

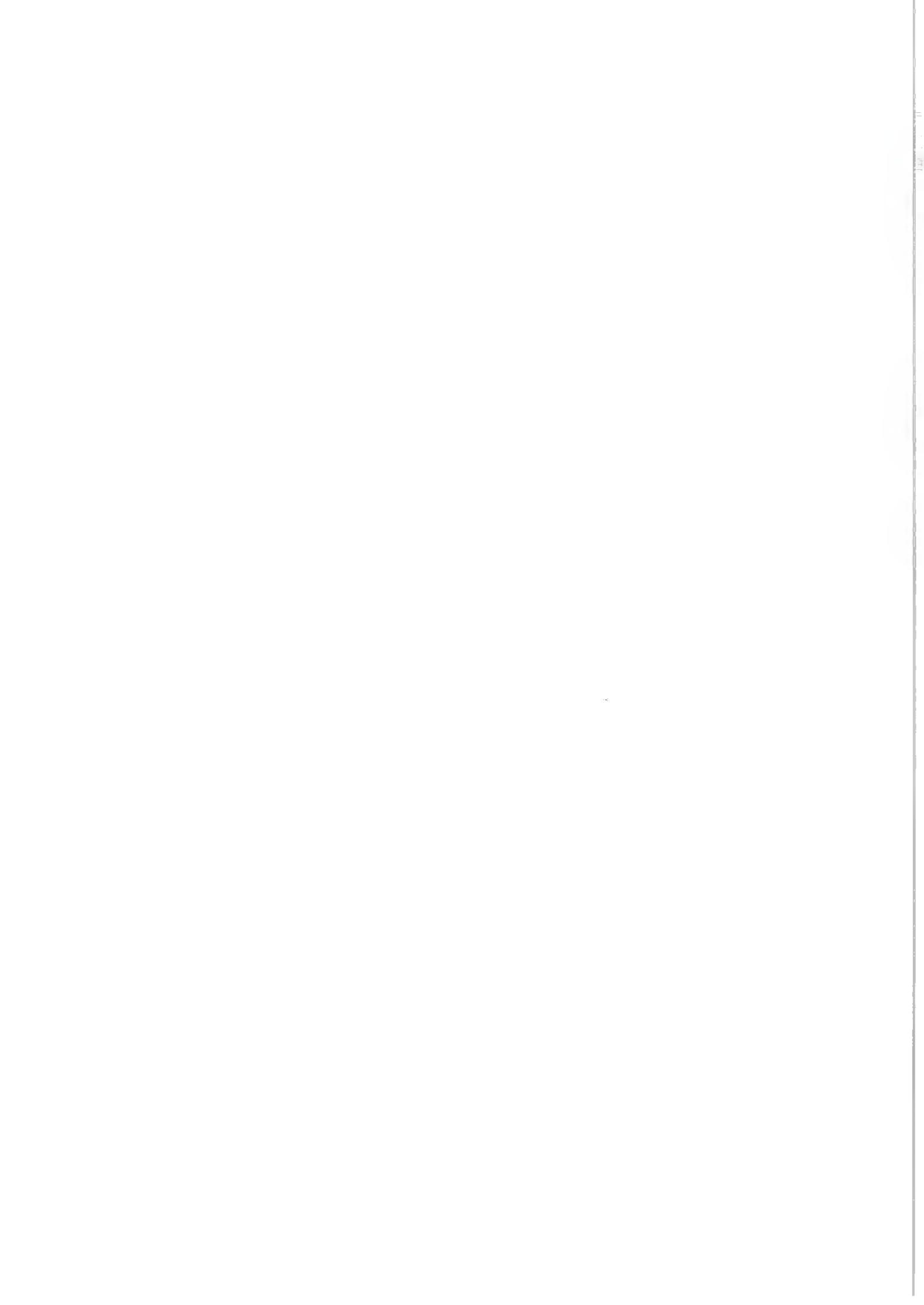
# **Certolizumab pegol w terapii zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)**

**Analiza minimalizacji kosztów**



Warszawa

Październik 2015



**Autorzy raportu:**

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

**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, [kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

VEDIM spółką z ograniczoną odpowiedzialnością z siedzibą w Warszawie

ul. Kruczkowskiego 8

00-380 Warszawa

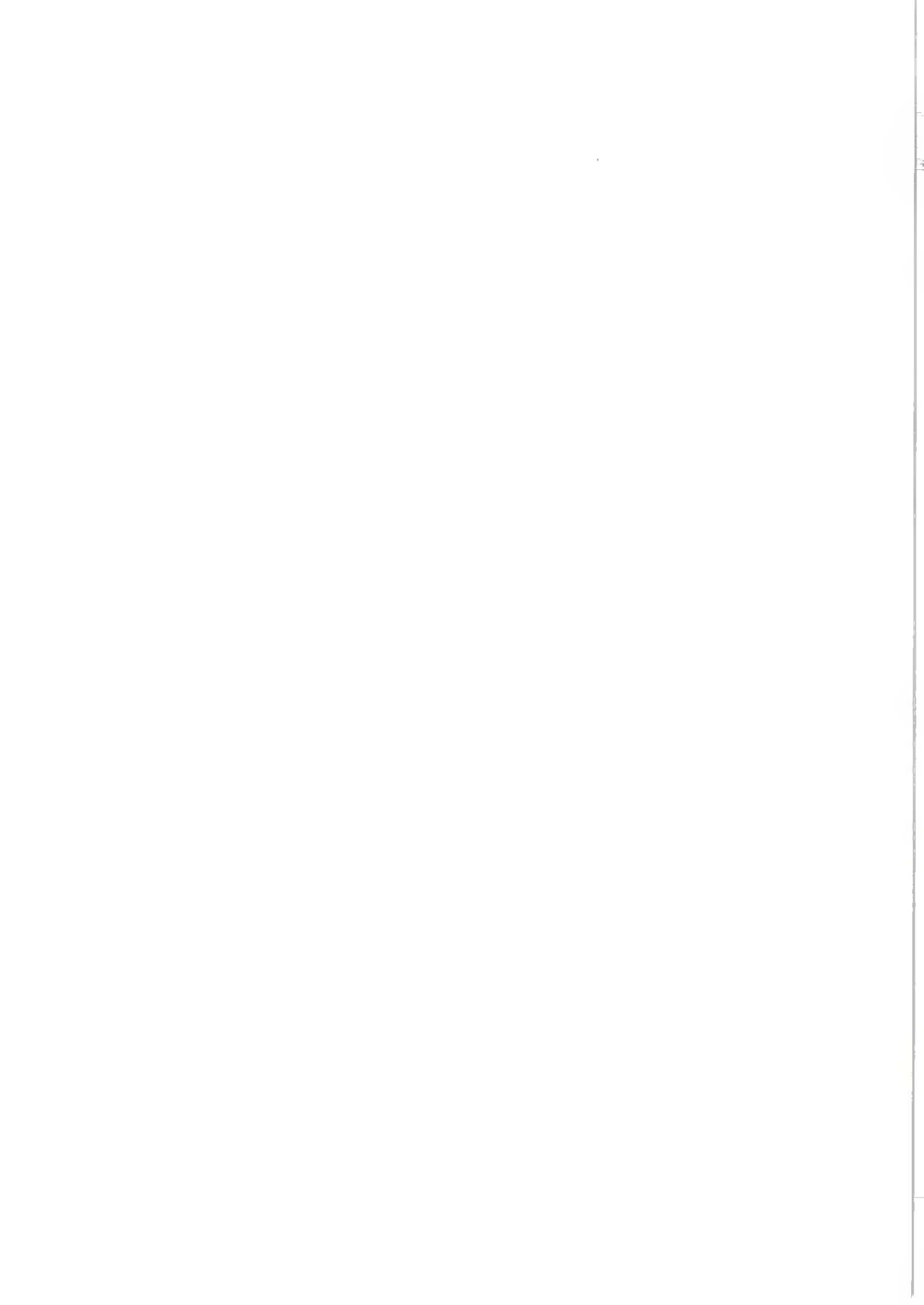
**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

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 .....	13
<b>2 Metodyka</b> .....	<b>14</b>
2.1 Strategia analizy .....	14
2.2 Analizowane efekty zdrowotne .....	14
2.3 Horyzont czasowy analizy .....	19
2.4 Perspektywa analizy .....	19
2.5 Populacja badana .....	20
2.6 Analizowane koszty .....	20
2.6.1 Koszty leków .....	20
2.6.2 Koszty podania leczenia .....	22
2.6.3 Koszty kwalifikacji do programu lekowego .....	23
2.6.4 Koszty monitorowania leczenia .....	23
2.7 Dyskontowanie .....	24
2.8 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu .....	24
2.9 Analiza wrażliwości .....	26
<b>3 Wyniki</b> .....	<b>29</b>
3.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku .....	29
3.2 Analiza minimalizacji kosztów .....	32
3.2.1 Analiza podstawowa .....	32
3.2.2 Analiza wrażliwości .....	33

---

3.3 Analiza ilorazu kosztu i efektu.....	40
3.3.1 Analiza podstawowa.....	40
3.3.2 Analiza wrażliwości .....	42
<b>4 Dyskusja.....</b>	<b>49</b>
<b>5 Podsumowanie i wnioski.....</b>	<b>50</b>
<b>Aneks 1. Strategia przeglądu dla analiz ekonomicznych .....</b>	<b>51</b>
<b>Aneks 2. Selekcja analiz ekonomicznych .....</b>	<b>53</b>
<b>Aneks 3. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności.....</b>	<b>54</b>
<b>Aneks 4. Selekcja badań dotyczących użyteczności .....</b>	<b>56</b>
<b>Aneks 5. Przegląd użyteczności – prace włączone.....</b>	<b>57</b>
<b>Aneks 6. Przegląd użyteczności – prace wykluczone .....</b>	<b>59</b>
<b>Aneks 7. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym</b> <b>61</b>	
<b>Aneks 8. Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z</b> <b>zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii</b> <b>opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku .....</b>	<b>63</b>
<b>Aneks 9. Wartości podstawowe BASDAI oraz BASFI i ich średnie zmiany na skutek</b> <b>leczenia (w 24. tygodniu).....</b>	<b>68</b>
<b>Aneks 10. Wiek i waga pacjentów biorących udział w zidentyfikowanych badaniach</b> <b>klinicznych.....</b>	<b>71</b>
<b>Aneks 11. Cena punktu świadczenia w poszczególnych województwach w</b> <b>szpitalach o najwyższej wartości umowy .....</b>	<b>73</b>
<b>Aneks 12. Zestawienia tabelaryczne danych użytych w analizie podstawowej i</b> <b>analizie wrażliwości .....</b>	<b>74</b>
<b>Aneks 13. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych.....</b>	<b>77</b>
<b>Spis tabel.....</b>	<b>80</b>
<b>Spis rysunków.....</b>	<b>82</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>83</b>

---

## Skróty i akronimy

ACR	American College of Rheumatology
ASAS	Assessment in Ankylosing Spondylitis
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
TNF	czynnik martwicy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor</i> )
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

## Streszczenie

### Analiza problemu decyzyjnego

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

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

### Cel pracy

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

### Metody

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu oraz golimumabu w terapii ZZSK. Analiza wykazała, że siły interwencji i profile bezpieczeństwa poszczególnych inhibitorów TNF-alfa są porównywalne, w związku z czym w niniejszym opracowaniu przedstawiano analizę minimalizacji kosztów. Zużycie zasobów i koszty jednostkowe szacowano w oparciu o dane adaptowane z programu lekowego dotyczącego leczenia pacjentów z ZZSK. W analizie przyjęto horyzont obserwacji ograniczony do czasu w którym co najmniej 1% pacjentów pierwotnie włączonych do leczenia otrzymuje leki. Ze względu na brak współpłacenia, analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z: zakupem leków (certolizumab pegol, adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab), procedurą podania leków, kwalifikacją do programu lekowego oraz monitorowaniem leczenia w programie lekowym. Wyniki analizy przedstawiono uwzględniając takie parametry, jak prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu jego nieskutecz-



ności, prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania remisji, prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn (głównie z powodu działań niepożądanych i nietolerancji leczenia) oraz prawdopodobieństwo zgonu.

**Wyniki**

[Redacted content]

**Wnioski**

[Redacted content]

## 1 Wstęp

### 1.1 Cel analizy

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

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"><li>• dorośli z rozpoznaniem ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, po niepowodzeniu co najmniej 2 NLPZ</li></ul>
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"><li>• certolizumab pegol</li></ul>
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"><li>• adalimumab</li><li>• etanercept</li><li>• infliksymab</li><li>• golimumab</li></ul>
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"><li>• bezpośrednie koszty medyczne</li></ul>

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

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

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

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

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

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

\*wyniki przedstawione w postaci MD.

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

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

\*wyniki przedstawione w postaci MD.

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

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

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że terapia certolizumabem charakteryzuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa jak placebo w odniesieniu do następujących zdarzeń niepożądanych:

- poważne zdarzenia niepożądane,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- poważne infekcje,
- ból w miejscu iniekcji,
- zapalenie nosogardzieli,
- infekcje górnych dróg oddechowych,
- wzrost poziomu fosfokinazy kreatynowej,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania.

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

- zdarzeń niepożądanych ogółem: RR=1,22 (95%CI: 1,02; 1,46), p=0,028, NNT=7,16 (95%CI: 3,8; 53,4);
- zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem: RR=1,80 (95%CI: 1,15; 2,80), p=0,010, NNT=6,11 (95%CI: 3,5; 21,9);
- infekcji: RR=1,66 (95%CI: 1,09; 2,51), p=0,017, NNT=6,50 (95%CI: 3,6; 30,5);
- reakcji w miejscu iniekcji: RR=9,64 (95%CI: 1,26; 74,02), p=0,029, NNT=12,38 (95%CI: 7,3; 40,9).

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

- zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem: RR=1,64 (95%CI: 1,04; 2,59), p=0,0350, NNT=7,64 (95%CI: 4,0; 76,7).
- infekcji: RR= 1,64 (95%CI: 1,08; 2,49), p=0,0207, NNT=6,69 (95%CI: 3,7; 36,5).

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

- zdarzeń niepożądanych ogółem: RR=1,21 (95%CI: 1,03; 1,43), p=0,0240, NNT=7,65 (95%CI: 4,2; 43,9);
- zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem: RR=1,72 (95%CI: 1,14; 2,60) p=0,0103, NNT=6,77 (95%CI: 4,0; 20,8);
- infekcji: RR= 1,65 (95%CI: 1,13; 2,42), p=0,0102, NNT= 6,59 (95%CI: 3,9; 20,5).

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

### 1.3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przeprowadzono systematyczny przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania certolizumabu w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa. Strategię przeglądu dla baz Medline, Embase oraz Cochrane Library przedstawiono w aneksie 1. W aneksie 2 przedstawiono wyniki selekcji prac (diagram QUORUM). Nie zidentyfikowano żadnej pracy, która stanowiłaby analizę ekonomiczną dotyczącą zastosowania certolizumabu w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa. Zidentyfikowano jedynie abstrakt konferencyjny, w którym ocenianą populację stanowili pacjenci ze zdiagnozowaną spondyloartropatią osiową, obejmującą ZZSK i nr-axSpA. Wyniki uzyskane z abstraktu przedstawiono poniżej.

W abstrakcie konferencyjnym Codreanu 2014 przedstawiono analizę efektywności kosztów leczenia certolizumabem pegol pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, spondyloartropatią osiową (ZZSK + nr-axSpA) i łuszczycowym zapaleniem stawów w Rumunii. Certolizumab jest terapią dominującą nad adalimumabem oraz etanerceptem – zysk QALY wynosił: 0,098 i 0,021. Koszty całkowite były niższe o 48499,73 RON w porównaniu z adalimumabem i 8350,28 RON w porównaniu z etanerceptem.

Tabela 5. 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 ze zdiagnozowaną spondyloartropatią osiową (ZZSK + nr-axSpA)	Certolizumab pegol	Etanercept, Adalimumab	Certolizumab dominuje nad adalimumabem oraz nad etanerceptem – zysk QALY wynosił: 0,098 i 0,021; całkowite koszty niższe o 48499,73 RON i 8350,28 RON, odpowiednio vs adalimumab i etanercept.

## 2 Metodyka

### 2.1 Strategia analizy

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

### 2.2 Analizowane efekty zdrowotne

W analizie uwzględniono takie parametry, jak:

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

W projekcie programu lekowego obejmującego certolizumab pegol<sup>2</sup> kryterium przerwania leczenia po 12 tygodniach był brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako zmniejszenie wartości BASDAI przynajmniej o 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia (lub o 2 jednostki) oraz zmniejszenie bólu kręgosłupa na skali VAS o co najmniej 2 cm.

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

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



- czas trwania i nasilenie sztywności porannej od momentu przebudzenia (do 120 min).

Obliczenia prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu niezyskania odpowiedzi BASDAI 50 w 12. tygodniu przeprowadzono w oparciu o dostępne dane (dane zidentyfikowano w badaniach RAPID-axSpA, ATLAS, Huang 2014, SPINE, van der Heijde 2006, Bao 2014 i GO-RAISE.<sup>3,4,5,6,7,8,9</sup> Założono, że ze względu na brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej porównywanych inhibitorów TNF-alfa (certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu) można przyjąć, że prawdopodobieństwo przerwania leczenia w przypadku każdego z komparatorów jest porównywalne.

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

Inhibitor TNF-a	Badanie	n (%)	n (%)	OR (95% CI)
certolizumab	RAPID-axSpA	50/121 (41,3%)	9/57 (15,8%)	3,76 (1,69; 8,35)
	ATLAS	94/208 (45,2%)	17/107 (15,9%)	4,37 (2,43; 7,84)
adalimumab	Huang 2014	114/229 (49,8%)	19/115 (16,5%)	5,01 (2,87; 8,73)
	SPINE	18/39 (46,2%)	10/43 (23,3%)	2,83 (1,10; 7,29)
etanercept	van der Heijde 2006	93/155 (60,0%)	10/51 (19,6%)	6,15 (2,87; 13,18)
	Bao 2014	31/108 (28,7%)	8/105 (7,6%)	4,88 (2,12; 11,23)
golimumab	GO-RAISE	61/138 (44,2%)	12/78 (15,4%)	4,36 (2,16; 8,78)
	Metaanaliza	461/998	85/556	4,51 (3,46; 5,90)

W celu oszacowania prawdopodobieństwa przerwania leczenia, obliczono prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi BASDAI 50 dla placebo. Następnie w oparciu o wartość ilorazu szans (*odds ratio*) uzyskania odpowiedzi BASDAI50 oszacowano szansę uzyskania odpowiedzi BASDAI 50, którą następnie przeliczono na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w trakcie cyklu leczenia – tabela 7. W grupie placebo było leczonych 606 pacjentów, z których 85 uzyskało odpowiedź na leczenie BASDAI 50. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi dla placebo wyniosło zatem 0,153 (85/556), a szansa odpowiedzi – 0,180 [85/(556-85)]. Dla ilorazu szans uzyskania odpowiedzi w grupie leczonej lekami anty-TNF w porównaniu do grupy otrzymującej placebo równego 4,51 (tabela 6), prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi BASDAI50 dla leczenia anty-TNF wyniesie 0,449 (wg wzoru:  $p=s/(1+s)$ , gdzie:  $p$  = prawdopodobieństwo,  $s$  = szansa), a co za tym idzie, prawdopodobieństwo braku odpowiedzi będzie równe 0,551 (0,484; 0,616).

Tabela 6. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi BASDAI 50 w 12. tygodniu - certolizumab pegol vs placebo.

Lek	OR (95%CI)	Placebo n/N	Szansa odpowiedzi (95%CI)	Prawdopodobieństwo odpowiedzi (95%CI)
Anty-TNF	4,51 (3,46; 5,90)	-	0,814 (0,624; 1,065)*	0,449 (0,384; 0,516)
Placebo	-	85/556	0,180	0,153

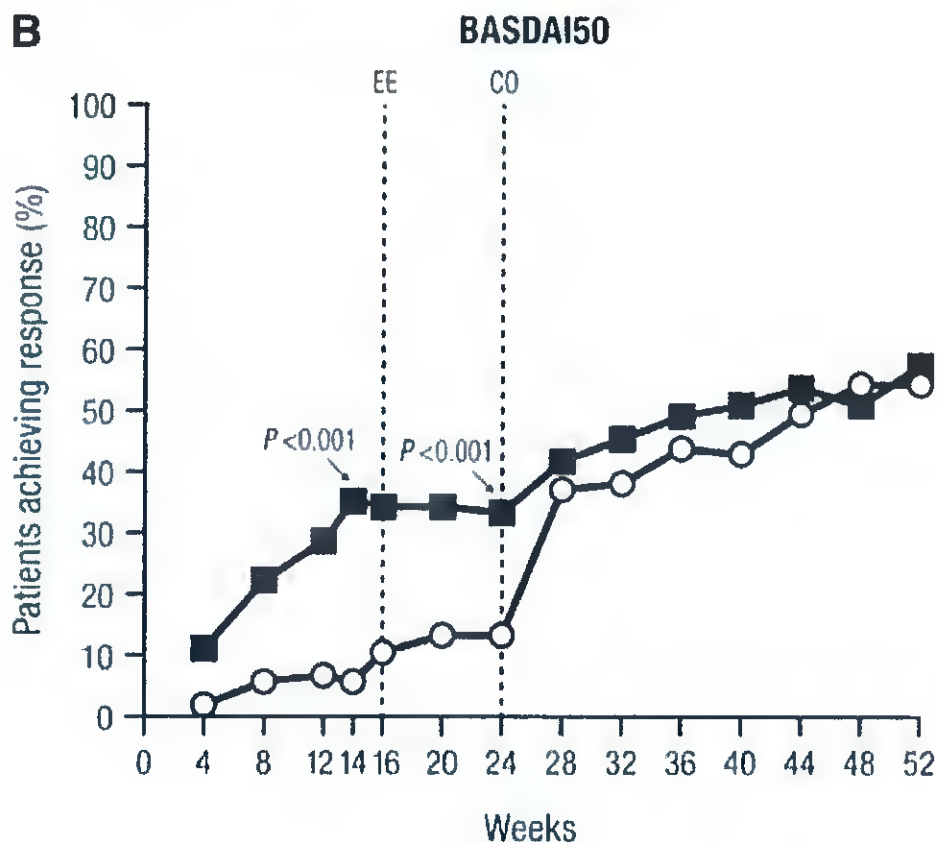
\* OR x 0,180

W programie lekowym kryterium uzyskania remisji choroby zostało zdefiniowane jako uzyskanie przez świadczeniobiorcę małej aktywności choroby wyrażonej wartością BASDAI < 3.

W niniejszej analizie prawdopodobieństwo przerwania terapii po 36 tygodniach (po 12 tygodniach + 6 miesięcy (24 tygodnie) utrzymywania się remisji) oraz kolejnych tygodniach (48 60, 72 etc. – ocena skuteczności leczenia co 12 tygodni) z powodu uzyskania remisji choroby szacowano w oparciu o zidentyfikowane dane w 24 tygodniu. Wykorzystano dane z 24 tygodnia ze względu na brak odpowiednich wartości dla 36 tygodnia pochodzących ze zidentyfikowanych RCT oraz fakt, że największe zmiany odpowiedzi w leczeniu inhibitorami TNF- $\alpha$  odnotowuje się w pierwszych tygodniach leczenia. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że założeni to jest konserwatywne dla wyników analizy – w badaniu Bao2014, w którym przedstawiono wynik dla BASDAI < 3 w dłuższym horyzoncie obserwacji, wynik w 36 tyg. był wyższy w stosunku do wyniku z 24 tyg. (patrz rycina poniżej). Zatem mimo, że wnioskowanie dla tej zależności jest ułomne (wyniki po 24 tyg. nie pochodzą z fazy zaślepionej badania), to należy podkreślić, że brak jest przesłanek to wnioskowania, że wynik BASDAI < 3 będzie rzadziej uzyskiwany w 36 tyg. w porównaniu do 24 tygodnia.



Rysunek 1. Wynik BASDAI &lt; 3 – badania Bao2014



W sposób analogiczny jak poprzednio, w celu oszacowania prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu remisji, obliczono prawdopodobieństwo uzyskania wyniku BASDAI < 3 dla placebo w oparciu o dane pochodzące z badań klinicznych (parametr ten jest raportowany jedynie w dwóch badaniach włączonych do analizy (ASSERT i Bao2014). Następnie w oparciu o wartość ilorazu szans (*odds ratio*) uzyskania odpowiedzi BASDAI < 3 oszacowano szansę uzyskania odpowiedzi BASDAI < 3, którą następnie przeliczono na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w trakcie cyklu leczenia – tabela 9. W grupie placebo było leczonych 183 pacjentów, z których 30 uzyskało BASDAI < 3. Prawdopodobieństwo uzyskania BASDAI < 3 dla placebo wyniosło zatem 0,164 (30/183), a szansa BASDAI < 3 0,196 (30/(183-30)). Dla ilorazu szans uzyskania BASDAI < 3 w grupie leczonej lekami anti-TNF w porównaniu do grupy otrzymującej placebo równo 3,71 (tabela 8), prawdopodobieństwo uzyskania BASDAI < 3 dla leczenia anti-TNF wyniesie 0,421 (wg wzoru:  $p=s/(1+s)$ , gdzie:  $p$  = prawdopodobieństwo,  $s$  = szansa).

**Tabela 7. Odsetek pacjentów z BASDAI < 3 w 24 tygodniu.**

Inhibitor TNF-a	Badanie	n (%)	n (%)	OR (95% CI)
infliksymab	ASSERT	98/201 (48,8%)	15/78 (19,2%)	4,00 (2,13; 7,48)
golimumab	Bao 2014	39/108 (36,1%)	15/105 (14,3%)	3,39 (1,73; 6,65)
Metaanaliza		137/309	30/183	3,71 (2,35; 5,87)

**Tabela 8. Prawdopodobieństwo uzyskania BASDAI<3 w 24 tygodniu.**

Lek	OR (95%CI)	Placebo n/N	Szansa BASDAI < 3 (95%CI)	Prawdopodobieństwo BASDAI < 3 (95%CI)
Anty-TNF	3,71 (2,35; 5,87)	-	0,727 (0,461; 1,151)*	0,421 (0,315; 0,535)
Placebo	-	30/183	0,196	0,164

\* OR x 0,164

Powyżej obliczono prawdopodobieństwo uzyskania uzyskania BASDAI < 3 u wszystkich pacjentów włączonych do badania, trzeba jednakże pamiętać, że prawdopodobieństwo tej odpowiedzi będzie wyższe w grupie, w której w 12. tygodniu zaobserwowano odpowiedź BASDAI 50. Biorąc pod uwagę powyższe dane można obliczyć, że prawdopodobieństwo uzyskania BASDAI < 3 w grupie, w której w 12. tygodniu odnotowano odpowiedź BASDAI 50 jest równe prawdopodobieństwu uzyskania tej odpowiedzi w ogólnej liczbie pacjentów (0,421) podzielonemu przez prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi BASDAI 50 w 12. tygodniu (0,449). Oszacowane prawdopodobieństwo uzyskania BASDAI < 3 w populacji która uzyskała odpowiedź BASDAI 50 wyniesie zatem 0,939 (0,612; 1,392). Wartości przedziału ufności wyliczono dzieląc odpowiednie wartości przedziału ufności wyniku BASDAI < 3 i BASDAI 50. Ponieważ górna wartość przedziału ufności przekracza jeden, zatem w skrajnym przypadku można szacować, że wszyscy pacjenci z odpowiedzią BASDAI 50 uzyskają w wynik BASDAI < 3. Zależność ta jest dość prawdopodobna mając na uwadze, że kryterium włączenia pacjentów to BASDAI co najmniej 4, co przy redukcji 50% (odpowiedź BASDAI 50) w skrajnym przypadku może spowodować, że wszyscy pacjenci z odpowiedzią BASDAI 50 uzyskają wynik BASDAI < 3.

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

Odsetek pacjentów, którzy rezygnują z leczenia z innych przyczyn, przyjęto na poziomie równym 15%. Przyjęta wartość odpowiada wartości przyjętej w analizie wykonanej przez McLeod i wsp. (2007, na zlecenie NICE), dotyczącej przeglądu systematycznego i porównania efektywności kosztów zastosowania adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu w terapii ZZSK.<sup>10</sup> W analizie wrażliwości przetestowano również scenariusze, w których odsetek pacjentów, którzy każdego roku przerywają leczenie wynosi 7% lub 24% (odpowiednio dolna i górna wartość 95% CI dla oszacowania z badania McLeod i wsp.). Wartości te, zdefiniowane w publikacji jako długoterminowy współczynnik rezygnacji z leczenia, zawierają także odsetek pacjentów, u których nastąpiła utrata skuteczności leczenia.

Prawdopodobieństwo zgonu oszacowano na podstawie tablic prawdopodobieństwa zgonu dla populacji ogólnej (dane GUS dla 2013 r.), korygując dane GUS o rozkład płci w populacji pacjentów z ZZSK (3:1<sup>11</sup>) oraz współczynnik 1,5, który wynika ze zwiększonego prawdopodobieństwa zgonu w populacji chorych z ZZSK w porównaniu do populacji ogólnej.<sup>10</sup> W analizie podstawowej przyjęto założenie, że średni wiek populacji pacjentów leczonych inhibitorami TNF-alfa wynosi 38 lat (wynikający ze średniej wieku uczestników zidentyfikowanych badań klinicznych). W analizie wrażliwości uwzględniono również scenariusze, w których średni wiek wynosi 28 oraz 48 lat, co również związane jest z danymi pochodzącymi ze zidentyfikowanych badań klinicznych.

Przyjęto tygodniowy cykl analizy, co odpowiada cyklowi podawania etanerceptu.

Przyjęto założenie, że rok kalendarzowy ma 52 tygodnie.

### **2.3 Horyzont czasowy analizy**

W analizie przyjęto że horyzont obserwacji odpowiada okresowi w którym co najmniej 99% pacjentów kwalifikowanych do programu pozostaje w leczeniu. Oznacza to że w zależności od przyjętych wartości parametrów klinicznych, horyzont ulega zmianie (np. w scenariuszu podstawowym, rzeczywisty horyzont wynosi 48 tyg., a w analizie wrażliwości waha się od 36 do 72 tyg.).

### **2.4 Perspektywa analizy**

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

## 2.5 Populacja badana

Analiza dotyczyła jednego reprezentatywnego pacjenta z ZZSK. Przyjęto założenie, że pacjent jest w wieku 39 lat (co odpowiada w przybliżeniu wiekowi populacji badań klinicznych zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym) oraz założenie, że 75% pacjentów stanowią mężczyźni (co odpowiada częstości występowania ZZSK w populacji ogólnej, tj. około 3:1, w analizie wrażliwości testowano także stosunek 2:1).<sup>11</sup>

## 2.6 Analizowane koszty

Analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z:

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

Ze względu na porównywalny do placebo profil bezpieczeństwa terapii inhibitorami TNF-alfa, koszty leczenia działań niepożądanych nie były przedmiotem niniejszej analizy.

### 2.6.1 Koszty leków

Koszty adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu szacowano w analizie podstawowej zgodnie z komunikatem DGL<sup>1</sup> z dnia 24.08.2015 r. dotyczącym wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań narastająco od stycznia do maja 2015 r.<sup>12</sup> W analizie podstawowej koszt infliksymabu przyjęto jako średnią ważoną trzech dostępnych na rynku preparatów infliksymabu: Remicade® oraz jego biorównoważne odpowiedniki: Inflectra® i Remsima®. Koszt certolizumabu pegol szacowano w oparciu o dane producenta (cena bez RSS: 2 112,64 PLN za 200 mg, tożsama z danymi z obwieszczeniem MZ z dnia 26.08.2015 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; cena z RSS: [REDACTED] ceny z marżą hurtową i VAT).<sup>2</sup>

---

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

<sup>2</sup> RSS zaproponowany przez wnioskodawcę zakłada, że lek będzie dostępny dla szpitali w cenie nie wyższej niż [REDACTED] za 200 mg.

Zużycie leków szacowano w oparciu o schemat podawania leków opisany w charakterystyce produktów leczniczych i programie lekowym „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)”:

- 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.). 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>3</sup>). W związku z tym wyniki analizy należy odnosić do obu wnioskowanych dawek certolizumabu.

Pominięte zostały koszty (substancji czynnej i podania) metotreksatu i sulfasalazyny, stosowanych zgodnie z zapisami programu lekowego wraz z certolizumabem u pacjentów z dominującymi objawami ze strony stawów obwodowych. Wymienione substancje czynne stosowane są również w postępowaniu standardowym, w związku z czym pominięcie tej kategorii wydatków nie powinno mieć przełożenia na wyniki analizy inkrementalnej.

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

---

<sup>3</sup> Brak różnicowania kosztów leczenia podtrzymującego wynika z takiego samego kosztu leków oraz z zerowego kosztu podania leczenia (pacjent samodzielnie podaje sobie lek).



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

Lek	Dawka na podanie	Koszt pojedynczej dawki (fiolki dla infliksymabu)	Referencje
Certolizumab pegol (bez RSS)	200 mg	2 112,64	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1104.0)
	400 mg	4 225,28	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	NFZ (komunikat DGL)
Etanercept	50 mg	947,91	NFZ (komunikat DGL)
Infliksymab (Remicade®)*	5 mg/kg m.c.	1 508,22 (100 mg)	NFZ (komunikat DGL)
Infliksymab (Inflixtra®)*	5 mg/kg m.c.	1 210,13 (100 mg)	NFZ (komunikat DGL)
Infliksymab (Remsima®)*	5 mg/kg m.c.	1 250,59 (100 mg)	NFZ (komunikat DGL)
Golimumab (Simponi®)	50 mg	3 465,08	NFZ (komunikat DGL)

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

## 2.6.2 Koszty podania leczenia

Koszt podania leczenia w analizie podstawowej szacowano w oparciu o założenie, że pierwsze podanie certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu i golimumabu następuje w warunkach ambulatoryjnych, a kolejne podania realizowane są samodzielnie przez pacjenta (w tym drugim przypadku zerowy koszt podania). W przypadku infliksymabu podstawowa analiza zakłada podanie w trybie hospitalizacji jednodniowej. Procedurze ambulatoryjnej przypisane jest świadczenie 5.08.07.0000004 (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu), natomiast procedurze związanej z jednodniową hospitalizacją świadczenie 5.08.07.0000003 (hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu) – patrz Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015; Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe).<sup>13</sup> Koszt procedury oszacowano w oparciu o aktualną wycenę punktową procedur NFZ oraz wycenę punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN (w celu obliczenia ceny punktu świadczenia, wyznaczono medianę wartości zaraportowanych w umowach o największej wartości w zakresie programu lekowego ZZSK (kod 03.0000.336.02) w każdym województwie - po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – patrz aneks 11.

Tabela 10. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.

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

### 2.6.3 Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Koszt kwalifikacji pacjentów do programu lekowego oparto na wycenie procedury NFZ dla programu lekowego leczenia pacjentów z ZZSK – procedura nr 5.08.07.0000006 (kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych) – patrz Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015; Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe).<sup>13</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 11. Wycena procedury związanej z kwalifikacją do leczenia.

Opis procedury	Numer procedury	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Koszt procedury (PLN)
kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych	5.08.07.0000006	6,25	52	325,00

### 2.6.4 Koszty monitorowania leczenia

Koszt monitorowania leczenia oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów z ZZSK – procedura nr 5.08.08.0000045 (Diagnostyka w programie leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$  świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa). Koszty monitorowania leczenia są rozliczane jednorazowo w ciągu roku. Zgodnie z załącznikiem 2 (Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia nr 48/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 sierpnia 2015, procedurę diagnostyczną nr 5.08.06.0000045 wyceniono na 14,4 punktu, co przy wycenie punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN związane jest z kosztem procedury w wysokości 748,80 PLN (aneks 11).

Koszty monitorowania leczenia są rozliczane proporcjonalnie do czasu trwania leczenia pacjenta w programie.

Tabela 12. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia.

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

## 2.7 Dyskontowanie

Ze względu na przyjęcie dwuletniego horyzontu analizy, dyskontowano zarówno koszty jak i efekty zdrowotne w drugim roku leczenia. W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową dla kosztów w wysokości 5%, zaś dla efektów zdrowotnych 3,5% w skali roku. W analizie wrażliwości analizowano trzy warianty: 5% stopę dyskontową dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów oraz 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych. Przyjęte założenia zgodne są z Wytocznymi oceny technologii medycznych (HTA)<sup>14</sup>.

## 2.8 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu

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

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



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

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

Tabela 13. Wartości użyteczności zidentyfikowane w drodze przeszukiwania bazy Cost-Effectiveness Analysis Registry – stan na dzień 16 czerwca 2015.

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło
Pacjent z ZZSK z niepowodzeniem terapii NLPZ	0,923	Neilson 2010 <sup>15</sup>
Stabilny stan	0,924	Jansen 2010 <sup>16</sup>
Pacjent z ZZSK leczony IFX w regularnych dawkach co 6 tyg. po roku terapii	0,7	Fautrel 2009 <sup>17</sup>
Pacjent z ZZSK leczony IFX na żądanie po roku terapii	0,6	Fautrel 2009 <sup>17</sup>
Pacjent z ZZSK leczony IFX po roku terapii	0,7	Fautrel 2009 <sup>17</sup>
ZZSK (wyjściowo)	0,4	Fautrel 2009 <sup>17</sup>
Zdarzenie sercowo-naczyniowe	0,412	Jansen 2007 <sup>18</sup>
Mniejsze objawy żołądkowo-jelitowe wymagające leczenia	0,816	Jansen 2007 <sup>18</sup>
Leczenie ambulatoryjne pod kątem podejrzewanych dużych zdarzeń żołądkowo-jelitowych	0,692	Jansen 2007 <sup>18</sup>
Leczenie szpitalne pod kątem podejrzewanych dużych zdarzeń żołądkowo-jelitowych	0,624	Jansen 2007 <sup>18</sup>
Leczenie ambulatoryjne perforacji, wrzodów lub krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego lub krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego	0,692	Jansen 2007 <sup>18</sup>
Leczenie szpitalne perforacji, wrzodów lub krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego lub krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego	0,624	Jansen 2007 <sup>18</sup>
Operacja z powodu perforacji, wrzodów lub krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego lub krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego	0,512	Jansen 2007 <sup>18</sup>
ZZSK (BASDAI < 3)	0,8	Kobelt 2006 <sup>19</sup>
ZZSK (BASDAI ≥ 7)	0,39	Kobelt 2006 <sup>19</sup>
ZZSK (BASFI ≥ 7)	0,47	Kobelt 2006 <sup>19</sup>
ZZSK (BASFI < 3)	0,47	Kobelt 2006 <sup>19</sup>
EQ-5D gdy BASDAI < 4	0,76	Boonen 2005 <sup>20</sup>
EQ-5D gdy BASDAI ≥ 4	0,59	Boonen 2005 <sup>20</sup>

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło
ZZSK <sup>4</sup>	0,67	Van Tubergen 2002 <sup>21</sup>

Ostatecznie, w przyjętym modelu założono, że pacjenci włączeni do analizy mają użyteczność stanu zdrowia odpowiadającą aktywnemu ZZSK. Użyteczność tę, jak i zmianę tego stanu oszacowano na podstawie algorytmu wykorzystanego w modelu rekomendowanym przez McLeod i wsp.: oczekiwana wartość użyteczności =  $0,8772 - 0,0323 \times \text{BASFI} - 0,0384 \times \text{BASDAI} - 0,0279 \times \text{UDZIAŁ MĘŻCZYZN} + 0,0017 \times \text{WIEK}$ .<sup>10</sup>

Wyjściowe wartości BASFI i BASDAI ustalono na poziomie wynikającym ze średniej ważonej ze wszystkich analizowanych badań, w których podano te wartości (jako średnią ± odchylenie standardowe) tj. 6,22 dla BASDAI i 5,26 dla BASFI. Wartości związane z wiekiem i udziałem mężczyzn w grupie pacjentów przyjęto takie, jak w analizie minimalizacji kosztów. Oszacowana na tej podstawie wartość wyjściowa użyteczności wynosi 0,512.

Zmianę wartości użyteczności oszacowano na podstawie wartości zmiany BASDAI i BASFI (w 24. tygodniu). Dane dotyczące zmiany tych parametrów dostępne były jedynie dla badań RAPID-axSpA, ATLAS i Tam 2014 (w wymaganej formie średniej zmiany ± odchylenie standardowe dla 24 tygodnia leczenia). 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 0,654, a średnia wartość użyteczności w 24-tygodniowym horyzoncie obserwacji wyniesie 0,583, co w horyzoncie 24 tygodni przekłada się na wartość użyteczność QALY równą 0,269 ( $0,583 \times 24 / 52$  tyg.).

## 2.9 Analiza wrażliwości

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

Testowano następujące zmienne:

- Średni wiek pacjentów włączanych do programu (zakres zmienności wynikający z mediany błędu standardowego wieku w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT):
  - Scenariusz A1 – 28 lat,
  - Scenariusz A2 – 48 lat.

---

<sup>4</sup> Średnia wyjściowa wartość użyteczności pacjentów z ZZSK ze wszystkich trzech grup w badaniu.

- Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 12 tygodniach terapii z powodu braku skuteczności wraz z odsetkiem pacjentów, którzy po 38. tygodniu przerywają leczenie z powodu uzyskania remisji:
  - Scenariusz B1 – 61,6% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na leczenie i 100% pacjentów z pozostałej grupy przerywa leczenie z powodu remisji,
  - Scenariusz B2 – 48,4% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na leczenie i 61,2% pacjentów z pozostałej grupy przerywa leczenie z powodu remisji,
- Prawdopodobieństwo zgonu w populacji z ZZSK:
  - Scenariusz C1 – ryzyko zgonu w populacji z ZZSK takie samo jak w populacji ogólnej.
- Roczne prawdopodobieństwo przerywania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub remisja choroby:
  - Scenariusz D1 – 7% pacjentów rocznie przerywa leczenie,
  - Scenariusz D2 – 24% pacjentów rocznie przerywa leczenie,
  - Scenariusz D3 – 0% pacjentów rocznie przerywa leczenie.
- Średnia waga pacjentów włączonych do programu (zakres zmienności wynikający z mediany błędu standardowego wagi w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT):
  - Scenariusz E1 – 55,1 kg;
  - Scenariusz E2 – 81,7 kg.
- Zmiana proporcji płci pacjentów z ZZSK:
  - Scenariusz F1 – stosunek mężczyzn do kobiet 2:1.
- Dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów w 2 roku leczenia:
  - Scenariusz G1 - 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych;
  - Scenariusz G2 - 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów;
  - Scenariusz G3 - 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.
- Zmiana horyzontu czasowego
  - Scenariusz H1 – horyzont 24 tyg. (odpowiadający obserwacji klinicznej)

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

- Zakres zmienności wartości wyjściowych BASDAI:
  - Scenariusz A1: wartość wyjściowa BASDAI = 6,06,
  - Scenariusz A2: wartość wyjściowa BASDAI = 6,38.
- Zakres zmienności wartości zmiany BASDAI wyliczonych z badań:
  - Scenariusz B1: zmiana BASDAI = -2,10,
  - Scenariusz B2: zmiana BASDAI = -1,29,
- Zakres zmienności wartości wyjściowych BASFI:
  - Scenariusz C1: wartość wyjściowa BASFI = 4,95,
  - Scenariusz C2: wartość wyjściowa BASFI = 5,57,

- Zakres zmienności wartości zmiany BASFI wyliczonych z badań:
  - Scenariusz D1: zmiana BASFI = -3,14,
  - Scenariusz D2: zmiana BASFI = -1,61,
- Średni wiek pacjentów włączanych do programu (zakres zmienności wynikający z mediany błędu standardowego wieku w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT):
  - Scenariusz E1 – 28 lat,
  - Scenariusz E2 – 48 lat.
- Średnia waga pacjentów włączonych do programu (zakres zmienności wynikający z mediany błędu standardowego wagi w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT):
  - Scenariusz F1 – 55,1 kg;
  - Scenariusz F2 – 81,7 kg.
- Zmiana proporcji płci pacjentów z ZZSK:
  - Scenariusz G1 – stosunek mężczyzn do kobiet 2:1.

Zestawienia tabelaryczne danych użytych w analizie podstawowej i analizie wrażliwości przedstawiono w aneksie 12.

## **3 Wyniki**

### **3.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku**

Poniżej zestawiono wyniki oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku. Zestawienie przygotowano dla 24 tyg. horyzontu obserwacji. W zakresie kosztów, przyjęto założenia tożsame z założeniami analizy ilorazu kosztu i efektu (patrz rozdział 2.8).

Tabela 14. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych – cena certolizumabu pegol nieuwzględniająca RSS (24. tydzień leczenia)

Lek	Koszt leku (PLN)	Koszt podania (PLN)	Koszt monitorowania (PLN)	Koszt włączenia (PLN)	SUMA (PLN)	ASAS20*	ASAS40*	ASDAS**	BASDAI**	BASDAI 50*	BASMI**	BASFI**
Certolizumab pegol	██████████	104,00	345,60	325,00	██████████	2,06 (1,40; 3,03)	3,35 (1,80; 6,24)	-1,30 (-2,06; -0,54)	-1,90 (-3,00; -0,80)	3,09 (1,65; 5,78)	-0,30 (-0,60; -0,003)	-1,70 (-2,69; -0,71)
Adalimumab	24 701,18	104,00	345,60	325,00	25 475,78	2,70 (1,85; 3,95)	3,01 (1,80; 5,05)	b.d.	-1,80 (-2,35; -1,25)	2,83 (1,75; 4,57)	-0,60 (-0,62; -0,58)	-2,92 (-3,00; -2,84)
Etanercept	22 749,84	104,00	345,60	325,00	23 524,44	2,53 (1,80; 3,57)	3,29 (2,08; 5,19)	b.d.	-1,91 (b.d.)	b.d.	b.d.	b.d.
Inflixymab	22 228,28	2 340,00	345,60	325,00	25 238,88	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	4,90 (2,51; 9,58)	b.d.	b.d.
Golimumab	20 790,48	104,00	345,60	325,00	21 565,08	2,39 (1,80; 3,17)	2,64 (1,78; 3,91)	-1,31 (-1,98; -0,64)	-1,16 (-2,05; -0,27)	3,73 (2,49; 7,50)	b.d.	-3,00 (-6,27; 0,27)

\* RR

\*\* WMD

Tabela 15. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych – cena certolizumabu pegol uwzględniająca RSS (24. tydzień leczenia)

Lek	Koszt leku (PLN)	Koszt podania (PLN)	Koszt monitorowania (PLN)	Koszt włączenia (PLN)	SUMA (PLN)	ASAS20*	ASAS40*	ASDAS**	BASDAI**	BASDAI 50*	BASMI	BASFI
Certolizumab pegol	██████████	104,00	345,60	325,00	██████████	2,06 (1,40; 3,03)	3,35 (1,80; 6,24)	-1,30 (-2,06; -0,54)	-1,90 (-3,00; -0,80)	3,09 (1,65; 5,78)	-0,30 (-0,60; -0,003)	-1,70 (-2,69; -0,71)
Adalimumab	24 701,18	104,00	345,60	325,00	25 475,78	2,70 (1,85; 3,95)	3,01 (1,80; 5,05)	b.d.	-1,80 (-2,35; -1,25)	2,83 (1,75; 4,57)	-0,60 (-0,62; -0,58)	-2,92 (-3,00; -2,84)
Etanercept	22 749,84	104,00	345,60	325,00	23 524,44	2,53 (1,80; 3,57)	3,29 (2,08; 5,19)	b.d.	-1,91 (b.d.)	b.d.	b.d.	b.d.
Inflixymab	22 228,28	2 340,00	345,60	325,00	25 238,88	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	4,90 (2,51; 9,58)	b.d.	b.d.
Golimumab	20 790,48	104,00	345,60	325,00	21 565,08	2,39 (1,80; 3,17)	2,64 (1,78; 3,91)	-1,31 (-1,98; -0,64)	-1,16 (-2,05; -0,27)	3,73 (2,49; 7,50)	b.d.	-3,00 (-6,27; 0,27)

\* RR

\*\* WMD

Certolizumab pegol w terapii ZZSK – analiza minimalizacji kosztów

Inhibitor TNF-a	Badanie	n (%)	n (%)	OR (95% CI)
certolizumab	RAPID-axSpA	50/121 (41,3%)	9/57 (15,8%)	3,76 (1,69; 8,35)
adalimumab	ATLAS	94/208 (45,2%)	17/107 (15,9%)	4,37 (2,43; 7,84)
	Huang 2014	114/229 (49,8%)	19/115 (16,5%)	5,01 (2,87; 8,73)
etanercept	SPINE	18/39 (46,2%)	10/43 (23,3%)	2,83 (1,10; 7,29)
	van der Heijde 2006	93/155 (60,0%)	10/51 (19,6%)	6,15 (2,87; 13,18)
golimumab	Bao 2014	31/108 (28,7%)	8/105 (7,6%)	4,88 (2,12; 11,23)
	GO-RAISE	61/138 (44,2%)	12/78 (15,4%)	4,36 (2,16; 8,78)
<b>Metaanaliza</b>		<b>461/998</b>	<b>85/556</b>	<b>4,51 (3,46; 5,90)</b>









Stosunkowo największy wpływ na końcowe wyniki miały oparte na danych klinicznych (95% przedziały ufności dla oszacowanych wartości podstawowych) założenia dotyczące odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności w 12. tygodniu leczenia lub uzyskania remisji (scenariusze B1 i B2) oraz w mniejszym stopniu założenia dotyczące odsetka pacjentów przerywających leczenie z innych przyczyn (scenariusze D1-D3). Również skrócenie horyzontu analizy do 24 tygodni miało znaczny wpływ na wyniki końcowe. W pozostałych scenariuszach odnotowywano raczej niewielkie zmiany w stosunku do scenariusza podstawowego (wyjątkiem są scenariusze związane z masą pacjentów, w których zmiany kosztów terapii infliksymabem sięgały 17%).

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

Scenariusz	Koszt certolizumabu (PLN)	Koszt adalimumabu (PLN)	Koszt etanerceptu (PLN)	Koszt infliksymabu (PLN)	Koszt golimumabu (PLN)					
						adalimumab	etanercept	infliksymab	golimumab	
Analiza podstawowa		23 444,88	21 618,11	21 623,23	19 749,86					
A1		23 454,22	21 627,00	21 628,89	19 757,78					
A2		23 414,62	21 589,28	21 604,88	19 724,20					
B1		21 646,38	19 962,35	20 481,62	18 316,63					
B2		28 024,12	25 833,89	24 649,38	23 084,03					
C1		23 450,79	21 623,74	21 626,81	19 754,87					
D1		24 028,49	22 174,16	21 976,76	20 245,12					
D2		22 751,66	20 957,86	21 202,57	19 162,63					
D3		24 517,44	22 640,17	22 272,56	20 660,64					
E1		23 444,88	21 618,11	17 931,17	19 749,86					
E2		23 444,88	21 618,11	25 315,29	19 749,86					
F1		23 448,59	21 621,64	21 625,48	19 753,01					
G1		23 444,88	21 618,11	21 623,23	19 749,86					
G2		23 444,88	21 618,11	21 623,23	19 749,86					
G3		23 444,88	21 618,11	21 623,23	19 749,86					
H1		18 054,17	16 655,26	19 329,00	15 303,20					
<b>Zmiana vs analiza podstawowa</b>										
A1										

Tabela 19. Zmiany % kosztów terapii prowadzonej w czasie 18 miesięcy vs analiza podstawowa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS).

Scenariusz	Koszt certolizumabu pegol (%)	Koszt adalimumabu (%)	Koszt etanerceptu (%)	Koszt infliksymabu (%)	Koszt golimumabu (%)
A1		0,04%	0,04%	0,03%	0,04%
A2		-0,13%	-0,13%	-0,08%	-0,13%
B1		-7,67%	-7,66%	-5,28%	-7,26%
B2		19,53%	19,50%	13,99%	16,88%
C1		0,03%	0,03%	0,02%	0,03%
D1		2,49%	2,57%	1,63%	2,51%
D2		-2,96%	-3,05%	-1,95%	-2,97%
D3		4,57%	4,73%	3,00%	4,61%
E1		0,00%	0,00%	-17,07%	0,00%
E2		0,00%	0,00%	17,07%	0,00%
F1		0,02%	0,02%	0,01%	0,02%
G1		0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
G2		0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
G3		0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
H1		-22,99%	-22,96%	-10,61%	-22,51%

Tabela 20. Koszty całkowite i inkrementalne (PLN) 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		23 444,88	21 618,11	21 623,23	19 749,86				
A1		23 454,22	21 627,00	21 628,89	19 757,78				
A2		23 414,62	21 589,28	21 604,88	19 724,20				
B1		21 646,38	19 962,35	20 481,62	18 316,63				
B2		28 024,12	25 833,89	24 649,38	23 084,03				
C1		23 450,79	21 623,74	21 626,81	19 754,87				
D1		24 028,49	22 174,16	21 976,76	20 245,12				
D2		22 751,66	20 957,86	21 202,57	19 162,63				
D3		24 517,44	22 640,17	22 272,56	20 660,64				
E1		23 444,88	21 618,11	17 931,17	19 749,86				
E2		23 444,88	21 618,11	25 315,29	19 749,86				
F1		23 448,59	21 621,64	21 625,48	19 753,01				
G1		23 444,88	21 618,11	21 623,23	19 749,86				
G2		23 444,88	21 618,11	21 623,23	19 749,86				
G3		23 444,88	21 618,11	21 623,23	19 749,86				
H1		18 054,17	16 655,26	19 329,00	15 303,20				
<b>Zmiana vs analiza podstawowa</b>									
A1									

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

Scenariusz	Koszt certolizumabu pegol (%)	Koszt adalimumabu (%)	Koszt etanerceptu (%)	Koszt infliksymabu (%)	Koszt golimumabu (%)
A1		0,04%	0,04%	0,03%	0,04%
A2		-0,13%	-0,13%	-0,08%	-0,13%
B1		-7,67%	-7,66%	-5,28%	-7,26%
B2		19,53%	19,50%	13,99%	16,88%
C1		0,03%	0,03%	0,02%	0,03%
D1		2,49%	2,57%	1,63%	2,51%
D2		-2,96%	-3,05%	-1,95%	-2,97%
D3		4,57%	4,73%	3,00%	4,61%
E1		0,00%	0,00%	-17,07%	0,00%
E2		0,00%	0,00%	17,07%	0,00%
F1		0,02%	0,02%	0,01%	0,02%
G1		0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
G2		0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
G3		0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
H1		-22,99%	-22,96%	-10,61%	-22,51%







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

Lek	Koszt leku (PLN)	Koszt podania (PLN)	Koszt monitorowania (PLN)	Koszt włączenia (PLN)	SUMA (PLN)	QALY	CER (PLN)	Cena progowa
Certolizumab pegol	██████████	104,00	345,60	325,00	██████████		██████████	██████████
Adalimumab	24 701,18	104,00	345,60	325,00	25 475,78		94 671,22	██████████
Etanercept	22 749,84	104,00	345,60	325,00	23 524,44	0,269	87 419,78	██████████
Inflixymab	22 228,28	2 340,00	345,60	325,00	25 238,88		93 790,86	██████████
Golimumab	20 790,48	104,00	345,60	325,00	21 565,08		80 138,55	██████████

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

Lek	Koszt leku (PLN)	Koszt podania (PLN)	Koszt monitorowania (PLN)	Koszt włączenia (PLN)	SUMA (PLN)	QALY	CER (PLN)	Cena progowa
Certolizumab pegol	██████████	104,00	345,60	325,00	██████████		██████████	██████████
Adalimumab	24 701,18	104,00	345,60	325,00	25 475,78		94 671,22	██████████
Etanercept	22 749,84	104,00	345,60	325,00	23 524,44	0,269	87 419,78	██████████
Inflixymab	22 228,28	2 340,00	345,60	325,00	25 238,88		93 790,86	██████████
Golimumab	20 790,48	104,00	345,60	325,00	21 565,08		80 138,55	██████████

### 3.3.2 Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono poniżej w tabelach 25 – 28. W tabeli 29 przedstawiono kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik CER dla certolizumabu nie jest wyższy od współczynników CER dla technologii opcjonalnych. W tabeli 30 przedstawiono zmiany wartości QALY w zależności od scenariusza. Najniższą wartość CER dla certolizumabu pegol zanotowano przy założeniach scenariusza [REDACTED]

[REDACTED]

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

Scenariusz	QALY	Koszt certolizumabu pegol bez RSS (PLN)	Koszt certolizumabu pegol z RSS (PLN)	Koszt adalimumabu (PLN)	Koszt etanerceptu (PLN)	Koszt infliksymabu (PLN)	Koszt golimumabu (PLN)
Analiza podstawowa	0,269	██████████	██████████	25 475,78	23 524,44	25 238,88	21 565,08
A1	0,272	██████████	██████████	25 475,78	23 524,44	25 238,88	21 565,08
A2	0,266	██████████	██████████	25 475,78	23 524,44	25 238,88	21 565,08
B1	0,273	██████████	██████████	25 475,78	23 524,44	25 238,88	21 565,08
B2	0,265	██████████	██████████	25 475,78	23 524,44	25 238,88	21 565,08
C1	0,274	██████████	██████████	25 475,78	23 524,44	25 238,88	21 565,08
C2	0,264	██████████	██████████	25 475,78	23 524,44	25 238,88	21 565,08
D1	0,275	██████████	██████████	25 475,78	23 524,44	25 238,88	21 565,08
D2	0,263	██████████	██████████	25 475,78	23 524,44	25 238,88	21 565,08
E1	0,261	██████████	██████████	25 475,78	23 524,44	25 238,88	21 565,08
E2	0,277	██████████	██████████	25 475,78	23 524,44	25 238,88	21 565,08
F1	0,269	██████████	██████████	25 475,78	23 524,44	20 916,72	21 565,08
F2	0,269	██████████	██████████	25 475,78	23 524,44	29 561,05	21 565,08
G1	0,272	██████████	██████████	25 475,78	23 524,44	25 238,88	21 565,08

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

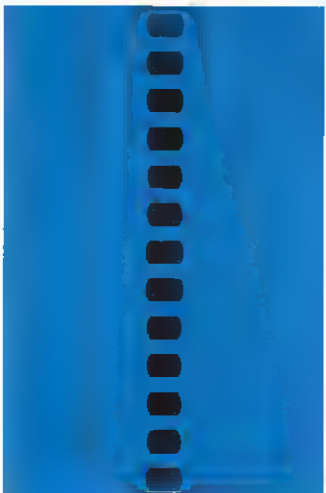



Scenariusz	CER certolizumabu pegol bez RSS (PLN)	CER certolizumabu pegol z RSS (PLN)	CER adalimumabu (PLN)	CER etanerceptu (PLN)	CER infliksymabu (PLN)	CER golimumabu (PLN)
Analiza podstawowa			94 671,22	87 419,78	93 790,86	80 138,55
A1			93 683,99	86 508,17	92 812,82	79 302,87
A2			95 679,47	88 350,80	94 789,74	80 992,03
B1			93 440,40	86 283,23	92 571,49	79 096,67
B2			95 966,92	88 616,23	95 074,52	81 235,35
C1			93 072,82	85 943,81	92 207,33	78 785,51
C2			96 325,48	88 947,33	95 429,74	81 538,87
D1			92 694,18	85 594,18	91 832,21	78 465,00
D2			96 707,05	89 299,67	95 807,77	81 861,87
E1			97 514,47	90 045,25	96 607,68	82 545,35
E2			91 989,06	84 943,07	91 133,65	77 868,12
F1			94 671,22	87 419,78	77 729,15	80 138,55
F2			94 671,22	87 419,78	109 852,58	80 138,55
G1			93 552,05	86 386,33	92 682,10	79 191,18

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

Scenariusz	CER certolizumabu pegol bez RSS (PLN)	CER certolizumabu pegol z RSS (PLN)	CER adalimumabu (PLN)	CER etanerceptu (PLN)	CER infliksymabu (PLN)	CER golimumabu (PLN)
A1			-987,22	-911,60	-978,04	-835,68
A2			1 008,25	931,02	998,87	853,48
B1			-1 230,82	-1 136,54	-1 219,37	-1 041,88
B2			1 295,70	1 196,46	1 283,65	1 096,80
C1			-1 598,40	-1 475,97	-1 583,54	-1 353,03
C2			1 654,26	1 527,55	1 638,88	1 400,32
D1			-1 977,03	-1 825,60	-1 958,65	-1 673,55
D2			2 035,83	1 879,90	2 016,90	1 723,32
E1			2 843,26	2 625,48	2 816,82	2 406,80
E2			-2 682,15	-2 476,71	-2 657,21	-2 270,42
F1			0,00	0,00	-16 061,71	0,00
F2			0,00	0,00	16 061,71	0,00
G1			-1 119,17	-1 033,45	-1 108,76	-947,37

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

Scenariusz	CER certolizumabu pegol bez RSS	CER certolizumabu pegol z RSS	CER adalimumabu	CER etanerceptu	CER infliksymabu	CER golimumabu
A1			-1,04%	-1,04%	-1,04%	-1,04%
A2			1,07%	1,07%	1,07%	1,07%
B1			-1,30%	-1,30%	-1,30%	-1,30%
B2			1,37%	1,37%	1,37%	1,37%
C1			-1,69%	-1,69%	-1,69%	-1,69%
C2			1,75%	1,75%	1,75%	1,75%
D1			-2,09%	-2,09%	-2,09%	-2,09%
D2			2,15%	2,15%	2,15%	2,15%
E1			3,00%	3,00%	3,00%	3,00%
E2			-2,83%	-2,83%	-2,83%	-2,83%
F1			0,00%	0,00%	-17,13%	0,00%
F2			0,00%	0,00%	17,13%	0,00%
G1			-1,18%	-1,18%	-1,18%	-1,18%

Scenariusz	vs adalimumab	vs etanercept	vs infliksymab	vs golimumab
				





## 4 Dyskusja

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

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i golimumabu w terapii ZZSK. Analiza wykazała, że zarówno siła interwencji, jak i profil bezpieczeństwa poszczególnych inhibitorów TNF-alfa nie wykazują 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 lines of blacked-out content]

## Aneks 1. Strategia przeglądu dla analiz ekonomicznych

Tabela 31. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 09.06.2015 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Spondylitis, Ankylosing"[mesh]	12094
#2	„Spondylitis, Ankylosing[tw]	0
#3	Bechterew*[tw] AND Disease[tw]	437
#4	Marie-Struempell[tw] AND Disease[tw]	4
#5	Marie[tw] AND Struempell[tw] AND Disease[tw]	7
#6	Ankylosing[tw] AND Spondylitis[tw]	14911
#7	Rheumatoid[tw] AND Spondylitis[tw]	4458
#8	Spondylitis, Rheumatoid[tw]	8
#9	Spondylarthritis[tw] AND Ankylopoietica[tw]	68
#10	Ankylosing[tw] AND Spondyloarthritides[tw]	145
#11	Ankylosing[tw] AND Spondyloarthritis[tw]	948
#12	Ankylosing[tw] AND Spondylarthritis[tw]	970
#13	Ankylosing[tw] AND Spondylarthritides[tw]	29
#14	spondyloarthritis[tw]	1720
#15	"axial spondyloarthritis"[tw]	352
#16	"axial SpA"[tw]	198
#17	"axSpA"[tw]	87
#18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	16117
#19	certolizumab pegol [Supplementary Concept]	302
#20	"certolizumab"[tw]	615
#21	Cimzia[tw]	20
#22	#19 OR #20 OR #21	618
#23	"economics"[mesh]	502524
#24	"economics"[tw]	393988
#25	#23 OR #24	615381
#26	#18 AND #22 AND #25	2

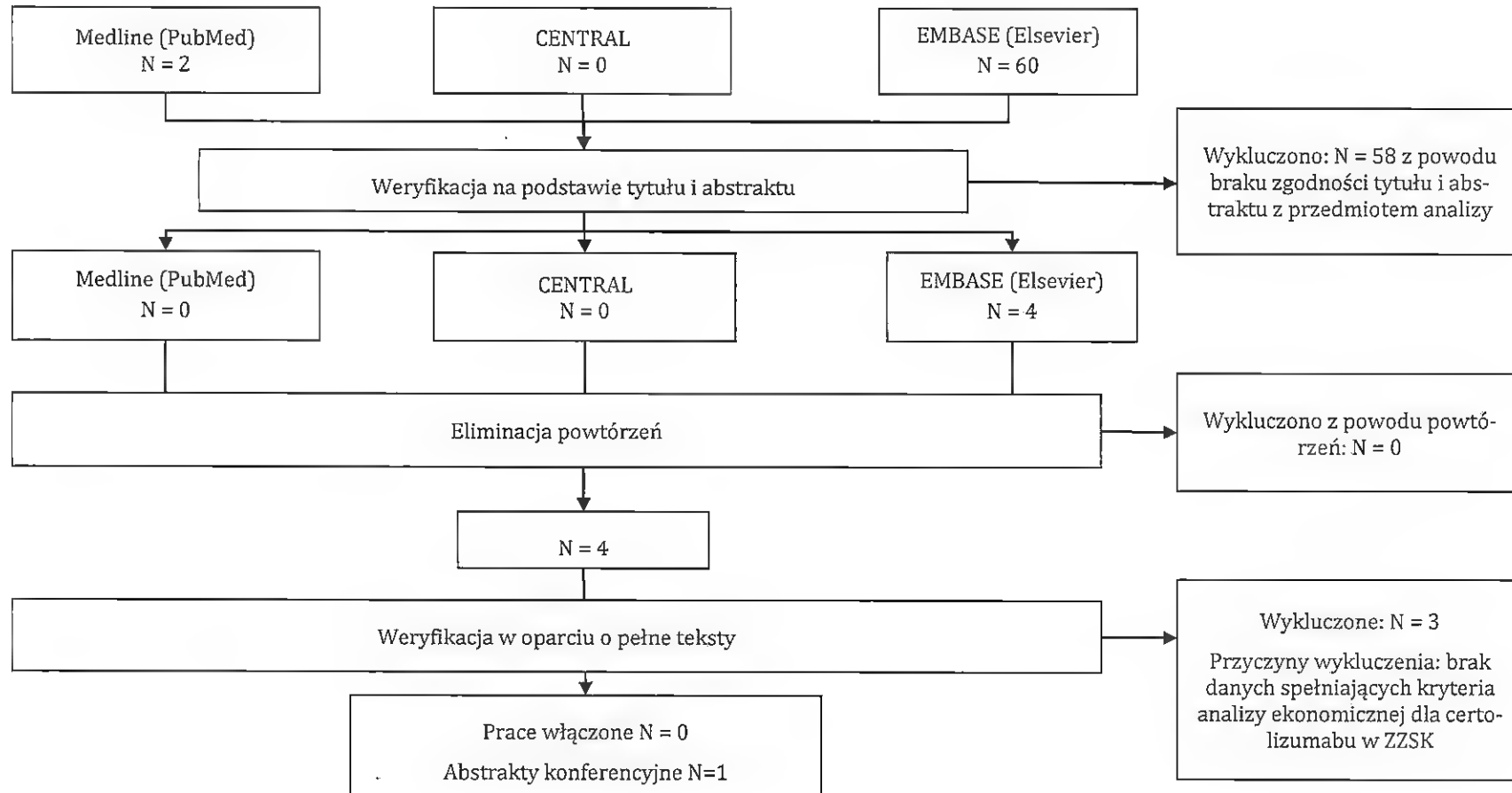
Tabela 32. Strategia przeszukiwania bazy *The Cochrane Library* (CENTRAL) do dnia 09.06.2015 r.

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

Tabela 33. Strategia przeszukiwania bazy Embase (Elsevier) do dnia 10.06.2015 r.

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

## Aneks 2. Selekcja analiz ekonomicznych



### Aneks 3. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności

Tabela 34. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 09.06.2015 r.

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

Tabela 35. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library do dnia 09.06.2015 r.

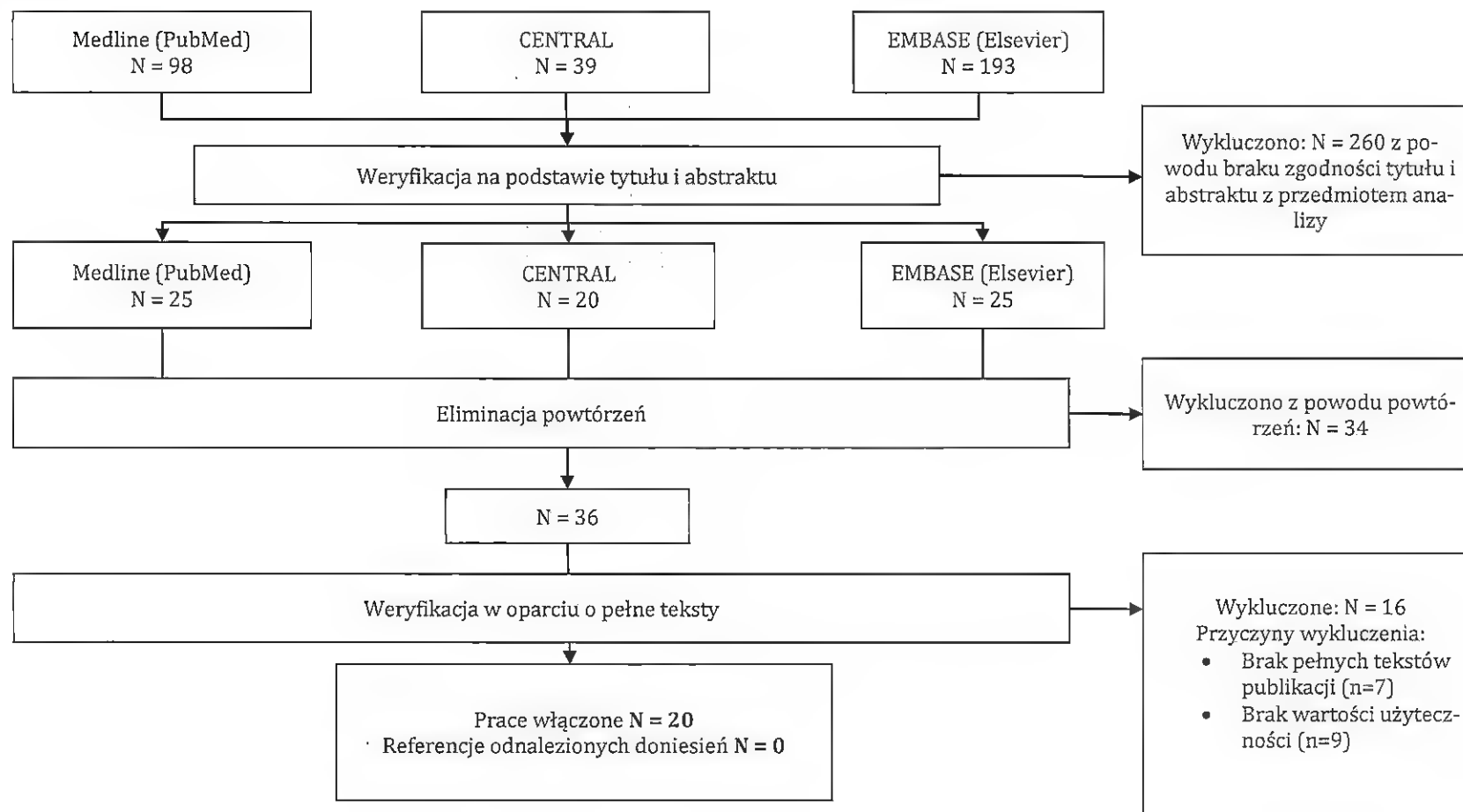
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor Spondylitis, Ankylosing explode all trees	450
#2	Ankylosing spondylitis	959
#3	Bechterew* disease	37
#4	Marie Struempell disease	8
#5	Rheumatoid spondylitis	251
#6	Spondylarthritis Ankylopoietica	4
#7	Ankylosing Spondylarthritis	126
#8	Ankylosing Spondylarthritides	2
#9	Ankylosing Spondyloarthritides	3
#10	Ankylosing Spondyloarthritis	148
#11	axial spondyloarthritis	115
#12	axial SpA	67
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1022
#14	utilit*	11830
#15	#13 AND #14	39



Tabela 36. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) do dnia 10.06.2015 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'spondylitis ankylosing'/syn AND [embase]/lim	19 078
#2	utility AND [embase]/lim	147 279
#3	#1 AND #2	193

## Aneks 4. Selekcja badań dotyczących użyteczności



## Aneks 5. Przegląd użyteczności – prace włączone

Kod badania	Referencje
Ara 2007	Ara R M, Reynolds A V, Conway P. The cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in the UK (Structured abstract). <i>Rheumatology</i> . 2007;46(8):1338-1344.
Ariza-Ariza 2009	Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, López-Antequera G, Navarro-Sarabia F. Variables related to utility in patients with ankylosing spondylitis. <i>Clin Rheumatol</i> . 2009 Feb;28(2):207-11.
Bakker 1994b	Bakker C, Rutten M, van Doorslaer E, Bennett K, van der Linden S. Feasibility of utility assessment by rating scale and standard gamble in patients with ankylosing spondylitis or fibromyalgia. <i>J Rheumatol</i> . 1994 Feb;21(2):269-74.
Boonen 2006	Boonen A, van der Heijde D, Severens JL, Boendermaker A, Landewé R, Braun J, Brandt J, Sieper J, van der Linden S. Markov model into the cost-utility over five years of etanercept and infliximab compared with usual care in patients with active ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2006 Feb;65(2):201-8.
Boonen 2007	Boonen A, van der Heijde D, Landewé R, van Tubergen A, Mielants H, Dougados M, van der Linden S. How do the EQ-5D, SF-6D and the well-being rating scale compare in patients with ankylosing spondylitis? <i>Ann Rheum Dis</i> . 2007 Jun;66(6):771-7.
Boonen 2008	Boonen A, Patel V, Traina S, Chiou CF, Maetzel A, Tsuji W. Rapid and sustained improvement in health-related quality of life and utility for 72 weeks in patients with ankylosing spondylitis receiving etanercept. <i>J Rheumatol</i> . 2008 Apr;35(4):662-7.
Boonen 2009	Boonen A, Mau W. The economic burden of disease: Comparison between rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis <i>Clinical and Experimental Rheumatology</i> (2009) 27:4 SUPPL. 55 (S112-S117). Date of Publication: 2009.
Gooch 2011	Gooch K, Feeny D, Wong RL, Kupper H, Pangan AL, Revicki DA, van der Heijde D. Is the Health Utilities Index 3 valid for patients with ankylosing spondylitis? <i>Value Health</i> . 2011 Jan;14(1):160-5.
Jansen 2010	Jansen JP, Gaugris S, Choy EH, Ostor A, Nash JT, Stam W. Cost effectiveness of etoricoxib versus celecoxib and non-selective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis (Structured abstract). <i>Pharmacoeconomics</i> . 2010;28(4):323-344.
Jansen 2011	Jansen JP, Taylor SD. Cost-effectiveness evaluation of etoricoxib versus celecoxib and nonselective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis in Norway (Structured abstract). <i>International Journal of Rheumatology</i> . 2011;160326(4).
Kobelt 2004	Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Brophy S, Jönsson L, Calin A, Braun J. The burden of ankylosing spondylitis and the cost-effectiveness of treatment with infliximab (Remicade). <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2004 Sep;43(9):1158-66.
Kobelt 2006	Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Maksymowych WP. Costs and quality of life of patients with ankylosing spondylitis in Canada. <i>J Rheumatol</i> . 2006 Feb;33(2):289-95.
Kobelt 2007	Kobelt G, Sobocki P, Sieper J, Braun J. Comparison of the cost-effectiveness of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis in the United Kingdom based on two different clinical trials (Structured abstract). <i>International Journal of Technology Assessment in Health Care</i> . 2007;23(3):368-375.
Kobelt 2008a	Kobelt G, Sobocki P, Mulero J, Gratacos J, Pocovi A, Collantes-Estevez E. The burden of ankylosing spondylitis in Spain. <i>Value Health</i> . 2008 May-Jun;11(3):408-15.
Lie 2010	Lie E, Lillegraven S, Van Der Heijde D, Kvamme M.K, Uhlig T, Kvien T.K. EQ-5D and SF-6D perform differently in ankylosing spondylitis (AS): A follow-up study of patients receiving disease modifying therapy <i>Scandinavian Journal of Rheumatology</i> (2010) 39 SUPPL. 124 (31).
Maksymowych 2010	Maksymowych WP, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, van der Heijde D. Impact of age, sex, physical function, health-related quality of life, and treatment with adalimumab on work status and work productivity of patients with ankylosing spondylitis. <i>J Rheumatol</i> . 2010 Feb;37(2):385-92.
Neilson 2010	Neilson A.R, Sieper J, Deeg M. Cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in Germany. <i>Rheumatology</i> (2010) 49:11 (2122-2134).
Poole 2010	Poole C.D, Singh A, Freundlich B, Koenig A, Currie C.J. Estimating health-related utility from clinically assessed disease severity in ankylosing spondylitis. <i>Value in Health</i> (2010) 13:3 (A122). Date of Publication: May 2010.

---

Kod badania	Referencje
Reilly 2010	Reilly MC, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, van der Heijde D. Validity, reliability and responsiveness of the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in ankylosing spondylitis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2010 Apr;49(4):812-9.
Verstappen 2007	Verstappen SM, Jacobs JW, van der Heijde DM, van der Linden S, Verhoef CM, Bijlsma JW, Boonen A. Utility and direct costs: ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2007 Jun;66(6):727-31.

## Aneks 6. Przegląd użyteczności – prace wykluczone

Kod badania	Referencje	Przyczyna wykluczenia
Bakker 1994a	Bakker C, Rutten-van Mölken M, Hidding A, van Doorslaer E, Bennett K, van der Linden S. Patient utilities in ankylosing spondylitis and the association with other outcome measures. <i>J Rheumatol.</i> 1994 Jul;21(7):1298-304.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Bakker 1995	Bakker C, van der Linden S, van Santen-Hoeufft M, Bolwijn P, Hidding A. Problem elicitation to assess patient priorities in ankylosing spondylitis and fibromyalgia. <i>J Rheumatol.</i> 1995 Jul;22(7):1304-10.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Bansback 2008	Bansback N, Harrison M, Brazier J, Davies L, Kopec J, Marra C, Symmons D, Anis A. Health state utility values: A description of their development and application for rheumatic diseases <i>Arthritis Care and Research</i> (2008) 59:7 (1018-1026). Date of Publication: 15 Jul 2008.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Botterman 2007	Botteman MF, Hay JW, Luo MP, Curry AS, Wong RL, Hout BA. Cost effectiveness of adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis in the United Kingdom (Structured abstract). <i>Rheumatology</i> 2007;46(8):1320-1328.	brak wartości użyteczności w publikacji
Braun 2007	Braun J, McHugh N, Singh A, Wajdula JS, Sato R. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2007 Jun;46(6):999-1004.	brak wartości użyteczności w publikacji
Jansen 2007	Jansen JP, Pellissier J, Choy EH, Ostor A, Nash JT, Bacon P, Hunsche E. Economic evaluation of etoricoxib versus non-selective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis in the UK. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2007 Dec;23(12):3069-78.	brak wartości użyteczności w publikacji
Kimel 2011	Kimel M, Revicki D, Rao S, Fryback D, Feeny D, Harnam N, Thompson C, Cifaldi M. Norms-based assessment of patient-reported outcomes associated with adalimumab monotherapy in patients with ankylosing spondylitis. <i>Clin Exp Rheumatol.</i> 2011 Jul-Aug;29(4):624-32.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Kobelt 2008b	Kobelt G, Sobocki P, Mulero J, Gratacos J, Collantes-Estevez E, Braun J. The cost-effectiveness of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis in Spain: comparison of clinical trial and clinical practice data (Structured abstract). <i>Scandinavian Journal of Rheumatology.</i> 2008;37(4):62-71.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Lubrano 2005	Lubrano E, Sarzi Puttini P, Parsons WJ, D'Angelo S, Cimmino MA, Serino F, Pappone N. Validity and reliability of an Italian version of the revised Leeds disability questionnaire for patients with ankylosing spondylitis. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2005 May;44(5):666-9.	brak wartości użyteczności w publikacji
Ozer 2005a	Ozer HT, Sarpel T, Gulek B, Alparslan ZN, Erken E. Evaluation of the Turkish version of the Dougados functional index in ankylosing spondylitis. <i>Rheumatol Int.</i> 2005 Jun;25(5):368-72.	brak wartości użyteczności w publikacji
Ozer 2005b	Ozer HT, Sarpel T, Gulek B, Alparslan ZN, Erken E. The Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index: reliability and validity. <i>Clin Rheumatol.</i> 2005 Apr;24(2):123-8.	brak wartości użyteczności w publikacji
Rutten van Molken 1995	Rutten-van Mölken MP, Bakker CH, van Doorslaer EK, van der Linden S. Methodological issues of patient utility measurement. Experience from two clinical trials. <i>Med Care.</i> 1995 Sep;33(9):922-37.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Shinjo 2007	Shinjo SK, Gonçalves R, Kowalski S, Gonçalves CR. Brazilian-Portuguese version of the Health Assessment Questionnaire for Spondyloarthropathies (HAQ-S) in patients with ankylosing spondylitis: a translation, cross-cultural adaptation, and validation. <i>Clin Rheumatol.</i> 2007 Aug;26(8):1254-8.	brak wartości użyteczności w publikacji
Tran-Duy 2011	Tran-Duy A, Boonen A, van de Laar MA, Franke AC, Severens JL. A discrete event modelling framework for simulation of long-term outcomes of sequential treatment strategies for ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2011 Dec;70(12):2111-8	brak wartości użyteczności w publikacji

Kod badania	Referencje	Przyczyna wykluczenia
Van Tubergen 2002	Van Tubergen A, Boonen A, Landewé R, Rutten-Van Mölken M, Van Der Heijde D, Hidding A, Van Der Linden S. Cost effectiveness of combined spa-exercise therapy in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. <i>Arthritis Rheum.</i> 2002 Oct 15;47(5):459-67.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
Wailoo 2015	Wailoo A, Hernandez M, Phillips C, Brophy S, Siebert S. Modeling Health State utility Values in Ankylosing Spondylitis: Comparisons of Direct and Indirect Methods. <i>Value in Health</i> (2015). Date of Publication: 2015	brak wartości użyteczności w publikacji

## Aneks 7. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym

Stan zdrowia	Metoda pomiaru	Wartość użyteczności	Źródło*
<b>ZZSK ogółem</b>			
		0,9235 (constant)	
Ciężkie ZZSK	EQ-5D	-0,0043 (BASFI)	Ara 2007
		-0,0040 (BASDAI)	
ZZSK	EQ-5D	0,5625	Ariza-Ariza 2009
ZZSK	SG	0,86	Bakker 1994b
	EQ-5D	0,64	
ZZSK	SF-6D	0,67	Boonen 2007
	RS	0,62	
	EQ-5D	0,59 (średnia z 2 grup)	
ZZSK	EQ VAS	0,61 (średnia z 2 grup)	Boonen 2008
	SF-6D	0,68 (średnia z 2 grup)	
ZZSK	b.d.	0,61 (średnia z podanego zakresu)	Boonen 2009
ZZSK	HUI-3	0,48	Gooch 2011
		0,924 (constant)	
ZZSK	EQ-5D	-0,004 (BASFI)	Jansen 2010 za: Ara 2007
		-0,004 (BASDAI)	
		0,924 (constant)	
ZZSK	EQ-5D	-0,004 (BASFI)	Jansen 2011 za: Ara 2007
		-0,004 (BASDAI)	
	EQ-5D	0,67	
ZZSK	VAS	0,54	Kobelt 2004
	EQ-5D	0,65	
ZZSK, pacjenci z Kanady	EQ VAS	0,67	Kobelt 2006
		0,61 (średnia z zakresów w zależności od wartości BASDAI i BASFI)	
ZZSK, pacjenci z UK	EQ-5D		Kobelt 2007 za: Kobelt 2004
	EQ-5D	0,59	
ZZSK, pacjenci z Hiszpanii	EQ VAS	0,61	Kobelt 2008
	SF-6D	0,59	
ZZSK	EQ-5D	0,42	Lie 2010
	HUI-3	0,45 (średnia z 2 grup)	
		0,9235 (constant)	
Ciężkie ZZSK, pacjenci z Niemiec	EQ-5D	-0,0043 (BASFI)	Neilson 2010 za: Ara 2007
		-0,0040 (BASDAI)	
	EQ-5D	0,587 (mediana)	Poole 2010
	HUI-3	0,5	Reilly 2010
	EQ-5D	0,70	Verstappen 2007
<b>ZZSK w zależności od oceny BASDAI</b>			
ZZSK, gdy BASDAI < 3	EQ-5D	0,80	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASDAI 3-3,99	EQ-5D	0,70	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASDAI < 4	EQ-5D	0,76	Boonen 2006
	EQ-5D	0,73	
ZZSK, gdy BASDAI < 4	SF-6D	0,73	Boonen 2007
	RS	0,71	
ZZSK, gdy BASDAI < 4 i obecna toksyczność	EQ-5D	0,50	Boonen 2006
ZZSK, gdy BASDAI ≥ 4	EQ-5D	0,59	Boonen 2006
	EQ-5D	0,55	
ZZSK, gdy BASDAI ≥ 4	SF-6D	0,61	Boonen 2007
	RS	0,53	



Stan zdrowia	Metoda pomiaru	Wartość użyteczności	Źródło*
ZZSK, gdy BASDAI 4-4,99	EQ-5D	0,64	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASDAI 5-5,99	EQ-5D	0,60	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASDAI 6-6,99	EQ-5D	0,51	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASDAI > 7	EQ-5D	0,39	Kobelt 2004
<b>ZZSK w zależności od oceny BASFI</b>			
ZZSK, gdy BASFI < 3	EQ-5D	0,80	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASFI 3-3,99	EQ-5D	0,71	Kobelt 2004
	EQ-5D	0,74	
ZZSK, gdy BASFI < 4	SF-6D	0,72	Boonen 2007
	RS	0,72	
	EQ-5D	0,55	
ZZSK, gdy BASFI ≥ 4	SF-6D	0,62	Boonen 2007
	RS	0,53	
ZZSK, gdy BASFI 4-4,99	EQ-5D	0,67	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASFI 5-5,99	EQ-5D	0,57	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASFI 6-6,99	EQ-5D	0,53	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASFI > 7	EQ-5D	0,47	Kobelt 2004

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

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

### Certolizumab pegol vs placebo

Czas obserwacji	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
Odpowiedź ASAS20						
12. tydzień	200 mg	65	37 (56,9)	57	21 (36,8)	1,55 (1,04; 2,31)
	400 mg	56	21 (64,3)	57	21 (36,8)	1,74 (1,18; 2,58)
	łączona	121	73 (60,3)	57	21 (36,8)	1,64 (1,13; 2,37)
24. tydzień	200 mg	65	44 (67,7)	57	19 (33,3)	2,03 (1,36; 3,04)
	400 mg	56	19 (36,8)	57	19 (33,3)	2,09 (1,39; 3,14)
	łączona	121	83 (68,6)	57	19 (33,3)	2,06 (1,40; 3,03)
Odpowiedź ASAS40						
12. tydzień	200 mg	65	26 (40,0)	57	11 (19,3)	2,07 (1,13; 3,81)
	400 mg	56	28 (50,0)	57	11 (19,3)	2,59 (1,43; 4,68)
	łączona	121	54 (44,6)	57	11 (19,3)	2,31 (1,31; 4,08)
24. tydzień	200 mg	65	31 (47,7)	57	9 (15,8)	3,02 (1,57; 5,79)
	400 mg	56	33 (58,9)	57	9 (15,8)	3,73 (1,97; 7,06)
	łączona	121	64 (52,9)	57	9 (15,8)	3,35 (1,80; 6,24)
Ocena aktywności choroby – ASDAS*						

Czas obserwacji	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
12. tydzień	200 mg	65	-1,8	57	-0,6	-1,20 (-1,90; -0,50)
	400 mg	56	-1,6	57	-0,6	-1,00 (-1,58; -0,42)
24. tydzień	200 mg	65	-1,9	57	-0,6	-1,30 (-2,06; -0,54)
	400 mg	56	-1,7	57	-0,6	-1,10 (-1,74; -0,46)
Ocena aktywności choroby – BASDAI*						
12. tydzień	200 mg	65	-2,5	57	-1,0	-1,50 (-2,37; -0,63)
	400 mg	56	-2,4	57	-1,0	-1,40 (-2,21; -0,59)
24. tydzień	200 mg	65	-3,0	57	-1,1	-1,90 (-3,00; -0,80)
	400 mg	56	-3,0	57	-1,1	-1,90 (-3,00; -0,80)
Ocena ruchomości – BASMI*						
12. tydzień	200 mg	65	-0,6	57	-0,2	-0,40
	400 mg	56	-0,3	57	-0,2	-0,10
24. tydzień	200 mg	65	-0,6	57	-0,3	-0,30 (-0,60; -0,003)
	400 mg	56	-0,6	57	-0,3	-0,30
Ocena sprawności fizycznej – BASFI*						
12. tydzień	200 mg	65	-1,7	57	-0,6	-1,10 (-2,19; -0,01)
	400 mg	56	-1,7	57	-0,6	-1,10 (-2,19; -0,01)
24. tydzień	200 mg	65	-2,4	57	-0,7	-1,70 (-2,69; -0,71)
	400 mg	56	-2,3	57	-0,7	-1,60 (-2,53; -0,67)

\*wyniki raportowane jako średnia zmiana.

**Certolizumab pegol vs adalimumab, golimumab, etanercept i infliksymab – porównanie pośrednie**

Czas obserwacji	Dawka	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)					Porównanie pośrednie (RR 95%CI)			
		Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs infliksymab
ASAS20										
10-14 tyg.	200 mg	1,55 (1,04; 2,31)	2,28 (1,67; 3,12)	2,31 (1,85; 2,88)	2,12 (1,75; 2,56)	2,64 (1,92; 3,64)	0,68 (0,41; 1,13)	0,67 (0,43; 1,06)	0,73 (0,47; 1,14)	0,59 (0,35; 0,98)
24 tyg.	200 mg	2,03 (1,36; 3,04)	2,37 (1,78; 3,14)	2,67 (1,83; 3,91)	2,53 (1,80; 3,57)	-	0,86 (0,52; 1,40)	0,76 (0,44; 1,32)	0,80 (0,47; 1,36)	-
10-14 tyg.	400 mg	1,74 (1,18; 2,58)	2,28 (1,67; 3,12)	2,31 (1,85; 2,88)	2,12 (1,75; 2,56)	2,64 (1,92; 3,64)	0,76 (0,46; 1,26)	0,75 (0,48; 1,18)	0,82 (0,53; 1,27)	0,66 (0,4; 1,09)
24 tyg.	400 mg	2,09 (1,39; 3,14)	2,37 (1,78; 3,14)	2,67 (1,83; 3,91)	2,53 (1,80; 3,57)	-	0,88 (0,54; 1,45)	0,78 (0,45; 1,37)	0,83 (0,49; 1,41)	-
10-14 tyg.	łączona	1,64 (1,13; 2,37)	2,28 (1,67; 3,12)	2,31 (1,85; 2,88)	2,12 (1,75; 2,56)	2,64 (1,92; 3,64)	0,72 (0,44; 1,17)	0,71 (0,46; 1,09)	0,77 (0,51; 1,17)	0,62 (0,38; 1,01)
24 tyg.	łączona	2,06 (1,40; 3,03)	2,37 (1,78; 3,14)	2,67 (1,83; 3,91)	2,53 (1,80; 3,57)	-	0,87 (0,54; 1,40)	0,77 (0,46; 1,29)	0,81 (0,49; 1,36)	-
ASAS40										
10-14 tyg.	200 mg	2,07 (1,13; 3,81)	3,11 (2,06; 4,69)	3,69 (2,44; 5,59)	2,53 (1,88; 3,40)	3,88 (2,14; 7,04)	0,67 (0,32; 1,39)	0,56 (0,27; 1,17)	0,82 (0,42; 1,61)	0,53 (0,23; 1,25)
24 tyg.	200 mg	3,02 (1,57; 5,79)	2,62 (1,77; 3,89)	3,01 (1,80; 5,05)	3,29 (2,08; 5,19)	-	1,15 (0,54; 2,47)	1,00 (0,44; 2,31)	0,92 (0,41; 2,04)	-
10-14 tyg.	400 mg	2,59 (1,43; 4,68)	3,11 (2,06; 4,69)	3,69 (2,44; 5,59)	2,53 (1,88; 3,40)	3,88 (2,14; 7,04)	0,83 (0,40; 1,71)	0,70 (0,34; 1,45)	1,02 (0,53; 1,99)	0,67 (0,29; 1,55)
24 tyg.	400 mg	3,73 (1,97; 7,06)	2,62 (1,77; 3,89)	3,01 (1,80; 5,05)	3,29 (2,08; 5,19)	-	1,42 (0,67; 3,01)	1,24 (0,55; 2,82)	1,13 (0,52; 2,49)	-
10-14 tyg.	łączona	2,31 (1,31; 4,08)	3,11 (2,06; 4,69)	3,69 (2,44; 5,59)	2,53 (1,88; 3,40)	3,88 (2,14; 7,04)	0,74 (0,37; 1,50)	0,63 (0,31; 1,26)	0,91 (0,48; 1,73)	0,60 (0,26; 1,36)
24 tyg.	łączona	3,35 (1,80; 6,24)	2,62 (1,77; 3,89)	3,01 (1,80; 5,05)	3,29 (2,08; 5,19)	-	1,28 (0,61; 2,67)	1,11 (0,50; 2,50)	1,02 (0,47; 2,20)	-
Ocena aktywności choroby – ASDAS										

Czas obserwacji	Dawka	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)					Porównanie pośrednie (RR 95%CI)			
		Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Inflixymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs inflixymab
12 tyg.	200 mg	-1,20 (-1,90; -0,50)	-	-1,40 (-1,63; -1,17)	-1,02 (-1,40; -0,64)	-	-	0,20 (-0,54; 0,94)	-0,18 (-0,98; 0,62)	-
24 tyg.	200 mg	-1,30 (-2,06; -0,54)	-1,31 (-1,98; -0,64)	-	-	-	0,01 (-1,00; 1,02)	-	-	-
12 tyg.	400 mg	-1,00 (-1,58; -0,42)	-	-1,40 (-1,63; -1,17)	-1,02 (-1,40; -0,64)	-	-	0,40 (-0,22; 1,02)	0,02 (-0,67; 0,71)	-
24 tyg.	400 mg	-1,10 (-1,74; -0,46)	-1,31 (-1,98; -0,64)	-	-	-	0,21 (-0,72; 1,14)	-	-	-
Ocena aktywności choroby – BASDAI										
12 tyg.	200 mg	-1,50 (-2,37; -0,63)	-	-1,56 (-1,94; -1,18)	-1,20 (-2,07; -0,33)	-2,22 (-3,15; -1,29)	-	0,06 (-0,89; 1,01)	-0,30 (-1,53; 0,93)	0,72 (-0,55; 1,99)
24 tyg.	200 mg	-1,90 (-3,00; -0,80)	-1,16 (-2,05; -0,27)	-1,80 (-2,35; -1,25)	-	-	-0,74 (-2,15; 0,67)	-0,10 (-1,33; 1,13)	-	-
12 tyg.	400 mg	-1,40 (-2,21; -0,59)	-	-1,56 (-1,94; -1,18)	-1,20 (-2,07; -0,33)	-2,22 (-3,15; -1,29)	-	0,16 (-0,73; 1,05)	-0,2 (-1,39; 0,99)	0,82 (-0,41; 2,05)
24 tyg.	400 mg	-1,90 (-3,00; -0,80)	-1,16 (-2,05; -0,27)	-1,80 (-2,35; -1,25)	-	-	-0,74 (-2,15; 0,67)	-0,1 (-1,33; 1,13)	-	-
Ocena ruchomości – BASMI										
12 tyg.	200 mg	-0,40	-0,23 (-0,45; -0,01)	-0,43 (-0,72; -0,14)	-0,37 (-0,65; -0,09)	-0,90 (-1,45; -0,35)	-	-	-	-
24 tyg.	200 mg	-0,30 (-0,60; -0,003)	-	-0,60 (-0,62; -0,58)	-	-	-	0,30 (0,0008; 0,60)	-	-
12 tyg.	400 mg	-0,10	-0,23 (-0,45; -0,01)	-0,43 (-0,72; -0,14)	-0,37 (-0,65; -0,09)	-0,90 (-1,45; -0,35)	-	-	-	-
24 tyg.	400 mg	-0,30	-	-0,60 (-0,62; -0,58)	-	-	-	-	-	-
Ocena sprawności fizycznej – BASFI										
12 tyg.	200 mg	-1,10 (-2,19; -0,01)	-0,37 (-1,00; 0,26)	-1,69 (-2,72; -0,67)	-1,54 (-1,92; -1,17)	-2,10 (-3,10; -1,10)	-0,73 (-1,99; 0,53)	0,59 (-0,91; 2,09)	0,44 (-0,71; 1,59)	1,00 (-0,48; 2,48)
24 tyg.	200 mg	-1,70 (-2,69; -0,71)	-3,00 (-6,27; 0,27)	-2,92 (-3,00; -2,84)	-	-	1,30 (-2,12; 4,72)	1,22 (0,23; 2,21)	-	-

Certolizumab pegol w terapii ZZSK – analiza minimalizacji kosztów

Czas obserwacji	Dawka	Porównanie bezpośrednie (RR 95%CI)					Porównanie pośrednie (RR 95%CI)			
		Certolizumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Infliksymab vs placebo	Certolizumab vs golimumab	Certolizumab vs adalimumab	Certolizumab vs etanercept	Certolizumab vs infliksymab
12 tyg.	400 mg	-1,10 (-2,19; -0,01)	-0,37 (-1,00; 0,26)	-1,69 (-2,72; -0,67)	-1,54 (-1,92; -1,17)	-2,10 (-3,10; -1,10)	-0,73 (-1,99; 0,53)	0,59 (-0,91; 2,09)	0,44 (-0,71; 1,59)	1,00 (-0,48; 2,48)
24 tyg.	400 mg	-1,60 (-2,53; -0,67)	-3,00 (-6,27; 0,27)	-2,92 (-3,00; -2,84)	-	-	1,40 (-2,00; 4,80)	1,32 (0,39; 2,25)	-	-

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

Tabela 37. Wartość wyjściowa BASDAI.

Badanie	Liczebność populacji	Średnia wartość BASDAI	SD	SE	Waga liczebności populacji
ATLAS (adalimumab)	208	6,3	1,7	0,12	0,10
ATLAS (placebo)	107	6,3	1,7	0,16	0,05
Hu2012 (adalimumab)	26	5,9	1,4	0,27	0,01
Hu2012 (placebo)	20	6,2	1,1	0,25	0,01
Huang2013 (adalimumab)	229	6,0	1,4	0,09	0,11
Huang2013 (placebo)	115	6,2	1,4	0,13	0,05
M03-606 (adalimumab)	38	6,2	1,7	0,28	0,02
M03-606 (placebo)	44	6,5	1,6	0,24	0,02
RAPID-axSpA (total AS)	178	6,4	1,6	0,12	0,08
Barkham2010 (etanercept)	20	6,05	1,71	0,38	0,01
Barkham2010* (placebo)	20	5,46	1,74	0,39	0,01
Calin 2004* (etanercept)	45	6,1	B.D	B.D	0,02
Calin 2004 (placebo)	39	5,86	B.D	B.D	0,02
Davis2003 (etanercept)	138	5,81	1,8	0,15 <sup>^</sup>	0,06
Davis2003 (placebo)	139	5,96	1,7	0,14	0,06
SPINE (obie grupy)	82	6,1	1,3	0,14	0,04
Van der Heijde 2006* (etanercept)	155	6,24	1,7	0,14	0,07
Van der Heijde 2006* (placebo)	51	6,11	1,37	0,19	0,02
ASSERT (infliksymb)	201	6,5	1,5	0,11	0,09
Braun2002 (infliksymb)	34	6,5	1,2	0,21	0,02
Braun2002 (placebo)	35	6,3	1,4	0,24	0,02
Bao 2014 (golimumab)	108	6,6	1,31	0,13	0,05
Bao 2014 (placebo)	105	6,5	1,54	0,15	0,05
Tam 2014 (golimumab)	20	6,15	1,02	0,23	0,01
Tam 2014 (placebo)	21	6,17	1,52	0,33	0,01
Średnia ważona		6,22	Mediana SE		0,16



\*dane przeliczone ze skali 0-100

W badaniu ASSERT brak wartości dla grupy przyjmującej placebo, w badaniach GO-RAISE i Marzo-Ortega wartość wyjściowa podana jako BASDAI mediana. Brak danych dla badania Gorman2002.

Tabela 38. Wyjściowe wartości BASFI w poszczególnych badaniach.

Badanie	Liczebność populacji	Średnia wartość wyjściowa BASFI	SD	SE	Waga liczebności populacji
ATLAS (adalimumab)	208	5,2	2,2	0,15	0,09
ATLAS (placebo)	107	5,6	2,2	0,21	0,05
Hu2012 (adalimumab)	26	3,7	2,1	0,41	0,01
Hu2012 (placebo)	20	3,9	2,0	0,45	0,01
Huang2013 (adalimumab)	229	4,3	2,3	0,15	0,10
Huang2013 (placebo)	115	4,4	2,3	0,21	0,05
M03-606 (adalimumab)	38	5,3	2,0	0,32	0,02
M03-606 (placebo)	44	5,6	2,2	0,33	0,02
RAPID-axSpA (total AS)	178	5,7	2,2	0,16	0,08
Barkham2010 (etanercept)	20	5,60	1,98	0,44	0,01
Barkham2010 (placebo)	20	5,27	1,81	0,40	0,01
Calin 2004* (etanercept)	45	6,02	B.D	B.D	0,02
Calin 2004 (placebo)*	39	5,72	B.D	B.D	0,02
Davis2003* (etanercept)	138	5,17	zakres	B.D	0,06
Davis2003* (placebo)	139	5,63	zakres	B.D	0,06
Gorman 2002 (etanercept)	20	4,5	2,1	0,47	0,01
Gorman 2002 (placebo)	20	3,2	2,5	0,56	0,01
SPINE (obie grupy)	82	6,0	1,9	0,21	0,04
Van der Heijde 2006* (etanercept)	155	6,06	2,03	0,16	0,07
Van der Heijde 2006* (placebo)	51	5,97	1,93	0,27	0,02
ASSERT (infliksymab)	201	5,7	1,9	0,13	0,09
Braun2002 (infliksymab)	34	5,4	1,8	0,31	0,02
Braun2002 (placebo)	35	5,1	2,2	0,37	0,02
Bao 2014 (golimumab)	108	5,0	2,35	0,23	0,05
Bao 2014 (placebo)	105	5,0	2,38	0,23	0,05
Tam 2014* (golimumab)	20	4,61	1,85	0,41	0,01

Tam 2014* (placebo)	21	4,1	2,32	0,51	0,01
Średnia ważona (wyjściowa wartość BASFI)		5,26	Mediana SE		0,31

\*dane przeliczone ze skali 0-100

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

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

Badanie	Średnia zmiana vs placebo
RAPID-axSpA – 200 mg	-1,90 (-3,00; -0,80)
RAPID-axSpA – 400 mg	-1,90 (-3,00; -0,80)
ATLAS	-1,80 (-2,35; -1,25)
Tam 2014	-1,16 (-2,05; -0,27)
Metaanaliza (fixed model)	-1,70 (-2,10; -1,29)

Tabela 40. Średnie zmiany wartości BASFI (w 24. tygodniu).

Badanie	Średnia zmiana vs placebo
RAPID-axSpA – 200 mg	-1,70 (-2,69; -0,71)
RAPID-axSpA – 400 mg	-1,60 (-2,53; -0,67)
ATLAS	-2,92 (-3,00; -2,84)
Tam 2014	-3,00 (-6,27; 0,27)
Metaanaliza (random model)	-2,37 (-3,14; -1,61)

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

Tabela 41. Średni wiek pacjentów w poszczególnych badaniach.

Badanie	Liczebność populacji	Średni wiek	SD	Waga liczebności populacji
ATLAS (adalimumab)	208	41,7	11,69	0,09
ATLAS (placebo)	107	43,4	11,32	0,05
Hu2012 (adalimumab)	26	28,2	6,9	0,01
Hu2012 (placebo)	20	27,4	7,2	0,01
Huang2013 (adalimumab)	229	30,1	8,7	0,10
Huang2013 (placebo)	115	29,6	7,5	0,05
M03-606 (adalimumab)	38	41,9	11,1	0,02
M03-606 (placebo)	44	40,0	10,9	0,02
RAPID- axSpA (total AS)	178	41,5	11,6	0,08
Barkham2010 (etanercept)	20	40,8	9,7	0,01
Barkham2010 (placebo)	20	39,4	10,1	0,01
Calin 2004 (etanercept)	45	45,3	9,5	0,02
Calin 2004 (placebo)	39	40,7	11,4	0,02
Davis2003 (etanercept)	138	42,1	zakres	0,06
Davis2003 (placebo)	139	41,9	zakres	0,06
Gorman2002 (etanercept)	20	38	10	0,01
Gorman2002 (placebo)	20	39	10	0,01
SPINE (obie grupy)	82	47	10	0,04
Van der Heijde 2006 (etanercept)	155	41,5	11	0,07
Van der Heijde 2006 (placebo)	51	40,1	10,9	0,02
ASSERT (infliksymab)	201	39,6	10,6	0,09
ASSERT (placebo)	78	40,3	9,4	0,03
Braun2002 (infliksymab)	34	40,6	8,0	0,01
Braun2002 (placebo)	35	39,0	9,1	0,02
Bao 2014 (golimumab)	108	30,5	10,27	0,05
Bao 2014 (placebo)	105	30,6	8,60	0,05
Tam 2014 (golimumab)	20	35,6	9,93	0,01
Tam 2014 (placebo)	21	34,2	10,0	0,01
Średnia ważona (średni wiek pacjentów z ZZSK w RCT)		38,4 (w modelu przyjęto wartość 38)	Mediana SD	10

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

Tabela 42. Masa ciała pacjentów z ZZSK.

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

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

Tabela 43. Raportowanie w umowach o największej wartości w zakresie programu lekowego ZZSK (kod 03.0000.336.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – średnia cena punktu świadczenia.

Oddział wojewódzki NFZ	Szpital	Sumaryczna kwota umowy w programie ZZSK	Średnia cena punktu świadczenia (bez leków)
Dolnośląski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	116 064,00	52,00
Kujawsko-Pomorski	Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. Jana Bizuela w Bydgoszczy	166 712,00	52,00
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie	45 239,56	52,00
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp.	1 872,00	52,00
Łódzki	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	142 324,00	52,00
Małopolski	Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne	69 472,00	52,00
Mazowiecki	Wojskowy Instytut Medyczny	117 555,00	51,00
Opolski	Stobrawskie Centrum Medyczne sp. z o.o. z siedzibą W Kup	23 566,00	52,00
Podkarpacki	Szpital Wojewódzki nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie	39 728,00	52,00
Podlaski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	57 772,00	52,00
Pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	8 164,00	52,00
Śląski	Szpital Kliniczny nr 7 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach Górnośląskie Centrum Medyczne im. prof. Leszka Gieca	115 076,00	52,00
Świętokrzyski	Zespół Opieki Zdrowotnej w Końskich	30 576,00	52,00
Warmińsko-Mazurski	Wojewódzki Szpital Zespolony w Elblągu	3 900,00	52,00
Wielkopolski	Ortopedyczno-Rehabilitacyjny Szpital Kliniczny im. Wiktora Degi Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego	142 272,00	52,00
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im. prof. Tadeusza Sokołowskiego PUM	26 364,00	52,00
Mediana ceny punktu świadczenia			52,00

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

Tabela 42. Dane użyte w analizie minimalizacji kosztów.

Zmienna	Wartość w analizie podstawowej	Wartości testowane w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Średni wiek pacjentów	A0: 38 lat	A1: 28 lat; A2: 48 lat	Wynika z mediany odchylenia standardowego wieku w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT (aneks 10)
Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 3 miesiącach terapii z powodu braku skuteczności i następnie po 38 tygodniach z powodu uzyskania remisji	B0: 55,1%; 93,9%	B1: 61,6%; 100% B2: 48,4%; 61,2%	Wartości wynikają z odpowiedzi BASDAI 50 w 12 tygodniu i wynikiem BASDAI<3 w 24 tygodniu w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT. Obliczenia przedstawiono w tabelach 6 i 8 oraz w dotyczących ich komentarzach. Testowano skrajne wartości przedziału ufności.
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji z ZZSK	C0: 1,5	C1: 1	Prawdopodobieństwo zgonu takie jak w populacji ogólnej
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub remisja choroby	D0: 15,0%	D1: 7% D2: 24% D3:0%	Wartości z analizy ekonomicznej przeprowadzonej na zlecenie NICE (McLeod i wsp. 2007)
Średnia waga pacjentów włączonych do programu	E0: 68,4 kg	E1: 55,1kg; E2: 81,7kg;	wynika z mediany odchylenia standardowego wagi w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT (aneks 10)
Stosunek mężczyzn do kobiet	F0: 3:1	F1: 2:1	Zakres wynika z proporcji płci wśród chorych z ZZSK <sup>5</sup>

<sup>5</sup> Interna Szczeklika – Podręcznik chorób wewnętrznych 2013.

Dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów w 2 roku leczenia (stopa dyskontowa)	G0: 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	G1: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych; G2: 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów; G3: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.	Oparto na Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.9, Warszawa, kwiecień 2009
Horyzont obserwacji	H0: do czasu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu (w praktyce 48 tygodni, co wynika z faktu, że po 48 tyg. obserwacji <1% pacjentów pozostaje w programie)	H1: 24 tygodnie	Horyzont zdefiniowany czasem obserwacji w badaniu klinicznym (analiza wrażliwości) lub czasem obecności pacjentów w programie lekowym (w modelu po 48 tyg. obserwacji <1% pacjentów pozostaje w programie)



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

Zmienna	Wartość w analizie podstawowej	Wartości testowane w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Zakres zmienności wartości wyjściowych BASDAI	A0: 6,22	A1: 6,06 A2: 6,38	Wynika ze średniej ważonej oraz mediany błędu standardowego wartości wyjściowej BASDAI w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT (aneks 9)
Zakres zmienności wartości zmiany BASDAI wyliczonych z badań:	B0: -1,70	B1: -2,10 B2: -1,29	Wynika z metaanalizy danych ze zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT (aneks 9)
Zakres zmienności wartości wyjściowych BASFI	C0: 5,26	C1: 4,95 C2: 5,57	Wynika ze średniej ważonej oraz mediany błędu standardowego wartości wyjściowej BASFI w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT (aneks 9)
Zakres zmienności wartości zmiany BASFI wyliczonych z badań	D0: -2,37	D1: -3,14 D2: -1,61	Wynika z metaanalizy danych ze zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT (aneks 9)
Średni wiek pacjentów	E0: 38 lat	E1: 28 lat; E2: 48 lat	Wynika z mediany odchylenia standardowego wieku w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT (aneks 10)
Średnia waga pacjentów włączonych do programu	F1: 68,4 kg	F1: 55,1kg; F2: 81,7kg;	wynika z mediany błędu standardowego wagi w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT
Stosunek mężczyzn do kobiet	G0: 3:1	G1: 2:1	Zakres wynika z proporcji płci wśród chorych z ZZSK <sup>5</sup> .

## Aneks 13. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	3.1	
	b) analizę wrażliwości,	3.2	
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:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	2.6, 3.1	
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	2.6, 3.1	
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	2.2	
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów.
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów.
2	możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 2b. oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów.
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.2, 2.6	
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.1-2.8	
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	Załączony do analizy.	
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	3.2, 3.3	
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	3.2, 3.3	
	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:		
5	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	3.2, 3.3	
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	3.2, 3.3	

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.		
	Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
6	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów.
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów.
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów.
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	2.7, 3.2.	W praktyce tylko w części scenariuszy analizy wrażliwości horyzont przekracza rok
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	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	2.9	
	uzasadnienie zakresów zmienności,	2.2-2.8	
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	3.2	
	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
10	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	2.4	
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	Nie dotyczy.	Program lekowy – brak współpłacenia.
11	Czy oszacowania z pkt. 2a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	2.3	
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	Aneks 1, Aneks 2	
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego	Piśmiennictwo	

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji, wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	

## Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.....	10
Tabela 2. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu pegol 200 mg vs placebo. ....	11
Tabela 3. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu pegol 400 mg vs placebo. ....	11
Tabela 4. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla certolizumabu pegol 200 + 400 mg vs placebo.....	11
Tabela 5. Przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych.....	13
Tabela 6. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi BASDAI 50 w 12. tygodniu - certolizumab pegol vs placebo. ....	16
Tabela 7. Odsetek pacjentów z BASDAI < 3 w 24 tygodniu.....	18
Tabela 8. Prawdopodobieństwo uzyskania BASDAI<3 w 24 tygodniu. ....	18
Tabela 9. Koszt pojedynczych dawek/fiolek leków biologicznych stosowanych w ZZSK. ....	22
Tabela 10. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.....	23
Tabela 11. Wycena procedury związanej z kwalifikacją do leczenia. ....	23
Tabela 12. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia.....	24
Tabela 13. Wartości użyteczności zidentyfikowane w drodze przeszukiwania bazy Cost-Effectiveness Analysis Registry – stan na dzień 16 czerwca 2015.....	25
Tabela 14. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych – cena certolizumabu pegol nieuwzględniająca RSS (24. tydzień leczenia).....	30
Tabela 15. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych – cena certolizumabu pegol uwzględniająca RSS (24. tydzień leczenia).....	30
Tabela 16. Koszty całkowite i inkrementalne terapii – analiza podstawowa, cena bez RSS.....	32
Tabela 17. Koszty całkowite i inkrementalne terapii – analiza podstawowa, cena z RSS.....	33
Tabela 18. Koszty całkowite i inkrementalne (PLN) terapii inhibitorami TNF-alfa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS).....	35
Tabela 19. Zmiany % kosztów terapii prowadzonej w czasie 18 miesięcy vs analiza podstawowa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS).....	36
Tabela 20. Koszty całkowite i inkrementalne (PLN) terapii inhibitorami TNF-alfa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS).....	37
Tabela 21. Zmiany % kosztów terapii prowadzonej w czasie dwóch lat vs analiza podstawowa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS).....	38
Tabela 22. Progowa cena zbytu netto (PLN). ....	39
Tabela 23. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – cena certolizumabu pegol nieuwzględniająca RSS (24. tydzień leczenia).....	41
Tabela 24. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – cena certolizumabu pegol uwzględniająca RSS (24. tydzień leczenia).....	41
Tabela 25. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zestawienie kosztu i efektu. ....	43
Tabela 26. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zestawienie ilorazu kosztu i efektu (CER).....	44

Tabela 27. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zmiana CER vs analiza podstawowa, wartości bezwzględne.....	45
Tabela 28. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zmiana CER vs analiza podstawowa, wartości względne.....	46
Tabela 29. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik CER dla certolizumabu nie jest wyższy od współczynników CER dla technologii opcjonalnych.....	47
Tabela 30. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości - wartości QALY w zależności od scenariusza.....	48
Tabela 31. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 09.06.2015 r.....	51
Tabela 32. Strategia przeszukiwania bazy <i>The Cochrane Library</i> (CENTRAL) do dnia 09.06.2015 r.....	52
Tabela 33. Strategia przeszukiwania bazy Embase (Elsevier) do dnia 10.06.2015 r.....	52
Tabela 34. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 09.06.2015 r.....	54
Tabela 35. Strategia przeszukiwania bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 09.06.2015 r.....	54
Tabela 36. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) do dnia 10.06.2015 r.....	55
Tabela 37. Wartość wyjściowa BASDAI.....	68
Tabela 38. Wyjściowe wartości BASFI w poszczególnych badaniach.....	69
Tabela 39. Średnie zmiany wartości BASDAI (w 24. tygodniu).....	70
Tabela 40. Średnie zmiany wartości BASFI (w 24. tygodniu). .....	70
Tabela 41. Średni wiek pacjentów w poszczególnych badaniach.....	71
Tabela 42. Masa ciała pacjentów z ZZSK.....	72
Tabela 43. Raportowanie w umowach o największej wartości w zakresie programu lekowego ZZSK (kod 03.0000.336.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – średnia cena punktu świadczenia. ....	73



## Spis rysunków

Rysunek 1. Wynik BASDAI < 3 - badania Bao2014 .....	17
---	----



## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> Analiza efektywności klinicznej. HealthQuest, październik 2015.
- <sup>2</sup> Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK Certolizumabem pegol (ICD-10: M 45, M46.8).
- <sup>3</sup> Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, Reveille JD, Rudwaleit M, van der Heijde D, Stach C, Hoepken B, Fichtner A, Coteur G, de Longueville M, Sieper J. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):39-47.
- <sup>4</sup> van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, van der Horst-Bruinima I, Juanola X, Olivieri I, Raeman F, Settas L, Sieper J, Szechiniki J, Walker D, Boussuge MP, Wajdula JS, Paolozzi L, Fatenejad S; Etanercept Study 314 Investigators. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Dec;65 (12):1572-7.
- <sup>5</sup> Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, Thabut G, Leblanc V, Logeart I. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis.* 2011 May;70 (5):799-804.
- <sup>6</sup> Huang F(1), Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, Wu H, Wang G, Shi Q, Anghivarothai N, Anderson J, Pangan AL. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar;73(3):587-94.
- <sup>7</sup> van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmani BA, Braun J, Dougados M, Reveille JD, Wong RL, Kupper H, Davis JC Jr; ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006 Jul;54 (7):2136-46.
- <sup>8</sup> Bao C, Huang F, Khan MA, Fei K, Wu Z, Han C, Hsia EC. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Sep;53(9):1654-63.

- <sup>9</sup> Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, Mack M, Han J, Visvanathan S, Xu Z, Hsu B, Beutler A, Braun J. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008 Nov;58 (11):3402-12
- <sup>10</sup> McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2007; Vol. 11: No. 28
- <sup>11</sup> Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika – Podręcznik chorób wewnętrznych* 2013.
- <sup>12</sup> <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6733.html>
- <sup>13</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).
- <sup>14</sup> Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Warszawa, kwiecień 2009.
- <sup>15</sup> Neilson, A R, Cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in Germany., *Rheumatology (Oxford)*,2010-Jul-26.
- <sup>16</sup> Jansen, Jeroen P, Cost effectiveness of etoricoxib versus celecoxib and non-selective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis., *Pharmacoeconomics*,2010-Apr-01; 28(4):323-44.
- <sup>17</sup> Fautrel, Bruno, Baleyrier, Alain, Benhamou, Mathilde, Breban, Maxime, Dougados, Maxime, Lenoir, Christelle, Ravaud, Philippe, Roy, Carine, Trape, Gérard, Cost-effectiveness of two therapeutic regimens of infliximab in ankylosing spondylitis: economic evaluation within a randomized controlled trial., *Ann Rheum Dis*,2009-Sep-09.
- <sup>18</sup> Jansen, Jeroen P, Bacon, Paul, Choy, Ernest H, Hunsche, Elke, Nash, Julian T, Ostor, Andrew, Pellissier, James, Economic evaluation of etoricoxib versus non-selective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis in the UK., *Curr Med Res Opin*,2007-Dec; 23(12):3069-78.
- <sup>19</sup> Kobelt, Gisela, Andlin-Sobocki, Patrik, Maksymowych, Walter P, The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of ankylosing spondylitis in Canada., *J Rheumatol*,2006-Apr; 33(4):732-40.
- <sup>20</sup> Boonen, Annelies, Boendermaker, A, Boendermaker, Arjo, Boonen, A, Brandt, J, Brandt, Jan, Braun, J, Braun, Jürgen, Landewé, R, Landewé, Robert, Severens, J L, Severens, Johannes, Sieper, J, Sieper, Joachim, van der Heijde, D, van der Heijde, Désirée, van der Linden, S, van der Linden, S, Markov model into the cost-utility over five years of etanercept and infliximab compared to usual care in patients with active ankylosing spondylitis., *Ann Rheum Dis*,2005-Jul-13.

<sup>21</sup> Van Tubergen, Astrid, Boonen, Annelies, Hidding, Alita, Landewé, Robert, Rutten-Van Mölken, Maureen, Van Der Heijde, Désirée, Van Der Linden, Sjef, Cost effectiveness of combined spa-exercise therapy in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial., *Arthritis Rheum*, 2002-Oct-15; 47(5):459-67.

