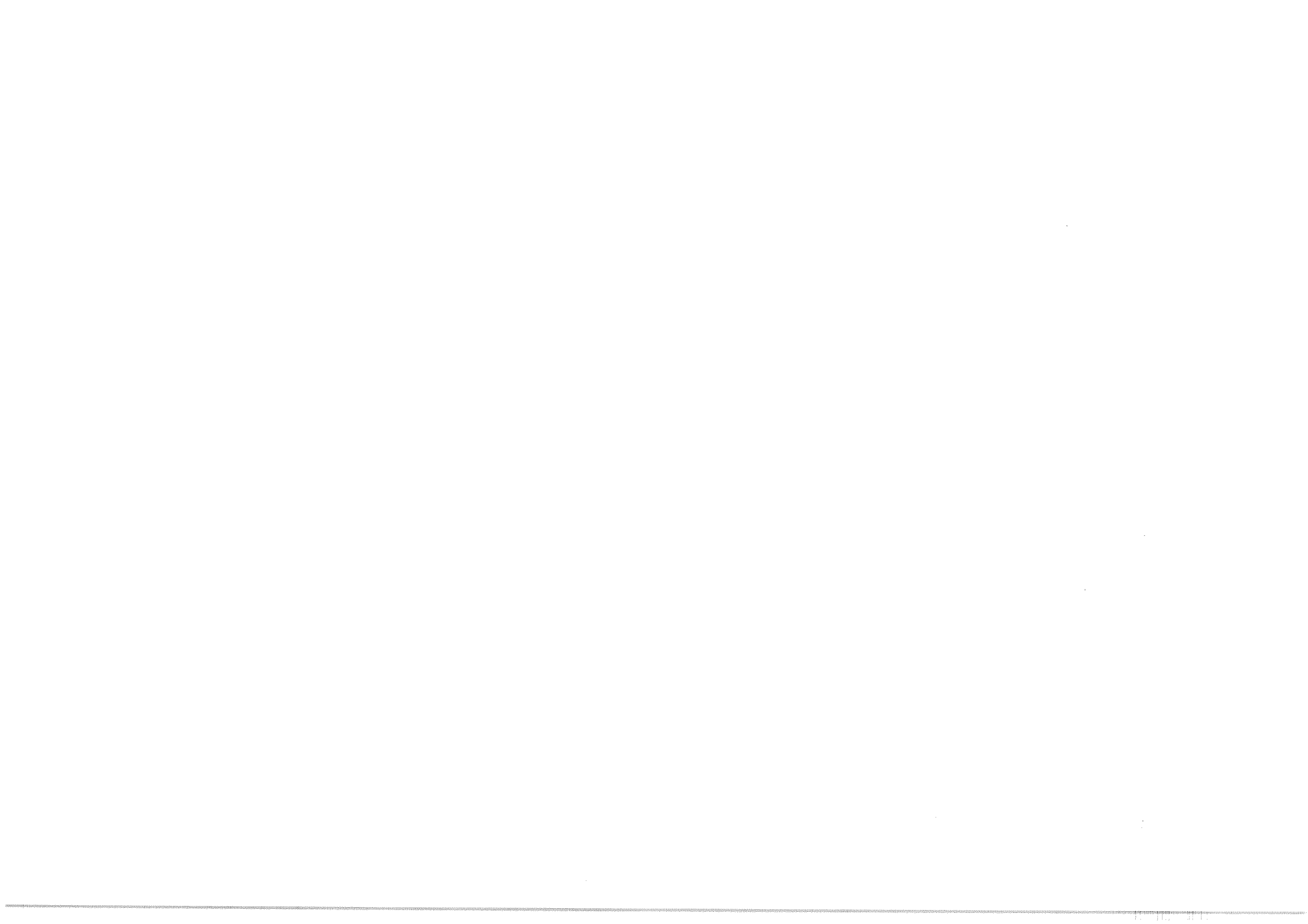


# **Certolizumab pegol w terapii łuszczycowego zapalenia stawów**

**Analiza minimalizacji kosztów**



Warszawa  
Październik 2015



**Autorzy raportu:**

- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
- [REDACTED] Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

**Wkład pracy:**

- [REDACTED]: główny autor, analiza danych, edycja dokumentu.
- [REDACTED]: model analizy, analiza danych.
- [REDACTED]: kierownictwo prac, kontrola ostatecznej wersji raportu.
- [REDACTED]: edycja dokumentu.
- [REDACTED]: konsultacje merytoryczne.

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]  
[REDACTED]

HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.  
ul. Mickiewicza 63 Budynek Megadex A  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34

**Recenzja:**

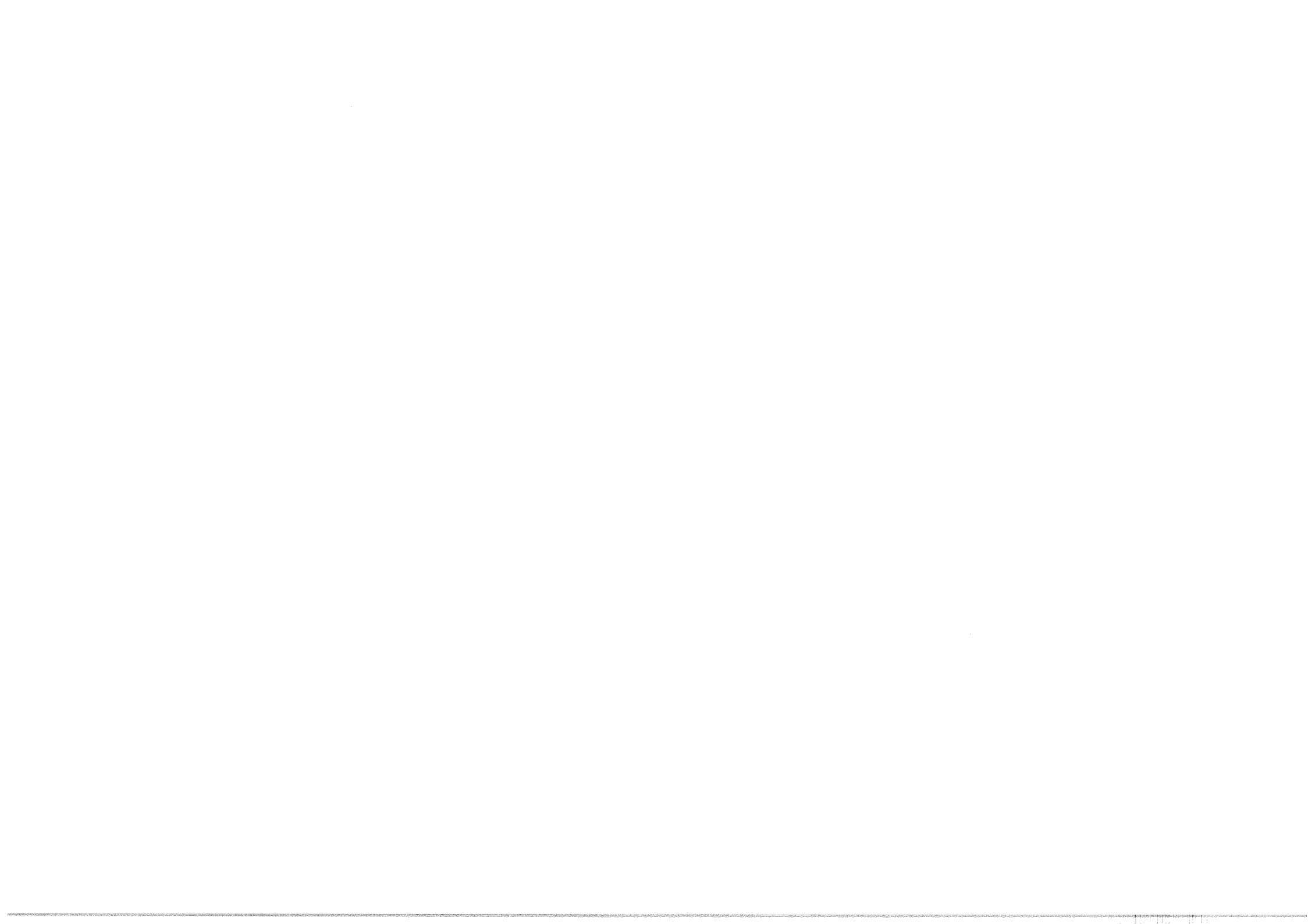
Opracowanie nierecenzowane

**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:**

Piotr Szumieluk  
UCB Pharma Sp. z o.o. / Vedim Sp. z o.o.  
ul. Kruczkowskiego 8, 00-380 Warszawa, Poland  
Tel.: +48 (22) 596 97 67



## Spis treści

<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>7</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>8</b>
<b>1 Wstęp</b> .....	<b>10</b>
1.1 Cel analizy .....	10
1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku .....	10
1.3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych .....	11
<b>2 Metodyka</b> .....	<b>12</b>
2.1 Strategia analizy .....	12
2.2 Analizowane efekty zdrowotne .....	12
2.3 Horyzont czasowy analizy .....	17
2.4 Perspektywa analizy .....	17
2.5 Populacja badana .....	18
2.6 Analizowane koszty .....	18
2.6.1 Koszty leków .....	18
2.6.2 Koszty podania leczenia .....	20
2.6.3 Koszty kwalifikacji do programu lekowego .....	21
2.6.4 Koszty monitorowania leczenia .....	21
2.7 Dyskontowanie .....	22
2.8 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu .....	22
2.9 Analiza wrażliwości .....	24
<b>3 Wyniki</b> .....	<b>26</b>
3.1 Analiza minimalizacji kosztów .....	26
3.1.1 Analiza podstawowa .....	26
3.1.2 Analiza wrażliwości .....	27
3.2 Analiza ilorazu kosztu i efektu .....	35
3.2.1 Analiza podstawowa .....	35
3.2.2 Analiza wrażliwości .....	37

---

4	Dyskusja.....	41
5	Podsumowanie i wnioski.....	42
	Aneks 1. Strategia przeglądu dla analiz ekonomicznych .....	43
	Aneks 2. Selekcja analiz ekonomicznych .....	45
	Aneks 3. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności.....	46
	Aneks 4. Selekcja badań dotyczących użyteczności .....	47
	Aneks 5. Przegląd użyteczności – prace włączone.....	48
	Aneks 6. Przegląd użyteczności – prace wykluczone.....	49
	Aneks 7. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym 51	
	Aneks 8. Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku .....	53
	Aneks 9. Wartości podstawowe HAQ-DI oraz PASI i ich średnie zmiany na skutek leczenia .....	64
	Aneks 10. Wiek i waga pacjentów biorących udział w zidentyfikowanych badaniach klinicznych .....	66
	Aneks 11. Cena punktu świadczenia w poszczególnych województwach w szpitalach o najwyższej wartości umowy .....	68
	Aneks 12. Zestawienia tabelaryczne danych użytych w analizie podstawowej i analizie wrażliwości .....	70
	Aneks 13. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych.....	72
	Spis tabel.....	76
	Spis rysunków.....	78
	Piśmiennictwo .....	79

## Skróty i akronimy

ACR	American College of Rheumatology
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drug (leki modyfikujące przebieg choroby, LMPCh)
EULAR	European League Against Rheumatism
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
HAQ-DI	Stanford Health Assessment Questionnaire Disability Index
LMPCh	Leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>DMARDs</i> )
ŁZS	Łuszczycowe zapalenie stawów
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
PASI	Patient Specific Index
PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria
RSS	Schemat podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor-alpha (czynnik martwicy guza)

## Streszczenie

### Analiza problemu decyzyjnego

Łuszczycowe zapalenie stawów jest to zapalna artropatia, zaliczana do spondyloartropatii seronegatywnych, ściśle związana z łuszczycą. Według klasycznych kryteriów jest to przewlekła choroba zapalna charakteryzująca się współistnieniem zapalenia stawów i łuszczycy skóry i paznokci. Patogeneza ŁZS nie została dotąd poznana, jednak jedna z istotnych hipotez rozwoju choroby wiąże jej początek z TNF- $\alpha$ . Obecnie w EMA zarejestrowanych jest 6 inhibitorów TNF- $\alpha$  we wskazaniu ŁZS: certolizumab pegol, adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab oraz ustekinumab. Wszystkie substancje uzyskały rejestrację EMA w leczeniu dorosłych z ciężkim, czynnym ŁZS. W Polsce terapia inhibitorami TNF- $\alpha$  realizowana jest w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, który obecnie obejmuje cztery inhibitory TNF-alfa: infliksymab, adalimumab, etanercept oraz golimumab.

Certolizumab pegol jest rekombinowanym, humanizowanym fragmentem Fab' przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ), uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach *Escherichia coli* i sprzęganym z polietylenoglikolem (PEG). Produkt Cimzia® w skojarzeniu z MTX jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów, jeśli odpowiedź na poprzednie leczenie LMPCh jest niewystarczająca. Produkt Cimzia® można stosować w monoterapii w przypadku, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

### Cel pracy

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

### Metody

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej adalimumabu, etanerceptu, golimumabu oraz infliksymabu w terapii ŁZS. Analiza wykazała, że efektywność poszczególnych inhibitorów TNF-alfa nie różni się istotnie statystycznie, w związku z czym w niniejszym opracowaniu przedstawiano analizę minimalizacji kosztów. Zużycie zasobów i koszty jednostkowe szacowano w oparciu o dane adaptowane z programów lekowych dotyczących leczenia pacjentów z ŁZS. W analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont obserwacji. Ze względu na brak współpłacenia, analizę przeprowadzono tylko dla perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z: zakupem leków (certolizumab pegol, adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab), procedurą podania leków, kwalifikacją do programu lekowego oraz monitorowaniem leczenia w programie lekowym. Wyniki analizy przedstawiono uwzględniając takie parametry, jak prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu jego nieskuteczności, prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby, prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn oraz prawdopodobieństwo zgonu.



**Wyniki**

[Redacted text block]

**Wnioski**

[Redacted text block]

## 1 Wstęp

### 1.1 Cel analizy

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

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na zastosowane syntetyczne, konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCH) albo nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na zastosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)
Rodzaj interwencji (I)	certolizumab pegol
Komparator (C)	adalimumab etanercept infliksymab golimumab
Wyniki (O)	bezpośrednie koszty medyczne

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

W aneksie 8 przedstawiono zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku.<sup>1</sup>

### 1.3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przeprowadzono systematyczny przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania certolizumabu pegol w ŁZS. Strategię przeglądu dla baz Medline, Embase oraz Cochrane Library przedstawiono w aneksie 1. W aneksie 2. przedstawiono wyniki selekcji prac (diagram QUORUM). Zidentyfikowano 1 publikację – abstrakt konferencyjny, spełniający kryteria wyszukiwania.

W abstrakcie konferencyjnym – Codreanu 2014 przedstawiono analizę efektywności kosztów leczenia certolizumabem pegol pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, spondyloartropatią osiową, łuszczycowym zapaleniem stawów. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane uzyskane dla populacji pacjentów z ŁZS.

Tabela 2. Przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych.

Publikacja	Populacja	Interwencja	Komparator	Wyniki
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 z łuszczycowym zapaleniem stawów	Certolizumab pegol	Etanercept, Adalimumab	Certolizumab dominuje nad adalimumabem – zysk QALY wynosił: 0,05; całkowite koszty niższe o 9397 RON. Certolizumab w porównaniu z etanerceptem generuje niższe koszty, ale jest nieznacznie mniej skuteczny – różnica QALY wynosiła: -0,08; całkowite koszty niższe o 21484 RON.

## 2 Metodyka

### 2.1 Strategia analizy

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu oraz infliksymabu w terapii ŁZS (patrz załączona dokumentacja).<sup>1</sup> Analiza efektywności klinicznej wykazała, że porównywane leki biologiczne mają zbliżoną skuteczność leczenia. W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono analizę minimalizacji kosztów dla wymienionych powyżej pięciu inhibitorów TNF- $\alpha$ .

### 2.2 Analizowane efekty zdrowotne

W analizie uwzględniono parametry kliniczne wpływające na czas terapii lekami biologicznymi zdefiniowane w programie lekowym tj.:

- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie w 12. – 14. – 16. tygodniu od rozpoczęcia terapii,
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby trwającej 6 miesięcy,
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn,
- prawdopodobieństwo zgonu.

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

- w przypadku zajęcia stawów obwodowych – brak zmniejszenia o przynajmniej 30% liczby bolesnych lub obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie w skali Likerta o przynajmniej jedną jednostkę aktywności choroby według chorego, jak i lekarza,
- w przypadku zajęcia stawów kręgosłupa – brak zmniejszenia wartości BASDAI o przynajmniej 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia lub o 2 jednostki, ale wówczas jego wartość nie może być wyższa jak 4.

Ze względu na fakt, że w badaniach klinicznych dla ŁZS rzadko raportowane są wyniki BASDAI, adekwatną odpowiedź w modelu szacowano tylko w oparciu o kryteria dla zajęcia stawów obwodowych. Cytowane wyżej kryteria odpowiedzi są zbliżone do raportowanego w badaniach kryterium odpowiedzi na leczenie PsARC. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów PsARC występuje, jeśli 2 z 4 następujących kryteriów ulegną poprawie

(jednym z nich musi być bolesność lub opuchlizna stawów) oraz nie wystąpi pogorszenie w żadnej z kategorii:

- liczba obrzękniętych stawów – zmniejszenie o co najmniej 30%,
- liczba tkliwych stawów – zmniejszenie o co najmniej 30%,
- ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta (skala Likerta) – zmniejszenie o co najmniej 1 jednostkę,
- ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (skala Likerta) – zmniejszenie o co najmniej 1 jednostkę.

Ze względu na brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej porównywanych inhibitorów TNF-alfa (certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu) w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskują odpowiedź na leczenie wg kryteriów PsARC w 12. – 14. – 16. tygodniu leczenia, prawdopodobieństwo przerwania leczenia oszacowano wspólnie dla wszystkich analizowanych inhibitorów (patrz niżej). W celu oszacowania prawdopodobieństwa przerwania leczenia, obliczono prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC dla placebo w oparciu o dane ze wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej. Następnie w oparciu o wartość ilorazu szans (*odds ratio*) uzyskania odpowiedzi PsARC dla wszystkich analizowanych inhibitorów TNF- $\alpha$  (patrz rysunek poniżej) oszacowano szansę uzyskania odpowiedzi PsARC, którą następnie przeliczono na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w trakcie cyklu leczenia – patrz tabela poniżej. W sumie w 8 badaniach, na podstawie których szacowano prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie wg PsARC w 12. – 14. – 16. tygodniu (1 badanie dla certolizumabu pegol, 2 badania dla adalimumabu – ADEPT, Genovese 2007, 2 badania dla etanerceptu – Mease 2000 i Mease 2004, 2 badania dla infliksymabu – IMPACT i IMPACT 2 oraz 1 badanie dla golimumabu – GO-REVEAL), w grupie placebo było leczonych 746 pacjentów, z których 188 uzyskało odpowiedź na leczenie PsARC. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi dla placebo wyniosło zatem 0,252 (188/746), a szansa odpowiedzi – 0,337 (188/(746-188)). Dla ilorazu szans uzyskania odpowiedzi w grupie leczonej lekami anty-TNF w porównaniu do grupy otrzymującej placebo równego 7,52 (patrz rysunek i tabela poniżej), prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC dla leczenia anty-TNF wyniesie 0,717 (wg wzoru:  $p=s/(1+s)$ , gdzie:  $p$  = prawdopodobieństwo,  $s$  = szansa), prawdopodobieństwo braku odpowiedzi będzie równe 0,283.

Tabela 3. Odpowiedź na leczenie PsARC w 12. – 14. – 16. tygodniu – metaanaliza.

Badanie	Inhibitory TNF-alfa		Placebo		OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
RAPID-PsA	138	101 (73,2)	136	52 (38,2)	4,41 (2,64; 7,35)
ADEPT	151	95 (62,9)	162	23 (14)	10,25 (5,91; 17,79)

Badanie	Inhibitory TNF-alfa		Placebo		OR (95% CI)
Genovese 2007	51	26 (51,0)	49	12 (24,5)	3,21 (1,37; 7,52)
Mease 2000	30	26 (86,7)	30	7 (23,3)	21,36 (5,53; 82,43)
Mease 2004	101	73 (72,3)	104	32 (30,8)	5,87 (3,21; 10,72)
IMPACT	52	39 (75,0)	52	11 (21,2)	11,18 (4,48; 27,91)
IMPACT 2	100	77 (77,0)	100	27 (27,0)	9,05 (4,76; 17,20)
GO-REVEAL	146	107 (73,3)	113	24 (21,2)	10,17 (5,69; 18,19)
<b>Metaanaliza (random model)</b>					<b>7,52 (5,32; 10,64)</b>

Rycina 1. Odpowiedź na leczenie PsARC w 12. – 14. – 16. tygodniu – metaanaliza.

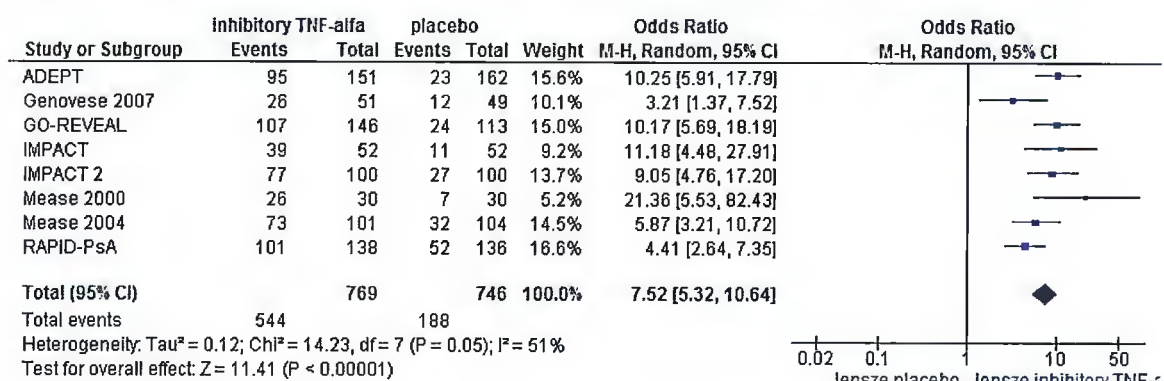


Tabela 4. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC w 12. – 14. – 16. tygodniu.

Lek	OR (95%CI)	Placebo n/N	Szansa odpowiedzi (95%CI)	Prawdopodobieństwo odpowiedzi (95%CI)
Anty-TNF	7,52 (5,32; 10,64)	-	2,534 (1,793; 3,586)*	0,717 (0,641; 0,782)
Placebo	-	188/746	0,337	0,252

\* OR x 0,337

W programie lekowym dostarczonym przez wnioskodawcę, dotyczącym certolizumabu pegol, kryterium niskiej aktywności choroby zostało zdefiniowane jako:

- w przypadku zapalenia stawów obwodowych - 50% zmniejszeniem czterech mierzonych parametrów (liczby bolesnych, obrzękniętych stawów, aktywności choroby według chorego i lekarza),
- w przypadku zapalenia stawów osiowych - wartością BASDAI mniejszą niż 3.

W związku z tym, że nie zidentyfikowano danych klinicznych pochodzących z randomizowanych badań pozwalających na ocenę prawdopodobieństwa wystąpienia opisanych wyżej zdarzeń, w niniejszej analizie prawdopodobieństwo przerwania terapii po 24 tygodniach (6 miesiącach leczenia) z powodu małej aktywności choroby szacowano w oparciu o zidentyfikowane dane dotyczące odpowiedzi ACR50 w 24. tygodniu opracowane przez American College of Rheumatology.<sup>3</sup> Kryteria odpowiedzi ACR obejmują następujące kategorie:

- liczba bolesnych stawów,
- liczba obrzękniętych stawów,
- przynajmniej 3 spośród następujących wskaźników:
  - ocena aktywności choroby przez lekarza (np. za pomocą skali VAS),
  - ocena aktywności choroby przez chorego (np. za pomocą skali VAS),
  - ocena dolegliwości bólowych przez chorego (np. za pomocą skali VAS),
  - ocena upośledzenia fizycznego przez chorego (za pomocą kwestionariusza HAQ),
  - wartość wskaźników zapalenia (OB i CRP).

Jeśli pacjent zaobserwuje przynajmniej 50% poprawę w liczbie bolesnych i opuchniętych stawów (kryterium 1. i 2.), a także w przynajmniej 3 z 5 kryteriów, mówimy o poprawie wg kryteriów ACR50. Kryterium ACR50 wydaje się być zbliżone do kryterium niskiej aktywności choroby w programie lekowym.

Ze względu na porównywalność skuteczności klinicznej analizowanych inhibitorów TNF-alfa (certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, golimumabu) w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskują odpowiedź wg kryteriów ACR50 w 24. tygodniu leczenia, prawdopodobieństwo przerwania leczenia oszacowano wspólne dla wszystkich inhibitorów w ogólnej grupie pacjentów biorących udział w badaniu (patrz niżej). W sposób analogiczny do tego stosowanego przy wcześniej analizowanych punktach końcowych, w celu oszacowania prawdopodobieństwa przerwania leczenia, obliczono prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR50 dla placebo w oparciu o dane ze wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej. Następnie w oparciu o wartość ilorazu szans (*odds ratio*) uzyskania odpowiedzi ACR50 w 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych inhibitorów TNF- $\alpha$  (patrz rysunek poniżej) oszacowano szansę uzyskania odpowiedzi ACR50, którą następnie przeliczono na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w trakcie cyklu leczenia – patrz tabela poniżej. W sumie w 5 badaniach, na podstawie których szacowano prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie ACR50 w 24. tygodniu (RAPID-PsA, ADEPT, Mease 2004, IMPACT 2, GO-REVEAL), w grupie placebo było leczonych 615 pacjentów, z których 41 uzyskało odpowiedź na leczenie ACR50. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi dla placebo wyniosło zatem 0,067 (41/615) a wartość szansy odpowiedzi – 0,071 [41/(615-41)]. Dla ilorazu szans uzyskania odpowiedzi w grupie leczonej lekami anty-TNF w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, równego 8,59 (patrz tabela poniżej), prawdopodobieństwo uzy-

skania odpowiedzi ACR50 dla leczenia anty-TNF wyniesie 0,380 (wg wzoru:  $p=s/(1+s)$ , gdzie: p = prawdopodobieństwo, s = szansa).

Tabela 5. Odpowiedź ACR50 w 24. tygodniu – metaanaliza.

Badanie	Inhibitory TNF-alfa		Placebo		OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
RAPID-PsA	273	115 (42,1)	136	17 (12,5)	5,09 (2,90; 8,94)
ADEPT	151	59 (39,1)	162	10 (6,2)	9,75 (4,75; 20,00)
Mease 2004	101	42 (42)	104	5 (5)	14,09 (5,28; 37,62)
IMPACT 2	100	41 (41,0)	100	4 (4,0)	16,68 (5,68;48,95)
GO-REVEAL	146	45 (30,8)	113	5 (4,4)	9,62 (3,67;25,21)
Metaanaliza (fixed model)					8,59 (6,06; 12,17)

Tabela 6. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR50 w 24. tygodniu.

Lek	OR (95%CI)	Placebo n/N	Szansa odpowiedzi (95%CI)	Prawdopodobieństwo odpowiedzi (95%CI)
Anty-TNF	8,59 (6,06; 12,17)	-	0,613 (0,443; 0,869)*	0,380 (0,302; 0,465)
Placebo	-	41/615	0,071	0,067

\* OR x 0,071

Dodatkowo założono, że jedynie u tych pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź w 12. tygodniu może wystąpić odpowiedź ACR50. Stąd też powyżej wyliczone prawdopodobieństwo skorygowano poprzez podzielenie go (0,380) przez wartość prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi PsARC w 12.-14.-16. tygodniu (0,717) i otrzymano wartość 0,380 w przypadku prawdopodobieństwa uzyskania małej aktywności. W podobny sposób wyliczono wartości przedziału ufności dzieląc odpowiednio jego dolne i górne wartości przez siebie (otrzymane wartości to 0,386 i 0,724).

Program lekowy zakłada jeszcze dodatkowe kryterium dotyczące przerwania udziału w programie - kryterium wyłączenia z programu z powodu utraty adekwatnej odpowiedzi na leczenie certolizumabem, rozumianej jako wzrost aktywności choroby w porównaniu do poprzedniej wizyty monitorującej.

Kryterium to nie mają odzwierciedlenia w zaproponowanym modelu co jest związane z brakiem danych dotyczących utraty odpowiedzi, pochodzących ze zidentyfikowanych badań klinicznych, stosunkowo krótkim horyzontem analizy oraz faktem, że pomiędzy 12. a 24. tygodniem leczenia obserwuje się wzrost (a nie spadek) odpowiedzi na leczenie.



Odsetek pacjentów, którzy rezygnują z leczenia z innych przyczyn, przyjęto na poziomie równym 16,5%. Przyjęta wartość odpowiada wartości przyjętej w analizie ekonomicznej wykonanej przez Rodgers i wsp. (2011, na zlecenie NICE), dotyczącej efektywności kosztów zastosowania adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu w terapii ŁZS.<sup>4</sup> W analizie wrażliwości przetestowano również scenariusze, w których odsetek pacjentów, którzy każdego roku przerywają leczenie wynosi 10,4% lub 22,6% (odpowiednio dolna i górna wartość 95% CI dla oszacowania z badania Rodgers i wsp.).

Prawdopodobieństwo zgonu oszacowano na podstawie tablic prawdopodobieństwa zgonu dla populacji ogólnej (dane GUS dla 2013 r.), korygując dane GUS o rozkład płci w populacji pacjentów z ŁZS (1:1) oraz współczynnik 1,36, który wynika ze zwiększonego prawdopodobieństwa zgonu w populacji chorych z ŁZS w porównaniu do populacji ogólnej.<sup>5</sup> W analizie podstawowej przyjęto założenie, że średni wiek populacji pacjentów leczonych inhibitorami TNF-alfa wynosi 47 lat (co wynika ze średniej wieku uczestników zidentyfikowanych badań klinicznych). W analizie wrażliwości uwzględniono również scenariusze, w których średni wiek wynosi 36 oraz 58 lat, co również związane jest z danymi pochodzącymi ze zidentyfikowanych badań klinicznych.

Przyjęto tygodniowy cykl analizy, co odpowiada cyklowi podawania etanerceptu.

Przyjęto założenie, że rok kalendarzowy ma 52 tygodnie.

### **2.3 Horyzont czasowy analizy**

W analizie minimalizacji kosztów przyjęto 12-miesięczny horyzont obserwacji (52 tygodnie). Przyjęcie takiego horyzontu obserwacji zgodne jest z zapisami programu lekowego, w którym pacjenci, u których utrzymuje się adekwatna odpowiedź na leczenie i mała aktywność choroby są leczeni w ramach programu nie dłużej niż przez 9-12 miesięcy.

W analizie ilorazu kosztu i efektu przyjęto 24 tygodniowy horyzont obserwacji, co wynika z horyzontu obserwacji w badaniu klinicznym RAPID-PsA.

### **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 ŁZS (patrz niżej).

## 2.5 Populacja badana

Analiza dotyczyła jednego reprezentatywnego pacjenta z ŁZS. Przyjęto założenie, że pacjent jest w wieku 47 lat (co odpowiada w przybliżeniu wiekowi populacji badań klinicznych zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym), oraz założenie, że 50% pacjentów stanowią kobiety (co odpowiada częstości występowania ŁZS w populacji ogólnej, tj. 1:1).<sup>6</sup> Zgodnie z analizą przeprowadzoną przez Ministerstwo Zdrowia, zawartą w Decyzji nr RN14033746/05/15 z dnia 08.05.15 przyjęto, że średnia masa ciała pacjentów wynosi 70 kg. W analizie wrażliwości uwzględniono również scenariusz, w którym średnia masa ciała pacjentów wynosi 85,6 kg, wartość ta odpowiada średniej masie ciała pacjentów oszacowanej na podstawie badań klinicznych zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie.

## 2.6 Analizowane koszty

Analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z:

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

### 2.6.1 Koszty leków

Koszty adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu szacowano w analizie podstawowej zgodnie z raportami DGL<sup>i</sup> - koszty całkowitego budżetu na refundację w okresie styczeń - maj 2015 r (w analizie podstawowej koszt infliksymabu przyjęto jako średnią ważoną trzech dostępnych na rynku preparatów infliksymabu (Remicade®, Inflectra® (biosimilar), Remsima® (biosimilar)).<sup>7</sup> Koszt certolizumabu pegol szacowano w oparciu o dane producenta (cena bez RSS: 2 112,64 PLN za 200 mg, tożsama z danymi przedstawionymi w obwieszczeniu MZ z dnia 26.08.2015 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych); [REDACTED]<sup>i</sup>.

---

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

<sup>ii</sup> [REDACTED]

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

- adalimumab 40 mg co 2 tygodnie,
- etanercept 50 mg co tydzień,
- golimumab 50 mg co miesiąc,
- infliksymab 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni (po dawce początkowej w tym samym wymiarze podanej w tygodniach 0., 2. i 6.).

Zużycie certolizumabu pegol szacowano w oparciu o zapisy charakterystyki produktu leczniczego, który stanowi, że certolizumab pegol należy podawać podskórnie w dawce 200 mg, co dwa tygodnie (po dawce początkowej 400 mg podanej w tygodniach 0., 2. i 4.). W analizie pominięto zapis stanowiący, że „po potwierdzeniu uzyskania odpowiedzi klinicznej można rozważyć stosowanie alternatywnej dawki podtrzymującej wynoszącej 400 mg co 4 tygodnie”, gdyż otrzymane wyniki byłyby identyczne z tymi uzyskanymi dla dawki 200 mg (dawkowanie 400 mg co 4 tygodnie daje identyczną średnią dawkę co 200 mg co 2 tygodnie, koszty podania uwzględnione są tylko dla 1 dawki i nie są zależne od jej wielkości<sup>i</sup>). W związku z tym wyniki analizy należy odnosić do obu wnioskowanych dawek certolizumabu.

Pominięte zostały koszty (substancji czynnej i podania) metotreksatu ponieważ lek ten, zgodnie z zapisami programu lekowego, stosuje się niezależnie od wyboru konkretnego leku biologicznego u wszystkich pacjentów w zakresie wielkości dawki jak i schematu dawkowania. Pominięcie kosztów metotreksatu nie ma wpływu na wyniki analizy.

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

Tabela 7. Koszt pojedynczych dawek/fiolek leków biologicznych stosowanych w ŁZS.

Lek	Dawka na podanie	Koszt pojedynczej dawki (fiolki dla infliksymabu)	Referencje
Certolizumab pegol (bez RSS)	200 mg	2 112,64 zł	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1104.0)
	400 mg	4 225,28 zł	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1104.0)
Certolizumab pegol (z RSS)	200 mg	██████████	UCB Pharma Sp. z o.o.
	400 mg	██████████	UCB Pharma Sp. z o.o.
Adalimumab	40 mg	2 058,43 zł	NFZ (komunikat DGL)
Etanercept	50 mg	947,91 zł	NFZ (komunikat DGL)

<sup>i</sup> brak różnicowania kosztów leczenia podtrzymującego wyniku z takiego samego kosztu leków oraz z zerowego kosztu podania leczenia (pacjent samodzielnie podaje sobie lek)

<b>Infliksymab (Remicade®)*</b>	5 mg/kg m.c.	1 508,22 zł	NFZ (komunikat DGL)
<b>Infliksymab (Inflectra®)*</b>	5 mg/kg m.c.	1 210,13 zł	NFZ (komunikat DGL)
<b>Infliksymab (Remsima®)*</b>	5 mg/kg m.c.	1 250,59 zł	NFZ (komunikat DGL)
<b>Golimumab (Simponi®)</b>	50 mg	3 465,08 zł	NFZ (komunikat DGL)

\* w analizie, jako koszt infliksymabu przyjęto średnią ważoną trzech dostępnych na rynku preparatów infliksymabu - 1 299,90 zł

## 2.6.2 Koszty podania leczenia

Koszt podania leczenia w analizie podstawowej szacowano w oparciu o założenie, że pierwsze podanie certolizumabu pegol, adalimumabu, golimumabu i etanerceptu następuje w warunkach ambulatoryjnych, a kolejne podania realizowane są samodzielnie przez pacjenta (w tym drugim przypadku zerowy koszt podania). W przypadku infliksymabu, podstawowa analiza zakłada podanie w trybie hospitalizacji jednodniowej. Procedurze ambulatoryjnej przypisane jest świadczenie 5.08.07.0000004 (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu), natomiast procedurze związanej z jednodniową hospitalizacją – świadczenie 5.08.07.0000003 (hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu) – patrz Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015; Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne [lekowe]].<sup>8</sup> Koszt procedury oszacowano w oparciu o aktualną wycenę punktową procedur NFZ oraz wycenę punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN (w celu obliczenia ceny punktu świadczenia, wyznaczono medianę wartości zaraportowanych w umowach o największej wartości w zakresie programu lekowego ŁZS (kod 03.0000.335.02) w każdym województwie – po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – patrz Aneks 11.

W ramach analizy wrażliwości odstępiono od testowania trybu podania leku, ponieważ w praktyce nie ma podstaw do innego podawania leku niż te, przyjęte w analizie podstawowej. Należy podkreślić, że leki dawkowane w iniekcji podskórnej nie wymagają hospitalizacji lub wizyty specjalistycznej i nie generują dodatkowego obciążenia dla płatnika. Dwa schematy leczenia certolizumabem dopuszczone według charakterystyki produktu leczniczego nie różnią się pod kątem kosztów wykorzystywania leku (dawki całkowite) w terapii. W związku z brakiem testowania trybu podania leku nie ma uzasadnienia testowania zmiany schematu dawkowania certolizumabu pegol (wyjaśniono w rozdziale 2.6.1).

Tabela 8. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.

Interwencja	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
certolizumab, adalimumab,	przyjęcie pacjenta	5.08.07.0000004	2	52	104

etanercept, golimumab	w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu hospitalizacja w trybie				
infliksymab	jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	9	52	468

### 2.6.3 Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Koszt kwalifikacji pacjentów do programu lekowego oparto na wycenie procedury NFZ dla programu lekowego leczenia pacjentów z ŁZS – 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]].<sup>8</sup> Koszt tej procedury wynosi 6,25 punktu rozliczeniowego, co przy wycenie punktu na poziomie 52,00 PLN związane jest z kosztem procedury w wysokości 325,00 PLN (Aneks 11).

Tabela 9. 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 ŁZS – procedura nr 5.08.08.0000044 (Diagnostyka w programie leczenia łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym). Koszty monitorowania leczenia są rozliczane jednorazowo w ciągu roku. Zgodnie z załącznikiem 2 (Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015, procedurę diagnostyczną nr 5.08.06.0000044 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 11).<sup>8</sup> Koszty monitorowania leczenia są rozliczane proporcjonalnie do czasu udziału pacjenta w programie i zmieniają się w analizie wrażliwości, gdyż zależą od przyjętych prawdopodobieństw utrzymania odpowiedzi/odejścia z programu.

Tabela 10. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia.

Opis procedury	Numer procedury	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Koszt procedury (PLN)
Diagnostyka w programie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	5.08.08.0000044	14,4	52	748,8

## 2.7 Dyskontowanie

Ze względu na przyjęcie 12-miesięcznego horyzontu analizy, nie dyskontowano zarówno kosztów jak i efektów zdrowotnych leczenia.

## 2.8 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu

Ze względu na porównywalną skuteczność leków biologicznych w terapii ŁZS, 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 ŁZS w analizie podstawowej oparto na wartościach zmiany wyniku HAQ i PASI. W szacunkach przyjęto założenie, że przez cały czas leczenia pacjenci otrzymują założoną terapię lekami biologicznymi. W analizie wrażliwości testowano także scenariusz wynikający z wyliczenia wartości użyteczności bezpośrednio z badania RAPID-PsA z kwestionariusza EQ-5D (dane nieopublikowane przekazane przez wnioskodawcę). Horyzont analizy ilorazu efektów i kosztów ograniczono do czasu obserwacji klinicznej tj. 24 tygodni. W związku z powyższym w analizie ilorazu efektów i kosztów nie dyskontowano efektów i kosztów.

W celu zidentyfikowania wartości użyteczności przypisanych stanom związanym z łuszczycowym zapaleniem stawów przeprowadzono przegląd systematyczny w bazach danych PubMed, Embase i The Cochrane Library. Strategię przeglądu baz danych umieszczono w aneksie 3., a selekcję badań zobrazowano na diagramie QUORUM – w aneksie 4. niniejszej analizy. Tabelaryczne zestawienie zidentyfikowanych wartości użyteczności przedstawiono w aneksie 7.

W przyjętym modelu założono, że pacjenci włączeni do analizy mają użyteczność stanu zdrowia odpowiadającą aktywnemu ŁZS. Użyteczność tę, jak i zmianę tego stanu oszacowano na podstawie algorytmu wykorzystanego w modelu York; zmodyfikowanego w oparciu o dane z badania RAPID-PsA (York Assessment Group Model) – oczekiwana wartość użyteczności =  $0,866 - 0,258 \times \text{HAQ} - 0,001 \times \text{PASI}$  (dane wykorzystane do oszacowania wartości wyjściowej przedstawiono w tabeli poniżej).<sup>4</sup>

Tabela 11. Wartości współczynników wykorzystane w algorytmie wyliczania użyteczności, oparte na danych pochodzących z badania RAPID-PsA.

	Wartość średnia	Błąd standardowy
Wartość wyjściowa	0,866	0,015
Współczynnik dla HAQ-DI	-0,258	0,012
Współczynnik dla PASI	-0,001	0,001

Wyjściowe wartości HAQ i PASI ustalono na poziomie wynikającym ze średniej ważonej ze wszystkich analizowanych badań, w których podano te wartości (jako średnią  $\pm$  odchylenie standardowe), tj. 1,11 dla HAQ i 8,7 dla PASI. Oszacowana na tej podstawie wartość wyjściowo użyteczności wynosi 0,571.

Wartości użyteczności w 24. tygodniu oszacowano na podstawie wartości zmiany HAQ i PASI (w 24. tygodniu). Dane dotyczące zmiany tych parametrów dostępne były jedynie dla badania Mease 2004 (zmiana PASI) oraz RAPID-PsA, ADEPT i IMPACT 2 (zmiana HAQ). W analizie przyjęto założenie, że pacjenci osiągają liniowo docelowy stan zdrowia. Szczegółowe dane dotyczące wyliczeń wartości wyjściowych i zmian przedstawione zostały w aneksie 9. Oszacowana na tej podstawie wartość końcowa użyteczności wynosi 0,686, a średnia wartość użyteczności w 24 tygodniowym horyzoncie obserwacji wyniesie 0,629, co w horyzoncie 24 tygodni przekłada się na wartości użyteczność QALY równą 0,290 ( $0,629 \times 24/52$  tyg.).

Scenariusz A1 analizy wrażliwości zakłada uzysk QALY na poziomie 0,047, wartość bezpośrednio wyliczoną z badania RAPID-PsA (dane nieopublikowane). Wyjściowa wartość użyteczności dla pacjenta została wyliczona jako średnia wartość ze wszystkich grup biorących udział w badaniu (placebo oraz certolizumab 200 mg i 400 mg). W tygodniu 24. wartość użyteczności została uśredniona w grupach certolizumabu pegol wśród tych pacjentów, którzy wykazali odpowiedź PsARC. Pozostałym pacjentom przypisano wartość użyteczności leczenia standardowego. Współczynniki wynikające z badania RAPID-PsA przedstawiono w tabeli poniżej. Na ich podstawie wyliczono, że zmiana wartości użyteczności po 24 tygodniach wynosi 0,203, co przy założeniu liniowej zmiany wartości użyteczności przekłada się na średnią wartość użyteczności w 24 tygodniowym hory-

zoncie obserwacji równą 0,574  $((0,675+0,472)/2)$ , co z kolei w horyzoncie 24 tygodni przekłada się na wartość użyteczność QALY równą 0,265  $(0,574 * 24/52 \text{ tyg.})$ .

Tabela 12. Wartości użyteczności wynikające bezpośrednio z kwestionariusza EQ-5D (dane nieopublikowane) z badania RAPID-PsA.

Wartość wyjściowa użyteczności	Wartość użyteczności w 24. tygodniu u pacjentów z odpowiedzią PsARC	Wartość użyteczności w 24. tygodniu u pacjentów bez odpowiedzi PsARC	Odsetek pacjentów z odpowiedzią PsARC w 24 tyg.	Wartość użyteczności w 24. tygodniu u pacjentów z i bez odpowiedzi PsARC
0,472	0,710	0,554	212/273 (77,7%)	0,675

## 2.9 Analiza wrażliwości

### Analiza wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów:

W analizie wrażliwości został poddany ocenie wpływ zmiany założeń klinicznych.

Testowano następujące zmienne:

- Średni wiek pacjentów włączanych do programu (zakres zmienności wynikający z mediany błędu standardowego wieku w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT):
  - Scenariusz A1 – 36 lat,
  - Scenariusz A2 – 58 lat.
- Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 12 tygodniach terapii z powodu braku skuteczności i następnie po 26 tygodniach z powodu braku uzyskania niskiej aktywności choroby:
  - Scenariusz B1 – 21,8% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na leczenie i 38,6% pacjentów z pozostałej grupy przerywa leczenie z powodu niskiej aktywności choroby,
  - Scenariusz B2 – 35,8% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na leczenie i 72,4% pacjentów z pozostałej grupy przerywa leczenie z powodu niskiej aktywności choroby,
- Prawdopodobieństwo zgonu w populacji z ŁZS:
  - Scenariusz C1 – ryzyko zgonu w populacji z ŁZS takie samo jak w populacji ogólnej.
- Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub brak niskiej aktywności choroby (wartości z analizy ekonomicznej przeprowadzonej na zlecenie NICE - Rodgers i wsp. 2011)<sup>4</sup>
  - Scenariusz D1: 10,4%
  - Scenariusz D2: 22,6%



- Średnia masa ciała pacjentów oszacowana na podstawie badań klinicznych zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie:
  - Scenariusz E1 – 85,6 kg.
- Zmiana horyzontu czasowego
  - Scenariusz F1 – horyzont 24 tyg. (odpowiadający obserwacji klinicznej)

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

- Scenariusz A1 – model obliczeń oparty bezpośrednio na badaniu RAPID-PsA,
- Zakres zmienności wartości wyjściowych HAQ:
  - Scenariusz B1: wartość wyjściowa HAQ = 1,05,
  - Scenariusz B2: wartość wyjściowa HAQ = 1,17.
- Zakres zmienności wartości zmiany HAQ wyliczonych z badań:
  - Scenariusz C1: zmiana HAQ = -0,59,
  - Scenariusz C2: zmiana HAQ = -0,27.
- Zakres zmienności wartości wyjściowych PASI:
  - Scenariusz D1: wartość wyjściowa PASI = 7,81,
  - Scenariusz D2: wartość wyjściowa PASI = 9,59.
- Zakres zmienności wartości zmiany PASI wyliczonych z badań:
  - Scenariusz E1: zmiana PASI = -52,19%,
  - Scenariusz E2: zmiana PASI = -48,01%.
- Średnia masa ciała pacjentów oszacowana na podstawie badań klinicznych zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie:
  - Scenariusz F1 – 85,6 kg.

Zestawienie tabelaryczne parametrów użytych w analizie podstawowej i analizie wrażliwości analizy minimalizacji kosztów przedstawiono w aneksie 12.

### 3 Wyniki

#### 3.1 Analiza minimalizacji kosztów

##### 3.1.1 Analiza podstawowa

Przeprowadzono dwie analizy oszacowania kosztów prowadzenia terapii certolizumabem pegol przez 12 miesięcy, w oparciu o ceny podane przez producenta, zarówno bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka, jak i z ich uwzględnieniem. [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 13. Koszty całkowite i inkrementalne terapii prowadzonej w czasie 12 miesięcy – analiza podstawowa, cena certolizumabu bez RSS.

Lek	Koszt leku (PLN)	Koszt podania (PLN)	Koszt monitorowania (PLN)	Koszt włączenia (PLN)	Razem (PLN)
Certolizumab pegol	[REDACTED]	104,00	438,31	325,00	[REDACTED]
Adalimumab	32 548,22	104,00	438,31	325,00	33 415,53
Etanercept	29 923,65	104,00	438,31	325,00	30 790,96
Inflixymab	25 182,51	2 590,40	438,31	325,00	28 536,21
Golimumab	26 346,39	104,00	438,31	325,00	27 213,69
<b>Koszty inkrementalne vs certolizumab pegol</b>					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 14. Koszty całkowite i inkrementalne terapii prowadzonej w czasie 12 miesięcy – analiza podstawowa, cena z RSS.

Lek	Koszt leku (PLN)	Koszt podania (PLN)	Koszt monitorowania (PLN)	Koszt włączenia (PLN)	Razem (PLN)
Certolizumab pegol	[redacted]	104,00	438,31	325,00	[redacted]
Adalimumab	32 548,22	104,00	438,31	325,00	33 415,53
Etanercept	29 923,65	104,00	438,31	325,00	30 790,96
Inflixymab	25 182,51	2 590,40	438,31	325,00	28 536,21
Golimumab	26 346,39	104,00	438,31	325,00	27 213,69
Koszty inkrementalne vs certolizumab pegol					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 3.1.2 Analiza wrażliwości

[Redacted content for sensitivity analysis]

Spośród testowanych zmiennych klinicznych, w najmniejszym stopniu na wyniki analizy wpływają założenia dotyczące, ryzyka zgonu w populacji ŁZS na tym samym poziomie co w populacji ogólnej (scenariusz C1) oraz założenie dotyczące wieku pacjentów objętych leczeniem (scenariusz A1 i A2). Wiąże się to ze stosunkowo niewielkim wpływem ŁZS na ogólną śmiertelność pacjentów z tą chorobą oraz faktem, że choroba ta dotyczy

w znacznym stopniu chorych w wieku 35-60 lat, tj. o umiarkowanym i niskim podstawowym ryzyku zgonu.

Stosunkowo największy wpływ na końcowe wyniki miały oparte na danych klinicznych (95% przedziały ufności dla oszacowanych wartości podstawowych) założenia dotyczące odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności lub uzyskania małej aktywności choroby (scenariusze B1, B2) i w mniejszym stopniu scenariusze związane z odchodzeniem z innych przyczyn, niż wymienione w programie lekowym zaproponowanym przez wnioskodawcę (scenariusze D1 i D2). Najistotniejszy wpływ na końcowe wyniki ale nie na wnioskowanie ma założenie dotyczące horyzontu analizy (scenariusz F1). W przypadku infliksymabu, jedynego leku dawkowane w przeliczeniu na masę ciała, istotne jest również założenie dotyczące masy ciała leczonych pacjentów.

Tabela 15. Koszty całkowite i inkrementalne terapii inhibitorami TNF-alfa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS).

Scenariusz	Koszt Certolizumabu (PLN)	Koszt Adalimumabu (PLN)	Koszt Etanerceptu (PLN)	Koszt Infliksymabu (PLN)	Koszt Golimumabu (PLN)	Koszt inkrementalny vs certolizumab pegol (PLN)			
						Adalimumab	Etanercept	Infliksymab	Golimumab
Analiza podstawowa		33 415,53	30 790,96	28 536,21	27 213,69				
A1		33 456,30	30 829,47	28 561,98	27 246,09				
A2		33 300,46	30 682,29	28 463,49	27 122,25				
B1		36 947,10	34 041,09	30 727,13	29 757,22				
B2		29 574,47	27 255,85	26 061,24	24 458,14				
C1		33 431,57	30 806,11	28 546,35	27 226,44				
D1		34 286,01	31 613,25	29 086,19	27 905,37				
D2		32 516,45	29 941,96	27 967,87	26 499,14				
E1		33 415,53	30 790,96	34 148,32	27 213,69				
F1		21 166,19	19 516,61	22 255,72	17 923,14				
<b>Zmiana vs analiza podstawowa</b>									

Tabela 16. Zmiany % kosztów terapii vs analiza podstawowa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS).

Scenariusz	Koszt Certolizumabu (%)	Koszt Adalimumabu (%)	Koszt Etanerceptu (%)	Koszt Infliksymabu (%)	Koszt Golimumabu (%)
A1		0,12%	0,13%	0,09%	0,12%
A2		-0,34%	-0,35%	-0,25%	-0,34%
B1		10,57%	10,56%	7,68%	9,35%
B2		-11,49%	-11,48%	-8,67%	-10,13%
C1		0,05%	0,05%	0,04%	0,05%
D1		2,61%	2,67%	1,93%	2,54%
D2		-2,69%	-2,76%	-1,99%	-2,63%
E1		0,00%	0,00%	19,67%	0,00%
F1		-36,66%	-36,62%	-22,01%	-34,14%

Tabela 17. Koszty całkowite i inkrementalne terapii inhibitorami TNF-alfa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS).

Scenariusz	Koszt Certolizumabu (PLN)	Koszt Adalimumabu (PLN)	Koszt Etanerceptu (PLN)	Koszt Infliksymabu (PLN)	Koszt Golimumabu (PLN)	Koszt inkrementalny vs certolizumab pegol (PLN)			
						Adalimumab	Etanercept	Infliksymab	Golimumab
Analiza podstawowa		33 415,53	30 790,96	28 536,21	27 213,69				
A1		33 456,30	30 829,47	28 561,98	27 246,09				
A2		33 300,46	30 682,29	28 463,49	27 122,25				
B1		36 947,10	34 041,09	30 727,13	29 757,22				
B2		29 574,47	27 255,85	26 061,24	24 458,14				
C1		33 431,57	30 806,11	28 546,35	27 226,44				
D1		34 286,01	31 613,25	29 086,19	27 905,37				
D2		32 516,45	29 941,96	27 967,87	26 499,14				
E1		33 415,53	30 790,96	34 148,32	27 213,69				
F1		21 166,19	19 516,61	22 255,72	17 923,14				
<b>Zmiana vs analiza podstawowa</b>									
A1									





Tabela 18. Zmiany % kosztów terapii vs analiza podstawowa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS).

Scenariusz	Koszt Certolizumabu (%)	Koszt Adalimumabu (%)	Koszt Etanerceptu (%)	Koszt Infliksymabu (%)	Koszt Golimumabu (%)
A1	█	0,12%	0,13%	0,09%	0,12%
A2	█	-0,34%	-0,35%	-0,25%	-0,34%
B1	█	10,57%	10,56%	7,68%	9,35%
B2	█	-11,49%	-11,48%	-8,67%	-10,13%
C1	█	0,05%	0,05%	0,04%	0,05%
D1	█	2,61%	2,67%	1,93%	2,54%
D2	█	-2,69%	-2,76%	-1,99%	-2,63%
E1	█	0,00%	0,00%	19,67%	0,00%
F1	█	-36,66%	-36,62%	-22,01%	-34,14%

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 19. Progowa cena zbytu netto.

Scenariusz	vs adalimumab (PLN)	vs etanercept (PLN)	vs infliksymab (PLN)	vs golimumab (PLN)
Analiza podstawowa	[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]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[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, tj. nie uwzględniono wszystkich parametrów opisanych w rozdziale 2.2 (prawdopodobieństw: zgonu, przerywania leczenia po 12 tygodniach terapii z powodu braku skuteczności, braku remisji choroby lub przerwanie leczenia z powodu innych przyczyn).

W tabelach poniżej zestawiono oszacowane wartości CER dla poszczególnych leków. Wartość CER przy założeniach scenariusza podstawowego i cenie nieuwzględniającej RSS dla certolizumabu pegol wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 20. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – cena certolizumabu pegol nieuwzględniająca RSS (po 24 tygodniach leczenia).

Lek	Koszt leku (PLN)	Koszt podania (PLN)	Koszt monitorowania (PLN)	Koszt włączenia (PLN)	SUMA (PLN)	QALY	CER (PLN)	Cena progowa (PLN)
Certolizumab pegol	██████████	104,00	345,60	325,00	██████████		██████████	-
Adalimumab	24 701,18	104,00	345,60	325,00	25 475,78		██████████	██████████
Etanercept	22 749,84	104,00	345,60	325,00	23 524,44	██████████	██████████	██████████
Inflixymab	22 748,24	2 340,00	345,60	325,00	25 758,84		██████████	██████████
Golimumab	20 790,48	104,00	345,60	325,00	21 565,08		██████████	██████████

Tabela 21. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – cena certolizumabu pegol uwzględniająca RSS (po 24 tygodniach leczenia).

Lek	Koszt leku (PLN)	Koszt podania (PLN)	Koszt monitorowania (PLN)	Koszt włączenia (PLN)	SUMA (PLN)	QALY	CER (PLN)	Cena progowa (PLN)
Certolizumab pegol	██████████	104,00	345,60	325,00	██████████		██████████	-
Adalimumab	24 701,18	104,00	345,60	325,00	25 475,78		██████████	██████████
Etanercept	22 749,84	104,00	345,60	325,00	23 524,44	██████████	██████████	██████████
Inflixymab	22 748,24	2 340,00	345,60	325,00	25 758,84		██████████	██████████
Golimumab	20 790,48	104,00	345,60	325,00	21 565,08		██████████	██████████

### 3.2.2 Analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 22. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zestawienie kosztu i efektu.

Scenariusz	QALY	Koszt Certolizumabu bez RSS (PLN)	Koszt Certolizumabu z RSS (PLN)	Koszt Adalimumabu (PLN)	Koszt Etanerceptu (PLN)	Koszt Infliksymabu (PLN)	Koszt Golimumabu (PLN)
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	25 475,78	23 524,44	25 758,84	21 565,08
A1	██████████	██████████	██████████	25 475,78	23 524,44	25 758,84	21 565,08
B1	██████████	██████████	██████████	25 475,78	23 524,44	25 758,84	21 565,08
B2	██████████	██████████	██████████	25 475,78	23 524,44	25 758,84	21 565,08
C1	██████████	██████████	██████████	25 475,78	23 524,44	25 758,84	21 565,08
C2	██████████	██████████	██████████	25 475,78	23 524,44	25 758,84	21 565,08
D1	██████████	██████████	██████████	25 475,78	23 524,44	25 758,84	21 565,08
D2	██████████	██████████	██████████	25 475,78	23 524,44	25 758,84	21 565,08
E1	██████████	██████████	██████████	25 475,78	23 524,44	25 758,84	21 565,08
E2	██████████	██████████	██████████	25 475,78	23 524,44	25 758,84	21 565,08
F1	██████████	██████████	██████████	25 475,78	23 524,44	30 828,45	21 565,08

Tabela 23. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zestawienie ilorazu kosztu i efektu (CER).

Scenariusz	CER Certolizumabu bez RSS (PLN)	CER Certolizumabu z RSS (PLN)	CER Adalimumabu (PLN)	CER Etanerceptu (PLN)	CER Infliksymabu (PLN)	CER Golimumabu (PLN)
Analiza podstawowa			87 018,29	80 292,05	65 569,52	68 025,52
A1			95 374,07	88 001,95	71 865,72	74 557,56
B1			84 926,77	78 362,19	63 993,53	66 390,50
B2			89 215,43	82 319,36	67 225,09	69 743,11
C1			84 251,76	77 739,36	63 484,90	65 862,82
C2			89 972,68	83 018,07	67 795,69	70 335,08
D1			86 926,04	80 206,93	65 500,01	67 953,41
D2			87 110,74	80 377,35	65 639,18	68 097,79
E1			87 005,71	80 280,44	65 560,03	68 015,69
E2			87 030,88	80 303,66	65 579,00	68 035,37
F1			87 018,29	80 292,05	78 474,02	68 025,52

Tabela 24. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza progowa.

Scenariusz	vs Adalimumabu (PLN)	vs Etanerceptu (PLN)		
A1				

Tabela 25. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości - wartości QALY w zależności od scenariusza.

Scenariusz	QALY	Zmiana bezwzględna vs analiza podstawowa	Zmiana względna vs analiza podstawowa (%)



## 4 Dyskusja

Celem niniejszej analizy jest porównanie kosztów zastosowania certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu w terapii dorosłych chorych z aktywną i postępującą postacią łuszczykowego zapalenia stawów.

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

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

## 5 Podsumowanie i wnioski

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

## Aneks 1. Strategia przeglądu dla analiz ekonomicznych

Tabela 26. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 02.06.2015 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	„Arthritis, Psoriatic” [Mesh]	3917
#2	„Arthritis, Psoriatic”[Text Word]	3927
#3	Arthritic[tw] AND Psoriasis[tw]	104
#4	„Psoriasis, Arthritic” [tw]	0
#5	Psoriasis[tw] AND Arthropathica[tw]	74
#6	Psoriatic[tw] AND Arthritis[tw]	6740
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	6840
#8	certolizumab pegol[Supplementary Concept]	302
#9	"certolizumab"[tw]	614
#10	Cimzia[tw]	20
#11	#8 OR #9 OR #10	617
#12	"economics"[mesh]	502243
#13	"economics" [tw]	393703
#14	#19 OR #20	614981
#15	#7 AND #11 AND #14	5

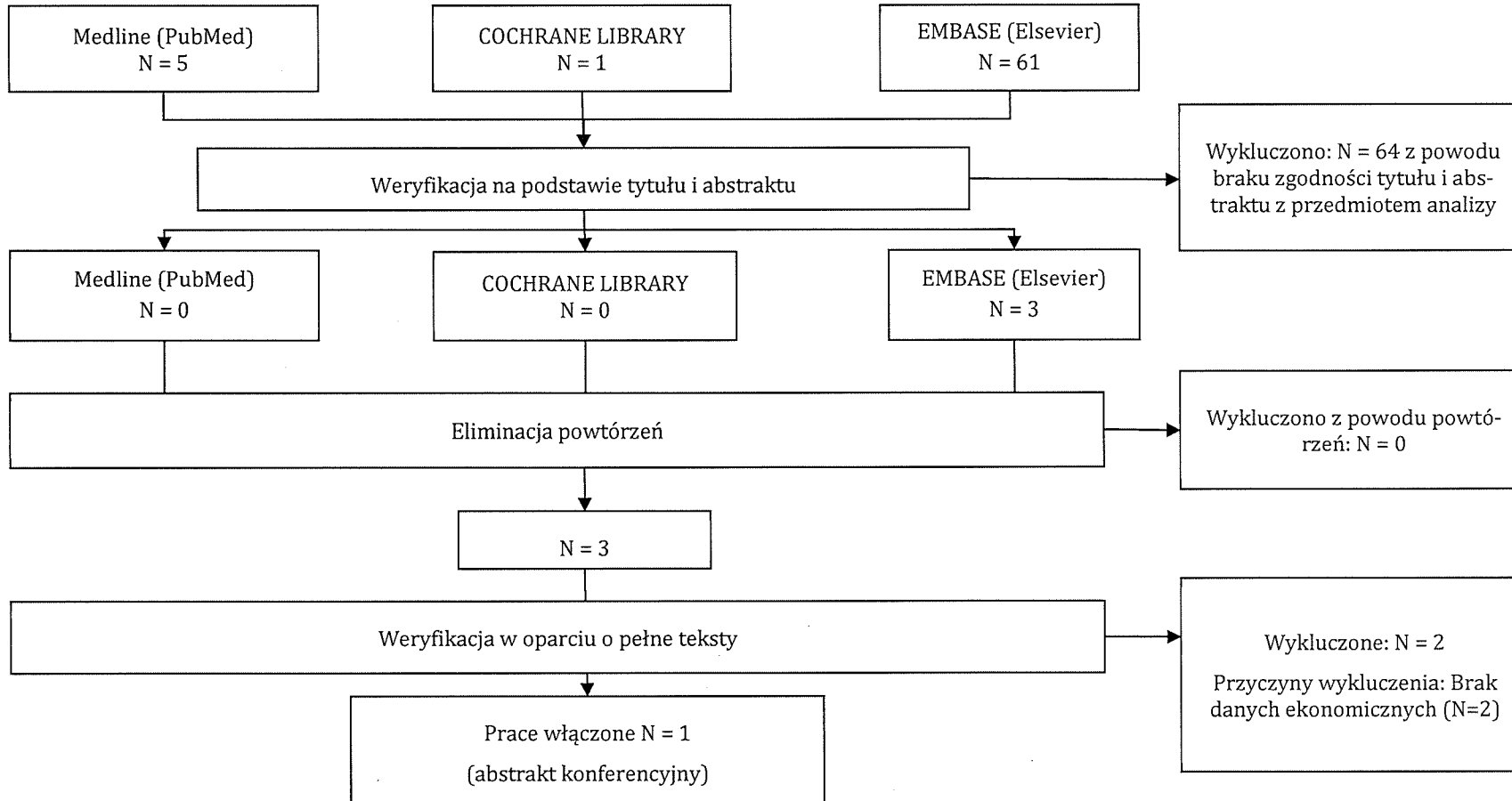
Tabela 27. Strategia przeszukiwania bazy *The Cochrane Library* (CENTRAL) do dnia 02.06.2015 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor Arthritis, Psoriatic explode all trees	195
#2	Psoriatic arthritis	584
#3	Arthritic	348
#4	Psoriasis	3736
#5	#3 AND #4	8
#6	#1 OR #2 OR #5	589
#7	certolizumab pegol	172
#8	Cimzia	14
#9	#7 OR #8	173
#10	MeSH descriptor Economics explode all trees	25647
#11	economics	23853
#12	#10 OR #11	30120
#13	#6 AND #9 AND #12	1

Tabela 28. Strategia przeszukiwania bazy Embase (Elsevier) do dnia 02.06.2015 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'psoriatic arthritis'/syn AND [embase]/lim	13185
#2	'certolizumab pegol'/syn AND [embase]/lim	3259
#3	'economics'/syn AND [embase]/lim	83790
#4	'cost'/syn AND [embase]/lim	468674
#5	#3 OR #4	518741
#6	#1 AND #2 AND #5	61

## Aneks 2. Selekcja analiz ekonomicznych



### Aneks 3. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności

Tabela 29. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 02.06.2015 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	„Arthritis, Psoriatic” [Mesh]	3917
#2	„Arthritis, Psoriatic”[Text Word]	3927
#3	Arthritic[tw] AND Psoriasis[tw]	104
#4	„Psoriasis, Arthritic” [tw]	0
#5	Psoriasis[tw] AND Arthropathica[tw]	74
#6	Psoriatic[tw] AND Arthritis[tw]	6740
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	6840
#8	utilit*[Text Word]	133580
#9	#7 AND #8	67

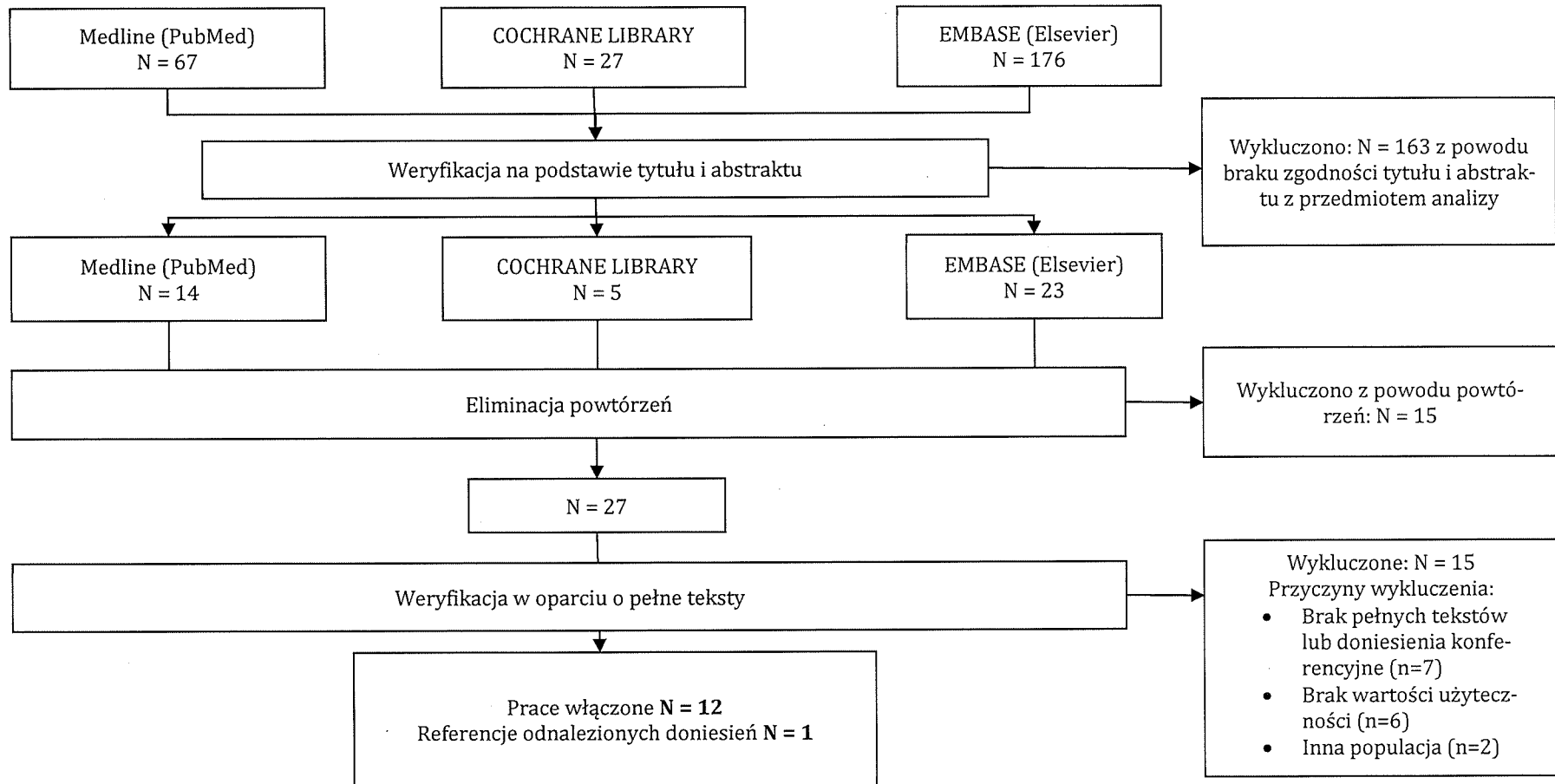
Tabela 30. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library do dnia 02.06.2015 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor Arthritis, Psoriatic explode all trees	195
#2	Psoriatic arthritis	584
#3	Arthritic	348
#4	Psoriasis	3736
#5	#3 AND #4	8
#6	#1 OR #2 OR #5	589
#7	utilit*	11826
#8	#6 AND #7	27

Tabela 31. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) do dnia 02.06.2015 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'psoriatic arthritis'/syn AND [embase]/lim	13185
#2	utility AND [embase]/lim	146700
#3	#1 and #2	176

### Aneks 4. Selekcja badań dotyczących użyteczności



## Aneks 5. Przegląd użyteczności – prace włączone

Kod badania	Referencje
Adams 2010	Adams R, Walsh C, Veale D, Bresnihan B, FitzGerald O, Barry M. Understanding the relationship between the EQ-5D, SF-6D, HAQ and disease activity in inflammatory arthritis. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2010;28(6):477-87.
Adams 2011	Adams R, Craig BM, Walsh CD, Veale DJ, Bresnihan B, FitzGerald O, Barry M. The impact of a revised EQ-5D population scoring on preference-based utility scores in an inflammatory arthritis cohort. <i>Value Health</i> . 2011 Sep- Oct;14(6):921-7.
Brodzsky 2010	Brodzsky V, Péntek M, Bálint PV, Géher P, Hajdu O, Hodinka L, Horváth G, Koó E, Polgár A, Seszták M, Szántó S, Ujfalussy I, Gulácsi L. Comparison of the Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQoL) questionnaire, the functional status (HAQ) and utility (EQ-5D) measures in psoriatic arthritis: results from a cross-sectional survey. <i>Scand J Rheumatol</i> . 2010 Aug;39(4):303-9.
Gniadecki 2012	Gniadecki R, Robertson D, Molta C.T, Freundlich B, Pedersen R, Li W, Boggs R, Zbrozek A.S. Self-reported health outcomes in patients with psoriasis and psoriatic arthritis randomized to two etanercept regimens. <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> (2012) 26:11 (1436-1443). Date of Publication: November 2012.
Heiberg 2007	Heiberg MS, Kaufmann C, Rødevand E, Mikkelsen K, Koldingsnes W, Mowinckel P, Kvien TK. The comparative effectiveness of anti-TNF therapy and methotrexate in patients with psoriatic arthritis: 6 month results from a longitudinal, observational, multicentre study. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2007 Aug;66(8):1038-42.
Leung 2013	Leung YY, Png ME, Wee HL, Thumboo J. Comparison of EuroQol-5D and short form-6D utility scores in multiethnic Asian patients with psoriatic arthritis: a cross-sectional study. <i>J Rheumatol</i> . 2013 Jun;40(6):859-65.
Olivieri 2008	Olivieri I, de Portu S, Salvarani C, Cauli A, Lubrano E, Spadaro A, Cantini F, Cutro MS, Mathieu A, Matucci-Cerinic M, Pappone N, Punzi L, Scarpa R, Mantovani LG; PACE working group. The psoriatic arthritis cost evaluation study: a cost-of-illness study on tumour necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis patients with inadequate response to conventional therapy. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2008 Nov;47(11):1664-70.
Rosenbach 2012	Rosenbach T, Lahfa M, Skov L, Bakos N, Fuiman J, Alvarez D, Northington R, Bananis E, Boggs R. Quality of life is worse among rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis patients than other psoriasis patients seen in dermatology clinics: Results of the PREPARE study. <i>Journal of Investigative Dermatology</i> (2012) 132 SUPPL. 2 (S58). Date of Publication: September 2012.
Saad 2010	Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, Symmons DP, Noyce PR, Hyrich KL; British Society for Rheumatology Biologics Register. Improvements in quality of life and functional status in patients with psoriatic arthritis receiving anti-tumor necrosis factor therapies. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2010 Mar;62(3):345-53.
Strand 2012	Strand V, Sharp V, Koenig AS, Park G, Shi Y, Wang B, Zack DJ, Fiorentino D. Comparison of health-related quality of life in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis and effects of etanercept treatment. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 2012;71(7):1143-50.
Yang 2014	Yang Y, Brazier J, Longworth L. EQ-5D in skin conditions: an assessment of validity and responsiveness. <i>Eur J Health Econ</i> . 2014 Oct 31. [Epub ahead of print]
Cooper 2014	Cooper A, Karlsson J.A, Gurlfe A. Marked differences in euro-qol-5-dimensions preference sets based on hypothetical or experience based valuation <i>Arthritis and Rheumatology</i> (2014) 66 SUPPL. 10 (S505). Date of Publication: October 2014



## Aneks 6. Przegląd użyteczności – prace wykluczone

Kod badania	Referencje	Przyczyna wykluczenia
Adams 2009	Adams R, Walsh C, Tilson L, FitzGerald O, Bresnihan B, Veale D, Barry M. A calibration of the relationship between the HAQ, The SF-6D and the EQ-5D in inflammatory arthritis. <i>Value in Health</i> (2009) 12:7 (A446-A447). Date of Publication: October 2009.	abstrakt konferencyjny; brak wartości użyteczności
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 publikacji
Bojke 2011	Bojke L, Epstein D, Craig D, Rodgers M, Woolacott N, Yang H, Sculpher M. Modelling the cost-effectiveness of biologic treatments for psoriatic arthritis (Structured abstract). <i>Rheumatology</i> . 2011;50.Supplement 4: iv39-iv47.	brak wartości użyteczności w publikacji
Bravo Vergel 2007	Bravo Vergel Y, Hawkins NS, Claxton K, Asseburg C, Palmer S, Woolacott N, Bruce IN, Sculpher MJ. The cost-effectiveness of etanercept and infliximab for the treatment of patients with psoriatic arthritis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2007 Nov;46(11):1729-35.	brak wartości użyteczności w publikacji
Brodzky 2009	Brodzky V, Pentek M, Ersek K, Sebestyen A, Boncz I, Gulacsi L. Comparison of a generic utility measure (EQ-5D) and disease specific quality of life instruments in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. <i>Value in Health</i> (2009) 12:7 (A449). Date of Publication: October 2009.	abstrakt konferencyjny; brak wartości użyteczności
Cummins 2011	Cummins E, Asseburg C, Puneekar YS, Shore E, Morris J, Briggs A, Fenwick E. Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of active and progressive psoriatic arthritis (Structured abstract). <i>Value in Health</i> . 2011;14(1):15-23.	brak wartości użyteczności w publikacji
Cummins 2012	Cummins E, Asseburg C, Prasad M, Buchanan J, Puneekar YS. Cost effectiveness of golimumab for the treatment of active psoriatic arthritis (Structured abstract). <i>European Journal of Health Economics</i> . 2012;13(6): 801-809.	brak wartości użyteczności w publikacji
Gulfe 2009	Gulfe A, Kristensen L.E, Petersson I.F, Jacobsson L.T.H, Saxne T, Geborek P. Utility-based outcomes made easy: the number needed per qaly gained (NNQ)-observational study of TNF blockade in inflammatory arthritis. <i>Arthritis and Rheumatism</i> (2009) 60 SUPPL. 10 (76). Date of Publication: 2009.	abstrakt konferencyjny; brak wartości użyteczności
Gulfe 2010	Gulfe A, Kristensen L.E, Saxne T, Jacobsson L.T.H, Petersson I.F, Geborek P. Rapid and sustained health utility gain in anti-tumour necrosis factor-treated inflammatory arthritis: Observational data during 7 years in southern Sweden. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> (2010) 69:2 (352-357). Date of Publication: February 2010.	brak wartości użyteczności w publikacji
Kirkham 2012	Kirkham B, Li W, Boggs R, Nab H, Tarallo M. Early treatment of psoriatic arthritis is associated with improved outcomes: Findings from the etanercept PRESTA trial. <i>Dermatology and Therapy</i> (2012) 2 SUPPL. 1 (S2). Date of Publication: July 2012.	abstrakt konferencyjny; brak wartości użyteczności
Kirkham 2013	Kirkham B, Boggs R, Li W, Nab H.W, Tarallo M. The importance of managing arthritis in patients with both moderate-to-severe psoriasis and psoriatic arthritis. <i>Value in Health</i> (2013) 16:3 (A227). Date of Publication: May 2013.	abstrakt konferencyjny; brak wartości użyteczności (raportowana jedynie zmiana wartości)
Khanna 2010	Khanna D, Frech T, Khanna PP, Kaplan RM, Eckman MH, Hays RD, Ginsburg SS, Leonard AC, Tsevat J. Valuation of scleroderma and psoriatic arthritis health states by the general public. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2010 Oct 1;8:112.	wartości hipotetyczne – osoby z populacji ogólnej
Söderlin 2004	Söderlin MK, Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo-Repo M. Quality of life and economic burden of illness in very early arthritis. A population based study in southern Sweden. <i>J Rheumatol</i> . 2004 Sep;31(9):1717-22.	brak danych dla ŁZS

Kod badania	Referencje	Przyczyna wykluczenia
Kirkham 2014	Kirkham B, de Vlam K, Li W, Boggs R, Mallbris L, Nab HW, Tarallo M. Early treatment of psoriatic arthritis is associated with improved patient-reported outcomes: findings from the etanercept PRESTA trial. Clin Exp Rheumatol. 2015 Jan-Feb;33(1):11-9. Epub 2014 Dec 22.	brak dostępu do publikacji
Villacorta 2014	Villacorta R(1), Hay JW, Messali A., Novel methods of measuring clinical outcomes from psoriasis and psoriatic arthritis clinical trials. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2014 Aug;14(4):545-58. doi: 10.1586/14737167.2014.917970. Epub 2014 May 12.	brak wartości użyteczności w publikacji

## Aneks 7. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym

Stan zdrowia	Metoda pomiaru	Wartość użyteczności	Źródło*
	EQ-5D	0,49	Adams 2010
	SF-6D	0,57	
	SF-6D	0,57	
	EQ-5D UK TTO	0,53	Adams 2011
	Revised EQ-5D UK TTO	0,638	
ŁZS – aktywna postać choroby, pacjenci zakwalifikowani do terapii biologicznej (inhibitorami TNF-alfa)	EQ-5D	0,485 (średnia z 2 grup)	Gniadecki 2012
	SF-6D	0,55 (średnia z 2 grup)	Heiberg 2007
	EQ-5D	0,55	Noppakun 2012
	EQ VAS	0,471	Olivieri 2008
	EQ-5D	0,38	
	SF-6D	0,58	Saad 2010
	SF-6D	0,651 (średnia z 2 grup)	Strand 2012
ŁZS (aktywna postać choroby)	EQ-5D	0,5	Brodzsky 2010
	EQ VAS	0,547	
	EQ VAS	0,673	
	EQ-5D	0,74	Leung 2013
	SF-6D	0,68	
ŁZS (ogólna populacja pacjentów z ŁZS)	EQ-5D	0,66	Rosenbach 2012
	EQ VAS	0,668	
	EQ-5D	0,52	Yang 2014
	EQ-5D*	0,62	Cooper 2014
	EQ-5D**	0,71	
Pacjenci z łuszczycą plackowatą i ŁZS	EQ-5D	0,56	Yang 2014

\* EQ-5D – Wielka Brytania, \*\* EQ-5D – Szwecja

Stan zdrowia – pacjenci po terapii biologicznej	Metoda pomiaru	Wartość użyteczności	Źródło*
	EQ-5D	0,77	Adams 2010
	SF-6D	0,66	
	SF-6D	0,66	
ŁZS, pacjenci po 12 miesiącach terapii biologicznej	EQ-5D UK TTO	0,77	Adams 2011
	Revised EQ-5D UK TTO	0,84	
	EQ-5D	0,63	Olivieri 2008
ŁZS pacjenci po 12 tygodniach terapii	EQ-5D	0,73 (średnia z 2	Gniadecki 2012

Stan zdrowia – pacjenci po terapii biologicznej	Metoda pomiaru	Wartość użyteczności	Źródło*
biologicznej		grup)	
	EQ-5D	0,745	Gniadecki 2012
ŁZS pacjenci po 24 tygodniach/6 miesiącach terapii biologicznej (inhibitorami TNF – alfa)	SF-6D	0,616	Heiberg 2007
	EQ-5D	0,82	Noppakun 2012
	SF-6D	0,63	Saad 2010
ŁZS (pacjenci po leczeniu etanerceptem – brak ścisłego terminu)	SF-6D	0,756	Strand 2012

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

## Aneks 8. Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku

### Certolizumab vs placebo

Tabela 32. Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych certolizumab pegol vs placebo.

Czas obserwacji	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
<b>Odpowiedź ACR20</b>								
12. tydzień	200 mg	138	80 (58,0)	136	33 (24,3)	2,39 (1,72; 3,32)	<0,0001	2,97 (2,2; 4,4)
	400 mg	135	70 (51,9)	136	33 (24,3)	2,14 (1,52; 3,00)	<0,0001	3,62 (2,6; 6,1)
	łączona	273	150 (54,9)	136	33 (24,3)	2,26 (1,65; 3,11)	<0,0001	3,26 (2,5; 4,7)
24. tydzień	200 mg	138	88 (63,8)	136	32 (23,5)	2,71 (1,95; 3,76)	<0,0001	2,49 (2,0; 3,4)
	400 mg	135	76 (56,3)	136	32 (23,5)	2,39 (1,71; 3,35)	<0,0001	3,05 (2,3; 4,6)
	łączona	273	164 (59,4)	136	32 (23,5)	2,55 (1,86; 3,51)	<0,0001	2,74 (2,2; 3,7)
<b>Odpowiedź ACR50</b>								
12. tydzień	200 mg	138	50 (36,2)	136	15 (11,0)	3,29 (1,94; 5,56)	<0,0001	3,97 (2,9; 6,4)
	400 mg	135	44 (32,6)	136	15 (11,0)	2,96 (1,73; 5,05)	0,0001	4,64 (3,2; 8,3)
	łączona	273	94 (34,4)	136	15 (11,0)	3,12 (1,88; 5,17)	<0,0001	4,27 (3,2; 6,4)
24. tydzień	200 mg	138	61 (44,2)	136	17 (12,5)	3,54 (2,18; 5,73)	<0,0001	3,15 (2,4; 4,6)
	400 mg	135	54 (40,0)	136	17 (12,5)	3,20 (1,96; 5,23)	<0,0001	3,64 (2,7; 5,7)
	łączona	273	115 (42,1)	136	17 (12,5)	3,37 (2,11; 5,37)	<0,0001	3,38 (2,7; 4,6)
<b>Odpowiedź ACR70</b>								
12. tydzień	200 mg	138	34 (24,6)	136	4 (2,9)	8,38 (3,06; 22,97)	<0,0001	4,61 (3,4; 7,2)
	400 mg	135	17 (12,6)	136	4 (2,9)	4,28 (1,48; 12,39)	0,0073	10,36 (6,3; 29,6)
	łączona	273	51 (18,7)	136	4 (2,9)	6,35 (2,34; 17,21)	0,0003	6,35 (4,7; 9,7)
24. tydzień	200 mg	138	39 (28,3)	136	6 (4,4)	6,41 (2,80; 14,64)	<0,0001	4,19 (3,1; 6,4)
	400 mg	135	32 (23,7)	136	6 (4,4)	5,37 (2,32; 12,43)	0,0001	5,18 (3,7; 8,8)

Czas obserwacji	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)	Wartość	NNTB (95% CI)
	łączona	273	71 (26,0)	136	6 (4,4)	5,89 (2,63; 13,22)	<0,0001	4,63 (3,6; 6,5)
<b>Odpowiedź PsARC</b>								
12. tydzień	200 mg	138	101 (73,2)	136	52 (38,2)	1,91 (1,51; 2,42)	<0,0001	2,86 (2,2; 4,2)
	400 mg	135	89 (65,9)	136	52 (38,2)	1,72 (1,35; 2,20)	<0,0001	3,61 (2,6; 6,1)
	łączona	273	190 (69,6)	136	52 (38,2)	1,82 (1,45; 2,29)	<0,0001	3,19 (2,4; 4,6)
24. tydzień	200 mg	138	108 (78,3)	136	45 (33,1)	2,37 (1,83; 3,05)	<0,0001	2,21 (1,8; 2,9)
	400 mg	135	104 (77,0)	136	45 (33,1)	2,33 (1,80; 3,01)	<0,0001	2,28 (1,8; 3,0)
	łączona	273	212 (77,7)	136	45 (33,1)	2,35 (1,83; 3,01)	<0,0001	2,24 (1,9; 2,8)
<b>Odpowiedź PASI50</b>								
12. tydzień	200 mg	90	62 (68,9)	86	23 (26,7)	2,58 (1,77; 3,75)	<0,0001	2,37 (1,8; 3,5)
	400 mg	76	48 (63,2)	86	23 (26,7)	2,36 (1,60; 3,49)	<0,0001	2,75 (2,0; 4,5)
	łączona	166	110 (66,3)	86	23 (26,7)	2,48 (1,72; 3,57)	<0,0001	2,53 (1,9; 3,6)
24. tydzień	200 mg	90	67 (74,4)	86	24 (27,9)	2,67 (1,86; 3,83)	<0,0001	2,15 (1,7; 3,0)
	400 mg	76	55 (72,4)	86	24 (27,9)	2,59 (1,80; 3,74)	<0,0001	2,25 (1,7; 3,3)
	łączona	166	122 (73,5)	86	24 (27,9)	2,63 (1,85; 3,74)	<0,0001	2,19 (1,7; 2,9)
<b>Odpowiedź PASI75</b>								
12. tydzień	200 mg	90	42 (46,7)	86	12 (14,0)	3,34 (1,89; 5,91)	<0,0001	3,06 (2,2; 5,0)
	400 mg	76	36 (47,4)	86	12 (14,0)	3,39 (1,91; 6,04)	<0,0001	2,99 (2,1; 5,0)
	łączona	166	78 (47,0)	86	12 (14,0)	3,37 (1,94; 5,83)	<0,0001	3,03 (2,3; 4,4)
24. tydzień	200 mg	90	56 (62,2)	86	13 (15,1)	4,12 (2,43; 6,97)	<0,0001	2,12 (1,7; 2,9)
	400 mg	76	46 (60,5)	86	13 (15,1)	4,00 (2,35; 6,82)	<0,0001	2,20 (1,7; 3,1)
	łączona	166	102 (61,4)	86	13 (15,1)	4,06 (2,43; 6,80)	<0,0001	2,16 (1,8; 2,8)
<b>Odpowiedź PASI90</b>								
12. tydzień	200 mg	90	20 (22,2)	86	4 (4,7)	4,78 (1,70; 13,41)	0,003	5,69 (3,7; 12,7)
	400 mg	76	15 (19,7)	86	4 (4,7)	4,24 (1,47; 12,23)	0,0075	6,63 (4,0; 19,6)
	łączona	166	35 (21,1)	86	4 (4,7)	4,53 (1,67; 12,34)	0,0031	6,09 (4,2; 11,4)
24. tydzień	200 mg	90	42 (46,7)	86	5 (5,8)	8,03 (3,33; 19,33)	<0,0001	2,45 (1,9; 3,4)
	400 mg	76	27 (35,5)	86	5 (5,8)	6,11 (2,48; 15,07)	0,0001	3,37 (2,4; 5,6)
	łączona	166	69 (41,6)	86	5 (5,8)	7,15 (3,00; 17,06)	<0,0001	2,80 (2,2; 3,7)
<b>Zmiana wartości HAQ-DI*</b>								
12. tydzień	200 mg	138	-0,45 (0,56)	136	-0,16 (0,36)	-0,29 (-0,40; -0,18)	<0,001	
	400 mg	135	-0,39 (0,47)	136	-0,16 (0,36)	-0,23 (-0,33; -0,13)	<0,001	
	łączona	273	-0,42 (0,56)**	136	-0,16 (0,36)	-0,26 (-0,36; -0,16)	<0,001	

Certolizumab pegol w terapii łuszczykowego zapalenia stawów – analiza minimalizacji kosztów

Czas obserwacji	Dawka certolizumabu	Certolizumab	Placebo	RR (95% CI)	Wartość	NNTB (95% CI)
24. tydzień***	200 mg	138 -0,52 (0,66)	136 -0,17 (0,43)	-0,35 (-0,48; -0,22)	<0,001	
	400 mg	135 -0,43 (0,54)	136 -0,17 (0,43)	-0,26 (-0,38; -0,14)	<0,001	
	łączona	273 -0,48 (0,66)**	136 -0,17 (0,43)	-0,31 (-0,43; -0,19)	<0,001	

\* wyniki przedstawione w postaci średniej (SD); \*\* Wartość dla łączonej grupy combined została wyliczona poprzez wymnożenie średnich zmian wartości HAQ-DI odnotowanych w grupach 200 mg i 400 mg przez współczynniki związane z ilością pacjentów (odpowiednio 0,51 i 0,49); dla tej grupy konserwatywnie przyjęto także większe z odchyłeń standardowych charakteryzujących wyniki w grupach 200 mg i 400 mg (0,56); \*\*\* Wszystkie wyjściowe wartości pochodzą z suplementu do publikacji (różnica w średniej wartości dla placebo: w publikacji Mease 2014 podano -0,19, zaś w suplementie -0,17. W publikacji Gladman 2014 także podano wartość -0,17).

### Certolizumab vs adalimumab

Tabela 33. Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych certolizumab pegol vs adalimumab.

Czas obserwacji	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Adalimumab		RR (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
<b>Odpowiedź ACR20</b>						
12. tydzień	200 mg	138	80 (58,0)	202	108 (53,5)	0,70 (0,38; 1,27)
	400 mg	135	70 (51,9)	202	108 (53,5)	0,63 (0,34; 1,14)
	łączona	273	150 (54,9)	202	108 (53,5)	0,66 (0,37; 1,19)
24. tydzień	200 mg	138	88 (63,8)	151	86 (57)	0,71 (0,42; 1,18)
	400 mg	135	76 (56,3)	151	86 (57)	0,62 (0,37; 1,05)
	łączona	273	164 (59,4)	151	86 (57)	0,66 (0,40; 1,10)
<b>Odpowiedź ACR50</b>						
12. tydzień	200 mg	138	50 (36,2)	202	67 (33,2)	0,33 (0,13; 0,82)
	400 mg	135	44 (32,6)	202	67 (33,2)	0,30 (0,12; 0,74)
	łączona	273	94 (34,4)	202	67 (33,2)	0,31 (0,13; 0,77)
24. tydzień	200 mg	138	61 (44,2)	151	59 (39,1)	0,56 (0,25; 1,24)
	400 mg	135	54 (40,0)	151	59 (39,1)	0,51 (0,23; 1,13)
	łączona	273	115 (42,1)	151	59 (39,1)	0,53 (0,24; 1,17)
<b>Odpowiedź ACR70</b>						
12. tydzień	200 mg	138	34 (24,6)	202	37 (18,3)	0,53 (0,11; 2,68)
	400 mg	135	17 (12,6)	202	37 (18,3)	0,27 (0,05; 1,42)
	łączona	273	51 (18,7)	202	37 (18,3)	0,40 (0,08; 2,02)

Czas obserwacji	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Adalimumab		RR (95% CI)
24. tydzień	200 mg	138	39 (28,3)	151	35 (23,2)	0,34 (0,07; 1,75)
	400 mg	135	32 (23,7)	151	35 (23,2)	0,29 (0,06; 1,47)
	łączona	273	71 (26,0)	151	35 (23,2)	0,31 (0,06; 1,59)
<b>Odpowiedź PsARC</b>						
12. tydzień	200 mg	138	101 (73,2)	202	121 (59,9)	0,61 (0,28; 1,34)
	400 mg	135	89 (65,9)	202	121 (59,9)	0,55 (0,25; 1,21)
	łączona	273	190 (69,6)	202	121 (59,9)	0,58 (0,27; 1,27)
24. tydzień	200 mg	138	108 (78,3)	151	91 (60,3)	0,90 (0,60; 1,34)
	400 mg	135	104 (77,0)	151	91 (60,3)	0,88 (0,59; 1,32)
	łączona	273	212 (77,7)	151	91 (60,3)	0,89 (0,60; 1,33)
<b>Odpowiedź PASI50</b>						
12. tydzień	200 mg	90	62 (68,9)	69	50 (72,5)	0,52 (0,26; 1,04)
	400 mg	76	48 (63,2)	69	50 (72,5)	0,47 (0,23; 0,96)
	łączona	166	110 (66,3)	69	50 (72,5)	0,5 (0,25; 0,99)
24. tydzień	200 mg	90	67 (74,4)	69	52 (75,4)	0,41 (0,19; 0,88)
	400 mg	76	55 (72,4)	69	52 (75,4)	0,4 (0,19; 0,85)
	łączona	166	122 (73,5)	69	52 (75,4)	0,4 (0,19; 0,86)
<b>Odpowiedź PASI75</b>						
12. tydzień	200 mg	90	42 (46,7)	69	34 (49,3)	0,29 (0,08; 1,05)
	400 mg	76	36 (47,4)	69	34 (49,3)	0,3 (0,08; 1,07)
	łączona	166	78 (47,0)	69	34 (49,3)	0,3 (0,08; 1,05)
24. tydzień	200 mg	90	56 (62,2)	49	41 (83,6)	0,10 (0,01; 0,76)
	400 mg	76	46 (60,5)	49	41 (83,6)	0,10 (0,01; 0,74)
	łączona	166	102 (61,4)	49	41 (83,6)	0,10 (0,01; 0,75)
<b>Odpowiedź PASI90</b>						
12. tydzień	200 mg	90	20 (22,2)	69	21 (30,4)	0,11 (0,01; 2,16)
	400 mg	76	15 (19,7)	69	21 (30,4)	0,10 (0,01; 1,94)
	łączona	166	35 (21,1)	69	21 (30,4)	0,11 (0,01; 2,03)
24. tydzień	200 mg	90	42 (46,7)	69	29 (42,0)	0,14 (0,01; 2,50)
	400 mg	76	27 (35,5)	69	29 (42,0)	0,10 (0,01; 1,92)
	łączona	166	69 (41,6)	69	29 (42,0)	0,12 (0,01; 2,22)
<b>Zmiana wartości HAQ-DI*</b>						
12. tydzień	200 mg	138	-0,45 (0,56)	202	-0,27 (-0,36; -0,18)	-0,02 (-0,16; 0,12)



Czas obserwacji	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Adalimumab		RR (95% CI)
24. tydzień***	400 mg	135	-0,39 (0,47)	202	-0,27 (-0,36; -0,18)	0,04 (-0,09; 0,17)
	łączona	273	-0,42 (0,56)**	202	-0,27 (-0,36; -0,18)	0,01 (-0,12; 0,14)
	200 mg	138	-0,52 (0,66)	151	-0,4 (0,5)	-0,05 (-0,21; 0,11)
	400 mg	135	-0,43 (0,54)	151	-0,4 (0,5)	0,04 (-0,12; 0,20)
	łączona	273	-0,48 (0,66)**	151	-0,4 (0,5)	-0,01 (-0,17; 0,15)

\* wyniki przedstawione w postaci średniej (SD)/WMD (95% CI); \*\* Wartość dla łączonej grupy combined została wyliczona poprzez wymnożenie średnich zmian wartości HAQ-DI odnotowanych w grupach 200 mg i 400 mg przez współczynniki związane z ilością pacjentów (odpowiednio 0,51 i 0,49); dla tej grupy konserwatywnie przyjęto także większe z odchyłeń standardowych charakteryzujących wyniki w grupach 200 mg i 400 mg (0,56); \*\*\* Wszystkie wyjściowe wartości pochodzą z suplementu do publikacji (różnica w średniej wartości dla placebo: w publikacji Mease 2014 podano -0,19, zaś w suplementcie -0,17. W publikacji Gladman 2014 także podano wartość -0,17).

### Certolizumab vs etanercept

Tabela 34. Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych certolizumab pegol vs etanercept.

Czas obserwacji	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Etanercept		RR (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
<b>Odpowiedź ACR20</b>						
12. tydzień	200 mg	138	80 (58,0)	131	82 (62,6)	0,58 (0,34; 0,99)
	400 mg	135	70 (51,9)	131	82 (62,6)	0,52 (0,3; 0,89)
	łączona	273	150 (54,9)	131	82 (62,6)	0,54 (0,32; 0,93)
24. tydzień	200 mg	138	88 (63,8)	101	58 (57,4)	0,95 (0,56; 1,62)
	400 mg	135	76 (56,3)	101	58 (57,4)	0,84 (0,49; 1,44)
	łączona	273	164 (59,4)	101	58 (57,4)	0,9 (0,53; 1,52)
<b>Odpowiedź ACR50</b>						
12. tydzień	200 mg	138	50 (36,2)	131	52 (39,7)	0,31 (0,11; 0,88)
	400 mg	135	44 (32,6)	131	52 (39,7)	0,28 (0,10; 0,80)
	łączona	273	94 (34,4)	131	52 (39,7)	0,3 (0,11; 0,83)
24. tydzień	200 mg	138	61 (44,2)	101	42 (41,6)	0,41 (0,15; 1,12)
	400 mg	135	54 (40,0)	101	42 (41,6)	0,37 (0,13; 1,02)
	łączona	273	115 (42,1)	101	42 (41,6)	0,39 (0,14; 1,06)
<b>Odpowiedź ACR70</b>						

Czas obserwacji	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Etanercept		RR (95% CI)
12. tydzień	200 mg	138	34 (24,6)	131	15 (11,5)	0,57 (0,06; 5,40)
	400 mg	135	17 (12,6)	131	15 (11,5)	0,29 (0,03; 2,83)
	łączona	273	51 (18,7)	131	15 (11,5)	0,43 (0,05; 4,07)
24. tydzień	200 mg	138	39 (28,3)	101	8 (7,9)	2,33 (0,50; 10,86)
	400 mg	135	32 (23,7)	101	8 (7,9)	1,95 (0,42; 9,16)
	łączona	273	71 (26,0)	101	8 (7,9)	2,14 (0,46; 9,88)
<b>Odpowiedź PsARC</b>						
12. tydzień	200 mg	138	101 (73,2)	131	99 (75,6)	0,71 (0,44; 1,14)
	400 mg	135	89 (65,9)	131	99 (75,6)	0,64 (0,40; 1,03)
	łączona	273	190 (69,6)	131	99 (75,6)	0,68 (0,42; 1,09)
24. tydzień	200 mg	138	108 (78,3)	101	71 (70,3)	0,78 (0,49; 1,22)
	400 mg	135	104 (77,0)	101	71 (70,3)	0,76 (0,49; 1,20)
	łączona	273	212 (77,7)	101	71 (70,3)	0,77 (0,49; 1,21)
<b>Odpowiedź PASI50</b>						
12. tydzień	200 mg	90	62 (68,9)	19	7 (36,8)	1,47 (0,48; 4,51)
	400 mg	76	48 (63,2)	19	7 (36,8)	1,35 (0,44; 4,14)
	łączona	166	110 (66,3)	19	7 (36,8)	1,42 (0,46; 4,32)
24. tydzień	200 mg	90	67 (74,4)	66	31 (47,0)	1,01 (0,50; 2,02)
	400 mg	76	55 (72,4)	66	31 (47,0)	0,98 (0,49; 1,97)
	łączona	166	122 (73,5)	66	31 (47,0)	0,99 (0,50; 1,98)
<b>Odpowiedź PASI75</b>						
12. tydzień	200 mg	90	42 (46,7)	19	5 (26,3)	0,30 (0,02; 5,44)
	400 mg	76	36 (47,4)	19	5 (26,3)	0,31 (0,02; 5,52)
	łączona	166	78 (47,0)	19	5 (26,3)	0,31 (0,02; 5,46)
24. tydzień	200 mg	90	56 (62,2)	66	15 (22,7)	0,58 (0,13; 2,69)
	400 mg	76	46 (60,5)	66	15 (22,7)	0,57 (0,12; 2,62)
	łączona	166	102 (61,4)	66	15 (22,7)	0,58 (0,13; 2,64)
<b>Zmiana wartości HAQ-DI*</b>						
12. tydzień	200 mg	138	-0,45 (0,56)	101	-0,59 (1,7)	0,23 (-0,13; 0,59)
	400 mg	135	-0,39 (0,47)	101	-0,59 (1,7)	0,29 (-0,06; 0,64)
	łączona	273	-0,42 (0,56)**	101	-0,59 (1,7)	0,26 (-0,09; 0,61)
24. tydzień***	200 mg	138	-0,52 (0,66)	101	-0,60 (1,5)	0,18 (-0,14; 0,50)
	400 mg	135	-0,43 (0,54)	101	-0,60 (1,5)	0,27 (-0,04; 0,58)

Czas obserwacji	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Etanercept		RR (95% CI)
	łączona	273	-0,48 (0,66)**	101	-0,60 (1,5)	0,22 (-0,09; 0,53)

\* wyniki przedstawione w postaci średniej (SD); \*\* Wartość dla łączonej grupy combined została wyliczona poprzez wymnożenie średnich zmian wartości HAQ-DI odnotowanych w grupach 200 mg i 400 mg przez współczynniki związane z ilością pacjentów (odpowiednio 0,51 i 0,49); dla tej grupy konserwatywnie przyjęto także większe z odchyłeń standardowych charakteryzujących wyniki w grupach 200 mg i 400 mg (0,56); \*\*\* Wszystkie wyjściowe wartości pochodzą z suplementu do publikacji (różnica w średniej wartości dla placebo: w publikacji Mease 2014 podano -0,19, zaś w suplementie -0,17. W publikacji Gladman 2014 także podano wartość -0,17).

### Certolizumab vs infliksymab – 12. – 16. tydzień

Tabela 35. Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych certolizumab pegol vs infliksymab.

Czas obserwacji	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Infliksymab		RR (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
<b>Odpowiedź ACR20</b>						
12. tydzień	200 mg	138	80 (58,0)	152	92 (60,5)	0,42 (0,23; 0,75)
	400 mg	135	70 (51,9)	152	92 (60,5)	0,37 (0,21; 0,68)
	łączona	273	150 (54,9)	152	92 (60,5)	0,40 (0,22; 0,70)
24. tydzień	200 mg	138	88 (63,8)	100	54 (54,0)	0,80 (0,45; 1,44)
	400 mg	135	76 (56,3)	100	54 (54,0)	0,71 (0,39; 1,28)
	łączona	273	164 (59,4)	100	54 (54,0)	0,75 (0,42; 1,35)
<b>Odpowiedź ACR50</b>						
12. tydzień	200 mg	138	50 (36,2)	152	60 (39,5)	0,22 (0,07; 0,73)
	400 mg	135	44 (32,6)	152	60 (39,5)	0,20 (0,06; 0,66)
	łączona	273	94 (34,4)	152	60 (39,5)	0,21 (0,07; 0,68)
24. tydzień	200 mg	138	61 (44,2)	100	41 (41,0)	0,35 (0,11; 1,04)
	400 mg	135	54 (40,0)	100	41 (41,0)	0,31 (0,1; 0,94)
	łączona	273	115 (42,1)	100	41 (41,0)	0,33 (0,11; 0,98)
<b>Odpowiedź ACR70</b>						
12. tydzień	200 mg	138	34 (24,6)	152	30 (19,7)	0,44 (0,06; 2,96)
	400 mg	135	17 (12,6)	152	30 (19,7)	0,22 (0,03; 1,56)
	łączona	273	51 (18,7)	152	30 (19,7)	0,33 (0,05; 2,23)
24. tydzień	200 mg	138	39 (28,3)	100	27 (27,0)	0,47 (0,09; 2,43)
	400 mg	135	32 (23,7)	100	27 (27,0)	0,40 (0,08; 2,05)

Czas obserwacji	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Inflixymab		RR (95% CI)
	łączona	273	71 (26,0)	100	27 (27,0)	0,44 (0,09; 2,21)
<b>Odpowiedź PsARC</b>						
12. tydzień	200 mg	138	101 (73,2)	152	116 (76,3)	0,63 (0,43; 0,91)
	400 mg	135	89 (65,9)	152	116 (76,3)	0,57 (0,39; 0,83)
	łączona	273	190 (69,6)	152	116 (76,3)	0,60 (0,42; 0,87)
24. tydzień	200 mg	138	108 (78,3)	100	70 (70,0)	0,83 (0,54; 1,27)
	400 mg	135	104 (77,0)	100	70 (70,0)	0,82 (0,53; 1,25)
	łączona	273	212 (77,7)	100	70 (70,0)	0,82 (0,54; 1,26)
<b>Odpowiedź PASI50</b>						
12. tydzień	200 mg	90	62 (68,9)	105	90 (85,7)	0,27 (0,12; 0,58)
	400 mg	76	48 (63,2)	105	90 (85,7)	0,24 (0,11; 0,53)
	łączona	166	110 (66,3)	105	90 (85,7)	0,26 (0,12; 0,55)
24. tydzień	200 mg	90	67 (74,4)	83	62 (74,7)	0,29 (0,13; 0,64)
	400 mg	76	55 (72,4)	83	62 (74,7)	0,28 (0,12; 0,63)
	łączona	166	122 (73,5)	83	62 (74,7)	0,28 (0,13; 0,63)
<b>Odpowiedź PASI75</b>						
12. tydzień	200 mg	90	42 (46,7)	105	68 (64,8)	0,12 (0,03; 0,48)
	400 mg	76	36 (47,4)	105	68 (64,8)	0,13 (0,03; 0,49)
	łączona	166	78 (47,0)	105	68 (64,8)	0,12 (0,03; 0,48)
24. tydzień	200 mg	90	56 (62,2)	83	50 (60,2)	0,08 (0,01; 0,60)
	400 mg	76	46 (60,5)	83	50 (60,2)	0,08 (0,01; 0,58)
	łączona	166	102 (61,4)	83	50 (60,2)	0,08 (0,01; 0,59)
<b>Odpowiedź PASI90</b>						
12. tydzień	200 mg	90	20 (22,2)	105	42 (40,0)	0,15 (0,02; 1,42)
	400 mg	76	15 (19,7)	105	42 (40,0)	0,14 (0,01; 1,27)
	łączona	166	35 (21,1)	105	42 (40,0)	0,15 (0,02; 1,32)
24. tydzień	200 mg	90	42 (46,7)	83	32 (38,6)	0,12 (0,01; 2,17)
	400 mg	76	27 (35,5)	83	32 (38,6)	0,09 (0,00; 1,66)
	łączona	166	69 (41,6)	83	32 (38,6)	0,1 (0,01; 1,93)
<b>Zmiana wartości HAQ-DI*</b>						
12. tydzień	200 mg	138	-0,45 (0,56)	152	-0,62 (-0,65; -0,59)	0,33 (0,22; 0,44)
	400 mg	135	-0,39 (0,47)	152	-0,62 (-0,65; -0,59)	0,39 (0,29; 0,49)

Czas obserwacji	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Inflixymab		RR (95% CI)
24. tydzień***	łączona	273	-0,42 (0,56)**	152	-0,62 (-0,65; -0,59)	0,36 (0,26; 0,46)
	200 mg	138	-0,52 (0,66)	100	-0,51 (0,47)****	0,31 (0,19; 0,55)
	400 mg	135	-0,43 (0,54)	100	-0,51 (0,47)****	0,46 (0,28; 0,64)
	łączona	273	-0,48 (0,66)**	100	-0,51 (0,47)****	0,41 (0,23; 0,59)

\* wyniki przedstawione w postaci średniej (SD)/WMD (95% CI); \*\* Wartość dla łączonej grupy combined została wyliczona poprzez wymnożenie średnich zmian wartości HAQ-DI odnotowanych w grupach 200 mg i 400 mg przez współczynniki związane z ilością pacjentów (odpowiednio 0,51 i 0,49); dla tej grupy konserwatywnie przyjęto także większe z odchyłeń standardowych charakteryzujących wyniki w grupach 200 mg i 400 mg (0,56); \*\*\* Wszystkie wyjściowe wartości pochodzą z suplementu do publikacji (różnica w średniej wartości dla placebo: w publikacji Mease 2014 podano -0,19, zaś w suplementcie -0,17. W publikacji Gladman 2014 także podano wartość -0,17); \*\*\*\* Wartości wyliczone na podstawie wartości wyjściowej HAQ-DI i procentowej zmiany (wartość procentową SD odniesiono do wartości wyjściowej).

### Certolizumab vs golimumab – 12. – 14. tydzień

Tabela 36. Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych certolizumab pegol vs golimumab.

Czas obserwacji	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Golimumab		RR (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
<b>Odpowiedź ACR20</b>						
12. tydzień	200 mg	138	80 (58,0)	146	74 (50,7)	0,42 (0,21; 0,84)
	400 mg	135	70 (51,9)	146	74 (50,7)	0,37 (0,19; 0,75)
	łączona	273	150 (54,9)	146	74 (50,7)	0,39 (0,2; 0,79)
24. tydzień	200 mg	138	88 (63,8)	146	76 (52,0)	0,65 (0,35; 1,19)
	400 mg	135	76 (56,3)	146	76 (52,0)	0,57 (0,31; 1,05)
	łączona	273	164 (59,4)	146	76 (52,0)	0,61 (0,33; 1,11)
<b>Odpowiedź ACR50</b>						
12. tydzień	200 mg	138	50 (36,2)	146	49 (33,6)	0,17 (0,04; 0,77)
	400 mg	135	44 (32,6)	146	49 (33,6)	0,16 (0,04; 0,69)
	łączona	273	94 (34,4)	146	49 (33,6)	0,16 (0,04; 0,72)
24. tydzień	200 mg	138	61 (44,2)	146	45 (30,8)	0,51 (0,18; 1,40)
	400 mg	135	54 (40,0)	146	45 (30,8)	0,46 (0,17; 1,27)
	łączona	273	115 (42,1)	146	45 (30,8)	0,48 (0,18; 1,32)
<b>Odpowiedź ACR70</b>						
12. tydzień	200 mg	138	34 (24,6)	146	16 (11,0)	1,35 (0,23; 7,92)

Czas obserwacji	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Golimumab		RR (95% CI)
24. tydzień	400 mg	135	17 (12,6)	146	16 (11,0)	0,69 (0,11; 4,17)
	łączona	273	51 (18,7)	146	16 (11,0)	1,03 (0,18; 5,97)
	200 mg	138	39 (28,3)	146	25 (17,1)	0,66 (0,13; 3,43)
	400 mg	135	32 (23,7)	146	25 (17,1)	0,56 (0,11; 2,89)
	łączona	273	71 (26,0)	146	25 (17,1)	0,61 (0,12; 3,12)
	<b>Odpowiedź PsARC</b>					
12. tydzień	200 mg	138	101 (73,2)	146	107 (73,3)	0,55 (0,36; 0,86)
	400 mg	135	89 (65,9)	146	107 (73,3)	0,50 (0,32; 0,78)
	łączona	273	190 (69,6)	146	107 (73,3)	0,53 (0,34; 0,81)
24. tydzień	200 mg	138	108 (78,3)	146	102 (69,9)	0,99 (0,67; 1,48)
	400 mg	135	104 (77,0)	146	102 (69,9)	0,97 (0,65; 1,45)
	łączona	273	212 (77,7)	146	102 (69,9)	0,98 (0,66; 1,46)
<b>Odpowiedź PASI50</b>						
12. tydzień	200 mg	90	62 (68,9)	106	63 (59,4)	0,42 (0,18; 0,94)
	400 mg	76	48 (63,2)	106	63 (59,4)	0,38 (0,17; 0,86)
	łączona	166	110 (66,3)	106	63 (59,4)	0,40 (0,18; 0,90)
24. tydzień	200 mg	90	67 (74,4)	102	77 (75,5)	0,29 (0,12; 0,68)
	400 mg	76	55 (72,4)	102	77 (75,5)	0,28 (0,12; 0,66)
	łączona	166	122 (73,5)	102	77 (75,5)	0,29 (0,12; 0,67)
<b>Odpowiedź PASI75</b>						
12. tydzień	200 mg	90	42 (46,7)	109	44 (40,4)	0,21 (0,05; 0,94)
	400 mg	76	36 (47,4)	109	44 (40,4)	0,21 (0,05; 0,96)
	łączona	166	78 (47,0)	109	44 (40,4)	0,21 (0,05; 0,94)
24. tydzień	200 mg	90	56 (62,2)	102	57 (55,9)	0,10 (0,01; 0,76)
	400 mg	76	46 (60,5)	102	57 (55,9)	0,10 (0,01; 0,74)
	łączona	166	102 (61,4)	102	57 (55,9)	0,10 (0,01; 0,75)
<b>Odpowiedź PASI90</b>						
12. tydzień	200 mg	90	20 (22,2)	106	22 (20,8)	0,15 (0,01; 3,00)
	400 mg	76	15 (19,7)	106	22 (20,8)	0,14 (0,01; 2,68)
	łączona	166	35 (21,1)	106	22 (20,8)	0,15 (0,01; 2,81)
24. tydzień	200 mg	90	42 (46,7)	102	33 (32,4)	0,17 (0,01; 3,07)
	400 mg	76	27 (35,5)	102	33 (32,4)	0,13 (0,01; 2,35)
	łączona	166	69 (41,6)	102	33 (32,4)	0,15 (0,01; 2,72)

Certolizumab pegol w terapii łuszczykowego zapalenia stawów – analiza minimalizacji kosztów

Czas obserwacji	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Golimumab		RR (95% CI)
		Zmiana wartości HAQ-DI*				
12. tydzień	200 mg	138	-0,45 (0,56)	146	-0,31 (0,50)	-0,02 (-0,18; 0,14)
	400 mg	135	-0,39 (0,47)	146	-0,31 (0,50)	0,04 (-0,12; 0,2)
	łączona	273	-0,42 (0,56)**	146	-0,31 (0,50)	0,01 (-0,15; 0,17)
24. tydzień***	200 mg	138	-0,52 (0,66)	146	-0,33 (0,55)	-0,01 (-0,19; 0,17)
	400 mg	135	-0,43 (0,54)	146	-0,33 (0,55)	0,08 (-0,10; 0,26)
	łączona	273	-0,48 (0,66)**	146	-0,33 (0,55)	0,03 (-0,15; 0,21)

\* wyniki przedstawione w postaci średniej (SD); \*\* Wartość dla łączonej grupy combined została wyliczona poprzez wymnożenie średnich zmian wartości HAQ-DI odnotowanych w grupach 200 mg i 400 mg przez współczynniki związane z ilością pacjentów (odpowiednio 0,51 i 0,49); dla tej grupy konserwatywnie przyjęto także większe z odchyłeń standardowych charakteryzujących wyniki w grupach 200 mg i 400 mg (0,56); \*\*\* Wszystkie wyjściowe wartości pochodzą z suplementu do publikacji (różnica w średniej wartości dla placebo: w publikacji Mease 2014 podano -0,19, zaś w suplementcie -0,17. W publikacji Gladman 2014 także podano wartość -0,17).

## Aneks 9. Wartości podstawowe HAQ-DI oraz PASI i ich średnie zmiany na skutek leczenia

Tabela 37. Wartość wyjściowa HAQ-DI.

Badanie*	Liczebność populacji	Średnia wartość HAQ	SD	SE	Waga liczebności populacji
RAPID-PsA (placebo)	135	1,3	0,7	0,06	0,08
RAPID-PsA (200mg)	138	1,3	0,7	0,06	0,09
RAPID-PsA (400 mg)	135	1,3	0,6	0,05	0,08
ADEPT (placebo)	162	1,0	0,7	0,05	0,10
ADEPT (adalimumab)	151	1,0	0,6	0,05	0,10
Genovese 2007 (placebo)	49	1,0	0,7	0,10	0,03
Genovese 2007 (adalimumab)	51	0,9	0,5	0,07	0,03
Mease 2004 (placebo)	104	1,1	1,0	0,10	0,06
Mease 2004 (etanercept)	101	1,1	1,0	0,10	0,07
GO-REVEAL (placebo)	113	1,03	0,55	0,05	0,07
GO-REVEAL (golimumab)	146	0,98	0,65	0,05	0,09
IMPACT (placebo)	52	1,2	0,7	0,10	0,03
IMPACT (infliksymab)	52	1,2	0,7	0,10	0,03
IMPACT 2 (placebo)	100	1,1	0,6	0,06	0,06
IMPACT 2 (infliksymab)	100	1,1	0,6	0,06	0,06
Średnia ważona		1,11	Mediana SE		0,06

\* W badaniach Mease 2000, wartość wyjściową HAQ-DI podano jako medianę.



Tabela 38. Wyjściowe wartości PASI w poszczególnych badaniach.

Badanie*	Liczebność populacji	Średnia wartość wyjściowa PASI	SD	SE	Waga liczebności populacji
ADEPT (placebo)	69	8,3	7,2	0,87	0,99
ADEPT (adalimumab)	69	7,4	6,0	0,72	0,88
IMPACT (placebo)	40	4,2	5,8	0,92	0,29
IMPACT (infliksymab)	42	5,1	5,9	0,91	0,37
IMPACT 2 (placebo)	87	10,2	9,0	0,96	1,54
IMPACT 2 (infliksymab)	83	11,4	12,7	1,39	1,64
GO-REVEAL (placebo)	79	8,4	7,4	0,83	1,15
GO-REVEAL (golimumab)	109	9,8	8,6	0,82	1,85
Średnia ważona (wyjściowa wartość PASI)		8,7		Mediana SE	0,89

\* W badaniach RAPID-PsA, Mease 2000, wyjściową wartość PASI podano jako medianę. W badaniu Genovese 2007 i Mease 2004 wartość ta nie została podana.

Tabela 39. Zmiany wartości PASI i HAQ-DI w 24 tygodniu w poszczególnych badaniach.

Parametr*	Średnia zmiana vs placebo	Źródło danych
	-0,31 (-0,43; -0,19)	RAPID-PsA
	-0,30 (-0,40; -0,20)	ADEPT
HAQ-DI	-0,53 (-0,82; -0,24)	Mease 2004
	-0,72 (-0,85; -0,59)	IMPACT 2
	-0,34 (-0,47; -0,21)	GO-REVEAL
Metaanaliza (random model)	-0,43 (-0,59; -0,27)	
PASI [%]	-50,10 (-52,19; -48,01)	Mease 2004

\* Wartość zmiany PASI zidentyfikowano jedynie w badaniu Mease 2004.

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

Tabela 40. Średni wiek pacjentów w poszczególnych badaniach.

Badanie*	Liczebność populacji	Średni wiek	SD	Waga liczebności populacji
RAPID-PsA (placebo)	136	47,3	11,1	0,10
RAPID-PsA (CZP 200 mg)	138	48,2	12,3	0,10
RAPID-PsA (CZP 400 mg)	135	47,1	10,8	0,10
ADEPT (placebo)	162	47,7	11,3	0,12
ADEPT (adalimumab)	151	50,4	11,0	0,11
Genovese 2007 (placebo)	49	47,7	11,3	0,04
Genovese 2007 (adalimumab)	51	50,4	11,0	0,04
IMPACT (placebo)	52	45,2	9,7	0,04
IMPACT (infliksymab)	52	45,7	11,1	0,04
IMPACT 2 (placebo)	100	46,5	11,3	0,07
IMPACT 2 (infliksymab)	100	47,1	12,8	0,07
GO-REVEAL (placebo)	113	47	10,6	0,08
GO-REVEAL (golimumab)	146	45,7	10,7	0,11
Średnia ważona (średni wiek pacjentów z ŁZS w RCT)		47,5 (w modelu przyjęto 47)	Mediana SD	11,1

\* W badaniach Mease 2000, Mease 2004 wiek został podany jako mediana, dlatego też wyniki te nie zostały ujęte w powyższych wyliczeniach.

Tabela 41. Masa ciała pacjentów z ŁZS.

Badanie	Liczebność populacji	Średnia masa	SD	Waga liczebności populacji
RAPID-PsA (placebo)	135	82,6	19,9	0,16
RAPID-PsA (200mg)	138	85,8	17,7	0,17
RAPID-PsA (400 mg)	135	84,8	18,7	0,16
ADEPT (placebo)	162	85,5	16,5	0,20
ADEPT (adalimumab)	151	86,0	20,6	0,18
Genovese 2007 (placebo)	49	88,5	21,1	0,06
Genovese 2007 (adalimumab)	51	91,5	22,5	0,06
Średnia ważona (masa ciała pacjentów)		85,6	Mediana SD	19,9

\* Masę ciała pacjentów w badaniu Mease 2000 podano jako medianę. W badaniach Mease 2004, IMPACT, IMPACT2, GO-REVEAL masa ciała pacjentów nie została podana.

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

PROGRAM LEKOWY - LECZENIE ŁUSZCZYCOWEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ŁZS)

Tabela 42. Zaraportowane umowach o największej wartości w zakresie programu lekowego ŁZS (kod 03.0000.335.02) 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 ŁZS	Średnia cena punktu świadczenia (bez leków)
Dolnośląski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 we Wrocławiu	9 932, 00	52,00
Kujawsko-Pomorski	Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr Jana Biziela w Bydgoszczy	102 700, 00	52,00
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie	27 144, 00	52,00
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. sp. z o.o.	936, 00	52,00
Łódzki	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	26 364, 00	52,00
Małopolski	Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne	81 588, 00	52,00
Mazowiecki	Wojskowy Instytut Medyczny	20 808, 00	51,00
Opolski	Szpital Wojewódzki w Opolu - Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	1 560, 00	52,00
Podkarpacki	Szpital Wojewódzki nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie	6 552, 00	52,00
Podlaski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	32 968, 00	52,00
Pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	28 704, 00	52,00
Śląski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im.	37 856, 00	52,00

Certolizumab pegol w terapii łuszczycowego zapalenia stawów – analiza minimalizacji kosztów

Oddział wojewódzki NFZ	Szpital	Sumaryczna kwota umowy w programie ŁZS	Średnia cena punktu świadczenia (bez leków)
Świętokrzyski	Andrzeja Mieleckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	25 740,00	52,00
Warmińsko-Mazurski	Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach	6 084,00	52,00
Wielkopolski	Wojewódzki Szpital Zespolony w Elblągu Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycz- nego im. Karola Marcin- kowskiego w Poznaniu	61 880,00	52,00
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im. prof. Tadeusza Soko- łowskiego PUM	37 544,00	52,00
Mediana ceny punktu świadczenia		52,00	

## Aneks 12. Zestawienia tabelaryczne danych użytych w analizie podstawowej i analizie wrażliwości

Tabela 43. Dane użyte w analizie minimalizacji kosztów.

Zmienna	Wartość w analizie podstawowej	Wartości testowane w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Średni wiek pacjentów	A0: 47 lat	A1: 36 lat; A2: 58 lat	Wynika z mediany odchylenia standardowego wieku w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT (aneks 10)
Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 12 tygodniach terapii z powodu braku skuteczności i następnie po 26 tygodniach z powodu braku uzyskania remisji	B0: 28,3%; 71,8%	B1: 21,8%; 38,6% B2: 35,8%, 72,4%	Wartości wynikają z odpowiedzi PsARC, i ACR 50 w 12 i 24 tygodniu w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT. Obliczenia przedstawiono w tabelach 4 i 6 oraz w dotyczących ich komentarzach.
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji z ŁZS	C0: 1,36	C1: 1	Prawdopodobieństwo zgonu takie jak w populacji ogólnej
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub brak remisji choroby	D0: 16,5%	D1: 10,4% D2: 22,6% D3: 0%	Wartości z analizy ekonomicznej przeprowadzonej na zlecenie NICE (Rodgers i wsp. 2011)
Średnia masa ciała pacjentów włączonych do programu	H0: 70 kg	H1: 85,6 kg H2:	Średnia masa ciała pacjentów oszacowana na podstawie RCT zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie
Horyzont obserwacji	H0: 12 miesięcy	H1: 24 tygodnie	Horyzont zdefiniowany czasem obserwacji w badaniu klinicznym (analiza wrażliwości) lub maksymalnym czasem obecności pacjentów w programie lekowym (12 miesięcy)

Tabela 44. Dane użyte w analizie ilorazu kosztu i efektu.

Zmienna	Wartość w analizie podstawowej	Wartości testowane w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
---------	--------------------------------	---	---------------------------------

Certolizumab pegol w terapii łuszczykowego zapalenia stawów – analiza minimalizacji kosztów

	wowej	liwości	
Model obliczeń	A0: Ze wzoru na użyteczność z publikacji McLeod 2007	A1: Oparty bezpośrednio na badaniu RAPID-PsA	-
Zakres zmienności wartości wyjściowych HAQ	B0: 1,11	B1: 1,05 B2: 1,17	Wynika ze średniej ważonej oraz mediany błędu standardowego wartości wyjściowej HAQ w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT (aneks 9)
Zakres zmienności wartości zmiany HAQ wyliczonych z badań	C0: -0,43	C1: -0,59 C2: -0,27	Wynika z metaanalizy danych ze zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT (aneks 9)
Zakres zmienności wartości wyjściowych PASI	D0: 8,7	D1: 7,81 D2: 9,59	Wynika ze średniej ważonej oraz mediany błędu standardowego wartości wyjściowej PASI w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT (aneks 9)
Zakres zmienności wartości zmiany PASI wyliczonych z badań	E0: -50,1%	E1: -52,19% E2: -48,01%	Wynika z metaanalizy danych ze zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT (aneks 9)
Średnia masa ciała pacjentów włączonych do programu	F0: 70 kg	F1: 85,6 kg	Średnia masa ciała pacjentów oszacowana na podstawie RCT zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie

## Aneks 13. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	3.1.1	
	b) analizę wrażliwości,	3.1.2	
1	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	1.3, Aneks 1, Aneks 2	
	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	a) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	2.2, 2.6, 3.1	
	i. oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	2.6, 3.1	
	ii. oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	2.2	
	b) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów.
2	c) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 2b.	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów.
	d) 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.
	e) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.2, 2.6	
	f) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.1-2.8	



	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	g) 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?		
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	3.1, 3.2	Załączony do analizy.
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: a) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, b) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	3.1 3.1	
	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.		
	Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera: a) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania <b>wnioskowanej technologii</b> i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, b) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania <b>technologii opcjonalnej</b> 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; c) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest	Nie dotyczy. Nie dotyczy. Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów. Analiza minimalizacji kosztów. Analiza minimalizacji kosztów.

	<b>Analiza ekonomiczna</b>	<b>Rozdział</b>	<b>Komentarz</b>
	wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?		tów.
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?	Nie dotyczy.	
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	Nie dotyczy.	
	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
9	a) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	2.9	
	b) uzasadnienie zakresów zmienności,	2.2-2.8	
	c) oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	3.2	
	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
10	a) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	2.4	
	b) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	Nie dotyczy.	Program lekowy – brak współpłacenia.
11	Czy oszacowania z pkt. 2a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	2.3	
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	Aneks 1, Aneks 2	
	<b>Ogólne adnotacje</b>		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
a) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	
b) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	

## Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.....	10
Tabela 2. Przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych.....	11
Tabela 3. Odpowiedź na leczenie PsARC w 12. – 14. – 16. tygodniu – metaanaliza.....	13
Tabela 4. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC w 12. – 14. – 16. tygodniu. ....	14
Tabela 5. Odpowiedź ACR50 w 24. tygodniu – metaanaliza.....	16
Tabela 6. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR50 w 24. tygodniu.....	16
Tabela 7. Koszt pojedynczych dawek/fiolek leków biologicznych stosowanych w ŁZS.....	19
Tabela 8. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków. ....	20
Tabela 9. Wycena procedury związanej z kwalifikacją do leczenia.....	21
Tabela 10. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia.....	22
Tabela 11. Wartości współczynników wykorzystane w algorytmie wyliczania użyteczności, oparte na danych pochodzących z badania RAPID-PsA.....	23
Tabela 12. Wartości użyteczności wynikające bezpośrednio z kwestionariusza EQ-5D (dane nieopublikowane) z badania RAPID-PsA.....	24
Tabela 13. Koszty całkowite i inkrementalne terapii prowadzonej w czasie 12 miesięcy – analiza podstawowa, cena certolizumabu bez RSS.....	26
Tabela 14. Koszty całkowite i inkrementalne terapii prowadzonej w czasie 12 miesięcy – analiza podstawowa, cena z RSS.....	27
Tabela 15. Koszty całkowite i inkrementalne terapii inhibitorami TNF-alfa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS).....	29
Tabela 16. Zmiany % kosztów terapii vs analiza podstawowa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS).....	30
Tabela 17. Koszty całkowite i inkrementalne terapii inhibitorami TNF-alfa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS).....	31
Tabela 18. Zmiany % kosztów terapii vs analiza podstawowa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS).....	33
Tabela 19. Progowa cena zbytu netto.....	34
Tabela 20. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – cena certolizumabu pegol nieuwzględniająca RSS (po 24 tygodniach leczenia). ....	36
Tabela 21. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – cena certolizumabu pegol uwzględniająca RSS (po 24 tygodniach leczenia).....	36
Tabela 22. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zestawienie kosztu i efektu.....	38
Tabela 23. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zestawienie ilorazu kosztu i efektu (CER).....	39
Tabela 24. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza progowa.....	40
Tabela 25. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości - wartości QALY w zależności od scenariusza.....	40
Tabela 26. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 02.06.2015 r.....	43
Tabela 27. Strategia przeszukiwania bazy <i>The Cochrane Library</i> (CENTRAL) do dnia 02.06.2015 r.....	43

Tabela 28. Strategia przeszukiwania bazy Embase (Elsevier) do dnia 02.06.2015 r.....	44
Tabela 29. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 02.06.2015 r.....	46
Tabela 30. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library do dnia 02.06.2015 r.....	46
Tabela 31. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) do dnia 02.06.2015 r.....	46
Tabela 32. Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych certolizumab pegol vs placebo.....	53
Tabela 33. Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych certolizumab pegol vs adalimumab.....	55
Tabela 34. Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych certolizumab pegol vs etanercept.....	57
Tabela 35. Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych certolizumab pegol vs infliksymab.....	59
Tabela 36. Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych certolizumab pegol vs golimumab.....	61
Tabela 37. Wartość wyjściowa HAQ-DI.....	64
Tabela 38. Wyjściowe wartości PASI w poszczególnych badaniach.....	65
Tabela 39. Zmiany wartości PASI i HAQ-DI w 24 tygodniu w poszczególnych badaniach.....	65
Tabela 40. Średni wiek pacjentów w poszczególnych badaniach.....	66
Tabela 41. Masa ciała pacjentów z ŁZS.....	67
Tabela 42. Zaraportowane umowach o największej wartości w zakresie programu lekowego ŁZS (kod 03.0000.335.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – średnia cena punktu świadczenia.....	68
Tabela 43. Dane użyte w analizie minimalizacji kosztów.....	70
Tabela 44. Dane użyte w analizie ilorazu kosztu i efektu.....	70

## Spis rysunków

Rycina 1. Odpowiedź na leczenie PsARC w 12. - 14. - 16. tygodniu – metaanaliza..... 14

## Piśmiennictwo

---

<sup>1</sup> Małgorzata Polkowska, Bogusława Szoka, Dorota Chudziak, Tomasz Macioch, Maciej Niewada. Cimzia® (certolizumab) w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów. Analiza efektywności klinicznej. HealthQuest. Październik 2015.

<sup>2</sup> Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) Certolizumabem – projekt programu lekowego wnioskodawcy.

<sup>3</sup> Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, Furst D, Goldsmith C, Kieszak S, Lightfoot R, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum.* 1993 Jun;36(6):729-40.

<sup>4</sup> Rodgers M, Epstein D, Bojke L, Yang H, Craig D, Fonseca T, Myers L, Bruce I, Chalmers R, Bujkiewicz S, Lai M, Cooper N, Abrams K, Spiegelhalter D, Sutton A, Sculpher M, Woolacott N. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2011 Feb;15(10):i-xxi, 1-329.

<sup>5</sup> Ali Y, Tom BDM, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD. Improved Survival in Psoriatic Arthritis With Calendar Time. *Arthritis and Rheumatism*, 2007 August; 56 (8):2708–2714

<sup>6</sup> Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika – Podręcznik chorób wewnętrznych* 2013.

<sup>7</sup> Komunikat DGL, Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - maj 2015),

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

<sup>8</sup> 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).

