZ oraz od [ ] dla najmniejszego opakowania do [ ] dla największego opakowania odpowiednio dla wskazania ostre stany zapalne narządu ruchu oraz wskazań: ChZS, RZS, ZZSK z perspektywy wspólnej.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych celekoksybu (Aclexa) w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK i ostrych stanów zapalnych narządu ruchu.

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Liczebność populacji docelowej oszacowano, jako liczbę pacjentolat ze względu na brak informacji o średnim czasie przyjmowania leków przez pacjentów, na podstawie danych NFZ dotyczących aktualnej sprzedaży w grupie limitowej 141.1, do której ma trafić wnioskowany lek.

#### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy pacjenta.

#### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy obejmujący lata 2015 - 2016.

#### Kluczowe założenia

W scenariuszu istniejącym autorzy analizy wpływu na budżet wnioskodawcy założyli brak zmian w grupie limitowej 141.1 w porównaniu do aktualnej sytuacji, a w scenariuszu nowym – refundację leku Aclexa w ramach tej grupy limitowej. W obu przypadkach autorzy BIA wnioskodawcy założyli brak zmiany łącznej sprzedaży leków w tej grupie limitowej z tym, że w scenariuszu nowym Aclexa miałyby przejmować udziały pozostałych substancji czynnych proporcjonalnie do ich aktualnego udziału w rynku w grupie limitowej 141.1. W scenariuszu nowym założono ponadto, że lek Aclexa byłby finansowany z 50 % poziomem odpłatności.

#### Koszty

W modelu analizy BIA wnioskodawcy rozpatrywano następujące kategorie kosztów:

- koszty leku Aclexa,
- koszty leków znajdujących się aktualnie w grupie limitowej 141.1.

#### Ograniczenia według wnioskodawcy

„Ze względu na brak danych epidemiologicznych mogących posłużyć do dokładnego oszacowania populacji docelowej, w niniejszej analizie wpływu na budżet populację tę oszacowano na podstawie liczby zrefundowanych pacjentolat terapii doustnymi NLPZ z grupy limitowej 141.1 w okresie 08.2013-07.2014. Takie podejście implikuje założenie, że NLPZ refundowane w ramach grupy limitowej 141.1 przyjmowane są wyłącznie w celu leczenia objawowego ChZS, RZS, ZZSK i ostrych stanach zapalnych narządu ruchu. Mimo, że realny zakres wskazań refundacyjnych dla leków z grupy limitowej 141.1 jest szerszy, autorzy analizy są zdania, że pacjenci z ChZS, RZS, ZZSK i ostrymi stanami zapalnymi narządu ruchu stanowią większość populacji stosującej leki z grupy limitowej 141.1, stąd przyjęte założenie.

Pewnym ograniczeniem analizy jest przyjęcie przeciętnego dawkowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych w ChZS, RZS, ZZSK i ostrych stanach zapalnych narządu ruchu na podstawie dawkowania zaproponowanego dla ChZS w Internie Szczeklika z 2013. O ile przeciętne dawki NLPZ w ChZS, RZS i ZZSK, ze względu na podobny przebieg chorób, wydają się być bardzo zbliżone, to w ostrych stanach zapalnych narządu ruchu dawkowanie może być wyższe. Wskazują na to m.in. badania pierwotne włączone do analizy klinicznej, w których stosowano maksymalną dawkę celekoksybu (400 mg/dobę).

Kolejnym ograniczeniem analizy jest założenie, że po wprowadzeniu refundacji celekoksybu (Aclexa®) wzrost jego udziału w rynku NLPZ refundowanych w ramach grupy limitowej 141.1 będzie się odbywał kosztem pozostałych leków w tej grupie, proporcjonalnie do ich udziałów w refundacji. Nie można precyzyjnie określić zachowania rynku po wprowadzeniu refundacji celekoksybu (Aclexa®). Ze względu na podobny zakres wskazań terapeutycznych celekoksybu i NLPZ refundowanych w ramach grupy limitowej 141.1 wydaje się bardzo prawdopodobne, że po wprowadzeniu refundacji preparatów Aclexa® nastąpi zmniejszenie udziałów w refundacji wszystkich leków w tej grupie.”

#### Analiza scenariuszy skrajnych

W wariantcie minimalnym analizy wpływu na budżet docelowy udział celekoksybu (Aclexa) w refundacji pacjentolat terapii lekami grupy limitowej 141.1 w roku 2015 i 2016 ustalono na podstawie obserwowanych różnic udziałów meloksykamu i naproksenu w refundacji w roku 2012 i 2013. Zgodnie z powyższym założono, że celekoksyb w roku 2015 osiągnie 2,92% udziału w refundacji pacjentolat terapii lekami z grupy limitowej 141.1, a w roku 2016 osiągnie 4,5% udziału. W wariantcie maksymalnym analizy wpływu na budżet przyjęto, że po wprowadzeniu refundacji celekoksybu (Aclexa®) w ramach grupy limitowej 141.1 dynamika



sprzedaży leku w 2 pierwszych latach refundacji będzie taka sama jak dynamika sprzedaży meloksykamu od momentu objęcia go refundacją (lata 2012-2013). Zgodnie z powyższym założono, że celekoksyb w roku 2015 osiągnie 11,21% udziału w refundacji pacjentolat terapii lekami z grupy limitowej 141.1, a w roku 2016 osiągnie 16,12% udziału.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 53. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Liczebność populacji została oszacowana na podstawie danych sprzedażowych (pacjentolat). Nie jest to więc sensu stricto liczebność populacji, gdyż brak jest danych dot. średniego czasu przyjmowania leków, na podstawie których można byłoby ją wyliczyć. Potencjalnie liczebność populacji może być większa niż liczba pacjentolat, jednak nie ma to wpływu na wyniki przeprowadzonej analizy.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Horyzont czasowy analizy wynosi 2 lata. Zdaniem autorów analizy wpływu na budżet wnioskodawcy „jest to czas wystarczający do ustalenia równowagi na rynku.”
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wątpliwości budzi twierdzenie, że wnioskowany lek przejmie rynek każdego leku refundowanego w ramach grupy limitowej 141.1 proporcjonalnie do jego aktualnego udziału w rynku. Należy zwrócić uwagę, że według wytycznych SFR 2014, CC 2009 naproksen jest zalecany u innej grupy pacjentów ze względu na czynniki ryzyka niż celekoksyb. Dodatkowo informacje przekazane przez każdego z ekspertów klinicznych były różne, od sytuacji w której celekoksyb przejmie rynek: NLPZ lub tylko nieselektywnych NLPZ do sytuacji, w której przejmie rynek tylko d klofenaku i meloksykamu. W związku z czym trudno przewidzieć, jakie będą zmiany w analizowanym rynku leków.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W analizie klinicznej i ekonomicznej jako komparator został wzięty pod uwagę jedynie naproksen, a w analizie wpływu na budżet - wszystkie leki z grupy limitowej 141.1.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Do dnia zakończenia prac nad niniejszą AWA nie otrzymano danych od NFZ na podstawie, których można byłoby odnieść się do przedmiotowego zagadnienia.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	?	Wnioskodawca ubiega się o refundację leku Aclexa z poziomem odpłatności 50%, argumentując to faktem, że „zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, nie wymaga stosowania dłużej niż 30 dni.” Natomiast wg ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, leczenie celekoksybem w ZZSK, ChZS lub RZS może być przewlekłe, a w sytuacji, gdy lek wymagałby, stosowania dłużej niż 30 dni kwalifikowałby się do 30% poziomu odpłatności.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Celekoksyb ma podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania do leków obecnie znajdujących się w grupie limitowej 141.1.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	Wszystkie istotne kategorie kosztów zostały wzięte pod uwagę w analizie. Można byłoby rozważyć również koszty inhibitora pompy protonowej, który jest podawany niektórym pacjentom przyjmującym NLPZ.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	-

Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	-
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Odnaleziono drobne rozbieżności w stosunku do komunatu NFZ dotyczące liczby sprzedanych opakowań leków z grupy limitowej 141.1 w okresie sierpień-grudzień 2014, które jednak w minimalnym stopniu wpływały na wyniki analizy (różnica 0,2 %).

W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie BIA wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W wyniku przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu nie odnaleziono błędów. Należy zwrócić jednak uwagę na fakt, że założenia dotyczące przejmowania rynku przez celekoksyb nie są zgodne z zadeklarowanymi we wnioskach refundacyjnych poziomami zaopatrzenia. Zgodnie z analizą podstawową Aclexa miałyby przejąć 8,29 % rynku w roku pierwszym oraz 11,62 % rynku w roku drugim. Deklarowany we wnioskach poziom zaopatrzenia pozwoliłby jednak na przejęcie rynku w od [ ] do [ ] w roku pierwszym i od [ ] do [ ] w roku drugim w zależności od dawkowania (200-400 mg/dzień).

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej.

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	Rozbieżne dane w zależności od ich źródła: ChZS: 296-9 541 tys. osób <sup>A</sup> RZS: 157,5-1 260 tys. osób <sup>B</sup> ZZSK: 71,6-630 tys. osób <sup>C</sup> Ostre stany zapalne narządu ruchu: 350 osób-2,5 mln osób <sup>D</sup>
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 1: 633 283 Rok 2: 633 283
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 0 Rok 2: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 52 499 Rok 2: 73 587

Zakresy w powyższej tabeli podano dla wartości najmniejszej i największej deklarowanej przez wnioskodawcę, odpowiednio:

<sup>A</sup> ChZS biodrowego w populacji osób dorosłych w Europie (0,94-5,01 na 100 osób) [wg projektu EUMUSC.net] oraz dla rozpoznania ChZS u ponad połowy osób po 40 r.ż. (przyjęto 51%) [wg Leszczyński 2008], <sup>B</sup> dla RZS w krajach uprzemysłowionych (0,5-1% populacji dorosłej) [Scott 2010] oraz wg danych respondentów o rozpoznawaniu u nich RZS (4%) w polskim badaniu epidemiologicznym [IRiNIZP], dla średniej ważonej w Europie (18,6 na 10 000) [Dean 2014] oraz wg danych respondentów o rozpoznawaniu u nich ZZSK (2%) w polskim badaniu epidemiologicznym [IRiNIZP], <sup>D</sup> dla zapalenia pochewki maziowej ścięgien, które występuje najczęściej u osób pracujących fizycznie, wykonujących często powtarzający się schemat ruchu (1,1/100 000 osób) i sportowców (25-50% urazów) [wg wytycznych ACOEM] oraz dla bólów kręgosłupa w odcinku krzyżowo-lędźwiowym (8% całej populacji) [wg danych WHO 2013].

Eksperti zapytani przez Agencję oszacowali liczebność populacji chorych na ChZS na od 1,4 mln – 8 mln, na RZS od 160 tys. – 400 tys., na ZZSK 24 tys. – 40 tys., a na ostre stany zapalne narządu ruchu od kilku tysięcy do 85 tysięcy. Oszacowania wnioskodawcy są szersze i jedynie w przypadku ZZSK oszacowania ekspertów są niższe niż dolna granica przedziału wyznaczona przez wnioskodawcę.

Prezentowane poniżej oszacowania dotyczące kosztów oparto na wynikach oszacowania aktualnej liczby refundowanych pacjentolat w grupie limitowej 141.1 oraz opartych o badanie marketingowe przeprowadzone przez wnioskodawcę dotyczącego prognozy sprzedaży leku Aclexa w latach 2015-2016.

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [wg tab. 29 BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
Koszty leków		
Celekoksyb	0	0

Diklofenak	19 068 980,46	19 068 980,46
Ibuprofen	1 495 799,99	1 495 799,99
Ketoprofen	21 269 752,02	21 269 752,02
Meloksykam	7 818 067,77	7 818 067,77
Nabumeton	95 881,72	95 881,72
Naproksen	11 587 346,48	11 587 346,48
Nimesulid	1 370 854,53	1 370 854,53
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>62 706 683</b>	<b>62 706 683</b>
<b>Perspektywa pacjenta</b>		
Koszty leków		
Celekoksyb	0	0
Diklofenak	25 213 916,70	25213916,7
Ibuprofen	3 705 295,59	3705295,591
Ketoprofen	37 708 295,55	37708295,55
Meloksykam	11 276 827,65	11276827,65
Nabumeton	504 235,02	504235,0169
Naproksen	22 435 709,34	22435709,34
Nimesulid	4 347 964,40	4347964,403
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>105 192 244,30</b>	<b>105 192 244,3</b>

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [wg tab. 32 BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
Koszty leków		
Celekoksyb		
D klofenak	17 488 162	16 853 165
Ibuprofen	1 371 798	1 321 988
Ketoprofen	19 506 490	18 798 207
Meloksykam	7 169 950	6 909 608
Nabumeton	87 933	84 740
Naproksen	10 626 755	10 240 897
Nimesulid	1 257 211	1 211 561
<b>ŁĄCZNIE</b>		
<b>Perspektywa pacjenta</b>		
Koszty leków		
Celekoksyb		
D klofenak	23 123 683	22 284 060
Ibuprofen	3 398 127	3 274 740
Ketoprofen	34 582 278	33 326 592
Meloksykam	10 341 979	9 966 460
Nabumeton	462 434	445 643
Naproksen	20 575 789	19 828 680
Nimesulid	3 987 518	3 842 731
<b>ŁĄCZNIE</b>		

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy [wg tab. 33 BIA wnioskodawcy].

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
Wariant podstawowy	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
	Koszty leków		
	Celekoksyb		
	Diklofenak	-1 580 818	-2 215 816
	Ibuprofen	-124 002	-173 812
	Ketoprofen	-1 763 262	-2 471 545
	Meloksykam	-648 118	-908 459
	Nabumeton	-7 949	-11 141

	Naproksen	-960 591	-1 346 450
	Nimesulid	-113 644	-159 293
	<b>ŁĄCZNIE</b>		
<b>Perspektywa pacjenta</b>			
Koszty leków			
	Celekoksyb		
	Diklofenak	-2 090 234	-2 929 857
	Ibuprofen	-307 169	-430 555
	Ketoprofen	-3 126 018	-4 381 704
	Meloksykam	-934 849	-1 310 367
	Nabumeton	-41 801	-58 592
	Naproksen	-1 859 920	-2 607 029
	Nimesulid	-360 446	-505 233
	<b>ŁĄCZNIE</b>		

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Aclexa roczne wydatki z perspektywy NFZ spadną o [ ] w pierwszym roku i [ ] w drugim roku. Wydatki z perspektywy pacjenta wzrosną o [ ] w pierwszym roku i [ ] w drugim roku. Oszczędności z perspektywy NFZ wynikają z faktu niższej ceny za średnią dobową dawkę leku Aclexa w porównaniu do średniej ważonej udziałem w rynku ceny leków obecnie znajdujących się w grupie limitowej 141.1.

Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne [wg tab. 37 i 41 BIA wnioskodawcy].

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	
<b>Wariant minimalny</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
	Koszty leków			
		Celekoksyb		
		D klofenak	-556 814	-858 104
		Ibuprofen	-43 677	-67 311
		Ketoprofen	-621 077	-957 139
		Meloksykam	-228 288	-351 813
		Nabumeton	-2 800	-4 315
		Naproksen	-338 351	-521 431
		Nimesulid	-40 029	-61 688
		<b>ŁĄCZNIE</b>		
	<b>Perspektywa pacjenta</b>			
	Koszty leków			
		Celekoksyb		
		D klofenak	-736 246	-1 134 626
		Ibuprofen	-108 195	-166 738
		Ketoprofen	-1 101 082	-1 696 873
		Meloksykam	-329 283	-507 457
		Nabumeton	-14 724	-22 691
		Naproksen	-655 123	-1 009 607
	Nimesulid	-126 961	-195 658	
	<b>ŁĄCZNIE</b>			
<b>Wariant maksymalny</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
	Koszty leków			
		Celekoksyb		
		D klofenak	-2 137 633	-3 073 920
		Ibuprofen	-167 679	-241 123
		Ketoprofen	-2 384 339	-3 428 684
		Meloksykam	-876 405	-1 260 273
		Nabumeton	-10 748	-15 456
		Nimesulid	-153 673	-220 982

ŁĄCZNIE		
<b>Perspektywa pacjenta</b>		
Koszty leków		
Celekoksyb		
D klofenak	-2 826 480	-4 064 483
Ibuprofen	-415 364	-597 294
Ketoprofen	-4 227 100	-6 078 577
Meloksykam	-1 264 132	-1 817 825
Nabumeton	-56 525	-81 283
Naproksen	-2 515 043	-3 616 636
Nimesulid	-487 407	-700 892
<b>ŁĄCZNIE</b>		

Według oszacowań w wariantcie minimalnym objęcie refundacją leku Aclexa wiązałoby się z oszczędnościami w wysokości [redacted] złotych w pierwszym roku oraz [redacted] złotych w drugim roku z perspektywy NFZ oraz dodatkowymi kosztami w wysokości [redacted] złotych w roku pierwszym oraz [redacted] złotych w roku drugim z perspektywy pacjenta. Według wariantu maksymalnego objęcie refundacją leku Aclexa wiązałoby się z oszczędnościami w wysokości [redacted] złotych w roku pierwszym oraz [redacted] złotych w roku drugim z perspektywy NFZ oraz dodatkowymi kosztami w wysokości [redacted] złotych w roku pierwszym i [redacted] złotych w roku drugim z perspektywy pacjenta.

Należy jednak zwrócić uwagę, że oszacowane warianty nie są wariantami minimalnym i maksymalnym sensu stricto, gdyż nie przedstawiają najbardziej optymistycznego i pesymistycznego wariantu z punktu widzenia wnioskowanej technologii, a jedynie niewielkie zmiany dotyczące prognozowanego udziału w rynku leku Aclexa w grupie limitowej 141.1.

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W ocenie Agencji wariant minimalny i maksymalny nie odzwierciedlają rzeczywistego przedziału niepewności oszacowanego wpływu na budżet. Z tego względu Agencja przeprowadziła własne obliczenia uwzględniające najbardziej pesymistyczny i najbardziej optymistyczny wariant tego oszacowania. W wariantcie minimalnym wzięte zostało pod uwagę minimalne możliwe dawkowanie celekoksybu i maksymalne dawkowanie innych leków z grupy limitowej 141.1, a w wariantcie maksymalnym największe akceptowalne dawkowanie celekoksybu i minimalne dawkowanie innych leków z grupy limitowej 141.1 (na podstawie Szczeklik 2013 oraz ChPL leku Aclexa).

**Tabela 59. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne [oszacowanie własne Agencji].**

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
<b>Wariant minimalny</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
	Koszty leków		
	Celekoksyb		
	D klofenak	-1 580 818	-2 215 816
	Ibuprofen	-124 002	-173 812
	Ketoprofen	-1 763 262	-2 471 545
	Meloksykam	-648 118	-908 459
	Nabumeton	-7 949	-11 141
	Naproksen	-960 591	-1 346 450
	Nimesulid	-113 644	-159 293
	<b>ŁĄCZNIE</b>		
	<b>Perspektywa pacjenta</b>		
	Koszty leków		
	Celekoksyb		
	D klofenak	-2 090 234	-2 929 857
	Ibuprofen	-307 169	-430 555
	Ketoprofen	-3 126 018	-4 381 704
	Meloksykam	-934 849	-1 310 367
Nabumeton	-41 801	-58 592	

	Naproksen	-1 859 920	-2 607 029
	Nimesulid	-360 446	-505 233
	<b>ŁĄCZNIE</b>		
<b>Wariant maksymalny</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
	Koszty leków		
	Celekoksyb		
	D klofenak	-1 580 818	-2 215 816
	Ibuprofen	-124 002	-173 812
	Ketoprofen	-1 763 262	-2 471 545
	Meloksykam	-648 118	-908 459
	Nabumeton	-7 949	-11 141
	Naproksen	-960 591	-1 346 450
	Nimesulid	-113 644	-159 293
	<b>ŁĄCZNIE</b>		
	<b>Perspektywa pacjenta</b>		
	Koszty leków		
	Celekoksyb		
	D klofenak	-2 090 234	-2 929 857
	Ibuprofen	-307 169	-430 555
	Ketoprofen	-3 126 018	-4 381 704
	Meloksykam	-934 849	-1 310 367
	Nabumeton	-41 801	-58 592
	Naproksen	-1 859 920	-2 607 029
Nimesulid	-360 446	-505 233	
<b>ŁĄCZNIE</b>			

Analiza skrajnych scenariuszy dokonana przez Agencję wykazała, że w przypadku minimalnego dawkowania dla celekoksylu i maksymalnego dla innych leków z grupy limitowej 141.1, co jest najbardziej korzystne z punktu widzenia interwencji oszczędności z perspektywy NFZ wyniosłyby [redacted] PLN w roku 1. i [redacted] PLN w roku 2. Z perspektywy pacjenta koszty wzrastają w obu latach o odpowiednio [redacted] PLN i [redacted] PLN. Według wariantu maksymalnego, w którym w obliczeniach przyjęto maksymalną dawkę celekoksylu i minimalną dla innych leków z grupy limitowej 141.1 wzrost kosztów płatnika publicznego wyniosłyby [redacted] PLN w roku 1 i [redacted] PLN w roku 2, a z perspektywy pacjenta odpowiednio [redacted] PLN i [redacted] PLN.

Jak wynika z analiza scenariuszy skrajnych dawkowanie ma silny wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego. Z tego względu Agencja przeprowadziła dodatkowe oszacowania oszczędności/kosztów z perspektywy NFZ dla różnych średnich dawek z przedziału 200-400 mg/dziennie oraz dawek innych leków z grupy limitowej 141.1. Wynik tej analizy został przedstawiony na wykresie poniżej.

**Wykres 1. Wyniki analizy wpływu na budżet w zależności od przyjętego dawkowania celekoksylu oraz innych leków z grupy limitowej 141.1**



W wariantcie minimalnym, w którym zostały wzięte pod uwagi maksymalne dawki leków z grupy limitowej 141.1, najmniejsza średnia dawka celekoksybu, przy której generowane są koszty z perspektywy NFZ wynosi 276 mg. W wariantcie prawdopodobnym, w którym dawki leków ze wspomnianej grupy limitowej określone są jako średnia z dopuszczalnego przedziału, wspomniana dawka wynosi 211 mg. W wariantcie maksymalnym, w którym pod uwagę wzięte zostały minimalne dawki leków z grupy limitowej 141.1, przy minimalnej dawce celekoksybu, wynoszącej 200 mg, objęcie refundacją leku Aclexa generowałoby koszty przekraczające [redacted] PLN w perspektywie dwóch lat.

#### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet była ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych celekoksybu (Aclexa) w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK i ostrych stanów zapalnych narządu ruchu. Dane dotyczące populacji docelowej zostały zaczerpnięte z aktualnej sprzedaży w grupie limitowej 141.1, do której ma trafić wnioskowany lek. Założono ponadto, zarówno w scenariuszu istniejącym jak i nowym, że łączna sprzedaż w tej grupie limitowej nie ulegnie zmianie w ciągu najbliższych dwóch lat (2015-2016). Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy pacjenta. W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Aclexa roczne wydatki z perspektywy NFZ spadną o [redacted] złotych w pierwszym roku i [redacted] złotych w drugim roku. Wydatki z perspektywy pacjenta wzrosną o [redacted] złote w pierwszym roku i [redacted] złote w drugim roku. Oszczędności z perspektywy NFZ wynikają z faktu niższej ceny za średnią dobową dawkę leku Aclexa w porównaniu do średniej ważonej udziałem w rynku ceny leków obecnie znajdujących się w grupie limitowej 141.1. Należy jednak zwrócić uwagę, że obliczenia zostały oparte o minimalną dawkę celekoksybu i średnie dawki leków z grupy limitowej 141.1. Analiza scenariuszy skrajnych wskazała na oszczędności mieszczące się w przedziale od [redacted] złotych do [redacted] złotych w pierwszym roku oraz od [redacted] złotych do [redacted] złotych w drugim roku z perspektywy NFZ. Natomiast z perspektywy pacjenta dodatkowe koszty w pierwszym roku według scenariuszy skrajnych mieszczą się w przedziale od [redacted] złotych do [redacted] złotych, a w drugim roku od [redacted] złotych do [redacted] złotych. Ze względu na to, że scenariusze skrajne oszacowane przez wnioskodawcę nie są wariantami pesymistycznym i optymistycznym Agencja przeprowadziła oszacowanie własne. Analiza scenariuszy skrajnych przeprowadzona przez Agencję, w których badano wpływ na wyniki różnych dawek celekoksybu i leków z grupy limitowej 141.1 wykazała, że objęcie refundacją leku Aclexa może generować dodatkowe koszty z perspektywy NFZ do [redacted] PLN w roku pierwszym i do [redacted] PLN w roku drugim.

#### 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

#### 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

#### 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

#### 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

W dniu 11.01.2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania celekoksybu we wnioskowanych wskazaniach w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje opublikowane w j. polskim lub angielskim.

Przeszukiwane źródła:

- American College of Rheumatology (ACR) - [www.rheumatology.org](http://www.rheumatology.org)
- European League Against Rheumatism (EULAR) - [www.eular.org](http://www.eular.org)
- National Institute of Health and Care Excellence (NICE) – [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) - <http://www.sign.ac.uk/>
- National Guideline Clearinghouse (NGC) – <http://www.guideline.gov/index.aspx>
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR) - [www.reumatologia.ptr.net.pl](http://www.reumatologia.ptr.net.pl)
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre <http://kce.fgov.be/>
- National Health and Medical Research Council <http://www.nhmrc.gov.au/>

- New Zealand Guidelines Group <http://www.health.govt.nz/>
- TRIP Database (TRIP) – [www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com)

Ponadto przeszukano Prescrire in English [www.english.prescrire.org](http://www.english.prescrire.org). Korzystano także z wyszukiwarki google i referencji otrzymanych od ekspertów klinicznych.

W dniu 14.01.2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania produktu leczniczego Aclexa we wnioskowanych wskazaniach na stronach następujących agencji HTA:

- National Institute for Health and Care Excellence, NICE - [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
- Haute Autorité de Santé, HAS - [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH – [www.cadth.ca](http://www.cadth.ca)
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC - [www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac](http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac)
- Scottish Medicines Consortium, SMC - [www.scottishmedicines.org.uk](http://www.scottishmedicines.org.uk)

## 9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 60. Rekomendacje kliniczne [opracowanie własne].

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<b>ChZS</b>			
NICE, Wielka Brytania, 2014	ChZS. Opieka i leczenie u osób dorosłych.	Przegląd systematyczny dowodów naukowych oraz konsultacje społeczne	Inhibitory COX-2 są jedną z opcji terapeutycznych, które mogą być rozważone u chorych z ChZS, gdy ból nie jest wystarczająco uśmierzany przez paracetamol lub miejscowe NLPZ. Można także rozważyć dodanie m.in. inh bitorów COX-2 do paracetamolu. Inhibitory COX-2 należy stosować w jak najmniejszej terapeutycznej dawce przez jak najkrótszy okres.
EULAR, Europa, 2007	Leczenie ChZS ręki	Konsensus ekspertów oparty o dowody	U pacjentów z ChZS ręki z podwyższonym ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony układu pokarmowego zaleca się do stosowania selektywne inhibitory COX-2. Natomiast u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym są one przeciwwskazane.
MQIC, USA, 2013	Leczenie dorosłych z ChZS	Konsensus ekspertów na podstawie przeglądu	Selektywne inhibitory COX-2 są zalecane u pacjentów z ChZS z wysokim ryzykiem powikłań żołądkowo-jelitowych, w przypadku nietolerancji na NLPZ. U pacjentów, u których odnotowywano wcześniej krwawienie z przewodu pokarmowego należy unikać wszystkich NLPZ/COX-2, jeśli jednak muszą być użyte, to COX-2 z inh bitorom pompy protonowej. Należy ich używać z ostrożnością u pacjentów z nadciśnieniem oraz trwałymi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi i tylko w przypadku, gdy indywidualne korzyści kliniczne przewyższają ryzyko sercowo-naczyniowe.
ACR, USA, 2012	Trapie nefarmakologiczne i farmakologiczne w leczeniu ChZS ręki, biodra i kolana.	Konsensus ekspertów oparty o dowody	Inhibitory COX-2 są jedną z opcji terapeutycznych, które są zalecane do stosowania we wstępnym leczeniu ChZS ręki. Są one także zalecane u chorych z ChZS kolana, którzy mieli w historii choroby objawowe lub skomplikowane owrzodzenie górnego odcinka przewodu pokarmowego, ale nie mieli krwawień z tego odcinka w ostatnim roku lub też jednocześnie z inh bitorom pompy protonowej (PPI) u chorych, którzy doświadczyli krwawień z górnego odcinka układu pokarmowego w ostatnim roku.
NHMRC, Australia, 2009a	Niechirurgiczne leczenie ChZS biodra i kolana	Przegląd literatury	Inhibitory COX-2 są jedną z opcji terapeutycznych, w zmniejszeniu bólu w krótkim okresie leczenia dla pacjentów z ChZS stawu biodrowego lub kolanowego, gdy proste działanie przeciwbólowe i środki nefarmakologiczne są nieskuteczne.
<b>RZS</b>			
KK Reumatologii, Polska, 2008	Diagnostyka i terapia RZS	Konsensus ekspertów	W okresach zaostrzeń RZS uzasadnione jest podawanie NLPZ, wraz z zastosowaniem gastroprotekcji.
NICE, Wielka Brytania, 2013	Leczenie RZS u osób dorosłych	Na podstawie najlepszych dowodów naukowych	Inhibitory COX-2 są jedną z opcji terapeutycznych zalecanych do stosowania u pacjentów z RZS, jeżeli ból nie jest właściwie kontrolowany przy użyciu leków przeciwbólowych (np. paracetamolu). Należy je stosować w najniższej skutecznej dawce przez możliwie najkrótszy okres czasu. Oferując leczenie m.in.: inh bitorami COX-2 należy wybrać standardowy lek z tych grup. W takim przypadku należy go przepisać z inhibitorem pompy protonowej (PPI).
SIGN, Szkocja, 2011	Leczenie wczesnego RZS	Przegląd systematyczny, metaanaliza lub RCT	Najniższe dawki NLPZ są zalecane do objawowego uśmierzania bólu u pacjentów z RZS. Inhibitory COX-2 mają podobną skuteczność co NLPZ i podobnie jako one nie powinny być podawane pacjentom z chorobą niedokrwinną serca, chorobą naczyń mózgowych, chorobą tętnic obwodowych i umiarkowaną lub



			ciężką niewydolnością serca.
SSR, Hiszpania, 2011	Leczenie RZS w Hiszpanii	Przegląd systematyczny dowodów naukowych	NLPZ są zalecane na początku choroby, kiedy nowy LMPCh jest wprowadzany i okazjonalnie przy niekontrolowanych, izolowanych objawach utrzymujących się, pomimo dobrej odpowiedzi na LMPCh. Leczenie NLPZ należy kontynuować u pacjentów z RZS w przypadku nieodpowiedniej kontroli aktywności zapalenia i powinno to prowadzić do powtórnej oceny schematu LMPCh. Wybór NLPZ i ew. gastroprotekcji powinien być dokonany indywidualnie.
NHMRC, Australia, 2009b	Diagnostyka i leczenie wczesnego RZS	Przegląd systematyczny literatury	M.in. inhibitory COX-2 mogą być stosowane we wczesnym krótkotrwałym leczeniu u pacjentów z RZS w celu zmniejszenia bólu i gdy leki przeciwbólowe i kwasy tłuszczowe omega-3 są nieskuteczne (po ocenie układu sercowo-naczyniowego, pokarmowego i stanu nerek). Są one również zalecane jako jedna z opcji terapeutycznych w krótkookresowym leczeniu zaostrzeń.
<b>ZZSK</b>			
Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii, Polska, 2008	Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne u chorych na ZZSK	Konsensus ekspertów	Lekami I linii leczenia ZZSK są NLPZ. U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego należy podać selektywny inhibitor COX-2, który jest jedną z opcji terapeutycznych.
SFR, Francja, 2014	Codziennie leczenie pacjentów z ZZSK	Przegląd literatury	Inhibitory COX-2 są rekomendowane u chorych z ZZSK z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.
ASAS/EULAR, USA, Europa, 2010	Leczenie ZZSK	Przegląd systematyczny wytycznych I literatury	NLPZ, w tym kokszyby są rekomendowane w I linii leczenia u chorych z ZZSK odczuwających ból oraz sztywność stawów. Kontynuowanie terapii jest preferowane u pacjentów z utrzymującą się aktywną chorobą. Wybierając NLPZ, należy wziąć pod uwagę ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, powikłań ze strony przewodu pokarmowego i nerek.
GE, 2008	Leczenie ZZSK	Przegląd systematyczny literatury (inicjatywa 3E z udziałem szerokiego panelu ekspertów i praktykujących reumatologów)	NLPZ są lekami do stosowania w I linii leczenia bólu oraz poprawy dziennego funkcjonowania u chorych z ZZSK. Nie ma istotnej różnicy w skuteczności pomiędzy selektywnymi COX-2 i nieselektywnymi lekami z tej grupy. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem wstąpienia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego nieselektywne/selektywne inhibitory COX-2 oraz nieselektywne NLPZ należy przyjmować w połączeniu z preparatami chroniącymi przewód pokarmowy.
<b>Ostre stany zapalne narządu ruchu</b>			
KCE, Belgia, 2013	Skrećenie kostki: diagnostyka i terapia	Przegląd systematyczny literatury	Leczenie z wykorzystaniem inhibitorów COX-2 może być rozważone u pacjentów z ostrym zwichnięciem kostki z chorobami żołądkowo-jelitowymi, nerek lub wątroby.
ICSI, USA, 2012	Ostre i podostre lumbago u dorosłych	Przegląd literatury	NLPZ może być użyte w krótkookresowym uśmierzaniu bólu w ostrym i podostrym lumbago.

Ponadto odnaleziono 3 wytyczne odnoszące się do stosowania NLPZ ogółem:

- polska z 2013 r., w której podano, że NLPZ są stosowane i wykazują istotną skuteczność w większości rodzajów bólu występującego w chorobach reumatycznych. Należy jednak również mieć na uwadze, że wybór leku, dawki i czas jego stosowania powinien być każdorazowo indywidualizowany dla konkretnego chorego, z uwzględnieniem wszystkich dających się przewidzieć możliwych działań niepożądanych, tak aby występowało największe prawdopodobieństwo przewagi korzyści zastosowanego leczenia nad możliwymi działaniami niepożądanymi.
- kanadyjska z 2009 r., w której poinformowano, że NLPZ są skuteczne w redukowaniu bólu i poprawie funkcjonowania u pacjentów z zapaleniem stawów. Inhibitory COX-2 są szczególnie zalecane u pacjentów z niskim ryzykiem zdarzeń ze strony układu pokarmowego, którzy mają niskie-umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowym.
- hiszpańsko-meksykańska z 2009 r., w której podano, że NLPZ są zalecane w leczeniu bólu i zapalenia w reumatologii. Kokszyby można zastosować u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem zdarzeń ze strony układu pokarmowego oraz u chorych z wysokim ryzykiem tych zdarzeń razem z PPI.

Prescrire w 2008 r. opatrzyło celekoksyb stosowany w uśmierzaniu bólu u pacjentów z ZZSK informacją „nie do zaakceptowania”. We Francji terapeutyczną wartość leczenia tą substancją (Celebrex, Pfizer) oceniono jako niską. Badania kliniczne nie wykazały większej skuteczności celekoksybu niż klasyczne NLPZ. Nie ma namacalnych dowodów świadczących o lepszym bezpieczeństwie celekoksybu niż NLPZ w zakresie układu żołądkowo-jelitowego, natomiast powodował on zwiększenie ryzyka poważnych działań niepożądanych sercowo-naczyniowych i skórnych.

W 2000 r. Prescrire poinformowało, że w bólowych zaostrzeniach w ChZS i RZS celekoksyb powoduje umiarkowany efekt i nie różni się on od NLPZ, z którymi był porównywany. Nie ma też przekonujących

dowodów, że jego profil bezpieczeństwa jest lepszy od NLPZ. Niniejszą technologię medyczną oznakowano jako „nic nowego”.

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w Agencji nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do finansowania leku Aclexa we wnioskowanych wskazaniach. Odnaleziono natomiast rekomendacje odnoszące się do innego produktu leczniczego zawierającego substancję czynną celekoksyb – Celebrex. Francuski HAS w dokumencie z 2012 utrzymał pozytywną rekomendację dla Celebrexu we wskazaniach: ChZS, RZS i ZZSK [[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1215844/fr/celebrex?xtmc=&xtr=1](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1215844/fr/celebrex?xtmc=&xtr=1)]. Natomiast szkocki SMC w dokumencie z 2007 r. nie rekomendował Celebrexu w ZZSK, uzasadniając decyzję brakiem wniosku refundacyjnego od podmiotu odpowiedzialnego [[https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/410\\_07\\_celecoxib\\_\\_Celebrex\\_/celecoxib\\_\\_Celebrex\\_](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/410_07_celecoxib__Celebrex_/celecoxib__Celebrex_)].

## 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 61. Rekomendacje kliniczne dotyczące celekoksybu w ChZS, RZS, ZZSK oraz w ostrych stanach zapalnych narządu ruchu – podsumowanie.

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	<b>ChZS</b>					
	Wielka Brytania	NICE, 2014		+		Koksyby w ChZS po niepowodzeniu leczenia paracetamolem lub miejscowymi NLPZ
	Europa	EULAR, 2007		+		Koksyby w ChZS ręki z podwyższonym ryzykiem powikłań ze strony układu pokarmowego; przeciwwskazane w wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym
	USA	MQIC, 2013		+		Koksyby w ChZS z wysokim ryzykiem powikłań żołądkowo-jelitowych i przy nietolerancji dla NLPZ; ostrożnie – w ryzyku sercowo-naczyniowym
	USA	ACR, 2012		+		Koksyby w ChZS ręki (początkowe leczenie) i ChZS kolana z wysokim ryzykiem powikłań żołądkowo-jelitowych
	Australia	NHMRC, 2009a		+		Koksyby w ChZS biodra lub kolana po niepowodzeniu prostych środków przeciwbólowe i niefarmakologicznych
	<b>RZS</b>					
	Polska	ZEKKR, 2008		+		NLPZ w zaostrzeniach RZS z gastroprotekcją
	Wielka Brytania	NICE, 2013		+		Koksyby (z gastroprotekcją) w RZS po niepowodzeniu leczenia paracetamolem
	Szkocja	SIGN, 2011		+		NLPZ w RZS, przeciwwskazane u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi
	Hiszpania	SSR, 2011		+		NLPZ w RZS – początkowe leczenie i w zaostrzeniach
	Australia	NHMRC, 2009b		+		Koksyby krótkotrwale w RZS (początkowe leczenie) po niepowodzeniu środków przeciwbólowych i kwasów omega-3 oraz w zaostrzeniach
	<b>ZZSK</b>					
	Polska	ZKKR, 2008		+		NLPZ w ZZSK (I linia leczenia), koksyby w zwiększonym ryzyku powikłań ze strony przewodu pokarmowego
	Francja	SFR, 2014		+		koksyby z ZZSK z ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego.
	USA, Europa	ASAS EULAR, 2010		+		NLPZ, w tym koksyby w ZZSK (I linia leczenia)
	Europa	GE 2008		+		NLPZ w ZZSK (I linia leczenia), koksyby z gastroprotekcją w ryzyku powikłań ze strony przewodu pokarmowego
	<b>Ostre stany zapalne narządu ruchu</b>					
	Belgia	KCE, 2013		+		Koksyby w ostrym zwichnięciu kostki z chorobami żołądkowo-jelitowymi, nerek lub wątroby.
	USA	ICSI, 2010		+		NLPZ w ostrym i podoстрыm lumbago (krótkookresowo)

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 62. Warunki finansowania leku Aclxa 100 mg, 30 tabl. ze środków publicznych w państwach UE i EFTA [na podstawie wniosku refundacyjnego].

Państwo	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	tak	100%	preskrypcja ort, reu	nie dotyczy
Dania	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Estonia</b>	<b>tak</b>	<b>50%</b>	<b>bez ograniczeń</b>	<b>nie dotyczy</b>
Finlandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Grecja</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Hiszpania	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	<b>tak</b>	<b>80%</b>	<b>bez ograniczeń</b>	<b>nie dotyczy</b>
Luksemburg	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Malta	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Rumunia	tak	50%	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	<b>tak</b>	<b>64%</b>	<b>preskrypcja ort, reu, neu</b>	<b>nie dotyczy</b>
Słowenia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Węgry</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Wielka Brytania	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Tabela 63. Warunki finansowania leku Aclxa 100 mg, 60 tabl. ze środków publicznych w państwach UE i EFTA [na podstawie wniosku refundacyjnego].

Państwo	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Estonia</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Finlandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Grecja</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Hiszpania	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>

Luksemburg	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Malta	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Rumunia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Słowenia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Węgry</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Wielka Brytania	tak	100%	bez ograniczeń	nie dotyczy
Włochy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Tabela 64. Warunki finansowania leku Aclexa 100 mg, 90 tabl. ze środków publicznych w państwach UE i EFTA [na podstawie wniosku refundacyjnego].

Państwo	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Estonia</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Finlandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Grecja</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Hiszpania	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Luksemburg	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
<b>Malta</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Niemcy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Rumunia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Słowenia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Węgry</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Wielka Brytania	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Tabela 65. Warunki finansowania leku Aclexa 200 mg, 30 tabl. ze środków publicznych w państwach UE i EFTA [na podstawie wniosku refundacyjnego].

Państwo	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Cypr	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	tak	100%	preskrypcja ort, reu	nie dotyczy
Dania	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Estonia</b>	<b>tak</b>	<b>50%</b>	<b>bez ograniczeń</b>	<b>nie dotyczy</b>
Finlandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Grecja</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Hiszpania	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	<b>tak</b>	<b>80%</b>	<b>bez ograniczeń</b>	<b>nie dotyczy</b>
Luksemburg	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Malta	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Rumunia	tak	50%	bez ograniczeń	nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Słowenia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Węgry</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Wielka Brytania	tak	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Tabela 66. Warunki finansowania leku Aclexa 200 mg, 60 tabl. ze środków publicznych w państwach UE i EFTA [na podstawie wniosku refundacyjnego].

Państwo	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Estonia</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Finlandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Grecja</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Hiszpania	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Luksemburg	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Malta	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Rumunia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Słowenia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Szwajcaria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Węgry</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Wielka Brytania	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Tabela 67. Warunki finansowania leku Aclexa 200 mg, 90 tabl. ze środków publicznych w państwach UE i EFTA [na podstawie wniosku refundacyjnego].

Państwo	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Estonia</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Finlandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Grecja</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Hiszpania	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Luksemburg	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Malta	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Rumunia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Słowenia	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Węgry</b>	<b>nie</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Wielka Brytania	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę **Aclexa 100 mg, 30 tabl.** jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Poziom refundacji wynosił: 50% (w 2 krajach), 64%, 80% i 100%. W Czechach finansowanie jest ograniczone do preskrypcji przez ortopedę i reumatologa natomiast w Słowacji przez ortopedę, reumatologa lub neurologa. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Rozpatrywany lek jest finansowany w 3 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>5</sup> (w tabeli oznaczone czcionką bold), a w 4 pozostałych nie jest finansowany ze środków publicznych. We wspomnianych krajach lek jest refundowany na poziomie z 50, 64 lub 80%.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę **Aclexa 100 mg, 60 tabl.** jest finansowany jedynie w 1 kraju UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano) i nie jest to kraj o zbliżonym do Polski PKB. Poziom refundacji wynosił 100% bez ograniczeń. W kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę **Aclexa 200 mg, 30 tabl.** jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Poziom refundacji wynosił: 50% (w 2 krajach), 80% i 100% (w 2 krajach). W Czechach finansowanie jest ograniczone do preskrypcji przez ortopedę i reumatologa. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Rozpatrywany

<sup>5</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://ec.europa.eu/eurostat>), stan na marzec 2012 r.

lek jest finansowany w 2 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>5</sup> (w tabeli oznaczone czcionką bold), a w 5 pozostałych nie jest finansowany ze środków publicznych. We wspomnianych krajach lek jest refundowany na poziomie z 50 lub 80%.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę **Aclexa 100 mg, 90 tabl., Aclexa 200 mg, 60 tabl. oraz Aclexa 200 mg, 90 tabl.**, nie są refundowane w żadnym z krajów UE i EFTA.

Wnioskodawca nie przekazał informacji dotyczącej finansowania Aclexy w Chorwacji.

## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 68. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Aclexa we wnioskowanych wskazaniach.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<b>Prof. Witold Tlustochowicz</b>	<p><b>ChZS:</b> „NLPZ w leczeniu tej choroby stanowią podstawę terapii. Wybiórcze inhibitory COX-2 są preferowane u chorych z zagrożeniem powikłaniami ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego: po 70 rż, leczonych innymi lekami jak glikokortykosteroidy, antykoagulacyjne itp., z wywiadem powłkań choroby wrzodowej. W młodszym wieku w przypadku powłkań choroby wrzodowej.”</p> <p><b>RZS:</b> „NLPZ stanowią leczenie uzupełniające do LMPCh. Ponieważ większość chorych równocześnie przyjmuje GKS leczenie tym lekiem jest preferowane.”</p> <p><b>ZZSK:</b> „NLPZ stanowią podstawę leczenia tej choroby. Wybiórcze inhibitory COX-2 nie odbiegają skutecznością i aspektami bezpieczeństwa od innych leków tej grupy.”</p> <p><b>Ostre stany zapalne narządu ruchu:</b> Wybiórcze inhibitory COX-2 ze względu na opóźnienie w działaniu nie są tutaj preferowane.</p>	<p><b>ChZS:</b> „Jeśli proponowana cena przekracza średnią cenę leków tej grupy (NLPZ) nie musi być refundowany. Brak przewagi nad innymi preparatami.”</p> <p><b>RZS:</b> „jw.”</p> <p><b>ZZSK:</b> „jw.”</p> <p><b>Ostre stany zapalne narządu ruchu:</b> „jw.”</p>	<p><b>ChZS:</b> „Lek przydatny w leczeniu choroby, zwłaszcza w grupie osób starszych. Zaletami nie odbiega istotnie od innych leków (mniejsza ilość działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego), powinien być refundowany jeśli jego cena jest akceptowalna dla płatnika.”</p> <p><b>RZS:</b> „jw.”</p> <p><b>ZZSK:</b> „jw.”</p> <p><b>Ostre stany zapalne narządu ruchu:</b> „jw.”</p>
<b>Prof. Paweł Małyk</b>	<p><b>ChZS:</b> „Skuteczny lek zmniejszający ból i dysfunkcje stawów, zalecany w niewie kich zmianach zwyrodnieniowych.”</p> <p><b>RZS:</b> „Lek wspomagający łagodzący bóle stawów.”</p> <p><b>ZZSK:</b> „Lek wspomagający, łagodzący bóle mięśni i kręgosłupa.”</p> <p><b>Ostre stany zapalne narządu ruchu:</b> „Lek znoszący cechy stanu zapalnego.”</p>	<p><b>ChZS:</b> „możliwość wystąpienia dość licznych powikłań.”</p> <p><b>RZS:</b> „jw.”</p> <p><b>ZZSK:</b> „jw.”</p> <p><b>Ostre stany zapalne narządu ruchu:</b> „jw.”</p>	<p><b>ChZS:</b> „Nowoczesny lek o dużo silniejszym działaniu niż inhibitor Cox-1. Mniej objawów ubocznych niż przy stosowaniu nieselektywnych NLPZ.”</p> <p><b>RZS:</b> „Nieselektywny lek nie wywołujący działań na przewod pokarmowy co ma duże znaczenie w tej chorobie.”</p> <p><b>ZZSK:</b> „jw.”</p> <p><b>Ostre stany zapalne narządu ruchu:</b> „lek o silnym działaniu p-bólowym i p-zapalnym silniejszy od innych inhibitorów COX-1.”</p>
<b>Prof. Maria Majdan</b>	<p><b>ChZS:</b> „Na ChZS chorują zwykle chorzy obarczeni dodatkowymi schorzeniami z powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego. Dostępność leku dla tej grupy chorych zmniejszy ryzyko działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego.”</p> <p><b>RZS:</b> „NLPZ są leczeniem wspomagającym w leczeniu RZS – u części chorych z udowodnionymi powłkaniami ze strony przewodu pokarmowego lek może być bardzo przydatny raczej w krótkotrwałym leczeniu.”</p> <p><b>ZZSK:</b> „Podstawą leczenia ZZSK są</p>	<p><b>ChZS:</b> Powinien być refundowany jako opcja terapeutyczna.</p> <p><b>RZS:</b> Powinien być refundowany jako opcja terapeutyczna.</p> <p><b>ZZSK:</b> Lek powinien być refundowany, leczenie NLPZ jest wymagane przed kwalifikacją do programów lekowych – dla chorych z ZZSK jest to w wybranych przypadkach jedyna opcja z NLPZ.</p> <p><b>Ostre stany zapalne narządu ruchu:</b> W wybranych przypadkach – ponieważ lek tutaj jest podawany krótkotrwanie.</p>	<p><b>ChZS:</b> „Jak w opinii za: powinien. Dostępność leku dla tej grupy chorych zmniejszy ryzyko działań niepożądanych.”</p> <p><b>RZS:</b> „Powinien być refundowany – będzie przydatny dla grupy chorych nietolerujących selektywnych NLPZ.”</p> <p><b>ZZSK:</b> „Konieczna refundacja – ponieważ – leczenie ma charakter przewlekły i jest nieliczną opcją terapeutyczną poza bardzo kosztownymi lekami biologicznymi.”</p>

	<p>NLPZ – u pewnej grupy chorych z powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego nioselektywnych inhibitorów COX-2 nie powinno się stosować. Jediną opcją terapii u tych chorych są selektywne inhibitory COX-2 do których należy Aclexa.”</p> <p><b>Ostre stany zapalne narządu ruchu:</b> „Lek może być przydatny w grupie chorych z towarzyszącymi schorzeniami układu pokarmowego; szczególnie u obciążonych wielochorobowością chorych na dnę w okresie ataków.”</p>		<p><b>Ostre stany zapalne narządu ruchu:</b> „Zwykle u tych chorych wystarczają nioselektywne inhibitory COX-2 – ale w wybranych przypadkach może być przydatny – krótkotrwale.”</p>
--	---	--	--

Wszyscy 3 eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję, zalecają objęcie refundacją produktu leczniczego Aclexa we wnioskowanych wskazaniach, z tym że 1 z nich pod warunkiem jego akceptowalnej ceny dla płatnika. Jako argumenty za finansowaniem ze środków publicznych podano fakt, że jest to lek o podobnej skuteczności do innych leków z grupy NLPZ oraz z korzystnym profilem bezpieczeństwa dotyczącym układu pokarmowego. Natomiast jako argumenty przeciw – podano możliwość występowania innych działań niepożądanych. Ponadto 1 z ekspertów zwrócił uwagę, że wybiórcze inhibitory COX-2 ze względu na opóźnienie w działaniu nie są preferowane w ostrych stanach zapalnych narządu ruchu.

### Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Zdaniem [REDACTED] argumentem za finansowaniem Aclexy ze środków publicznych jest możliwość poszerzenia możliwości wyboru leku z grupy koksylów.



## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Aclexa (celekoksyb), kapsułki twarde w opakowaniach: 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991108373; 100 mg, 60 tabl., EAN 5909991108403; 100 mg, 90 tabl., EAN 5909991108427; 200 mg, 30 tabl., EAN 5909991108465; 200 mg, 60 tabl., EAN 5909991108496; 200 mg, 90 tabl., EAN 5909991108502 we wskazaniach: leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów (ChZS), reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych, dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji.

Lek miałby być dostępny w aptece na receptę z 50% odpłatnością. Wnioskowane jest włączenie produktu leczniczego Aclexa do istniejącej grupy limitowej 141.1 – Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne Nie zaproponowano instrumentu podziału ryzyka.

Wnioskowana technologia medyczna nie była wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

### Problem zdrowotny

ChZS rozwija się wskutek działania czynników biologicznych i mechanicznych, które destabilizują powiązane ze sobą procesy degradacji i tworzenia chrząstki stawowej oraz warstwy podchrzęstnej kości i ostatecznie obejmują wszystkie tkanki stawu. Szacuje się, że chorobę tę można rozpoznać u >50% osób po 40 rż., a u 10-20% powoduje ona istotne ograniczenie sprawności. Zachorowalność w ciągu roku wynosi: 100/100 000 osób w przypadku ChZ ręki, 88/100 000 osób z ChZ biodra oraz 240/100 000 osób z ChZ kolana.

RZS to przewlekła choroba układowa tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. Choroba ta prowadzi do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Częstość jej występowania w populacji dorosłej to 0,8% w Europie oraz ok 1% w Polsce.

ZZSK to przewlekłe, przeważnie postępujący proces zapalny obejmujący stawy krzyżowo-biodrowe, drobne stawy kręgosłupa, pierścienie włókniste i więzadła kręgosłupa, prowadzący do ich stopniowego usztywnienia. Częstość występowania tej choroby w Europie Środkowej wynosi 0,3-0,5%, a zapadalność roczna to 0,5-14/100 000 osób.

Ostre stany zapalne narządu ruchu obejmują bardzo szeroki zakres procesów zapalnych układowych, miejscowych, aseptycznych i infekcyjnych. Zalicza się do nich m.in.: zwichnięcia i skręcenia, bezpośrednie urazy, ból odcinka krzyżowo-lędźwiowego kręgosłupa, zapalenie kaletki maziowej, czy zapalenie pochewki maziowej ścięgien. Szacuje się, że zapalenie kaletki łokciowych i kolanowych występuje u 10/100 000 osób, zapalenie pochewki maziowej ścięgien dotyczy 1,1/100 000 osób, a ból odcinka krzyżowo-lędźwiowego – rocznie 8% całej populacji.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla celekoksybu wybrał naproksen we wszystkich wnioskowanych wskazaniach. Należy on do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), która jest zalecana w wytycznych klinicznych oraz aktualnie stosowana we wnioskowanych wskazaniach. Jednak wnioskodawca powinien przeprowadzić także porównania z innymi aktualnie refundowanymi lekami z tej grupy. Powinien wybrać je dla każdego ze wskazań oddzielnie, biorąc pod uwagę polskie wytyczne HTA.

### Skuteczność kliniczna

Do analizy efektywności klinicznej wnioskodawcy włączono 12 badań RCT (14 publikacji), w tym: 6 dotyczyło ChZS, 1 – RZS, 1 – ZZSK, 3 – ostrych stanów zapalnych narządu ruchu oraz 1 dotyczące bezpieczeństwa w ChZS lub RZS. Badania były umiarkowanej lub wysokiej jakości wg skali Jadad uzyskały 3-5/5 punktów.

#### *Choroba zwyrodnieniowa stawów*

W metaanalizie wyników z 6 RCT nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy celekoksybem w porównaniu do naproksenu pod względem wszystkich rozpatrywanych punktów końcowych tj.: poprawy/braku zmian/pogorszenia globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta oraz wg lekarza; prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie ocenionej WOMAC Osteoarthritis Index oraz w skali VAS oceniającej nasilenie bólu; zmiany nasilenia objawów ChZS ocenionych WOMAC Osteoarthritis Index oraz ocenionych Osteoarthritis Severity Index; szybkości ustępowania bólu w 1. tygodniu leczenia ocenionej kwestionariuszem APS; zmiany nasilenia bólu w skali VAS oraz ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności terapii. Tylko w 1 RCT (Kivitz 2001) odnotowano istotnie statystycznie większą częstość przerywania leczenia z powodu braku skuteczności terapii w grupie celekoksybu w porównaniu z grupą naproksenu.

### *Reumatoidalne zapalenie stawów*

Analiza wyników z 1 RCT wykazała istotną statystycznie przewagę celekoksybu w porównaniu z naproksenem pod względem: poprawy globalnej oceny stanu zdrowia wg oraz zmniejszania liczby tkliwych/bolesnych stawów.

Jednocześnie nie wykazano znamiennych różnic między celekoksybem i naproksenem pod względem: prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie ocenionej ACR20; poprawy globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza; ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności terapii; zmiany nasilenia bólu w skali VAS; zmniejszania liczby obrzękniętych stawów; skracania czasu trwania porannej sztywności; obniżania stężenia białka CRP; poprawy sprawności ocenionej kwestionariuszem HAQ oraz poprawy ogólnego stanu zdrowia ocenionego kwestionariuszem SF-36.

### *Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa*

Analiz wyników z 1 RCT wykazała istotną statystycznie przewagę naproksenu w porównaniu z celekoksybem pod względem: prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie wg ASAS 20 Improvement Criteria; zmniejszania nasilenia bólu w skali VAS; zmniejszania nasilenia bólu odczuwanego w nocy w skali VAS; poprawy globalnej oceny aktywności choroby w ocenie pacjenta w skali VAS oraz poprawy sprawności ocenionej kwestionariuszem BASFI.

Jednocześnie nie wykazano znamiennych różnic między celekoksybem i naproksenem pod względem ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności terapii.

### *Ostre stany zapalne narządu ruchu*

Analiz wyników z 3 RCT nie wykazała znamiennej różnicy między grupą leczonych celekoksybem a grupą leczonych naproksenem pod względem wszystkich rozpatrywanych punktów końcowych tj.: poprawy globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta oraz wg lekarza; poprawy codziennego funkcjonowania wg pacjenta; ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności terapii; poprawy wskaźnika niepełnosprawności wg ASES; zmniejszania nasilenie bólu podczas: obciążania nogi ciężarem ciała, podczas spoczynku, podczas uruchamiania stawu oraz odczuwanego w nocy (ocena w skali VAS); poprawy funkcjonowania wg Modified Brief Pain Inventory-Short Form; zmniejszania nasilenia bólu wg Modified Brief Pain Inventory-Short Form; odsetka pacjentów oceniających terapię jako dobrą lub bardzo dobrą; odsetka pacjentów, u których w ocenie lekarza zastosowana terapia była dobra lub bardzo dobra; oceny zadowolenia z terapii wg pacjenta oraz wg lekarza.

## **Skuteczność praktyczna**

Nie oceniano.

## **Bezpieczeństwo stosowania**

W metaanalizie wyników dotyczących bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem wykazano mniejsze ryzyko wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego łącznie; wrzodów żołądka lub dwunastnicy; bólu brzucha; bólu w nadbrzuszu; nudności; oddawania gazów oraz zaparć.

Jednocześnie wykazano większe ryzyko wystąpienia podczas stosowania celekoksybu w porównaniu z naproksenem bólu stawów.

W przypadku innych raportowanych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie oraz przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych nie wykazano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

Jedynie w przypadku wyników z 2 badań pierwotnych dotyczących ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych stwierdzono różnice znamienne statystycznie: w badaniu Essex 2012 mniejsze ryzyko dla celekoksybu, natomiast w badaniu Petri 2004 większe ryzyko dla celekoksybu.

W poszczególnych RCT pomiędzy celekoksybem w porównaniu z naproksenem wykazano istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania: wrzodów żołądka lub dwunastnicy (1 RCT dla RZS i 1 – ChZS lub RZS), bólu brzucha (1 RCT dla ChZS i 1 – ostrych stanów zapalnych), niestrawności (1 RCT dla ostrych stanów zapalnych), nudności (1 RCT dla ChZS lub RZS), oddawania gazów (1 RCT dla ChZS), zaparć, zapalenia zatok (1 RCT dot. ZZSK) oraz większą częstość występowania: bólu głowy (1 RCT dla ChZS i 1 – ZZSK), bólu stawów (1 RCT dla ChZS i 1 – ZZSK), zapalenia skóry (1 RCT dla. ZZSK).

## **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

W analizie ekonomicznej wykonano analizę kosztów użyteczności z perspektywy NFZ oraz wspólnej w dożywotnym horyzoncie czasowym. Założono brak różnic w skuteczności pomiędzy porównywanymi technologiami oraz różnice w bezpieczeństwie (zdarzenia niepożądane układu pokarmowego i sercowo-naczyniowego). Uwzględniono koszty leków oraz działań niepożądanych. Efekty zdrowotne dyskontowano na poziomie 3,5%, a koszty - 5%.

W modelu Markowa rozpatrzono dwa warianty: 1) dla populacji z przewlekłymi stanami zapalnymi (ChZS, RZS, ZZSK), u których leczenie trwało 2 lata (długie leczenie) oraz z ostrymi stanami zapalnymi narządu ruchu, u których leczenie trwało 3 miesiące (krótkie leczenie).

Wyniki AE wnioskodawcy wykazały, że w obu wariantach celekoksyb zdominował naproksen zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Aclexa, przy uwzględnieniu wyników AE wnioskodawcy oraz aktualnego proggu opłacalności, w obu wariantach nie istnieje (podnoszenie ceny jest ograniczone przez limit finansowania) z perspektywy NFZ oraz przewyższa ceny zaproponowane przez wnioskodawcę (od 9 898 zł dla opakowania 100 mg x 30 kaps. do 60 384 zł dla opakowania 200 mg x 90 kaps. w długim leczeniu i od 15 414 zł dla najmniejszego opakowania do 93 484 zł dla największego wnioskowanego opakowania) z perspektywy wspólnej.

Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy były stabilne i nie powodowały zmiany wnioskowania w porównaniu z analizą podstawową wnioskodawcy, z wyjątkiem sytuacji gdy testowano maksymalną dawkę celekoksybu (400 mg/d), co spowodowało, że wnioskowana interwencja została zdominowana przez komparator w obu wariantach z perspektywy wspólnej i w wariantach dotyczących populacji z przewlekłymi stanami zapalnymi z perspektywy NFZ oraz była tańsza, ale mniej skuteczna w wariantach dotyczących populacji z ostrymi stanami zapalnymi z perspektywy NFZ.

Główne ograniczenia analizy wnioskodawcy to: niemożliwość testowania krótszego okresu leczenia niż cykl (3 miesiące), brak polskich danych dotyczących zużycia zasobów oraz nieuwzględnienie skuteczności leczenia porównywanych terapii we wskazaniu ZZSK.

Według obliczeń Agencji urzędowa cena zbytu netto produktu leczniczego Aclexa, przy której jej koszt nie jest wyższy od kosztu aktualnie refundowanego komparatora, o najkorzystniejszym współczynniku efekt-koszt (ibuprofenu lub diklofenaku) wynosi: od [ ] dla opakowania 100 mg x 30 kaps. do [ ] dla 200 mg x 90 kaps. we wszystkich wnioskowanych wskazaniach z perspektywy NFZ oraz od [ ] dla najmniejszego opakowania do [ ] dla największego opakowania odpowiednio dla wskazania ostre stany zapalne narządu ruchu oraz wskazań: ChZS, RZS, ZZSK z perspektywy wspólnej.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Analizę wpływu na budżet wykonano, w oparciu o dane sprzedażowe, z perspektywy NFZ oraz z perspektywy pacjenta w 2 letnim horyzoncie czasowym. Scenariusz istniejący odzwierciedlał aktualną sytuację w grupie limitowej 141.1., czyli finansowanie produktów leczniczych zawierających diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, meloksykam, nabumeton, naproksen, nimesulid, natomiast scenariusz nowy zakładał objęcie refundacją produktu leczniczego Aclexa, która miałaby przejmować udziały ww. substancji czynnych w grupie 141.1. (proporcjonalnie do ich udziałów).

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Aclexa roczne wydatki z perspektywy NFZ spadną o [ ] w 1. roku i [ ] w 2. roku. Wydatki z perspektywy pacjenta wzrosną o [ ] w 1. roku i [ ] w 2. roku. Oszczędności z perspektywy NFZ wynikają z faktu niższej ceny za średnią dobową dawkę leku Aclexa w porównaniu do średniej ważonej udziałem w rynku ceny leków obecnie znajdujących się w grupie limitowej 141.1. Należy jednak zwrócić uwagę, że obliczenia zostały oparte o minimalną dawkę celekoksybu i średnie dawki leków z grupy limitowej 141.1.

Analiza scenariuszy skrajnych wykazała oszczędności w wysokości [ ] w 1. roku oraz [ ] w 2. roku z perspektywy NFZ. Natomiast z perspektywy pacjenta dodatkowe koszty: [ ] w 1. roku oraz [ ] w 2. roku.

Analiza scenariuszy skrajnych (optymistyczny, pesymistyczny) przeprowadzona przez Agencję, w których badano wpływ na wyniki różnych dawek celekoksybu i leków z grupy limitowej 141.1 wykazała, że objęcie refundacją leku Aclexa może generować w 1 roku oszczędności od [ ] do dodatkowych kosztów [ ], a w 2. roku od [ ] do [ ] z perspektywy NFZ oraz dodatkowe koszty [ ] w 1 roku i [ ] w 2. roku z perspektywy pacjenta.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 16 wytycznych klinicznych zalecających stosowanie kokszybów lub NLPZ w tym 5 z nich dotyczyła ChZS, 5 – RZS, 4 – ZZSK i 2 – ostrym skręceniu kostki lub ostrym/podostrym bólu lędźwiowym. W ChZS kokszyby są zalecane u pacjentów z podwyższonym ryzykiem powikłań ze strony układu pokarmowego lub po niepowodzeniu innych środków przeciwbólowych. W RZS kokszyby lub NLPZ z/bez gastroprotekcji zalecane są głównie w początkowym leczeniu po niepowodzeniu innych środków przeciwbólowych i/lub zaostrzeniach choroby. W ZZSK kokszyby lub NLPZ zalecane są do stosowania w I linii leczenia pacjentów z ZZSK, w szczególności kokszyby z/bez gastroprotekcji rekomendowane są u chorych ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony układu pokarmowego. W niektórych wytycznych zwrócono uwagę na ostrożność stosowania kokszybów u pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym lub też ich przeciwwskazanie w przypadku wystąpienia wysokiego tego rodzaju ryzyka.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Aclexa we wnioskowanych wskazaniach.

**Uwagi dodatkowe**

Wnioskodawca wnosi o objęcie refundacją produkt leczniczego Aclexa we wskazaniach rejestracyjnych (ChZS, RZS i ZZSK) oraz wskazaniu pozarejestracyjnym (ostre stany zapalne narządu ruchu). Wskazanie *off-label* dotyczy wielu schorzeń (m.in.: zwichnięcia i skręcenia, bezpośrednich urazów, bólu odcinka krzyżowo-lędźwiowego kręgosłupa, zapalenia kaletki maziowych, czy zapalenia pochewki maziowej ścięgien), natomiast w analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki z badań tylko dla niektórych z tych jednostek chorobowych (dla ostrego zapalenia ścięgna i/lub kaletki podbarkowej, trwałego bocznego zwichnięcia kostki 1-szego lub 2-go stopnia, ostrego bólu barku spowodowanego zapaleniem ścięgna lub zapaleniem kaletki maziowej barku). Ponadto wnioskodawca nie przedstawił żadnych wytycznych klinicznych dotyczących niniejszego wskazania, natomiast w Agencja odnaleziono tylko 2 rekomendacje, które zalecały koksyby lub NLPZ do stosowania w ostrym zwichnięciu kostki oraz ostrym i podostrym bólu lędźwiowym. W związku z powyższym trudno mówić o wykazaniu efektywności klinicznej ocenianego leku, na podstawie niniejszych dowodów naukowych, w tak szeroko określonym wskazaniu.

## 13. Źródła

## Piśmiennictwo

<b>ACR, 2012</b>	Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T, Benkhalti M., Guyatt G., McGowan J., Towheed T., Welch V., Wells G., Tugwell P., American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee, Arthritis Care & Research Vol. 64, No. 4, April 2012, pp 465–474 DOI 10.1002/acr.21596
<b>AHRQ 2011</b>	Chou R, McDonagh MS, Nakamoto E, Griffin J. Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review. Comparative Effectiveness Review No. 38. (Prepared by the Oregon Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS 290 2007 10057 I) AHRQ Publication No. 11(12)-EHC076-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. October 2011.
<b>AI 2008</b>	Al MJ, Maniadas N, Griseels 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.
<b>ANZCA, FPM 2010</b>	Macintyre PE, Schug SA, Scott DA, Visser EJ, Walker SM; APM:SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2010), Acute Pain Management: Scientific Evidence (3rd edition), ANZCA & FPM, Melbourne.
<b>AOTMiT</b>	Strona internetowa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji <a href="http://www.aotm.gov.pl/www/">http://www.aotm.gov.pl/www/</a>
<b>ASAS, EULAR 2010</b>	Braun J., van den Berg R., Baraliakos X., Boehm H., Burgos-Vargas R., Collantes-Estevez E., Dagfinrud H., Dijkmans B., Dougados M., Emery P., Geher P., Hammoudeh M., Inman R.D., Jongkees M., Khan M.A., Kiltz U., Kvien T.K., Leirisalo-Repo M., Maksymowych W.P., Olivieri I., Pavaka K., Sieper J., Stanislawska-Biernat E., Wendling D., Özgocmen S., van Drogen C., van Royen B.J., van der Heijde D., 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2011;70:896–904. doi:10.1136/ard.2011.151027
<b>Barkhuizen 2006</b>	Barkhuizen A, Steinfeld S, Robbins J, West C, Coombs J, Zwillich S. Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis. Journal of rheumatology 2006;33:1805-1812.
<b>Baumbach 2014</b>	Baumbach SF, Lobo CM, Badyine I, Mutschler W, Kanz KG. Prepatellar and olecranon bursitis: literature review and development of a treatment algorithm. Arch Orthop Trauma Surg. 2014 Mar;134(3):359-70
<b>Bensen 1999</b>	Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI, Zhao WW, Yu SS, Woods EM, Hubbard RC, Isakson PC, Verburg KM, Geis GS. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. Mayo Clinic proceedings 1999;74:1095-1105.
<b>Bertin 2003</b>	Bertin P, Béhier JM, Noël E, Leroux JL. Celecoxib is as efficacious as naproxen in the management of acute shoulder pain. Journal of international medical research 2003;31:102-112.
<b>CADTH 2011</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies In Health, Celecoxib versus Non-COX-2 Selective Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety, and Cost Effectiveness, 2011
<b>Capel 2014</b>	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.
<b>CC, 2009</b>	Rostom A., Moayyedi P., Hunt R., Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks, Aliment Pharmacol Ther 29, 481–496
<b>CHMP 2003</b>	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Celecoxib_2004_31/WC500013515.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Celecoxib_2004_31/WC500013515.pdf</a>
<b>CHMP 2005</b>	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Celecoxib_31/WC500012417.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Celecoxib_31/WC500012417.pdf</a>
<b>CHMP 2006</b>	<a href="http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesresources/con2025036.pdf">http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesresources/con2025036.pdf</a>
<b>ChPL Aclxa</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego leku Aclxa
<b>Czech 2013</b>	Czech M, Opolski G, Zdrojewski T, Dubiel JS, Wizner B, Bolisęga D, Fedyk-Łukasik 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.
<b>De Smedt 2012</b>	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.
<b>Dean 2014</b>	Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford) 2014; 53, 4: 650-7.
<b>EMA 2012</b>	Assessment report for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk. Review under Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004. Procedure no: EMEA/H/A-5(3)/1319. European Medicines Agency. 18 October 2012 <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf</a>
<b>EMA 2012</b>	Assessment report for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf</a> [dostęp 02.10.2014]
<b>Essex 2012</b>	Essex MN, Bhadra P, Sands GH. Efficacy and tolerability of celecoxib versus naproxen in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, double-dummy trial. Journal of international medical research 2012;40:1357-1370.
<b>Essex 2014</b>	Essex MN, Behar R, O'Connell MA, Brown PB: Efficacy and tolerability of celecoxib and naproxen versus placebo in Hispanic patients with knee osteoarthritis. International journal of general medicine 2014;7:227-235.
<b>Essex, O'Connell 2012</b>	Essex MN, O'Connell M, Bhadra BP: Response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in African Americans with osteoarthritis of the knee. Journal of international medical research 2012;40:2251-2266.
<b>EULAR 2013a</b>	Fernandes L et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee

	osteoarthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2013; 72 (7): 1125-1135
<b>EULAR 2013b</b>	Smolen JS. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. <i>Ann Rheum Dis</i> published online October 25, 2013
<b>EULAR, 2007</b>	W Zhang, M Doherty, B F Leeb, L Alekseeva, N K Arden, J W Bijlsma, F Dinc'er, K Dziedzic, H J Häuselmann, G Herrero-Beaumont, P Kaklamanis, S Lohmander, E Maheu, E Martin-Mola, K Pavuka, L Punzi, S Reiter, J Sautner, J Smolen, G Verbruggen, I Zimmermann-Górska, EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics ESCISIT, <i>Ann Rheum Dis</i> 2007;66:377–388. doi: 10.1136/ard.2006.062091
<b>eumusc.net</b>	Musculoskeletal Health in Europe Report v5.0 <a href="http://www.eumusc.net/myUploadData/files/Musculoskeletal%20Health%20in%20Europe%20Report%20v5.pdf">http://www.eumusc.net/myUploadData/files/Musculoskeletal%20Health%20in%20Europe%20Report%20v5.pdf</a>
<b>FDA 2007</b>	Information for Healthcare Professionals: Celecoxib (marketed as Celebrex) <a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124655.htm">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124655.htm</a>
<b>Goldstein 2001</b>	Goldstein JL, Correa P, Zhao WW, Burr AM, Hubbard RC, Verburg KM, Geis GS: Reduced incidence of gastroduodenal ulcers with celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis. <i>American journal of gastroenterology</i> 2001;96:1019-1027.
<b>Hoy 2010</b>	Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. <i>Best Pract Res Clin Rheumatol</i> . 2010 Dec;24(6):769-81.
<b>ICSI, 2012</b>	Goertz M, Thorson D, Bonsell J, Bonte B, Campbell R, Haake B, Johnson K, Kramer C, Mueller B, Peterson S, Setterlund L, Timming R. Institute for Clinical Systems Improvement. Adult Acute and Subacute Low Back Pain. Updated November 2012.
<b>Inotai 2009</b>	Inotai A, Meszaros A. Economic evaluation of nonsteroidal anti-inflammatory drug strategies in rheumatoid arthritis. <i>Int J Technol Assess Health Care</i> 2009; 25(2):190-195.
<b>Jansen 2010</b>	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. <i>Pharmacoeconomics</i> 2010; 28(4):323-344.
<b>Jansen 2011</b>	Jansen JP, Taylor SD. Cost-Effectiveness Evaluation of Etoricoxib versus Celecoxib and Nonselective NSAIDs in the Treatment of Ankylosing Spondylitis in Norway. <i>Int J Rheumatol</i> 2011; 2011:160326.
<b>Jura-Póttorak 2011</b>	Jura-Póttorak A, Olczyk K. Diagnostyka i ocena aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów. <i>Journal of Laboratory Diagnostics</i> 2011; 47, 4: 431-438.
<b>KCE, 2013</b>	Roosen P, Willems T, De Ridder R, San Miguel L, Holdt Henningsen K, Paulus D, De Sutter A, Jonckheer P., Ankle sprains: diagnosis and therapy – synthesis. Good Clinical Practice GCP. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre KCE. 2013. KCE Reports 197Cs. D/2013/10.273/3.
<b>Kivitz 2001</b>	Kivitz AJ, Moskowitz RW, Woods E, Hubbard RC, Verburg KM, Lefkowitz JB, Geis GS: Comparative efficacy and safety of celecoxib and naproxen in the treatment of osteoarthritis of the hip. <i>J Int Med Res</i> 2001;29:467-479.
<b>Latimer 2009</b>	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. <i>BMJ</i> 2009; 339:b2538.
<b>Latimer 2011</b>	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. <i>Pharmacoeconomics</i> 2011; 29(3):225-237.
<b>Leszczyński 2008</b>	Leszczyński P, Pawlak-Buś K. Choroba zwyrodnieniowa stawów – epidemia XXI wieku. <i>Farmacja Współczesna</i> 2008; 1: 79-87.
<b>Loyd 2007</b>	Loyd M, Rublee D, Jacobs P. An economic model of long-term use of celecoxib in patients with osteoarthritis. <i>BMC Gastroenterol</i> 2007; 7:25.
<b>McGettigan 2011</b>	McGettigan P, Henry D (2011) Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. <i>PLoS Med</i> 8(9): e1001098. doi:10.1371/journal.pmed.1001098
<b>MD Guidelines</b>	Tendinitis <a href="http://www.mdguidelines.com/tendinitis">http://www.mdguidelines.com/tendinitis</a>
<b>MHRA 2005</b>	Updated Advice On The Safety Of Selective Cox-2 Inhibitors <a href="http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con019458.pdf">http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con019458.pdf</a>
<b>MQIC 2013</b>	Michigan Quality Improvement Consortium. Medical management of adults with osteoarthritis. Southfield (MI): Michigan Quality Improvement Consortium; 2013 Aug. 1 p.
<b>MZ</b>	Strona internetowa Ministerstwa Zdrowia <a href="http://www.mz.gov.pl/">http://www.mz.gov.pl/</a>
<b>NFZ</b>	Strona internetowa Narodowego Funduszu Zdrowia <a href="http://www.nfz.gov.pl/new/index.php">http://www.nfz.gov.pl/new/index.php</a>
<b>NHMRC, 2009a</b>	National Health and Medical Research Council, Guideline for the non-surgical management of hip and knee osteoarthritis, 2009
<b>NHMRC, 2009b</b>	National Health and Medical Research Council, Clinical guideline for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis, 2009
<b>NICE 2008</b>	National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. London: Royal College of Physicians, 2008.
<b>NICE 2013</b>	National Institute for Health and Care Excellence, Rheumatoid arthritis. The management of rheumatoid arthritis in adults, 2013
<b>NICE 2014</b>	National Institute for Health and Care Excellence, Osteoarthritis. Care and management in adults, 2014
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.80)

<b>orpha.net</b>	Strona internetowa orpha.net <a href="http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Drugs_Search_SubstanceTradename.php?lng=EN">http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Drugs_Search_SubstanceTradename.php?lng=EN</a>
<b>Petrella 2004</b>	Petrella R, Ekman EF, Schuller R, Fort JG: Efficacy of celecoxib, a COX-2-specific inhibitor, and naproxen in the management of acute ankle sprain: results of a double-blind, randomized controlled trial. <i>Clinical journal of sport medicine</i> 2004;14:225-231.
<b>Petri 2004</b>	Petri M, Hufman SL, Waser G, Cui H, Snabes MC, Verburg KM: Celecoxib effectively treats patients with acute shoulder tendinitis/bursitis. <i>Journal of rheumatology</i> 2004;31:1614-1620.
<b>Pfizer 2005</b>	Informacja firmy Pfizer uzgodniona z Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Celebrex (celekoksyb) kapsułki Ważne, nowe informacje na temat bezpieczeństwa: Rzyżko krażeńiowe <a href="http://leki.urpl.gov.pl/komun/katy/Celebrex%20DDL%20Pol%20250205.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/komun/katy/Celebrex%20DDL%20Pol%20250205.pdf</a>
<b>PRECISION</b>	Prospective Randomized Evaluation Of Celecoxib Integrated Safety Vs Ibuprofen Or Naproxen (PRECISION) <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00346216">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00346216</a>
<b>Prescrire 2000</b>	Celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Translated from <i>Rev Prescr</i> December 2000; 20 (212): 803-808
<b>Prescrire 2008</b>	Celecoxib Ankylosing spondylitis: no pain justifies the use of a cox-2 inhibitor. Translated from <i>Rev Prescrire</i> March 2008; 28 (293): 167
<b>Prescrire 2013</b>	Outlook. Towards better patient: drugs to avoid. <i>Prescrire International</i> , April 2013/Volume 22 No 137
<b>Schaefer 2005</b>	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. <i>Curr Med Res Opin</i> 2005; 21(1):47-60.
<b>Scott 2010</b>	Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. <i>Lancet</i> 2010; 376: 1094–1108.
<b>SFR 2014</b>	Wendling D, Lukas C, Paccou J, Claudepierre P, Carton L, Combe B, Goupille P, Guillemin F, Hudry C, Miceli-Richard C, Dougados M; French Society for Rheumatology SFR, Recommendations of the French Society for Rheumatology SFR on the everyday management of patients with spondyloarthritis. doi:10.1016/j.jbspin.2013.12.002
<b>Sidiropoulos, 2008</b>	Sidiropoulos P. I., Hatemi G., Song I.-H., Avouac J., Collantes E., Hamuryudan V., Herold M., Kvien T. K., Mielants H., Mendoza J. M., Olivieri I., Østergaard M., Schachna L., Sieper J., Boumpas D. T., Dougados M., Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practicing rheumatologists, <i>Rheumatology</i> 2008;47:355–361 doi:10.1093/rheumatology/kem348
<b>SIGN 2011</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of early rheumatoid arthritis. Edinburgh: SIGN; 2011. (SIGN publication no. 123).
<b>Simon 1999</b>	Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC, Isakson PC, Ver-burg KM, Yu SS, Zhao WW, Geis GS: Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. <i>JAMA</i> 1999;282:1921-1928.
<b>Smolen 2014</b>	Smolen JS. et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. <i>Ann Rheum Dis</i> 2014;73:6-16
<b>Sowers 2005</b>	Sowers JR, White WB, Pitt B, Whelton A, Simon LS, Winer N, Kivitz A, Ingen H, Brabant T, Fort JG: The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. <i>Archives of internal medicine</i> 2005;165:161-168.
<b>Spiegel 2005</b>	Spiegel BM, Chiou CF, Ofman JJ. Minimizing complications from nonsteroidal antiinflammatory drugs: cost-effectiveness of competing strategies in varying risk groups. <i>Arthritis Rheum</i> 2005; 53(2):185-197.
<b>SSR, MCR 2009</b>	Bori Segura G, Hernández Cruz B, Gobbo M, Lanas Arbeloa A, Salazar Páramo M, Terán Estrada L, Díaz González JF, Espinosa Morales R, Galván Villegas F, García Rodríguez LA, Alvaro-Gracia Álvaro JM, Avila Armengol H, Carmona L, Rivera Redondo J, Ventura Ríos L, Appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatology: guidelines from the Spanish Society of Rheumatology and the Mexican College of Rheumatology, <i>Reumatol Clin.</i> 2009;5(1):3-12
<b>Stam 2012</b>	Stam W.B., Jansen J.P., Taylor S.D., Efficacy of Etoricoxib, Celecoxib, Lumiracoxib, Non-Selective NSAIDs, and Acetaminophen in Osteoarthritis: A Mixed Treatment Comparison, <i>The Open Rheumatology Journal</i> , 2012, 6, 6-20
<b>Szczekliak 2014</b>	Gajewski P. (red). Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2014. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014
<b>Szmurło 2011</b>	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? <i>Pol Arch Med Wewn.</i> 2011 Oct;121(10):345-50.
<b>Tłustołowicz 2008</b>	Tłustołowicz W., Brzosko M., Filipowicz-Sosnowska A., Głuszko P., Kucharz E. J., Maśliński W., Samborski W., Szechiński J., Wiland P., Stanowisko Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, <i>Reumatologia</i> 2008; 46, 3: 111–114
<b>Tłustołowicz 2008</b>	Wiland P., Filipowicz-Sosnowska A., Głuszko P., Kucharz E. J., Maśliński W., Samborski W., Szechiński J., Tłustołowicz W., Brzosko M., Rekomendacje w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Opracowane przez Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii, <i>Reumatologia</i> 2008; 46, 4: 191–197
<b>Trelle 2011</b>	Trelle S. et al., Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis, <i>BMJ</i> 2011;342:c7086 doi:10.1136/bmj.c7086
<b>URPL</b>	Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>
<b>URPLa</b>	Uaktualnienie druków informacyjnych produktów leczniczych należących do nieselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) działających ogólnoustrojowo, dostępnych bez recepty.

	<a href="https://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/2606/original/nlpz.pdf?1320662989">https://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/2606/original/nlpz.pdf?1320662989</a> [dostęp 02.10.2014]
<b>URPL 2012</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Pytania i odpowiedzi na temat analizy nie-selektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, 2012 <a href="http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4103/original/KomunikatPL.pdf?1360943189">http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4103/original/KomunikatPL.pdf?1360943189</a>
<b>Wielage 2013</b>	Wielage RC, Bansal M, Andrews JS, Klein RW, Happich M. Cost-utility analysis of duloxetine in osteoarthritis: a US private payer perspective. <i>Appl Health Econ Health Policy</i> 2013; 11(3):219-236.
<b>Wielage 2014</b>	Wielage RC, Patel AJ, Bansal M, Lee S, Klein RW, Happich M. Cost effectiveness of duloxetine for osteoarthritis: a Quebec societal perspective. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> 2014; 66(5):702-708.
<b>Wordliczek 2007</b>	Wordliczek J, Dobrogowski J. Leczenie bólu. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa, 2007, str. 29-33
<b>Yun 2005</b>	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. <i>Rheumatol Int.</i> 2005 Jan;25(1):9-14.
<b>Zhao 1999</b>	Zhao SZ, McMillen JI, Markenson JA, Dedhiya SD, Zhao WW, Osterhaus JT, Yu SS: Evaluation of the functional status aspects of health-related quality of life of patients with osteoarthritis treated with celecoxib. <i>Pharmacotherapy</i> 1999;19:1269-1278.
<b>Zhao 2000</b>	Zhao SZ, Fiechtner JI, Tindall EA, Dedhiya SD, Zhao WW, Osterhaus JT, Yu SS. Evaluation of health-related quality of life of rheumatoid arthritis patients treated with celecoxib. <i>Arthritis Care Res.</i> 2000, 13(2): 112-21.
<b>Zimmermann-Górska 2008</b>	Zimmermann-Górska I. (red). Reumatologia kliniczna. Złota seria interny polskiej, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, tom 2, Warszawa, 2008

## 14. Załączniki

- Zal. 1. ██████████ Celekoksyb (Aclixa®) w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu. Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest, Warszawa 2014;
- Zal. 2. ██████████ Celekoksyb (Aclixa®) w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu, Analiza kliniczna, HealthQuest, Warszawa 2014;
- Zal. 3. ██████████ Celekoksyb (Aclixa®) w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu, Analiza ekonomiczna, HealthQuest, Warszawa 2014;
- Zal. 4. ██████████ Celekoksyb (Aclixa®) w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu, Analiza wpływu na budżet, HealthQuest, Warszawa 2014;
- Zal. 5. Pismo wnioskodawcy z odniesieniem się do niespełniania wymagań minimalnych.