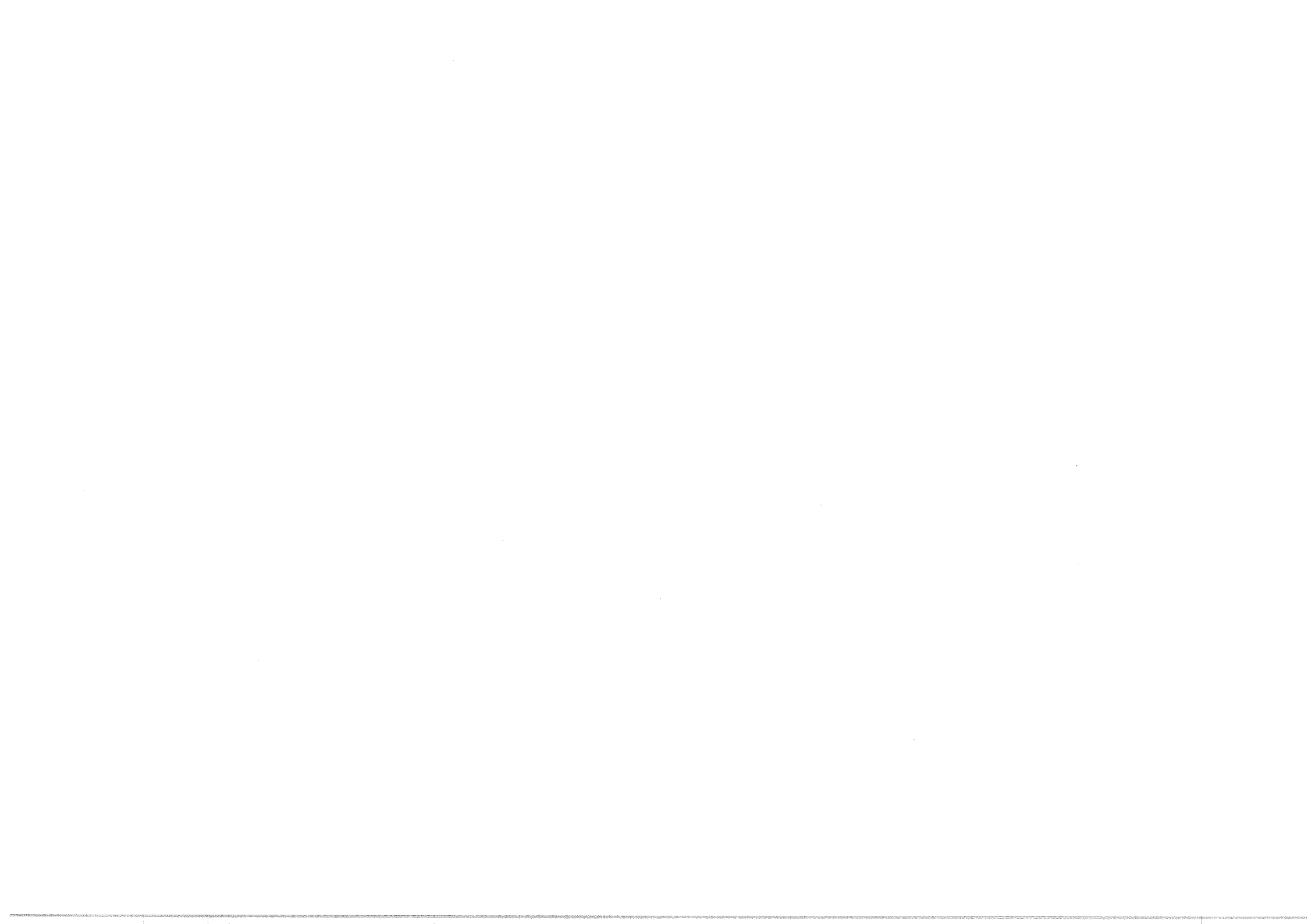


**Certolizumab pegol (Cimzia®)
w terapii osiowej spondyloartropatii
bez zmian radiograficznych
charakterystycznych dla ZZSK**

Analiza minimalizacji kosztów



Warszawa
Lipiec 2016



Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

VEDIM spółką z ograniczoną odpowiedzialnością z siedzibą w Warszawie
ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej analizy jest porównanie kosztów zastosowania certolizumabu pegol (Cimzia®) w stosunku do etanerceptu, adalimumabu oraz golimumabu w leczeniu chorych z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).

Metody

Na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej przyjęto konserwatywne założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy certolizumabem pegol a adalimumabem, etanerceptem i golimumabem w leczeniu chorych z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych w ZZSK (nr-axSpA).

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów różnicujących analizowane opcje terapeutyczne, a więc kosztów nabycia i podania substancji czynnych. Pominięto koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby oraz leczeniem powikłań i działań niepożądanych, ponieważ uznano, że koszty te nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy ze względu na brak kosztów ponoszonych przez pacjentów (program lekowy).

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i możliwości przerwania terapii jedynie po 12 tyg. leczenia w przypadku stwierdzenia braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie (wskaźnik BASDAI50). W przypadku adekwatnej odpowiedzi na leczenie chory kontynuuje terapię w analizowanym horyzoncie czasowym, który zgodnie z wnioskowanym programem lekowym wynosi 18 mies. Z uwagi na zastosowanie tygodniowych cykli w analizie, horyzont czasowy wynosi 78 tyg. W ramach analizy wrażliwości testowano brak możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Wyniki

Oszacowane koszty całkowite prowadzenia leczenia certolizumabem pegol przy cenie uwzględniającej zaproponowany przez firmę UCB RSS [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

[REDACTED]

Spis treści

Streszczenie	4
Spis treści	6
Skróty i akronimy	8
1 Wstęp	10
1.1 Wprowadzenie	10
1.2 Cel analizy	11
1.3 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku	11
1.3.1 Certolizumab vs adalimumab	11
1.3.2 Certolizumab vs etanercept	14
1.3.3 Certolizumab vs golimumab	16
1.4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	17
2 Metodyka	23
2.1 Strategia analizy	23
2.2 Analizowane efekty zdrowotne	23
2.3 Horyzont czasowy analizy	25
2.4 Perspektywa analizy	25
2.5 Populacja badana	25
2.6 Analizowane koszty	25
2.6.1 Koszty leków	26
2.6.2 Koszty podania leczenia	27
2.6.3 Koszty kwalifikacji do programu lekowego	28
2.6.4 Koszty monitorowania leczenia	28
2.7 Dyskontowanie	29
2.8 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu	29
2.9 Analiza wrażliwości	30
3 Wyniki	32
3.1 Analiza minimalizacji kosztów	32
3.1.1 Analiza podstawowa	32

3.1.2	Analiza wrażliwości	34
3.2	Analiza ilorazu kosztu i efektu.....	40
3.2.1	Analiza podstawowa.....	40
3.2.2	Analiza wrażliwości	42
4	Podsumowanie, dyskusja i ograniczenia	43
5	Wnioski	44
	Aneks 1. Cena punktu świadczenia w poszczególnych województwach w szpitalach o najwyższej wartości umowy.....	45
	Aneks 2. Strategia przeglądu dla analiz ekonomicznych	47
	Aneks 2.1. Aktualizacja wyszukiwania	47
	Aneks 2.2. Wyszukiwanie pierwotne.....	48
	Aneks 3. Selekcja analiz ekonomicznych	50
	Aneks 4. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności.....	51
	Aneks 4.1. Aktualizacja wyszukiwania	51
	Aneks 4.2. Wyszukiwanie pierwotne.....	52
	Aneks 5. Selekcja badań dotyczących użyteczności	54
	Aneks 6. Przegląd użyteczności – prace wykluczone.....	55
	Aneks 7. Przegląd użyteczności – prace włączone.....	57
	Aneks 8. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym	59
	Aneks 9. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych	61
	Spis tabel.....	64
	Spis rycin	66
	Piśmiennictwo	67

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASAS	<i>Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group</i>
ASDAS	<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASFI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>
BASMI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>
CC	leczenie standardowe (ang. <i>conventional care</i>)
CI	przedział ufności
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimisation analysis</i>)
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i>)
CZP	certolizumab pegol
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D
ETN	etanercept
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
nr-axSpA	osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych (ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i>)
PAS	<i>Patient Access Schemes</i>
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
QALY	zyskane lata życia z poprawką na jakość życia (ang. <i>quality-adjusted-life-years-gained</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RTG	zdjęcie rentgenowskie
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)

SpA	spondyloartropatie (ang. <i>spondyloarthritis</i>)
TNF- α	czynnik α martwicy guza, czynnik nekrozy nowotworów α (ang. <i>tumor necrosis factor-alpha</i>)
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

1 Wstęp

1.1 Wprowadzenie

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

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

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

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

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

1.2 Cel analizy

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

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P):	<ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK
Rodzaj interwencji (I):	<ul style="list-style-type: none"> certolizumab pegol (Cimzia®)
Komparator (C):	<ul style="list-style-type: none"> adalimumab etanercept golimumab
Wyniki (O):	<ul style="list-style-type: none"> bezpośrednie koszty medyczne różnicujące analizowane schematy leczenia

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

1.3.1 Certolizumab vs adalimumab

W poniższych tabelach zestawiono wyniki dla poszczególnych punktów końcowych.

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

Punkt końcowy	OR [95%CI], p RD [95%CI], p	MD [95%CI], p
ASAS20	0,74 [0,28; 1,98], p=ns -0,10 [-0,39; 0,19], p=ns	-
ASAS40	1,23 [0,39; 3,85], p=ns 0,03 [-0,23; 0,29], p=ns	-
ASAS PR	1,38 [0,26; 7,18], p=ns 0,09 [-0,08; 0,26], p=ns	-
ASAS 5/6	1,24 [0,28; 5,60], p=ns 0,09 [-0,10; 0,28], p=ns	-
ASDAS - zmiana	-	-0,40 [-0,98; 0,18], p=ns
ASDAS ID	6,28 [0,29; 134,27], p=ns 0,10 [-0,07; 0,27], p=ns	-
ASDAS MI	8,60 [0,38; 193,94], p=ns <u>0,22 [0,06; 0,38], p<0,05</u>	-

Punkt końcowy	OR [95%CI], p RD [95%CI], p	MD [95%CI], p
BASDAI50	1,62 [0,52; 5,04], p=ns 0,12 [-0,09; 0,33], p=ns	-
BASDAI - zmiana	-	-0,80 [-1,83; 0,23], p=ns
BASDAI – wynik końcowy	-	-0,40 [-2,09; 1,29], p=ns
BASMI – wynik końcowy	-	-0,30 [-1,31; 0,71], p=ns
BASFI - zmiana	-	<u>-1,30 [-2,30; -0,30], p<0,05</u>
BASFI – wynik końcowy	-	-0,90 [-2,66; 0,86], p=ns

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

Punkt końcowy	OR [95%CI], p RD [95%CI], p	MD [95%CI], p
ASAS20	0,88 [0,33; 2,32], p=ns -0,06 [-0,34; 0,22], p=ns	-
ASAS40	1,19 [0,38; 3,69], p=ns 0,02 [-0,24; 0,28], p=ns	-
ASAS PR	1,46 [0,28; 7,48], p=ns 0,10 [-0,07; 0,27], p=ns	-
ASAS 5/6	1,57 [0,35; 6,97], p=ns 0,15 [-0,04; 0,34], p=ns	-
ASDAS - zmiana	-	-0,40 [-0,97; 0,17], p=ns
ASDAS ID	4,94 [0,23; 105,64], p=ns 0,05 [-0,11; 0,21], p=ns	-
ASDAS MI	8,69 [0,39; 194,83], p=ns <u>0,22 [0,06; 0,38], p<0,05</u>	-
BASDAI50	1,44 [0,47; 4,42], p=ns 0,09 [-0,11; 0,29], p=ns	-
BASDAI - zmiana	-	-0,90 [-1,91; 0,11], p=ns
BASDAI – wynik końcowy	-	-0,40 [-2,10; 1,30], p=ns
BASMI – wynik końcowy	-	0,00 [-1,03; 1,03], p=ns
BASFI - zmiana	-	<u>-1,30 [-2,23; -0,37], p<0,05</u>
BASFI – wynik końcowy	-	-0,60 [-2,35; 1,15], p=ns

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

Punkt końcowy	OR [95%CI], p RD [95%CI], p	MD [95%CI], p
ASAS20	0,81 [0,34; 1,96], p=ns -0,08 [-0,35; 0,19], p=ns	-

Punkt końcowy	OR [95%CI], p RD [95%CI], p	MD [95%CI], p
ASAS40	1,21 [0,42; 3,51], p=ns 0,02 [-0,22; 0,26], p=ns	-
ASAS PR	1,42 [0,29; 6,91], p=ns 0,10 [-0,04; 0,24], p=ns	-
ASAS 5/6	1,40 [0,33; 5,95], p=ns 0,12 [-0,04; 0,28], p=ns	-
ASDAS - zmiana	-	-0,40 [-0,90; 0,10], p=ns
ASDAS ID	5,50 [0,27; 113,82], p=ns 0,08 [-0,05; 0,21], p=ns	-
ASDAS MI	8,60 [0,39; 188,27], p=ns <u>0,22 [0,09; 0,35], p<0,05</u>	-
BASDAI50	1,52 [0,53; 4,38], p=ns 0,10 [-0,08; 0,28], p=ns	-
BASDAI - zmiana	-	<u>-0,90 [-1,71; -0,09], p<0,05</u>
BASDAI – wynik końcowy	-	-0,40 [-1,97; 1,17], p=ns
BASMI – wynik końcowy	-	-0,10 [-1,04; 0,84], p=ns
BASFI - zmiana	-	<u>-1,30 [-2,06; -0,54], p<0,05</u>
BASFI – wynik końcowy	-	-0,70 [-2,31; 0,91], p=ns

Dla większości analizowanych punktów końcowych, w tym dla pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu RAPID-axSpA (odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu oceniana według kryteriów ASAS20), w porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i adalimumabem.

Wyniki porównania pośredniego wskazały na korzyść certolizumabu w zakresie miary bezwzględnej dla odsetka chorych ze znaczną poprawą według kryteriów ASDAS oraz zmiany oceny sprawności fizycznej w skali BASFI (porównanie z wynikami uzyskanymi w badaniu ABILITY-1). Różnica obserwowana dla oceny sprawności fizycznej w skali BASFI była istotna klinicznie (minimalna istotna klinicznie różnica dla oceny funkcjonowania w skali BASFI w terapii ZZSK wynosi 0,7 pkt;⁵ w analizie wykazano różnicę na poziomie 1,30 pkt). Wyniki dotyczące wyniku końcowego oceny sprawności fizycznej w skali BASFI (porównanie z wynikami uzyskanymi w badaniu Haibel 2008) nie osiągnęły jednak istotności statystycznej.

Dodatkowo, w przypadku porównania obu dawek certolizumabu łącznie wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść certolizumabu w zakresie zmiany oceny aktywności choroby w skali BASDAI (porównanie z wynikami uzyskanymi w badaniu ABILITY-1). Wyniki dla obu dawek certolizumabu analizowanych osobno oraz wyniki dotyczące wyniku końcowego oceny aktywności choroby w skali BASDAI (porównanie z wynikami uzyskanymi w badaniu Haibel 2008) nie osiągnęły jednak istotności statystycznej.

Korzyść certolizumabu w zakresie miary bezwzględnej dla odsetka chorych ze znaczną poprawą według kryteriów ASDAS została również wykazana w analizie dla adalimumabu (Humira).⁷ Zgodnie z opinią autorów analizy, uzyskany wynik nie wpływa na ogólne wnioski analizy. Na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej przyjęto założenie o porównywalnej skuteczności analizowanych terapii i przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, co zdaniem Analityków Agencji jest podejściem prawidłowym.⁶

Niemniej należy wskazać, że założenie o braku różnic między analizowanymi technologiami, jest założeniem konserwatywnym, a wniosek, wskazujący na certolizumab pegol jako lek o skuteczności co najmniej porównywalnej do skuteczności adalimumabu jako bardziej uzasadniony.

1.3.2 Certolizumab vs etanercept

W poniższych tabelach zestawiono wyniki dla poszczególnych punktów końcowych.

Tabela 5. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 200 mg vs etanercept.

Punkt końcowy	OR [95%CI], p RD [95%CI], p	MD [95%CI], p
ASAS20	1,09 [0,41; 2,93], p=ns 0,03 [-0,20; 0,26], p=ns	-
ASAS40	1,67 [0,52; 5,35], p=ns 0,13 [-0,08; 0,34], p=ns	-
ASDAS - zmiana	-	<u>-0,50 [-0,99; -0,01], p<0,05</u>
ASDAS ID	14,26 [0,77; 264,88], p=ns 0,07 [-0,11; 0,25], p=ns	-
BASDAI50	2,11 [0,69; 6,44], p=ns 0,14 [-0,08; 0,36], p=ns	-
BASDAI - zmiana	-	-1,00 [-2,17; 0,17], p=ns
BASDAI – wynik końcowy	-	-0,93 [-2,04; 0,18], p=ns
BASMI – zmiana	-	<u>-0,60 [-1,14; -0,06], p<0,05</u>
BASFI - zmiana	-	<u>-1,20 [-2,23; -0,17], p<0,05</u>

Tabela 6. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 400 mg vs etanercept.

Punkt końcowy	OR [95%CI], p RD [95%CI], p	MD [95%CI], p
ASAS20	1,30 [0,49; 3,44], p=ns 0,07 [-0,16; 0,30], p=ns	-
ASAS40	1,62 [0,51; 5,12], p=ns 0,12 [-0,09; 0,33], p=ns	-

Punkt końcowy	OR [95%CI], p RD [95%CI], p	MD [95%CI], p
ASDAS - zmiana	-	<u>-0,50 [-0,98; -0,02], p<0,05</u>
ASDAS ID	11,21 [0,60; 208,41], p=ns 0,02 [-0,15; 0,19], p=ns	-
BASDAI50	1,88 [0,62; 5,65], p=ns 0,11 [-0,10; 0,32], p=ns	-
BASDAI - zmiana	-	-1,10 [-2,25; 0,05], p=ns
BASDAI - wynik końcowy	-	-0,93 [-2,06; 0,20], p=ns
BASMI - zmiana	-	<u>-0,60 [-1,13; -0,07], p<0,05</u>
BASFI - zmiana	-	<u>-1,20 [-2,16; -0,24], p<0,05</u>

Tabela 7. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 200 + 400 mg vs etanercept.

Punkt końcowy	OR [95%CI], p RD [95%CI], p	MD [95%CI], p
ASAS20	1,19 [0,49; 2,91], p=ns 0,05 [-0,16; 0,26], p=ns	-
ASAS40	1,65 [0,56; 4,88], p=ns 0,12 [-0,07; 0,31], p=ns	-
ASDAS - zmiana	-	<u>-0,50 [-0,90; -0,10], p<0,05</u>
ASDAS ID	12,47 [0,69; 224,21], p=ns 0,05 [-0,10; 0,20], p=ns	-
BASDAI50	1,98 [0,70; 5,59], p=ns 0,12 [-0,07; 0,31], p=ns	-
BASDAI - zmiana	-	<u>-1,10 [-2,09; -0,11], p<0,05</u>
BASDAI - wynik końcowy	-	<u>-0,93 [-1,84; -0,02], p<0,05</u>
BASMI - zmiana	-	<u>-0,60 [-1,09; -0,11], p<0,05</u>
BASFI - zmiana	-	<u>-1,20 [-2,00; -0,40], p<0,05</u>

Dla większości analizowanych punktów końcowych, w tym dla pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu RAPID-axSpA (odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu oceniana według kryteriów ASAS20), w porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i etanerceptem.

Wyniki porównania pośredniego wskazały na korzyść certolizumabu w zakresie oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS, oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI oraz oceny sprawności fizycznej w skali BASFI. Istotną klinicznie różnicę obserwowano jednak jedynie dla oceny sprawności fizycznej w skali BASFI. Minimalna istotna klinicznie różnica dla oceny funkcjonowania w skali BASFI w terapii ZZSK wynosi 0,7 pkt, a dla oceny aktywności w skali ASDAS 1,1 pkt.⁵ Nie

odnaleziono wartości minimalnej istotnej klinicznie różnicy dla oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI. W analizie wykazano różnicę dla oceny funkcjonowania w skali BASFI na poziomie 1,20 pkt. Dla pozostałych skal uzyskane różnice były niewielkie (0,5 pkt w skali ASDAS oraz 0,6 pkt w skali BASMI, zakres skal od 0 do 10 pkt).

Dodatkowo, w przypadku porównania obu dawek certolizumabu łącznie wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść certolizumabu w zakresie oceny aktywności choroby w skali BASDAI. Wyniki dla obu dawek certolizumabu analizowanych osobno nie osiągnęły jednak istotności statystycznej.

1.3.3 Certolizumab vs golimumab

W poniższych tabelach zestawiono wyniki dla poszczególnych punktów końcowych.

Tabela 8. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 200 mg vs golimumab.

Punkt końcowy	OR [95%CI], p RD [95%CI], p	MD [95%CI], p
ASAS20	0,58 [0,21; 1,58], p=ns -0,12 [-0,35; 0,11], p=ns	-
ASAS40	1,10 [0,35; 3,41], p=ns -0,02 [-0,24; 0,20], p=ns	-
ASAS PR	2,75 [0,62; 12,18], p=ns 0,07 [-0,12; 0,26], p=ns	-
ASDAS – wynik końcowy	-	-0,37 [-0,92; 0,18], p=ns
BASDAI50	1,58 [0,52; 4,82], p=ns 0,05 [-0,18; 0,28], p=ns	-
BASDAI – wynik końcowy	-	0,15 [-1,04; 1,34], p=ns
BASMI – wynik końcowy	-	-0,21 [-1,22; 0,80], p=ns
BASFI – wynik końcowy	-	-0,63 [-1,90; 0,64], p=ns

Tabela 9. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 400 mg vs golimumab.

Punkt końcowy	OR [95%CI], p RD [95%CI], p	MD [95%CI], p
ASAS20	0,68 [0,25; 1,86], p=ns -0,08 [-0,31; 0,15], p=ns	-
ASAS40	1,07 [0,35; 3,27], p=ns -0,03 [-0,24; 0,18], p=ns	-
ASAS PR	2,92 [0,67; 12,67], p=ns 0,08 [-0,11; 0,27], p=ns	-
ASDAS – wynik końcowy	-	-0,27 [-0,81; 0,27], p=ns
BASDAI50	1,40 [0,46; 4,23], p=ns	-

Punkt końcowy	OR [95%CI], p RD [95%CI], p	MD [95%CI], p
	0,02 [-0,20; 0,24], p=ns	
BASDAI – wynik końcowy	-	0,15 [-1,05; 1,35], p=ns
BASMI – wynik końcowy	-	0,09 [-0,94; 1,12], p=ns
BASFI – wynik końcowy	-	-0,33 [-1,58; 0,92], p=ns

Tabela 10. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 200 + 400 mg vs golimumab.

Punkt końcowy	OR [95%CI], p RD [95%CI], p	MD [95%CI], p
ASAS20	0,63 [0,25; 1,57], p=ns -0,10 [-0,31; 0,11], p=ns	-
ASAS40	1,08 [0,38; 3,10], p=ns -0,03 [-0,22; 0,16], p=ns	-
ASAS PR	2,84 [0,69; 11,64], p=ns 0,08 [-0,08; 0,24], p=ns	-
ASDAS – wynik końcowy	-	-0,27 [-0,72; 0,18], p=ns
BASDAI50	1,48 [0,53; 4,18], p=ns 0,03 [-0,17; 0,23], p=ns	-
BASDAI – wynik końcowy	-	0,15 [-0,85; 1,15], p=ns
BASMI – wynik końcowy	-	-0,01 [-0,95; 0,93], p=ns
BASFI – wynik końcowy	-	-0,43 [-1,47; 0,61], p=ns

Dla wszystkich analizowanych punktów końcowych, w tym dla pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu RAPID-axSpA (odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu oceniana według kryteriów ASAS20), w porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem i golimumabem.

1.4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przeprowadzono systematyczny przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania certolizumabu pegol w osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych. Strategię przeglądu dla baz Medline, Embase oraz Cochrane Library przedstawiono w aneksie 2. W aneksie 3 przedstawiono wyniki selekcji prac (diagram QUOROM). Nie odnaleziono żadnej pracy, dotyczącej kosztów i efektów zdrowotnych stosowania certolizumabu pegol w samym wskazaniu: nr-axSpA. Zidentyfikowano 1 publikację oraz 3 abstrakty konferencyjne, w których ocenianą populację stanowili pacjenci ze zdiagnozowaną spondyloartropatią

osiową, z osobnymi wynikami dla wskazania ZZSK i nr-axSpA. Wyniki dla nr-axSpA przedstawiono poniżej.

W jedynej odnalezionej pełnotekstowej publikacji – analizie HTA **NHS 2016** przedstawiono wyniki analiz ekonomicznych dostarczonych przez producentów poszczególnych leków (osobno dla populacji ZZSK i nr-axSpA). W populacji nr-axSpA oceniano adalimumab, certolizumab i etanercept (poza analizą AbbVie dla adalimumabu, w której nie analizowano etanerceptu). Najniższe wyniki ICER dla porównań poszczególnych inhibitorów TNF- α vs CC (leczenie standardowe, ang. *conventional care*) w dwóch z trzech przedstawionych analiz (AbbVie, UCB) osiągnięto dla certolizumabu. W trzeciej analizie (Pfizer) najniższy wynik osiągnięto dla etanerceptu, jednak wyniki dla poszczególnych inhibitorów TNF- α kształtowały się na podobnym poziomie (£23 195-£23 575). Wyniki ICER dla porównania z CC zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Porównanie wartości ICER oszacowanych przez producentów leków vs CC (populacja nr-axSpA) – NHS 2016.

Leczenie	AbbVie (adalimumab), ICER (£)	UCB (certolizumab), ICER (£)	Pfizer (etanercept), ICER (£)
CC	-	-	-
Adalimumab	13 228	30 37	23 242
Certolizumab	12 866	15 615	23 575
Etanercept	na	50 692	23 195

Pogrubione liczby oznaczają najniższe wartości ICER vs CC dla poszczególnych inhibitorów TNF- α w każdej z analiz dostarczonych przez producentów leków.

CC – leczenie standardowe (ang. *conventional care*); ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*).

Wyniki pełnej analizy inkrementalnej producenta certolizumabu pegol (UCB) wskazują na dominację certolizumabu nad adalimumabem i etanerceptem.

W analizie NHS 2016 przedstawiono również wyniki przygotowanego *de novo* modelu York mającego na celu ocenić efektywność kosztową adalimumabu, certolizumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu w populacji pacjentów z ZZSK i alimumabu, certolizumabu oraz etanerceptu w nr-axSpA. W modelu zastosowano dwa scenariusze (scenariusz 1 „z odbiciem”, w którym założono, że po nieskuteczności terapii wskaźniki BASDAI i BASFI pogarszają się o wartość odpowiadającą poprawie po odpowiedzi na leczenie oraz scenariusz 2 „bez odbicia”, w którym założono, że po nieskuteczności leczenia wskaźniki BASFI i BASDAI powracają do wartości, którą przyjąłaby w

przypadku braku wcześniejszej odpowiedzi na leczenie, czyli taką jak w przypadku CC). W obu scenariuszach najniższe wyniki w zakresie ICER vs CC obserwowano dla certolizumabu z proponowanym PAS (*Patient Access Schemes*) – patrz tabele poniżej.

Tabela 12. Wyniki dotyczące kosztów-użyteczności: nr-axSpA (scenariusz 1) – NHS 2016.

Leczenie	QALY	Inkrementalne QALY	Koszty (£)	Koszty inkrementalne (£)	ICER (£)
CC	9,956	-	89 493	-	-
Certolizumab z PAS	11,351	1,395	128 911	39 418	28 247
Adalimumab	11,351	1,395	130 316	40 823	29 253
Etanercept	11,351	1,395	131 057	41 563	29 784
Certolizumab	11,351	1,395	132 484	42 991	30 807

CC – leczenie standardowe (ang. *conventional care*); ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); PAS – *Patient Access Schemes*; QALY – zyskane lata życia z poprawką na jakość życia (ang. *quality-adjusted-life-years-gained*).

Tabela 13. Wyniki dotyczące kosztów-użyteczności: nr-axSpA (scenariusz 2) – NHS 2016.

Leczenie	QALY	Inkrementalne QALY	Koszty (£)	Koszty inkrementalne (£)	ICER (£)
CC	9,963	-	90 219	-	-
Certolizumab z PAS	11,200	1,237	131 714	41 495	33 555
Adalimumab	11,200	1,237	133 109	42 89	34 684
Etanercept	11,200	1,237	133 859	43 64	35 29
Certolizumab	11,200	1,237	135 286	45 067	36 444

CC – leczenie standardowe (ang. *conventional care*); ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); PAS – *Patient Access Schemes*; QALY – zyskane lata życia z poprawką na jakość życia (ang. *quality-adjusted-life-years-gained*).

W abstrakcie konferencyjnym **Caglayan 2015** analizowano efektywność kosztową certolizumabu pegol w spondyloartropatii osiowej (ZZSK + nr-axSpA) w Turcji. We

wskazaniu nr-axSpA certolizumab porównywano z adalimumabem. Według autorów analizy certolizumab jest terapią kosztowo-efektywną i dominuje nad adalimumabem (nie podano wartości liczbowych).

W abstrakcie konferencyjnym **Codreanu 2014** przedstawiono analizę efektywności kosztów leczenia certolizumabem pegol pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, spondyloartropatią osiową (ZZSK + nr-axSpA) i łuszczykowym zapaleniem stawów w Rumunii. We wskazaniu nr-axSpA certolizumab porównywano z adalimumabem. Certolizumab jest terapią dominującą nad adalimumabem – zysk QALY wynosił 0,257. Koszty całkowite były niższe o 13 955,14 RON w porównaniu z adalimumabem.

W abstrakcie konferencyjnym **Relakis 2015** analizowano efektywność kosztową certolizumabu pegol w spondyloartropatii osiowej (ZZSK + nr-axSpA) w Grecji. We wskazaniu nr-axSpA certolizumab porównywano z adalimumabem. Według autorów analizy certolizumab dominuje nad adalimumabem – wartość QALY wyniosła 10,948 i 10,681 odpowiednio w w przypadku certolizumabu i adalimumabu, a ICER dla certolizumabu vs adalimumabu €3 289 (€55 726 w porównaniu z CC).

W tabeli poniżej przedstawiono dane uzyskane dla populacji pacjentów ze zdiagnozowaną nr-axSpA.

Tabela 14. Przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych

Publikacja	Populacja	Interwencja	Komparator	Wyniki
Caglayan B, Firidin A, Yildirim N, Tatar M, Essiz M. Caglayan B, Firidin A, Yildirim N, Tatar M, Essiz M. Cost-Effectiveness of Certolizumab Pegol for The Treatment of Axial Spondyloarthritis In Turkey. Value Health. 2015 Nov;18(7):A645 – abstrakt konferencyjny	Pacjenci ze zdiagnozowaną spondyloartropatią osiową (ZZSK + nr-axSpA)	Certolizumab pegol	We wskazaniu nr-axSpA: adalimumab	Certolizumab w leczeniu nr-axSpA stanowi terapię kosztowo-efektywną i dominuje nad adalimumabem
Codreanu C. Mogosanu C. Joita M. Purcaru O., Cost-effectiveness of certolizumab pegol in the treatment of active rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, and psoriatic arthritis in Romania. Value in Health (2014) 17:7 (A379). Date of Publication: November 2014 – abstrakt konferencyjny	Pacjenci ze zdiagnozowaną spondyloartropatią osiową (ZZSK + nr-axSpA), reumatoidalnym zapaleniem stawów lub łuszczycowym zapaleniem stawów	Certolizumab pegol	We wskazaniu nr-axSpA: adalimumab	Certolizumab w leczeniu nr-axSpA dominuje nad adalimumabem w nr-axSpA – zysk QALY wyniósł: 0,257; całkowite koszty niższe o 13 955,14 RON

Publikacja	Populacja	Interwencja	Komparator	Wyniki
<p>NHS 2016 Corbett M, Soares M, Jhuti G, Rice S, Spackman E, Sideris E, Moe-Byrne T, Fox D, Marzo-Ortega H, Kay L, Woolacott N, Palmer S. Tumour necrosis factor-α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess.</i> 2016 Feb;20(9):1-334, v-vi.</p>	<p>Pacjenci ze zdiagnozowaną spondyloartropatią osiową (ZZSK + nr-axSpA)</p>	<p>Inhibitory TNF-α</p>	<p>CC i pozostałe inhibitory TNF-α</p>	<p>Wyniki scenariusza 1 dla nr-axSpA: ICER poszczególnych inhibitorów TNF-α mieścił się w zakresie £28 247 dla certolizumabu pegol z proponowanym PAS do £29 784 dla etanerceptu za dodatkowy QALY</p>
<p>Relakis I, Patrikos D, Kourlaba G, Christou P, Maniadakis N. Cost-Utility of Certolizumab Pegol for The Treatment of Axial Spondyloarthritis In Greece. <i>Value Health.</i> 2015 Nov;18(7):A644 – abstrakt konferencyjny</p>	<p>Pacjenci ze zdiagnozowaną spondyloartropatią osiową (ZZSK + nr-axSpA)</p>	<p>Certolizumab pegol</p>	<p>We wskazaniu nr-axSpA: adalimumab, CC</p>	<p>Certolizumab w leczeniu nr-axSpA dominuje nad adalimumabem – QALY wyniosło 10,948, 10,681 i 10,412 odpowiednio w przypadku certolizumabu i adalimumabu, a ICER dla certolizumabu vs adalimumabu €3 289 (€55 726 w porównaniu z CC)</p>

CC – leczenie standardowe (ang. *conventional care*); ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) ; PAS – *Patient Access Schemes*; QALY – zyskane lata życia z poprawką na jakość życia (ang. *quality-adjusted-life-years-gained*).

2 Metodyka

Metodykę analizy opracowano na podstawie *Analizy weryfikacyjnej AOTMiT dla analizy minimalizacji kosztów adalimumabu (Humira®) w leczeniu ciężkiej, aktywnej postaci osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (Nr: OT.4351.6/2016)*,^{6,7} na podstawie której wydano pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania adalimumabu w analizowanym wskazaniu.^{8,9}

W ramach modelu wykonano prosty kalkulator kosztów z zastosowaniem tygodniowych cykli leczenia w 18-miesięcznym horyzoncie czasowym (78 cykli po 1 tydz. każdy), zgodnym z wnioskowanym programem lekowym. Założono, że chory zakwalifikowany do programu kontynuuje leczenie przez 12 tyg., po których następuje ocena odpowiedzi na leczenie. Po ocenie w programie pozostają jedynie chorzy z adekwatną odpowiedzią na leczenie (przyjęto BASDAI50 – patrz rozdz. 2.2). Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości.

2.1 Strategia analizy

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu oraz golimumabu w terapii nr-axSpA (patrz załączona dokumentacja).¹⁰ Na podstawie wyników analizy przyjęto konserwatywnie porównywalną skuteczność poszczególnych inhibitorów TNF- α (pomimo wykazania dla niektórych drugorzędowych punktów końcowych istotnej statystycznie korzyści dla certolizumabu). W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu przedstawiano analizę minimalizacji kosztów dla wymienionych powyżej inhibitorów TNF- α . W analizie dla adalimumabu,⁷ pomimo odnotowania istotnej statystycznie różnicy na korzyść certolizumabu w przypadku punktu końcowego znaczna poprawa według kryteriów ASDAS, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, co zdaniem Analityków Agencji jest podejściem prawidłowym.⁶

2.2 Analizowane efekty zdrowotne

W projekcie programu lekowego obejmującego certolizumab pegol kryterium przerwania leczenia po 12 tygodniach jest brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako: 1) zmniejszenie wartości BASDAI (skala 0-10) przynajmniej o 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia, jeśli wyjściowy BASDAI był >6 lub o ≥ 2 jednostki, jeśli wyjściowy BASDAI był ≤ 6 albo 2) zmniejszenie ASDAS-CRP o 50%, jeżeli wyjściowy był większy niż 3,5 lub o 1,1 jednostkę, jeżeli był $\leq 3,5$, lub uzyskanie ASDAS-CRP $<1,3$.

Dokładne oszacowanie odsetka populacji pozostającej w programie po 12 tyg. leczenia nie było możliwe z powodu braku adekwatnych danych. W analizie zdecydowano się na

posługiwanie się w zakresie tego kryterium odpowiedzią BASDAI50, czyli zmniejszeniem wartości BASDAI o co najmniej 50%. Wskaźnik BASDAI, przyjmujący maksymalną wartość 10 pkt. (ewentualnie 100 pkt.), oblicza się na podstawie 6 pytań dotyczących uczucia zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgien i porannej sztywności kręgosłupa. Każde z pytań ocenia się w skali VAS od 0 do 10, a wskaźnik jest średnią wartością wyników z wszystkich 6 pytań. Pytania dla BASDAI:

- ogólne nasilenie zmęczenia lub męczliwości,
- ogólne nasilenie bólu szyi, pleców, biodra,
- ogólne nasilenie bólu lub obrzęku w stawach innych niż szyja, plecy, biodra,
- ogólny dyskomfort związany z tkliwością na dotyk lub ucisk jakiegokolwiek regionu ciała,
- ogólne nasilenie sztywności porannej obecnej w chwili przebudzenia,
- czas trwania i nasilenie sztywności porannej od momentu przebudzenia (do 120 min).

Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu niezyskania odpowiedzi BASDAI50 w 12. tygodniu przeprowadzono w oparciu o dostępne dane zidentyfikowane w badaniu RCT RAPID-axSpA.¹¹ Założono, że ze względu na brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej porównywanych inhibitorów TNF- α (certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu i golimumabu) można przyjąć, że prawdopodobieństwo przerwania leczenia w przypadku każdego z komparatorów jest porównywalne. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 oszacowano na 48,5% - patrz tabela poniżej, w związku z tym odsetek pacjentów przerywających terapię po 12 tyg. leczenia przyjęto na poziomie $100\% - 48,5\% = 51,5\%$.

Tabela 6. Odsetek pacjentów z redukcją BASDAI o co najmniej 50% w 12 tygodniu u pacjentów z nr-axSpA.

Inhibitor TNF-a	Badanie	CZP 200 mg Q2W, n (%)	CZP 400 mg Q4W, n (%)	CZP łącznie, n (%)
certolizumab pegol	RAPID-axSpA	23/46 (50,0)	24/51 (47,1)	47/97 (48,5)

Zgodnie z kryteriami zakończenia udziału we wnioskowanym programie lekowym odpowiedź na leczenie ocenia się również po dwóch kolejnych okresach 12-tygodniowych. Kryterium to nie ma jednak odzwierciedlenia w zaproponowanym modelu ze względu na brak danych dotyczących utraty odpowiedzi pochodzących ze zidentyfikowanych badań klinicznych, krótki horyzont analizy oraz przede wszystkim fakt, że pomiędzy 12 a 24 tygodniem leczenia obserwuje się wzrost (a nie spadek) odpowiedzi na leczenie. Wyniki badania RAPID-axSpA w zakresie odsetków odpowiedzi opartych na ocenie BASDAI i ASDAS wskazują na dalszą poprawę między 12. a 24. tyg.

stosowania certolizumabu pegol.¹¹ W analizie przyjęto, że u wszystkich pacjentów z odpowiedzią po 12 tyg. leczenia utrzyma się ona w 24. i 36. tyg. (brak adekwatnych danych).

W programie lekowym zdefiniowano również kryterium uzyskania małej aktywności choroby prowadzące do przerwania leczenia, czyli uzyskanie przez świadczeniobiorcę małej aktywności choroby wyrażonej wartością BASDAI <3 lub ASDAS $<1,3$ utrzymującej się przez okres 6 miesięcy. Nie odnaleziono publikacji, na podstawie których możliwe byłoby oszacowanie odsetka chorych leczonych w programie lekowym, którzy uzyskują remisję choroby utrzymującą się przez okres 6 miesięcy, w związku z czym konserwatywnie założono brak przerywania leczenia z powodu niskiej aktywności choroby.

Przyjęto tygodniowy cykl analizy, co odpowiada cyklowi podawania etanerceptu w analizie podstawowej oraz założenie, że rok kalendarzowy ma 52 tygodnie.

2.3 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto że horyzont obserwacji odpowiada okresowi czasu leczenia w programie, zgodnie z którym pacjenci, u których wystąpi adekwatna odpowiedź na leczenie będą leczeni w ramach programu przez 18 mies. W modelu przyjęto, że rok ma 52 tyg., a liczba tygodni w miesiącu wynosi 4,33. W związku z zastosowaniem tygodniowych cykli leczenia horyzont czasowy wynosi 78 tyg.

2.4 Perspektywa analizy

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

2.5 Populacja badana

Analiza dotyczyła jednego reprezentatywnego pacjenta z nr-axSpA.

2.6 Analizowane koszty

Analizowano bezpośrednie koszty medyczne różnicujące terapie poszczególnymi inhibitorami TNF- α , związane z:

- zakupem leków (certolizumab pegol, adalimumab, golimumab, etanercept),
- podaniem leków.

Pominięto koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, ponieważ uznano, że koszty te nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Ze względu na porównywalny do placebo profil bezpieczeństwa terapii ZZSK i nr-axSpA inhibitorami TNF- α , koszty leczenia działań niepożądanych nie były przedmiotem niniejszej analizy.¹²

2.6.1 Koszty leków

Koszty adalimumabu, etanerceptu i golimumabu szacowano w analizie podstawowej zgodnie z komunikatami DGL aktualnymi według daty złożenia wniosku¹ (za lipiec 2015 r. – od wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań narastająco od stycznia do lipca 2015 r. odjęto odpowiadające wielkości za okres styczeń-czerwiec 2015 r.).¹³ Koszt certolizumabu pegol szacowano w oparciu o dane producenta (cena bez RSS: 2 112,64 PLN za 200 mg, tożsama z danymi z obwieszczeniem MZ z dnia 26.08.2015 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; [REDACTED])

Zużycie leków szacowano w oparciu o schemat podawania leków opisany w charakterystyce produktów leczniczych:

- adalimumab 40 mg co 2 tygodnie,
- etanercept 50 mg co tydzień (w ramach analizy wrażliwości testowano podawanie etanerceptu w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu),
- golimumab 50 mg co miesiąc.

Zużycie certolizumabu pegol szacowano w oparciu o zapisy charakterystyki produktu leczniczego, który stanowi, że certolizumab pegol należy podawać podskórnie w dawce początkowej 400 mg podanej w tygodniach 0., 2. i 4., a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg co dwa tygodnie.

W ramach analizy wrażliwości testowano dawkę podtrzymującą certolizumabu 400 mg co 4 tyg. oraz dawkę etanerceptu 25 mg 2 razy w tygodniu.

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

Tabela 15. Koszt pojedynczych dawek/fiolek leków biologicznych zarejestrowanych we wskazaniu nr-axSpA.

Lek	Dawka na podanie	Koszt pojedynczej dawki	Referencje
Certolizumab pegol (bez RSS)	200 mg	2 112,64	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1104.0)

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

Leczenie	Dawka na podanie	Koszt pojedynczej dawki	Referencje
Certolizumab pegol (z RSS)	400 mg	4 225,28	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1104.0)
	200 mg	█	UCB Pharma Sp. z o.o.
	400 mg	█	UCB Pharma Sp. z o.o.
Adalimumab	40 mg	2 062,29	NFZ (komunikat DGL)
Etanercept	50 mg	947,83	NFZ (komunikat DGL)
Golimumab	50 mg	3 463,74	NFZ (komunikat DGL)

W ramach analizy wrażliwości testowano także ceny adalimumabu, etanerceptu i golimumabu przyjęte na podstawie obwieszczenia MZ aktualnego na dzień składania wniosku (z dnia 26.08.2015 r.) – patrz tabela poniżej.

Tabela 16. Koszt pojedynczych dawek/fiolek adalimumabu, etanerceptu i golimumabu zgodnie z obwieszczeniem MZ – analiza wrażliwości.

Leczenie	Dawka na podanie	Koszt pojedynczej dawki	Referencje
Adalimumab	40 mg	2 181,82	NFZ (komunikat DGL)
Etanercept	50 mg	1 048,95	NFZ (komunikat DGL)
Golimumab	50 mg	3 881,68	NFZ (komunikat DGL)

2.6.2 Koszty podania leczenia

Koszt podania leczenia w analizie podstawowej szacowano w oparciu o założenie, że 17,5% podań leków odbędzie się w trybie ambulatoryjnym, a 82,5% podań realizowanych jest samodzielnie przez pacjenta w domu (koszt podania 0 PLN). Założenie to przyjęto na podstawie opinii ekspertów, o którą wystąpiła AOTMiT w ramach przygotowywania analizy weryfikacyjnej dla adalimumabu we wskazaniu nr-axSpA.^{6,7} Procedurze ambulatoryjnej przypisane jest świadczenie 5.08.07.0000004 (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu) – patrz Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015; Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe).¹⁴

W ramach analizy wrażliwości testowano również podawanie wszystkich dawek leku: w trybie ambulatoryjnym, samodzielnie w domu albo w ramach procedury związanej z jednodniową hospitalizacją (świadczenie 5.08.07.0000003; hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu).¹⁴

Koszt procedury oszacowano w oparciu o aktualną wycenę punktową procedur NFZ oraz wycenę punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN (w celu obliczenia ceny punktu świadczenia, wyznaczono medianę wartości raportowanych w umowach o największej wartości w zakresie programu lekowego ZZSK w każdym województwie –

po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – patrz: tabela 31, aneks 1.

Tabela 17. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	2	52,00	104,00
hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	9	52,00	468,00

Koszt podania leczenia w analizie podstawowej wynosi $(17,5\% \cdot 104 \text{ PLN} + 82,5 \cdot 0 \text{ PLN} = 18,20 \text{ PLN})$.

2.6.3 Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Koszt kwalifikacji pacjentów do programu lekowego oparto na wycenie procedury NFZ dla programu lekowego leczenia pacjentów z ZZSK – procedura nr 5.08.07.0000006 (kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych) – patrz Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015; Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne [lekowe]].¹⁴ Koszt tej procedury wynosi 6,25 punktu rozliczeniowego, co przy wycenie punktu na poziomie 52,00 PLN związane jest z kosztem procedury w wysokości 325,00 PLN (tabela 31, aneks 1).

Ponieważ jednorazowy koszt kwalifikacji do programu nie różnicuje analizowanych terapii, nie uwzględniono go w kalkulatorze kosztów.

Tabela 18. Wycena procedury związanej z kwalifikacją do leczenia.

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

2.6.4 Koszty monitorowania leczenia

Koszt monitorowania leczenia oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów z ZZSK – procedura nr 5.08.08.0000045 (Diagnostyka w programie leczenia inhibitorami TNF- α świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa). Koszty

monitorowania leczenia są rozliczane jednorazowo w ciągu roku. Zgodnie z załącznikiem 2 (Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015, procedurę diagnostyczną nr 5.08.06.0000045 wyceniono na 14,4 punktu, co przy wycenie punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN związane jest z kosztem procedury w wysokości 748,80 PLN (aneks 1).

Ponieważ roczne koszty monitorowania leczenia nie różnicują analizowanych terapii, nie uwzględniono go w kalkulatorze kosztów.

Tabela 19. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia.

Opis procedury	Numer procedury	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Koszt procedury (PLN)
Diagnostyka w programie leczenia inhibitorami TNF- α świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa	5.08.08.0000045	14,4	52	748,80

2.7 Dyskontowanie

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów, zaś w analizie wrażliwości testowano brak dyskontowania kosztów.

2.8 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu

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

Szacunki ilorazu efektów i kosztów dla leczenia w nr-AxSpA oparto na algorytmie rekomendowanym w publikacji McLeod i wsp.,¹⁵ bazującego na wartościach zmiany wyniku BASDAI i BASFI oraz wieku pacjentów i odsetku mężczyzn wśród nich. W szacunkach przyjęto założenie, że przez cały czas leczenia pacjenci otrzymują założoną terapię lekami biologicznymi. Horyzont analizy ilorazu efektów i kosztów ograniczono do czasu obserwacji klinicznej tj. 24 tygodni. W związku z powyższym w analizie ilorazu efektów i kosztów nie dyskontowano efektów i kosztów.

Wartości użyteczności w modelu ekonomicznym opracowano wykorzystując dane z badania RAPID-axSpA (AS001) – analizowano wyniki pacjentów poddanych ocenie

skuteczności wg BASDAI i BASFI na początku badania oraz po 24-tygodniowej obserwacji.

W celu zidentyfikowania wartości użyteczności przypisanych stanom związanym z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych przeprowadzono przegląd systematyczny w bazach danych PubMed, Embase i The Cochrane Library. Strategię przeglądu baz danych umieszczono w aneksie 4, a selekcję badań zobrazowaną na diagramie QUOROM – w aneksie 5 niniejszej analizy. Tabelaryczne zestawienie zidentyfikowanych wartości użyteczności przedstawiono w aneksie 8.

Dodatkowo wartości użyteczności poszukiwano w bazie Cost-Effectiveness Analysis Registry (CEA Registry; hasła wyszukiwania zgodnie z indeksem haseł typu MeSH bazy PubMed). Nie odnaleziono dodatkowych publikacji poza wymienionymi w aneksie 7.

Ostatecznie, w przyjętym modelu założono, że pacjenci włączeni do analizy mają użyteczność stanu zdrowia odpowiadającą aktywnemu nr-AxSpA. Użyteczność tę, jak i zmianę tego stanu oszacowano na podstawie algorytmu wykorzystanego w modelu rekomendowanym przez McLeod i wsp.: oczekiwana wartość użyteczności = $0,8772 - 0,0323 \cdot \text{BASFI} - 0,0384 \cdot \text{BASDAI} - 0,0279 \cdot \text{UDZIAŁ MĘŻCZYZN} + 0,0017 \cdot \text{WIEK}$.¹⁵

Wyjściowe wartości BASFI i BASDAI i wartości końcowe (po 24 tyg.) ustalono na poziomie wynikającym ze średniej ważonej z badania RAPID-AxSpA dla pacjentów z nr-AxSpa przyjmujących certolizumab pegol w dawce 200 mg Q2W lub 400 mg Q4W, w których podano te wartości (jako średnią \pm odchylenie standardowe) tj. 6,6 dla BASDAI i 5,0 dla BASFI. Wartości związane z wiekiem i udziałem mężczyzn w grupie pacjentów przyjęto zgodnie z charakterystyką populacji w badaniu RAPID-axSpA (wiek chorych 38 lat, mężczyźni stanowią 48,3%). Oszacowana na tej podstawie wartość wyjściowa użyteczności wynosi 0,51. W analizie przyjęto założenie, że pacjenci osiągają liniowo docelowy stan zdrowia. Oszacowana na tej podstawie wartość końcowa użyteczności wynosi 0,72, a średnia wartość użyteczności w 24-tygodniowym horyzoncie obserwacji wyniesie 0,61, co w horyzoncie 24 tygodni przekłada się na wartość użyteczność QALY równą 0,28 ($0,61 \cdot 24/52$ tyg.).

2.9 Analiza wrażliwości

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

Testowano następujące zmienne:

- odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 12 tygodniach terapii z powodu braku skuteczności (odsetek pacjentów bez odpowiedzi BASDAI50):
 - scenariusz A1 – 0%;
- schemat stosowania leków:

- scenariusz B1 – dawka podtrzymująca certolizumabu co 4 tyg.,
 - scenariusz B2 – dawka etanerceptu 25 mg 2 razy w tyg.;
- koszty podania leków:
 - scenariusz C1 – 100% dawek leków przyjmowane w trybie ambulatoryjnym (104 PLN),
 - scenariusz C1 – 100% dawek leków przyjmowane w ramach procedury związanej z jednodniową hospitalizacją (468 PLN),
 - scenariusz C1 – 100% dawek leków przyjmowane samodzielnie w domu (0 PLN);
- dyskontowanie kosztów w 2. roku leczenia:
 - scenariusz D1 – 0%,
- ceny stosowanych leków na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ:
 - scenariusz E1 – adalimumab 2181,82 zł za dawkę 40 mg,
 - scenariusz E2 – etanercept 1 048,95 zł za dawkę 50 mg,
 - scenariusz E3 – golimumab 3881,68 zł za dawkę 50 mg;
- zmiana algorytmu obliczania użyteczności:
 - scenariusz F1 – użyteczność stanu zdrowia dla aktywnego ZZSK na podstawie algorytmu wykorzystanego w modelu rekomendowanym przez Ara i wsp. ($Użyteczność = 0,923 - 0,0402 \cdot BASDAI - 0,0432 \cdot BASFI$).¹⁶

3 Wyniki

3.1 Analiza minimalizacji kosztów

3.1.1 Analiza podstawowa

Przeprowadzono dwie analizy oszacowania kosztów prowadzenia terapii certolizumabem pegol - w oparciu o ceny podane przez producenta, zarówno bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka, jak i z ich uwzględnieniem. Horyzont analizy podstawowej wynosi 18 mies. (78 tyg.).

[Redacted content]

Tabela 20. Koszty całkowite i inkrementalne terapii – analiza podstawowa, cena z RSS.

Lek	Koszt leku	Koszt podania	Razem
Certolizumab pegol	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Adalimumab	45 336,37	400,21	45 736,58
Etanercept	41 673,00	800,42	42 473,42
Golimumab	37 234,16	195,70	37 429,86
Koszty inkrementalne vs certolizumab			
Adalimumab	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Etanercept	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Golimumab	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 21. Koszty całkowite i inkrementalne terapii – analiza podstawowa, cena bez RSS.

Lek	Koszt leku	Koszt podania	Razem
Certolizumab pegol	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Adalimumab	45 336,37	400,21	45 736,58

Lek	Koszt leku	Koszt podania	Razem
Etanercept	41 673,00	800,42	42 473,42
Golimumab	37 234,16	195,70	37 429,86
Koszty inkrementalne vs certolizumab			
Adalimumab	████████	████	████████
Etanercept	████████	████████	████████
Golimumab	████████	████████	████████

3.1.2 Analiza wrażliwości

Analiza oparta na cenie certolizumabu pegol uwzględniającej RSS wykazała, że dla większości scenariuszy terapia certolizumabem pegol pozostaje tańsza od terapii adalimumabem, etanerceptem i golimumabem. Wyjątkiem jest scenariusz C2 zakładający podawanie leków w trybie związanym z hospitalizacją oraz scenariusz C1 zakładający podawanie wszystkich dawek leków w trybie ambulatoryjnym. W tych scenariuszach terapia certolizumabem jest droższa od terapii golimumabem – patrz tabele 22 i 23.

Analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, terapia certolizumabem pegol przy cenie nieuwzględniającej RSS pozostaje droższa od terapii adalimumabem, etanerceptem lub golimumabem - patrz tabele 24 i 25.

Spośród testowanych zmiennych klinicznych, w najmniejszym stopniu na wyniki analizy wpływa założenie dotyczące braku dyskontowania kosztów (scenariusz D1) ze względu na krótki okres analizy (18 mies.). Niewielki wpływ na wyniki analizy ma również założenie, że wszystkie dawki leków przyjmowane są samodzielnie przez pacjentów w domu (scenariusz C3), ponieważ w scenariuszu podstawowym odsetek dawek podawanych samodzielnie wynosił (zgodnie z opinią ekspertów) aż 82,5%.

Stosunkowo największy wpływ na końcowe wyniki miało założenie zerowego odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności w 12. tygodniu leczenia (scenariusz A1) oraz założenie zakładające podawanie leków w trybie związanym z hospitalizacją (scenariusz C2), w mniejszym stopniu założenie cen komparatorów certolizumabu na poziomie aktualnego Obwieszczenia MZ (scenariusze E1-E3) oraz założenie zakładające podawanie leków w trybie ambulatoryjnym (scenariusz C1). W pozostałych scenariuszach odnotowywano raczej niewielkie zmiany w stosunku do scenariusza podstawowego.

Tabela 22. Koszty całkowite i inkrementalne (PLN) terapii inhibitorami TNF- α – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS).

Scenariusz	Koszt certolizumabu (PLN)	Koszt adalimumabu (PLN)	Koszt etanerceptu (PLN)	Koszt golimumabu (PLN)	Koszt inkrementalny vs. referencyjny (PLN)		
					adalimumab	etanercept	golimumab
Analiza podstawowa							
A1		45 736,58	42 473,42	37 429,86			
B1		81 112,78	75 325,68	66 136,30			
B2		45 736,58	42 473,42	37 429,86			
C1		47 623,30	43 309,42	37 429,86			
C2		45 736,58	46 246,85	38 352,43			
C3		55 627,54	62 255,35	42 266,37			
D1		45 336,37	41 673,00	37 234,16			
E1		45 749,38	42 485,18	37 439,78			
E2		48 364,11	42 473,42	37 429,86			
E3		45 736,58	45 535,02	37 429,86			
		45 736,58	42 473,42	41 922,65			
Zmiana vs analiza podstawowa							
A1		35 376,20	32 852,26	28 706,44			
B1		0,00	0,00	0,00			
B2		0,00	836,00	0,00			
C1		1 886,72	3 773,43	922,57			
C2		9 890,96	19 781,93	4 836,51			
C3		-400,21	-800,42	-195,70			
D1		12,79	11,76	9,92			
E1		2 627,53	0,00	0,00			
E2		0,00	3 061,60	0,00			
E3		0,00	0,00	4 492,79			

Scenariusz	Koszt certolizumabu pegol (%)	Koszt adalimumabu (%)	Koszt etanerceptu (%)	Koszt golimumabu (%)
A1				
B1				
B2				
C1				
C2				
C3				
D1				
E1				
E2				
E3				

Tabela 24. Koszty całkowite i inkrementalne (PLN) terapii inhibitorami TNF- α – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS).

Scenariusz	Koszt certolizumabu (PLN)	Koszt adalimumabu (PLN)	Koszt etanerceptu (PLN)	Koszt golimumabu (PLN)	Koszt inkrementalny vs ce: tolizumabu (PLN)		
					golimumab	etanercept	adalimumab
Analiza podstawowa		45 736,58	42 473,42	37 429,86			
A1		81 112,78	75 325,68	66 136,30			
B1		45 736,58	42 473,42	37 429,86			
B2		45 736,58	43 309,42	37 429,86			
C1		47 623,30	46 246,85	38 352,43			
C2		55 627,54	62 255,35	42 266,37			
C3		45 336,37	41 673,00	37 234,16			
D1		45 749,38	42 485,18	37 439,78			
E1		48 364,11	42 473,42	37 429,86			
E2		45 736,58	45 535,02	37 429,86			
E3		45 736,58	42 473,42	41 922,65			
Zmiana vs analiza podstawowa							
A1		35 376,20	32 852,26	28 706,44			
B1		0,00	0,00	0,00			
B2		0,00	836,00	0,00			
C1		1 886,72	3 773,43	922,57			
C2		9 890,96	19 781,93	4 836,51			
C3		-400,21	-800,42	-195,70			
D1		12,79	11,76	9,92			
E1		2 627,53	0,00	0,00			
E2		0,00	3 061,60	0,00			
E3		0,00	0,00	4 492,79			

Scenariusz	Koszt certolizumabu pegol (%)	Koszt adalimumabu (%)	Koszt etanerceptu (%)	Koszt infliximabu (%)
A1				
B1				
B2				
C1				
C2				
C3				
D1				
E1				
E2				
E3				

Progowa cena zbytu netto wykazała atrakcyjność zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka w stosunku do adalimumabu i etanerceptu dla analizy podstawowej, jak i dla poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości. Dla golimumabu dla wszystkich wariantów analizy, zaproponowana cena uwzględniająca [redacted] poza scenariuszem E3 (cena golimumabu zgodna z Obwieszczeniem MZ) była wyższa od wyliczonego kosztu progowego. Urzędowa cena zbytu netto dla certolizumabu pegol we wszystkich wariantach analizy była wyższa od uzyskanych kosztów progowych.

[redacted]

Scenariusz	vs adalimumab	vs etanercept	vs golimumab
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]
A	[redacted]	[redacted]	[redacted]
B1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
B2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C3	[redacted]	[redacted]	[redacted]
D1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
E1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
E2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
E3	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.2 Analiza ilorazu kosztu i efektu

3.2.1 Analiza podstawowa

Szacowanie ilorazu kosztu i efektu obliczono dla 24-tygodniowego horyzontu obserwacji, zakładając, że przez cały okres obserwacji pacjenci otrzymują leczenie (zgodnie ze scenariuszem A1).

W tabelach poniżej zestawiono oszacowane wartości CER dla poszczególnych leków – w tabeli 27 wyniki dla ceny certolizumabu pegol uwzględniającej zaproponowanego RSS, w tabeli 28 wyniki przy cenie nieuwzględniającej RSS. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Lek	Koszt leku (PLN)	Koszt podania (PLN)	SUMA (PLN)	QAL	GR (PLN)	Costa program (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lek	Koszt leku (PLN)	Koszt podania (PLN)	SUMA (PLN)	QAL	GR (PLN)	Costa program (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2.2 Analiza wrażliwości

Wyniki dla analizy wrażliwości (scenariusz F1) przedstawiono poniżej w tabelach 29 i 30. W tabelach zestawiono oszacowane wartości CER dla poszczególnych leków - w tabeli 29 wyniki dla ceny certolizumabu pegol uwzględniającej zaproponowanego RSS, w tabeli 30 wyniki przy cenie nieuwzględniającej RSS.

[Redacted text]

[Redacted text]

Lek	Koszt leku (PLN)	Koszt podania (PLN)	SUMA (PLN)	QALY	CER (PLN)	Limit progowa (PLN)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

Lek	Koszt leku (PLN)	Koszt podania (PLN)	SUMA (PLN)	QALY	CER (PLN)	Limit progowa (PLN)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4 Podsumowanie, dyskusja i ograniczenia

Celem niniejszej analizy jest porównanie kosztów zastosowania certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu i golimumabu w terapii dorosłych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu i golimumabu w terapii nr-axSpA. Na podstawie wyników analizy przyjęto konserwatywnie założenie o porównywalnej skuteczności analizowanych inhibitorów TNF- α (pomimo wykazania dla niektórych drugorzędowych punktów końcowych istotnej statystycznie korzyści dla certolizumabu). W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono analizę minimalizacji kosztów w oparciu o dane dotyczące zużycia zasobów w programie lekowym. W analizie dla adalimumabu,⁷ pomimo odnotowania istotnej statystycznie różnicy na korzyść certolizumabu w przypadku punktu końcowego znaczna poprawa według kryteriów ASDAS, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, co zdaniem Analityków Agencji jest podejściem prawidłowym.⁶

Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej, tożsamej z perspektywą płatnika, w 18-miesięcznym horyzoncie obserwacji, zgodnie z programem lekowym, zakładając tygodniowe cykle leczenia (78 tyg.). Uwzględniono koszty różnicujące porównywane terapie, czyli bezpośrednie koszty medyczne związane z nabyciem i podaniem leków.

Analiza wykazała, że w koszty prowadzenia terapii certolizumabem pegol są niższe w stosunku do kosztów leczenia adalimumabem, etanerceptem i golimumabem przy cenie certolizumabu pegol uwzględniającej zaproponowany przez Wnioskodawcę mechanizm podziału ryzyka (RSS). Analiza wrażliwości wykazała, że dla zdecydowanej większości scenariuszy terapia certolizumabem przy cenie z RSS jest tańsza od adalimumabu, golimumabu i etanerceptu u pacjentów z nr-axSpA. Analiza nieuwzględniająca zaproponowanego RSS pokazała natomiast, że terapia certolizumabem pegol jest droższa od terapii konkurencyjnych (adalimumabem, etanerceptem i golimumabem) przy parametrach zarówno scenariusza podstawowego, jak scenariuszy analizy wrażliwości.

Do głównych ograniczeń prezentowanej analizy należy jej stosunkowo krótki horyzont czasowy równy 18 mies. nr-axSpA jest chorobą przewlekłą i leczenie najczęściej kontynuuje się dłużej. Nie mniej przyjęty horyzont obserwacji zgodny jest z zapisami programu lekowego. Zgodnie z zapisami programu lekowego, nawrót choroby po wcześniejszym uzyskaniu remisji może skutkować ponownym włączeniem do programu leczenia terapią biologiczną.

5 Wnioski

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

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

Tabela 31. Raportowane umowy o największej wartości w zakresie programu lekowego ZZSK (kod 03.0000.336.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – średnia cena punktu świadczenia.

Oddział wojewódzki NFZ	Szpital	Sumaryczna kwota umowy w programie ZZSK	Średnia cena punktu świadczenia (bez leków)
Dolnośląski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	116 064,00	52,00
Kujawsko-Pomorski	Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr Jana Bizziela w Bydgoszczy	166 712,00	52,00
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie	45 239,56	52,00
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. sp. z o.o.	1 872,00	52,00
Łódzki	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	142 324,00	52,00
Małopolski	Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne	69 472,00	52,00
Mazowiecki	Wojskowy Instytut Medyczny	117 555,00	51,00
Opolski	Stobrawskie Centrum Medyczne sp. z o.o. z siedzibą W Kup	23 566,00	52,00
Podkarpacki	Szpital Wojewódzki nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie	39 728,00	52,00
Podlaski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	57 772,00	52,00

Certolizumab pegol (Cimzia®) w terapii nr-axSpA – analiza minimalizacji kosztów

Oddział wojewódzki NFZ	Szpital	Sumaryczna kwota umowy w programie ZZSK	Średnia cena punktu świadczenia (bez leków)
Pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	8 164,00	52,00
Śląski	Sp Szpital Kliniczny nr 7 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach Górnośląskie Centrum Medyczne im. prof. Leszka Gieca	115 076,00	52,00
Świętokrzyski	Zespół Opieki Zdrowotnej w Końskich	30 576,00	52,00
Warmińsko-Mazurski	Wojewódzki Szpital Zespolony w Elblągu	3 900,00	52,00
Wielkopolski	Ortopedyczno-Rehabilitacyjny Szpital Kliniczny im. Wiktora Degi Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego	142 272,00	52,00
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im. prof. Tadeusza Sokołowskiego PUM	26 364,00	52,00
Mediana ceny punktu świadczenia			52,00

Aneks 2. Strategia przeglądu dla analiz ekonomicznych

Aneks 2.1. Aktualizacja wyszukiwania

Tabela 32. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 06.06.2016 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Spondylitis, Ankylosing"[mesh]	12474
#2	„Spondylitis, Ankylosing[tw]	0
#3	Bechterew*[tw] AND Disease[tw]	438
#4	Marie-Struempell[tw] AND Disease[tw]	5
#5	Marie[tw] AND Struempell[tw] AND Disease[tw]	8
#6	Ankylosing[tw] AND Spondylitis[tw]	15787
#7	Rheumatoid[tw] AND Spondylitis[tw]	4634
#8	Spondylitis, Rheumatoid[tw]	8
#9	Spondylarthritis[tw] AND Ankylopoietica[tw]	68
#10	Ankylosing[tw] AND Spondyloarthritides[tw]	153
#11	Ankylosing[tw] AND Spondyloarthritis[tw]	1133
#12	Ankylosing[tw] AND Spondylarthritis[tw]	1072
#13	Ankylosing[tw] AND Spondylarthritides[tw]	29
#14	spondyloarthritis[tw]	2113
#15	"axial spondyloarthritis"[tw]	506
#16	"axial SpA"[tw]	251
#17	"axSpA"[tw]	156
#18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	17129
#19	certolizumab pegol [Supplementary Concept]	346
#20	"certolizumab"[tw]	734
#21	Cimzia[tw]	21
#22	#19 OR #20 OR #21	737
#23	"economics"[mesh]	523974
#24	"economics"[tw]	411389
#25	#23 OR #24	642914
#26	#18 AND #22 AND #25	4
#27	#26 Schema: all Filters: Publication date from 2014/06/01	2

Tabela 33. Strategia przeszukiwania bazy *The Cochrane Library* (CENTRAL) do dnia 06.06.2016 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor Spondylitis, Ankylosing explode all trees	499
#2	Ankylosing spondylitis	1052
#3	Bechterew* disease	38
#4	Marie Struempell disease	8
#5	Rheumatoid spondylitis	270
#6	Spondylarthritis Ankylopoietica	4
#7	Ankylosing Spondylarthritis	147
#8	Ankylosing Spondylarthritides	2
#9	Ankylosing Spondyloarthritides	3
#10	Ankylosing Spondyloarthritis	181

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#11	axial spondyloarthritis	141
#12	axial SpA	77
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1124
#14	certolizumab pegol	212
#15	Cimzia	17
#16	#14 OR #15	213
#17	MeSH descriptor Economics explode all trees	26563
#18	economics	24936
#19	#17 OR #18	31373
#20	#13 AND #16 AND #19	0

Tabela 34. Strategia przeszukiwania bazy Embase (Elsevier) do dnia 06.06.2016 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'spondylitis ankylosing'/syn AND [embase]/lim	20653
#2	'certolizumab pegol'/syn AND [embase]/lim	3744
#3	'economics'/syn AND [embase]/lim	92458
#4	'cost'/syn AND [embase]/lim	511441
#5	#3 OR #4	566765
#6	#1 AND #2 AND #5	72
#7	#6 AND (2014:py OR 2015:py OR 2016:py)	26

Aneks 2.2. Wyszukiwanie pierwotne

Tabela 35. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 09.06.2015 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Spondylitis, Ankylosing"[mesh]	12094
#2	„Spondylitis, Ankylosing[tw]	0
#3	Bechterew*[tw] AND Disease[tw]	437
#4	Marie-Struempell[tw] AND Disease[tw]	4
#5	Marie[tw] AND Struempell[tw] AND Disease[tw]	7
#6	Ankylosing[tw] AND Spondylitis[tw]	14911
#7	Rheumatoid[tw] AND Spondylitis[tw]	4458
#8	Spondylitis, Rheumatoid[tw]	8
#9	Spondylarthritis[tw] AND Ankylopoietica[tw]	68
#10	Ankylosing[tw] AND Spondyloarthritides[tw]	145
#11	Ankylosing[tw] AND Spondyloarthritis[tw]	948
#12	Ankylosing[tw] AND Spondylarthritis[tw]	970
#13	Ankylosing[tw] AND Spondylarthritis[tw]	29
#14	spondyloarthritis[tw]	1720
#15	"axial spondyloarthritis"[tw]	352
#16	"axial SpA"[tw]	198
#17	"axSpA"[tw]	87
#18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	16117
#19	certolizumab pegol [Supplementary Concept]	302

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#20	"certolizumab"[tw]	615
#21	Cimzia[tw]	20
#22	#19 OR #20 OR #21	618
#23	"economics"[mesh]	502524
#24	"economics"[tw]	393988
#25	#23 OR #24	615381
#26	#18 AND #22 AND #25	2

Tabela 36. Strategia przeszukiwania bazy *The Cochrane Library* (CENTRAL) do dnia 09.06.2015 r.

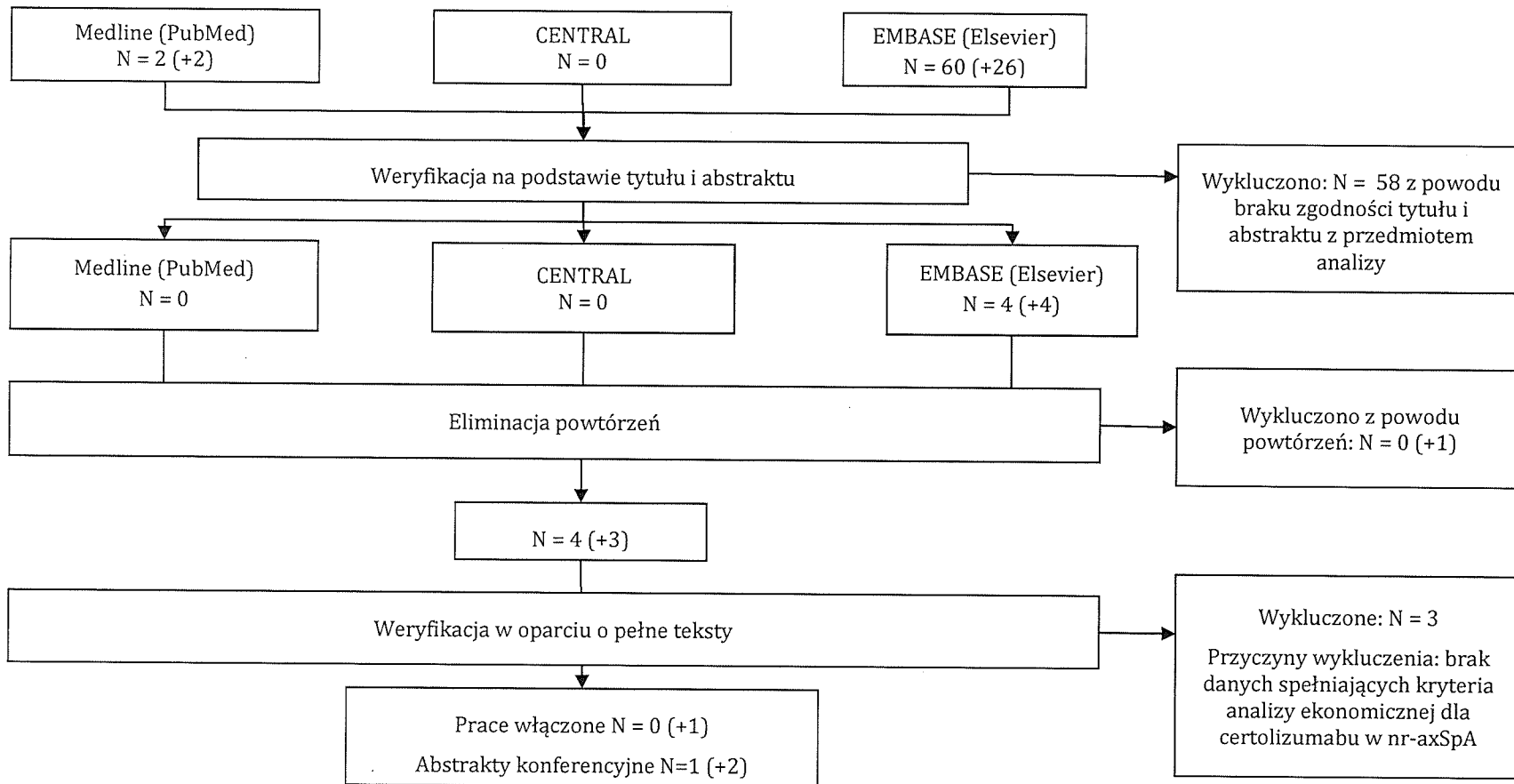
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor Spondylitis, Ankylosing explode all trees	450
#2	Ankylosing spondylitis	959
#3	Bechterew* disease	37
#4	Marie Struempell disease	8
#5	Rheumatoid spondylitis	251
#6	Spondylarthritis Ankylopoietica	4
#7	Ankylosing Spondylarthritis	126
#8	Ankylosing Spondylarthritis	2
#9	Ankylosing Spondyloarthritis	3
#10	Ankylosing Spondyloarthritis	148
#11	axial spondyloarthritis	115
#12	axial SpA	67
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1022
#14	certolizumab pegol	172
#15	Cimzia	14
#16	#14 OR #15	173
#17	MeSH descriptor Economics explode all trees	25647
#18	economics	23853
#19	#17 OR #18	30120
#20	#13 AND #16 AND #19	0

Tabela 37. Strategia przeszukiwania bazy Embase (Elsevier) do dnia 10.06.2015 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'spondylitis ankylosing'/syn AND [embase]/lim	19078
#2	'certolizumab pegol'/syn AND [embase]/lim	3280
#3	'economics'/syn AND [embase]/lim	84080
#4	'cost'/syn AND [embase]/lim	470507
#5	#3 OR #4	520738
#6	#1 AND #2 AND #5	60

Aneks 3. Selekcja analiz ekonomicznych

Rycina 1. Selekcja analiz ekonomicznych.



W nawiasach przedstawiono wyniki pochodzące z aktualizacji wyszukiwania.

Aneks 4. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności

Aneks 4.1. Aktualizacja wyszukiwania

Tabela 38. Aktualizacja przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 06.06.2016 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Spondylitis, Ankylosing"[mesh]	12747
#2	„Spondylitis, Ankylosing[tw]	0
#3	Bechterew*[tw] AND Disease[tw]	438
#4	Marie-Struempell[tw] AND Disease[tw]	5
#5	Marie[tw] AND Struempell[tw] AND Disease[tw]	8
#6	Ankylosing[tw] AND Spondylitis[tw]	15787
#7	Rheumatoid[tw] AND Spondylitis[tw]	4634
#8	Spondylitis, Rheumatoid[tw]	8
#9	Spondylarthritis[tw] AND Ankylopoietica[tw]	68
#10	Ankylosing[tw] AND Spondyloarthritides[tw]	153
#11	Ankylosing[tw] AND Spondyloarthritis[tw]	1133
#12	Ankylosing[tw] AND Spondylarthritis[tw]	1072
#13	Ankylosing[tw] AND Spondylarthritis[tw]	29
#14	spondyloarthritis[tw]	2113
#15	"axial spondyloarthritis"[tw]	506
#16	"axial SpA"[tw]	251
#17	"axSpA"[tw]	156
#18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	17129
#19	utilit*[Text Word]	147110
#20	#18 AND #19	122
#21	#26 Schema: all Filters: Publication date from 2014/06/01	36

Tabela 39. Aktualizacja przeszukiwania bazy The Cochrane Library do dnia 06.06.2016 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor Spondylitis, Ankylosing explode all trees	499
#2	Ankylosing spondylitis	1052
#3	Bechterew* disease	38
#4	Marie Struempell disease	8
#5	Rheumatoid spondylitis	270
#6	Spondylarthritis Ankylopoietica	4
#7	Ankylosing Spondylarthritis	147
#8	Ankylosing Spondylarthritis	2
#9	Ankylosing Spondyloarthritides	3
#10	Ankylosing Spondyloarthritis	181
#11	axial spondyloarthritis	141
#12	axial SpA	77
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	1124

	OR #12	
#14	utilit*	12882
#15	#13 AND #14	41
#16	#15 Online Publication Date from Jun 2014 to Jun 2016	7

Tabela 40. Aktualizacja przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) do dnia 06.06.2016 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'spondylitis ankylosing'/syn AND [embase]/lim	20653
#2	utility AND [embase]/lim	164586
#3	#1 and #2	221
#4	#3 AND (2014:py OR 2015:py OR 2016:py)	61

Aneks 4.2. Wyszukiwanie pierwotne

Tabela 41. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 09.06.2015 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Spondylitis, Ankylosing"[mesh]	12094
#2	„Spondylitis, Ankylosing[tw]	0
#3	Bechterew*[tw] AND Disease[tw]	437
#4	Marie-Struempell[tw] AND Disease[tw]	4
#5	Marie[tw] AND Struempell[tw] AND Disease[tw]	7
#6	Ankylosing[tw] AND Spondylitis[tw]	14911
#7	Rheumatoid[tw] AND Spondylitis[tw]	4458
#8	Spondylitis, Rheumatoid[tw]	8
#9	Spondylarthritis[tw] AND Ankylopoietica[tw]	68
#10	Ankylosing[tw] AND Spondyloarthritides[tw]	145
#11	Ankylosing[tw] AND Spondyloarthritis[tw]	948
#12	Ankylosing[tw] AND Spondylarthritis[tw]	970
#13	Ankylosing[tw] AND Spondylarthritides[tw]	29
#14	spondyloarthritis[tw]	1720
#15	"axial spondyloarthritis"[tw]	352
#16	"axial SpA"[tw]	198
#17	"axSpA"[tw]	87
#18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	16117
#19	utilit*[Text Word]	133825
#20	#14 AND #15	98

Tabela 42. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library do dnia 09.06.2015 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor Spondylitis, Ankylosing explode all trees	450
#2	Ankylosing spondylitis	959
#3	Bechterew* disease	37
#4	Marie Struempell disease	8
#5	Rheumatoid spondylitis	251
#6	Spondylarthritis Ankylopoietica	4
#7	Ankylosing Spondylarthritis	126

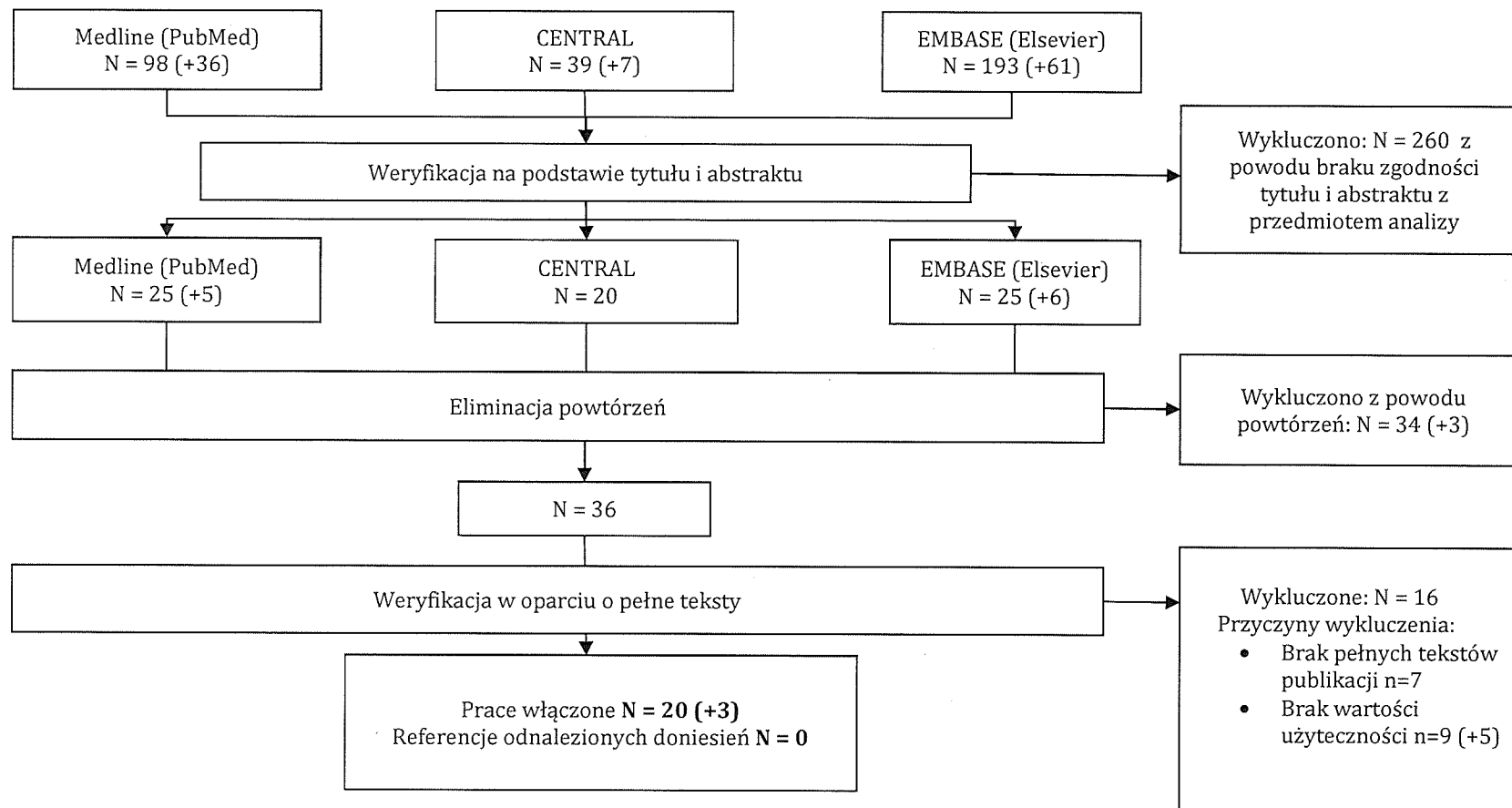
#8	Ankylosing Spondylarthritides	2
#9	Ankylosing Spondyloarthritides	3
#10	Ankylosing Spondyloarthritis	148
#11	axial spondyloarthritis	115
#12	axial SpA	67
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1022
#14	utilit*	11830
#15	#13 AND #14	39

Tabela 43. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) do dnia 10.06.2015 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'spondylitis ankylosing'/syn AND [embase]/lim	19078
#2	utility AND [embase]/lim	147279
#3	#1 and #2	193

Aneks 5. Selekcja badań dotyczących użyteczności

Rycina 2. Selekcja badań dotyczących użyteczności.



W nawiasach przedstawiono wyniki pochodzące z aktualizacji wyszukiwania.

Aneks 6. Przegląd użyteczności – prace wykluczone

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

Kod badania	Referencje	Przyczyna wykluczenia
Rutten van Molken 1995	Rutten-van Mólken MP, Bakker CH, van Doorslaer EK, van der Linden S. Methodological issues of patient utility measurement. Experience from two clinical trials. <i>Med Care</i> . 1995 Sep;33(9):922-37.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Shinjo 2007	Shinjo SK, Gonçalves R, Kowalski S, Gonçalves CR. Brazilian-Portuguese version of the Health Assessment Questionnaire for Spondyloarthropathies (HAQ-S) in patients with ankylosing spondylitis: a translation, cross-cultural adaptation, and validation. <i>Clin Rheumatol</i> . 2007 Aug;26(8):1254-8.	brak wartości użyteczności w publikacji
Tran-Duy 2011	Tran-Duy A, Boonen A, van de Laar MA, Franke AC, Severens JL. A discrete event modelling framework for simulation of long-term outcomes of sequential treatment strategies for ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2011 Dec;70(12):2111-8.	brak wartości użyteczności w publikacji
Van Tubergen 2002	Van Tubergen A, Boonen A, Landewé R, Rutten-Van Mólken M, Van Der Heijde D, Hidding A, Van Der Linden S. Cost effectiveness of combined spa-exercise therapy in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. <i>Arthritis Rheum</i> . 2002 Oct 15;47(5):459-67.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Wailoo 2015	Wailoo A, Hernandez M, Philips C, Brophy S, Siebert S. Modeling Health State utility Values in Ankylosing Spondylitis: Comparisons of Direct and Indirect Methods. <i>Value in Health</i> (2015). Date of Publication: 2015.	brak wartości użyteczności w publikacji
Cooper 2014	Cooper A, Karlsson JA, Gurlfe A. Marked Differences in EuroQol-5-Dimensions Preference Sets Based on Hypothetical or Experience Based Valuation. <i>Arthritis Rheum</i> . 2014 Oct 10;66(Suppl1150):505.	brak wartości użyteczności w publikacji*
Harvard 2015	Harvard S, Mollo A, Guh D, Bansback N, Dougados M, Paternotte S, Richette P, Fautrel B, Anis A. Health utilities and costs among early spondyloarthritis patients treated and not treated with tnf α blockers: estimates from the DESIR cohort. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 2015 Jun 74 (Suppl2):560.	brak wartości użyteczności w publikacji*
Cooper 2016	Cooper A, Wallman JK, Gülfe A. What PASSES for good? Experience-based Swedish and hypothetical British EuroQol 5-Dimensions preference sets yield markedly different point estimates and patient acceptable symptom state cut-off values in chronic arthritis patients on TNF blockade. <i>Scand J Rheumatol</i> . 2016 Mar 30:1-4.	brak wartości użyteczności w publikacji*
Relakis 2015	Relakis I, Patrikos D, Kourlaba G, Christou P, Maniadakis N. Cost-utility of certolizumab pegol for the treatment of axial spondyloarthritis in Greece. <i>Value Health</i> . 2015 Nov;18(7):A644.	brak wartości użyteczności w publikacji
Syeda 2015	Syeda SS, Jugl SM, Gunda P. Review of Patient Reported Outcome Measures used in Clinical and Cost-Effectiveness Studies to Measure Utilities in the Treatment of Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis. <i>Value Health</i> . 2015 Nov;18(7):A651.	brak wartości użyteczności w publikacji

*dla analizowanych wskazań

Aneks 7. Przegląd użyteczności – prace włączone

Kod badania	Referencje
Ara 2007	Ara R M, Reynolds A V, Conway P. The cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in the UK (Structured abstract). <i>Rheumatology</i> . 2007;46(8):1338-1344.
Ariza-Ariza 2009	Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, López-Antequera G, Navarro-Sarabia F. Variables related to utility in patients with ankylosing spondylitis. <i>Clin Rheumatol</i> . 2009 Feb;28(2):207-11. doi: 10.1007/s10067-008-1019-5. Epub 2008 Sep 30.
Bakker 1994b	Bakker C, Rutten M, van Doorslaer E, Bennett K, van der Linden S. Feasibility of utility assessment by rating scale and standard gamble in patients with ankylosing spondylitis or fibromyalgia. <i>J Rheumatol</i> . 1994 Feb;21(2):269-74.
Boonen 2006	Boonen A, van der Heijde D, Severens JL, Boendermaker A, Landewé R, Braun J, Brandt J, Sieper J, van der Linden S. Markov model into the cost-utility over five years of etanercept and infliximab compared with usual care in patients with active ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2006 Feb;65(2):201-8.
Boonen 2007	Boonen A, van der Heijde D, Landewé R, van Tubergen A, Mielants H, Dougados M, van der Linden S. How do the EQ-5D, SF-6D and the well-being rating scale compare in patients with ankylosing spondylitis? <i>Ann Rheum Dis</i> . 2007 Jun;66(6):771-7.
Boonen 2008	Boonen A, Patel V, Traina S, Chiou CF, Maetzel A, Tsuji W. Rapid and sustained improvement in health-related quality of life and utility for 72 weeks in patients with ankylosing spondylitis receiving etanercept. <i>J Rheumatol</i> . 2008 Apr;35(4):662-7.
Boonen 2009	Boonen A, Mau W. The economic burden of disease: Comparison between rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis <i>Clinical and Experimental Rheumatology</i> (2009) 27:4 SUPPL. 55 (S112-S117). Date of Publication: 2009.
Dougados 2015	Dougados M, Tsai WC, Saaibi DL, Bonin R, Bukowski J, Pedersen R, Vlahos B, Kotak S. Evaluation of Health Outcomes with Etanercept Treatment in Patients with Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. <i>J Rheumatol</i> . 2015 Oct;42(10):1835-41.
Gooch 2011	Gooch K, Feeny D, Wong RL, Kupper H, Pangan AL, Revicki DA, van der Heijde D. Is the Health Utilities Index 3 valid for patients with ankylosing spondylitis? <i>Value Health</i> . 2011 Jan;14(1):160-5.
Jansen 2010	Jansen JP, Gaugris S, Choy EH, Ostor A, Nash JT, Stam W. Cost effectiveness of etoricoxib versus celecoxib and non-selective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis (Structured abstract). <i>PharmacoEconomics</i> . 2010;28(4):323-344.
Jansen 2011	Jansen JP, Taylor SD. Cost-effectiveness evaluation of etoricoxib versus celecoxib and nonselective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis in Norway (Structured abstract). <i>International Journal of Rheumatology</i> . 2011;160326(4).
Kobelt 2004	Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Brophy S, Jönsson L, Calin A, Braun J. The burden of ankylosing spondylitis and the cost-effectiveness of treatment with infliximab (Remicade). <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2004 Sep;43(9):1158-66.
Kobelt 2006	Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Maksymowych WP. Costs and quality of life of patients with ankylosing spondylitis in Canada. <i>J Rheumatol</i> . 2006 Feb;33(2):289-95.
Kobelt 2007	Kobelt G, Sobocki P, Sieper J, Braun J. Comparison of the cost-effectiveness of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis in the United Kingdom based on two different clinical trials (Structured abstract). <i>International Journal of Technology Assessment in Health Care</i> . 2007;23(3):368-375.
Kobelt 2008a	Kobelt G, Sobocki P, Mulero J, Gratacos J, Pocovi A, Collantes-Estevez E. The burden of ankylosing spondylitis in Spain. <i>Value Health</i> . 2008 May-Jun;11(3):408-15.
Lie 2010	Lie E, Lillegraven S, Van Der Heijde D, Kvamme M.K, Uhlig T, Kvien T.K. EQ-5D and SF-6D perform differently in ankylosing spondylitis (AS): A follow-up study of patients receiving disease modifying therapy <i>Scandinavian Journal of Rheumatology</i> (2010) 39 SUPPL. 124 (31). Date of Publication: 2010.

Kod badania	Referencje
Maksymowych 2010	Maksymowych WP, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, van der Heijde D. Impact of age, sex, physical function, health-related quality of life, and treatment with adalimumab on work status and work productivity of patients with ankylosing spondylitis. <i>J Rheumatol.</i> 2010 Feb;37(2):385-92.
Maksymowych 2015	Maksymowych WP, Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Citera G, Van den Bosch F, Logeart I, Wajdula J, Jones H, Marshall L, Bonin R, Pedersen R, Vlahos B, Kotak S, Bukowski JF. Clinical and MRI responses to etanercept in early non-radiographic axial spondyloarthritis: 48-week results from the EMBARK study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2016 Jul;75(7):1328-35.
Neilson 2010	Neilson A.R. Sieper J. Deeg M. Cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in Germany. <i>Rheumatology</i> (2010) 49:11 (2122-2134) Article Number: keq222. Date of Publication: November 2010.
Poole 2010	Poole C.D. Singh A. Freundlich B. Koenig A. Currie C.J. Estimating health-related utility from clinically assessed disease severity in ankylosing spondylitis. <i>Value in Health</i> (2010) 13:3 (A122). Date of Publication: May 2010.
Reilly 2010	Reilly MC, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, van der Heijde D. Validity, reliability and responsiveness of the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in ankylosing spondylitis. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2010 Apr;49(4):812-9.
Verstappen 2007	Verstappen SM, Jacobs JW, van der Heijde DM, van der Linden S, Verhoef CM, Bijlsma JW, Boonen A. Utility and direct costs: ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2007 Jun;66(6):727-31.
Wallman 2015	Wallman JK, Kapetanovic MC, Petersson IF, Geborek P, Kristensen LE. Comparison of non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis patients--baseline characteristics, treatment adherence, and development of clinical variables during three years of anti-TNF therapy in clinical practice. <i>Arthritis Res Ther.</i> 2015 Dec 24;17(1):378.

Aneks 8. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym

Stan zdrowia	Metoda pomiaru	Wartość użyteczności	Źródło*
ZZSK ogółem			
Ciężkie ZZSK	EQ-5D	0,9235 (constant) -0,0043 (BASFI) -0,0040 (BASDAI)	Ara 2007
ZZSK	EQ-5D	0,5625	Ariza-Ariza 2009
ZZSK	SG	0,86	Bakker 1994b
ZZSK	EQ-5D	0,64	Boonen 2007
	SF-6D	0,67	
ZZSK	RS	0,62	Boonen 2008
	EQ-5D	0,59 (średnia z 2 grup)	
	EQ VAS	0,61 (średnia z 2 grup)	
ZZSK	SF-6D	0,68 (średnia z 2 grup)	Boonen 2009
ZZSK	b.d.	0,61 (średnia z podanego zakresu)	Gooch 2011
ZZSK	HUI-3	0,48	Jansen 2010 za: Ara 2007
ZZSK	EQ-5D	0,924 (constant) -0,004 (BASFI) -0,004 (BASDAI)	
ZZSK	EQ-5D	0,924 (constant)	Jansen 2011 za: Ara 2007
		-0,004 (BASFI) -0,004 (BASDAI)	
ZZSK	EQ-5D	0,67	Kobelt 2004
	VAS	0,54	
ZZSK, pacjenci z Kanady	EQ-5D	0,65	Kobelt 2006
	EQ VAS	0,67	
ZZSK, pacjenci z UK	EQ-5D	0,61 (średnia z zakresów w zależności od wartości BASDAI i BASFI)	Kobelt 2007 za: Kobelt 2004
ZZSK, pacjenci z Hiszpanii	EQ-5D	0,59	Kobelt 2008
	EQ VAS	0,61	
ZZSK	SF-6D	0,59	Lie 2010
	EQ-5D	0,42	
ZZSK	HUI-3	0,45 (średnia z 2 grup)	Maksymowych 2010
Ciężkie ZZSK, pacjenci z Niemiec	EQ-5D	0,9235 (constant)	Neilson 2010 za: Ara 2007
		-0,0043 (BASFI) -0,0040 (BASDAI)	
ZZSK	EQ-5D	0,587 (mediana)	Poole 2010
ZZSK	HUI-3	0,5	Reilly 2010
ZZSK	EQ-5D	0,70	Verstappen 2007
ZZSK	EQ-5D	przed TNF- α : 0,45 po 12-36 mies. TNF- α : 0,62-0,66 (z wykresu)	Wallmann 2015
ZZSK w zależności od oceny BASDAI			
ZZSK, gdy BASDAI < 3	EQ-5D	0,80	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASDAI 3-3,99	EQ-5D	0,70	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASDAI < 4	EQ-5D	0,76	Boonen 2006
ZZSK, gdy BASDAI < 4	EQ-5D	0,73	Boonen 2007

Stan zdrowia	Metoda pomiaru	Wartość użyteczności	Źródło*
	SF-6D	0,73	
	RS	0,71	
ZZSK, gdy BASDAI < 4 i obecna toksyczność	EQ-5D	0,50	Boonen 2006
ZZSK, gdy BASDAI ≥ 4	EQ-5D	0,59	Boonen 2006
	EQ-5D	0,55	
ZZSK, gdy BASDAI ≥ 4	SF-6D	0,61	Boonen 2007
	RS	0,53	
ZZSK, gdy BASDAI 4-4,99	EQ-5D	0,64	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASDAI 5-5,99	EQ-5D	0,60	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASDAI 6-6,99	EQ-5D	0,51	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASDAI > 7	EQ-5D	0,39	Kobelt 2004
ZZSK w zależności od oceny BASFI			
ZZSK, gdy BASFI < 3	EQ-5D	0,80	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASFI 3-3,99	EQ-5D	0,71	Kobelt 2004
	EQ-5D	0,74	
ZZSK, gdy BASFI <4	SF-6D	0,72	Boonen 2007
	RS	0,72	
	EQ-5D	0,55	
ZZSK, gdy BASFI ≥ 4	SF-6D	0,62	Boonen 2007
	RS	0,53	
ZZSK, gdy BASFI 4-4,99	EQ-5D	0,67	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASFI 5-5,99	EQ-5D	0,57	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASFI 6-6,99	EQ-5D	0,53	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASFI > 7	EQ-5D	0,47	Kobelt 2004
nr-axSpA ogółem			
nr-axSpA	EQ-5D	początkowo: 0,5 (ETN) i 0,6 (PLA) po 12 tyg.: 0,7 (ETN) i 0,6 (PLA) po 24 tyg. (12 tyg. fazy otwarte ETN): 0,7 (ETN->ETN) i 0,8 (PLA->ETN)	Dougados 2015
nr-axSpA	EQ-5D	początkowo: 0,52 (ETN) i 0,59 (PLA) po 12 tyg.: +0,14 (ETN) i +0,8 (PLA) po 48 tyg. (36 tyg. fazy otwarte ETN): +0,23 (ETN->ETN) i +0,22 (PLA->ETN)	Maksymowych 2015 za: Dougados 2015
nr-axSpA	EQ-5D	przed TNF-α: 0,43 po 12-36 mies. TNF-α: 0,67 (z wykresu)	Wallmann 2015

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

Aneks 9. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	3.1.1, 3.2.1	
	b) analizę wrażliwości,	3.1.2, 3.2.2	
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	1.4; Aneks 2; Aneks 3	
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	3.1; 3.2	
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	3.1; 3.2	
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	3.2	
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowana technologia,	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowana technologia – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 2b.	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
3	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.2; 2.6	
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.1-2.9	
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	Załączony do analizy.	
	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	3.1; 3.2	

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	3.1; 3.2	
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 2 (a (i, pkt. 2 b-d oraz pkt. 8, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	3.1; 3.2	
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	3.1; 3.2	
	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.		
	Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera: oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
6	możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok,		
	oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	2.7; 3.1; 3.2	5% dla kosztów
	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	Aneks 4; aneks 5; aneks 6, aneks 7	
8	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	2.9	
9	uzasadnienie zakresów zmienności,	2.2-2.9	
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	3.1.2, 3.2.2	
	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
10	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	2.4	
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	Nie dotyczy.	Program lekowy – brak współpłacenia.

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
11	Czy oszacowania z pkt. 2a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	2.3	Zgodnie z programem lekowym
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu? Ogólne adnotacje	Aneks 2-7	
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji, wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo Piśmiennictwo	

Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.....	11
Tabela 2. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 200 mg vs adalimumab.....	11
Tabela 3. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 400 mg vs adalimumab.....	12
Tabela 4. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 200 + 400 mg vs adalimumab.....	12
Tabela 5. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 200 mg vs etanercept.....	14
Tabela 6. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 400 mg vs etanercept.....	14
Tabela 7. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 200 + 400 mg vs etanercept.....	15
Tabela 8. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 200 mg vs golimumab.....	16
Tabela 9. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 400 mg vs golimumab.....	16
Tabela 10. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu 200 + 400 mg vs golimumab.....	17
Tabela 11. Porównanie wartości ICER oszacowanych przez producentów leków vs CC (populacja nr-axSpA) – NHS 2016.....	18
Tabela 12. Wyniki dotyczące kosztów-użyteczności: nr-axSpA (scenariusz 1) – NHS 2016.....	19
Tabela 13. Wyniki dotyczące kosztów-użyteczności: nr-axSpA (scenariusz 2) – NHS 2016.....	19
Tabela 14. Przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych.....	21
Tabela 15. Koszt pojedynczych dawek/fiolek leków biologicznych zarejestrowanych we wskazaniu nr-axSpA.....	26
Tabela 16. Koszt pojedynczych dawek/fiolek adalimumabu, etanerceptu i golimumabu zgodnie z obwieszczeniem MZ – analiza wrażliwości.....	27
Tabela 17. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.....	28
Tabela 18. Wycena procedury związanej z kwalifikacją do leczenia.....	28
Tabela 19. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia.....	29
Tabela 20. Koszty całkowite i inkrementalne terapii – analiza podstawowa, cena z RSS.....	32
Tabela 21. Koszty całkowite i inkrementalne terapii – analiza podstawowa, cena bez RSS.....	32
Tabela 22. Koszty całkowite i inkrementalne (PLN) terapii inhibitorami TNF- α – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS).....	35
Tabela 23. Zmiany % kosztów terapii prowadzonej w czasie 18 miesięcy vs analiza podstawowa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS).....	36
Tabela 24. Koszty całkowite i inkrementalne (PLN) terapii inhibitorami TNF- α – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS).....	37
Tabela 25. Zmiany % kosztów terapii prowadzonej w czasie 18 miesięcy vs analiza podstawowa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS).....	38
Tabela 26. Progowa cena zbytu netto (PLN).....	39

Tabela 27. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – cena certolizumabu pegol uwzględniająca RSS (24. tydzień leczenia)	41
Tabela 28. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – cena certolizumabu pegol nieuwzględniająca RSS (24. tydzień leczenia)	41
Tabela 29. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – cena certolizumabu pegol uwzględniająca RSS (24. tydzień leczenia)	42
Tabela 30. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – cena certolizumabu pegol nieuwzględniająca RSS (24. tydzień leczenia)	42
Tabela 31. Raportowane umowy o największej wartości w zakresie programu lekowego ZZSK (kod 03.0000.336.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – średnia cena punktu świadczenia.....	45
Tabela 32. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 06.06.2016 r.....	47
Tabela 33. Strategia przeszukiwania bazy <i>The Cochrane Library</i> (CENTRAL) do dnia 06.06.2016 r.....	47
Tabela 34. Strategia przeszukiwania bazy Embase (Elsevier) do dnia 06.06.2016 r.....	48
Tabela 35. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 09.06.2015 r.....	48
Tabela 36. Strategia przeszukiwania bazy <i>The Cochrane Library</i> (CENTRAL) do dnia 09.06.2015 r.....	49
Tabela 37. Strategia przeszukiwania bazy Embase (Elsevier) do dnia 10.06.2015 r.....	49
Tabela 38. Aktualizacja przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 06.06.2016 r.....	51
Tabela 39. Aktualizacja przeszukiwania bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 06.06.2016 r.....	51
Tabela 40. Aktualizacja przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) do dnia 06.06.2016 r.....	52
Tabela 41. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 09.06.2015 r.....	52
Tabela 42. Strategia przeszukiwania bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 09.06.2015 r.....	52
Tabela 43. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) do dnia 10.06.2015 r.....	53

Spis rycin

Rycina 1. Selekcja analiz ekonomicznych.	50
Rycina 2. Selekcja badań dotyczących użyteczności.	54

Piśmiennictwo

¹ J Braun, R van den Berg, X Baraliakos, H Boehm, R Burgos-Vargas, E Collantes-Estevez, H Dagfinrud, B Dijkmans, M Dougados, P Emery, P Geher, M Hammoudeh, RD Inman, M Jongkees, MA Khan, U Kiltz, TK Kvien, M Leirisalo-Repo, WP Maksymowych, I Olivieri, K Pavelka, J Sieper, E Stanislawska-Biernat, D Wendling, S Özgöcem, C van Drogen, BJ van Royen, D Van der Heijde. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.

² Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sørensen IJ, Özgöcem S, Rousso E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777-83.

³ Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2012.

⁴ Rudwaleit M., Khan M.A., Sieper J.: The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum.*, 2005; 52: 1000–1008.

⁵ Zochling J, Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11:S47-58.

⁶ AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego: leczenie ciężkiej, aktywnej postaci osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10: M46). Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.6/2016. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/065/AWA/065_AWA_OT_4351_6_2016_Humira_SpA_2016.04.15.pdf (ostatni dostęp, 13.06.2016).

⁷ MAHTA. Humira® (adalimumab) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/065/AW/065_AW_2_OT_4351_6_Humira_SpA_2016.04.14.pdf (ostatni dostęp, 13.06.2016).

⁸ AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2016 z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie oceny leku Humira (adalimumab) kod EAN: 5909990005055, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10: M46)”.

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/065/SRP/U_13_148_2016_0425_stanowisko_41_Humira_SpA_ampulkostrzyk_w_ref.pdf (ostatni dostęp, 13.06.2016).

⁹ AOTMiT. Rekomendacja nr 26/2016 z dnia 26 kwietnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 ampulkostrzykwaki + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN 5909990005055, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10: M46)”.

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/065/REK/RP_26_2016_Humira_SpA.pdf (ostatni dostęp, 13.06.2016).

¹⁰ Analiza efektywności klinicznej. HealthQuest, październik 2015.

¹¹ Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, Reveille JD, Rudwaleit M, van der Heijde D, Stach C, Hoepken B, Fichtner A, Coteur G, de Longueville M, Sieper J. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):39-47.

¹² Corbett M., Soares M., Jhuti G., Rice S., Spackman E., Sideris E., Moe-Byrne T., Fox D., Marzo-Ortega H., Kay L., Woolacott N., Palmer S. Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2016 20:9 (333).

¹³ <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6733.html>

¹⁴ Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015 roku. Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe).

¹⁵ McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, Hill RA, Jones A, Mota Mujica R, Walley T. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation, *Health Technology Assessment*; 11(28), 2007

¹⁶ Ara R. M, Reynolds AV, Conway P. The cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in the UK, *Rheumatology*;46 (pp 1338–1344), 2007.