

Golimumab (Simponi®) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

Analiza minimalizacji kosztów

Warszawa, 2017

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./ fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	7
2 Uzasadnienie kliniczne	8
3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	10
4 Zakres analizy - minimalne wymagania	12
5 Metodyka	13
5.1 Strategia analizy	13
5.2 Analizowane efekty zdrowotne	13
5.3 Horyzont czasowy analizy	14
5.4 Perspektywa analizy	14
5.5 Populacja badana.....	14
5.6 Analizowane koszty	14
5.6.1 Koszty leków.....	15
5.6.2 Koszty podania leczenia	16
5.6.3 Koszty kwalifikacji do programu lekowego.....	16
5.6.4 Koszty monitorowania leczenia.....	17
5.7 Dyskontowanie	17
5.8 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu	18
5.9 Analiza wrażliwości	19
5.10 Podsumowanie założeń i parametrów	20
6 Wyniki	23
6.1 Analiza minimalizacji kosztów	23
6.1.1 Analiza podstawowa	23
6.1.2 Analiza wrażliwości.....	24
6.2 Analiza ilorazu kosztu i efektu	26
6.2.1 Analiza podstawowa.....	26
7 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	29
8 Podsumowanie , dyskusja i ograniczenia	30
9 Wyniki i wnioski	33
Aneks 1. Cena punktu świadczenia w poszczególnych województwach w szpitalach o najwyższej wartości umowy	34
Aneks 2. Strategia przeglądu dla analiz ekonomicznych	35
Aneks 2.1. Wyszukiwanie	35

Aneks 3. Selekcja analiz ekonomicznych	38
Aneks 4. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności	39
Aneks 4.1. Aktualizacja wyszukiwania	39
Aneks 4.2. Wyszukiwanie pierwotne II	41
Aneks 4.3. Wyszukiwanie pierwotne I	42
Aneks 5. Selekcja analiz użyteczności.....	45
Aneks 5.1. Selekcja na podstawie aktualizacji wyszukiwania	45
Aneks 5.2. Selekcja na podstawie wyszukiwania pierwotnego	46
Aneks 6. Przegląd użyteczności - prace wykluczone	48
Aneks 7. Przegląd użyteczności - prace włączone	50
Aneks 8. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym	52
Aneks 9. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych.....	54
Spis rysunków.....	57
Spis tabel	58
Bibliografia	60

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASAS	Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
CERT	certolizumab pegol
CI	przedział ufności
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimisation analysis</i>)
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D
GOL	golimumab
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
nr-axSpA	osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych (ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
QALY	zyskane lata życia z poprawką na jakość życia (ang. <i>quality-adjusted-life-years-gained</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
■	■
RTG	zdjęcie rentgenowskie
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SpA	spondyloartropatie (ang. <i>spondyloarthritis</i>)
TNF-α	czynnik α martwicy guza, czynnik nekrozy nowotworów α (ang. <i>tumor necrosis factor-alpha</i>)
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania golimumabu (Simponi®) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK w porównaniu do terapii certolizumabem pegol.

Metody

Analizę ekonomiczną przeprowadzono *de novo* na podstawie wyników z przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej.

Uznając założenia, w tym brak istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy golimumabem oraz komparatorem (certolizumab pegol), przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

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 płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta. Analiza objęła 1 modelowego pacjenta z nr-axSpA.

Analizę przeprowadzono w 18-miesięcznym horyzoncie obserwacji, zgodnie z programem lekowym, zakładając tygodniowe cykle leczenia (78 tyg.).

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i możliwości przerwania terapii po 12 tyg. leczenia w przypadku stwierdzenia braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie oraz po 24 tyg. leczenia w przypadku stwierdzenia niskiej aktywności choroby. W ramach analizy wrażliwości testowano m.in. brak możliwości przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

W analizie minimalizacji kosztów uwzględniono koszty różnicujące porównywane terapie, czyli bezpośrednio koszty medyczne związane z nabyciem i podaniem leków. Pominięto koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby oraz leczeniem powikłań i działań niepożądanych, ponieważ uznano, że koszty te nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Mając na uwadze

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block] Dawkowanie leków przyjęto na podstawie ChPL. Koszt podania leczenia w analizie podstawowej szacowano w oparciu o założenie, że 90% podań leków odbędzie się w trybie ambulatoryjnym, a 10% podań realizowanych będzie samodzielnie przez pacjenta w domu. Założenie to przyjęto na podstawie opinii ekspertów, o którą wystąpiła AOTMiT w ramach przygotowywania analizy weryfikacyjnej dla adalimumabu we wskazaniu nr-axSpA, (AOTMiT: Wniosek o objęcie refundacją leku Humira, MAHTA).

Powyższa metodyka jest spójna z założeniami wskazanymi w Analizie Weryfikacyjnej Agencji nr OT.4351.13.2016 dotyczącej wniosku o objęcie refundacją certolizumabu pegol (Cimzia®) w ramach

programu lekowego: Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

Wyniki

[Redacted content]

Wnioski

Analiza wykazała, że [Redacted content]

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, golimumab może być uznany za terapię o porównywalnej skuteczności do certolizumabu pegol oraz korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko stosowania, a wprowadzenie finansowania golimumabu zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności w populacji dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych, zalecanej m. in. w wytycznych *National Institute for Health and Care Excellence* z 2017 roku i rekomendowanej przez *Scottish Medicines Consortium* i *All Wales Medicines Strategy Group*.

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania golimumabu (Simponi®) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK w porównaniu do terapii certolizumabem pegol.

Tab. 1. Kontekst analizy minimalizacji kosztów.

Populacja	dorośli pacjenci z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego
Interwencja	golimumab (Simponi®)
Komparator	certolizumab pegol (Cimzia®)
Perspektywa	płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia tożsamy ze wspólną (płatnika publicznego i chorego)
Horyzont czasowy	18 mies. (78 tyg.)
Scenariusz	finansowanie w ramach katalogu w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego
Parametry	koszt nabycia substancji czynnych oraz koszty podania
Wyniki	bezpośrednie koszty medyczne różnicujące analizowane schematy leczenia

2 Uzasadnienie kliniczne

Pośrednia ocena skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w porównaniu z certolizumabem, na podstawie badań GO-AHEAD (golimumab vs placebo) i RAPID-axSpA (certolizumab vs placebo) wykazała:

- **w analizie skuteczności:**

- o wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy golimumabem i certolizumabem w zakresie odsetka chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS20 (GOL vs CER 200 mg: OR=1,74 [95%CI: 0,63; 4,77], p=ns; RD=0,12 [95%CI: -0,11; 0,35], p=ns; GOL vs CER 400 mg: OR=1,46 [95%CI: 0,54; 3,97], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,15; 0,31], p=ns; GOL vs CER łącznie: OR=1,59 [95%CI: 0,64; 3,97], p=ns; RD=0,10 [95%CI: -0,11; 0,31], p=ns);
- o porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność golimumabu i certolizumabu w zakresie odsetka chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS40 (GOL vs CER 200 mg: OR=0,91 [95%CI: 0,29; 2,83], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,20; 0,24], p=ns; GOL vs CER 400 mg: OR=0,94 [95%CI: 0,31; 2,87], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,18; 0,24], p=ns; GOL vs CER łącznie: OR=0,92 [95%CI: 0,32; 2,65], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,16; 0,22], p=ns);
- o na podstawie porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy golimumabem i certolizumabem w zakresie odsetka chorych z remisją częściową według kryteriów ASAS (GOL vs CER 200 mg: OR=0,36 [95%CI: 0,08; 1,61], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,26; 0,12], p=ns; GOL vs CER 400 mg: OR=0,34 [95%CI: 0,08; 1,49], p=ns; RD=-0,08 [95%CI: -0,27; 0,11], p=ns; GOL vs CER łącznie: OR=0,35 [95%CI: 0,09; 1,44], p=ns; RD=-0,08 [95%CI: -0,24; 0,08], p=ns);
- o porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność golimumabu i certolizumabu w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią BASDAI 50 (GOL vs CER 200 mg: OR=0,63 [95%CI: 0,21; 1,94], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,28; 0,18], p=ns; GOL vs CER 400 mg: OR=0,71 [95%CI: 0,24; 2,15], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,24; 0,20], p=ns; GOL vs CER łącznie: OR=0,67 [95%CI: 0,24; 1,90], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,23; 0,17], p=ns);
- o porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność golimumabu i certolizumabu w zakresie wyniku końcowego oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS (GOL vs CER 200 mg: MD=0,37 [95%CI: -0,18; 0,92], p=ns; GOL vs CER 400 mg: MD=0,27 [95%CI: -0,27; 0,81], p=ns; GOL vs CER łącznie: MD=0,27 [95%CI: -0,18; 0,72], p=ns);
- o na podstawie porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy golimumabem i certolizumabem w zakresie wyniku końcowego oceny aktywności choroby w skali BASDAI (GOL vs CER 200 mg: MD=-0,15 [95%CI: -1,34; 1,04], p=ns; GOL vs CER 400 mg: MD=-0,15 [95%CI: -1,35; 1,05], p=ns; GOL vs CER łącznie: MD=-0,15 [95%CI: -1,15; 0,85], p=ns);

- o wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy golimumabem i certolizumabem w zakresie wyniku końcowego oceny sprawności fizycznej w skali BASFI (GOL vs CER 200 mg: MD=0,63 [95%CI: -0,64; 1,90], p=ns; GOL vs CER 400 mg: MD=0,33 [95%CI: -0,92; 1,58], p=ns; GOL vs CER łącznie: MD=0,43 [95%CI: -0,61; 1,47], p=ns);
 - o wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy golimumabem i certolizumabem w zakresie wyniku końcowego oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI (GOL vs CER 200 mg: MD=0,21 [95%CI: -0,80; 1,22], p=ns; GOL vs CER 400 mg: MD=-0,09 [95%CI: -1,12; 0,94], p=ns; GOL vs CER łącznie: MD=0,01 [95%CI: -0,93; 0,95], p=ns);
- **w analizie bezpieczeństwa:**
 - o w badaniu RAPID-axSpA dane dotyczące bezpieczeństwa obejmują populację pacjentów z ZZSK oraz chorych z nr-axSpA. Ze względu na brak opublikowanych osobnych danych dla subpopulacji pacjentów z ZZSK i nr-axSpA, w analizie nie przeprowadzono pośredniego porównania golimumabu z certolizumabem.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na **porównywalną skuteczność golimumabu i certolizumabu w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych**, przy czym powinny być interpretowane ostrożnie ze względu na typ porównania.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, **golimumab może być uznany za terapię o porównywalnej skuteczności do certolizumabu oraz korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko stosowania.**

3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

4 Zakres analizy - minimalne wymagania

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ):3 „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.” W związku z powyższym, w niniejszej analizie nie przeprowadzono analiz:

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ).

Ponieważ nie przeprowadzono wyżej wymienionych analiz, w niniejszym opracowaniu nie ma również oszacowania, które wynika z tych analiz, tj.:

- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Zamiennie, zgodnie z §5 ust. 4 rozporządzenia MZ oszacowano ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy których różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero (tzw. analiza progowa) - patrz rozdz. 13.1.3 i 13.2.3.

Kolejną konsekwencją braku przedstawienia oszacowań, o których mowa w §5 ust. 2 pkt 2 i §5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ jest ograniczenie analizy jedynie do kosztów związanych ze stosowaniem technologii (analiza minimalizacji kosztów). Takie podejście jest logicznym następstwem wynikającym z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ: „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.”

Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) w analizie nie przedstawiono probabilistycznej analizy wrażliwości.

5 Metodyka

Metodykę analizy opracowano na podstawie Analizy weryfikacyjnej AOTMiT dla analizy minimalizacji kosztów certolizumabu pegol (Cimzia®) w leczeniu ciężkiej, aktywnej postaci osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK (Nr: OT.4351.13/2016).

W ramach modelu wykonano prosty kalkulator kosztów z zastosowaniem tygodniowych cykli leczenia w 18-miesięcznym horyzoncie czasowym (78 cykli po 1 tydz. każdy), zgodnym z wnioskowanym programem lekowym. Założono, że chory zakwalifikowany do programu kontynuuje leczenie przez 12 tyg. i 24 tyg., po których następuje odpowiednio ocena odpowiedzi na leczenie i ocena remisji. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości.

5.1 Strategia analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono de novo na podstawie wyników z przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej.

Uznając powyższe założenia (patrz rozdz. 2), w tym brak istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy golimumabem oraz komparatorem (certolizumab pegol), przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów różnicujących, tj. kosztów nabycia substancji czynnych przy uwzględnieniu kosztów związanych z różną liczbą podań.

5.2 Analizowane efekty zdrowotne

Do analizy włączono dane dotyczące skuteczności leczenia po 12 tyg. i po 24 tyg. oraz użyteczność stanu zdrowia, które wykorzystano do oszacowania współczynników kosztów-użyteczności (CUR, patrz rozdz. 6.2).

Ze względu na bardzo specyficzne zapisy programu lekowego, precyzyjne oszacowanie odsetka populacji chorych pozostającej w programie po 12 tyg. i 24 tyg. leczenia nie było możliwe z powodu braku adekwatnych danych. W analizie zdecydowano się na przyjęcie założeń wskazanych przez analityków AOTMiT w analizie weryfikacyjnej dla leku Cimzia, które pierwotnie został uwzględniony dla leku Humira - raport AOTMiT nr OT.4351.6/2016, a więc:

- odsetek leczonych po 12 tygodniu - 37%;
- odsetek leczonych po 24 tygodniu - 24%.

Takie podejście maksymalizuje spójność założeń między raportami ocenianymi przez AOTMiT dla poszczególnych substancji czynnych i daje podstawy do wiarygodnego wnioskowania.

Do oszacowania wartości użyteczności, wyjściowe wartości BASFI i BASADI i wartości końcowe (po 16 tyg.) ustalono na poziomie wynikającym z badania GO-AHEAD dla pacjentów

z nr-axSpA przyjmujących golimumab 50 mg, w których podano te wartości (jako średnią \pm odchylenie standardowe). Szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 5.8.

5.3 Horyzont czasowy analizy

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

5.4 Perspektywa analizy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców).

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, z perspektywą płatnika publicznego jest też sama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta. Analiza objęła 1 modelowego pacjenta z nr-axSpA (patrz niżej).

5.5 Populacja badana

Analiza dotyczyła jednego reprezentatywnego pacjenta z nr-axSpA.

5.6 Analizowane koszty

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

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

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

Ze względu na porównywalny do placebo profil bezpieczeństwa terapii ZZSK i nr-axSpA inhibitorami TNF- α , koszty leczenia działań niepożądanych nie były przedmiotem niniejszej analizy (Corbett 2016).

Powyższe podejście jest zgodne z Analizą Weryfikacyjną Agencji nr OT.4351.13.2016 dotyczącą wniosku o objęcie refundacją certolizumabu pegol (Cimzia®) w ramach programu

lekowego: Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

5.6.1 Koszty leków

Cenę golimumabu [redacted] z obwieszczeniem MZ z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Koszty certolizumabu pegol szacowano zgodnie z danymi z komunikatów DGL z dnia 23.06.2017 i 21.07.2017 dotyczącymi wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań w okresach: styczeń-marzec 2017 r. i styczeń-kwiecień 2017 r. Przyjęto aktualne dane na kwiecień 2017 r. – 2107,80 PLN/opak.

Zużycie golimumabu (50 mg co miesiąc) szacowano w oparciu o schemat podawania leku opisany w charakterystyce produktu leczniczego. Zużycie certolizumabu pegol szacowano w oparciu o zapisy charakterystyki produktu leczniczego, który wskazuje, że certolizumab pegol należy podawać podskórnie w dawce początkowej 400 mg podanej w tygodniach 0., 2. i 4., a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg co dwa tygodnie.

W ramach analizy wrażliwości testowano dawkę podtrzymującą certolizumabu 400 mg co 4 tygodnie, co jest związane z mniejszą częstością podań.

Koszty pojedynczych dawek dla poszczególnych leków przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 5. Dawkowanie leków.

Lek	Dawka ChPL
golimumab	50 mg co miesiąc
certolizumab pegol	Dawka początkowa 400 mg co 2 tyg. Dawka podtrzymująca 200 mg co 4 tyg.*

*Testowane w ramach analizy wrażliwości - 400 mg co 2 tyg.

Tab. 6. Koszt pojedynczych dawek/fiolek leków biologicznych zarejestrowanych we wskazaniu nr-axSpA.

Lek	Dawka na podanie	Koszt pojedynczej dawki (PLN)	Referencje
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Obwieszczenie MZ
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Wniosekodawca
Certolizumab pegol	200 mg	1053,90	NFZ (komunikat DGL)
	400 mg	2107,80	NFZ (komunikat DGL)

5.6.2 Koszty podania leczenia

Koszt podania leczenia w analizie podstawowej szacowano w oparciu o założenie, że 90% podań leków odbędzie się w trybie ambulatoryjnym, a 10% podań realizowanych jest samodzielnie przez pacjenta w domu (koszt podania 0 PLN). Założenie to przyjęto na podstawie opinii ekspertów, o którą wystąpiła AOTMiT w ramach przygotowywania analizy weryfikacyjnej dla adalimumabu we wskazaniu nr-axSpA, (AOTMiT: Wniosek o objęcie refundacją leku Humira, MAHTA). Procedurze ambulatoryjnej przypisane jest świadczenie 5.08.07.0000004 (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu) - patrz Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 53/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 lipca 2017 r.; Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe).

W ramach analizy wrażliwości testowano również podawanie wszystkich dawek leku: w trybie ambulatoryjnym, samodzielnie w domu albo w ramach procedury związanej z jednodniową hospitalizacją (świadczenie 5.08.07.0000003; hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu), (Zarządzenie NFZ 53/2017/DGL).

Koszt procedury oszacowano w oparciu o aktualną wycenę punktową procedur NFZ oraz wycenę punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN (w celu obliczenia ceny punktu świadczenia, wyznaczono medianę wartości raportowanych w umowach o największej wartości w zakresie programu lekowego ZZSK w każdym województwie - po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) - patrz: Tab. 21, aneks 1.

Tab. 7. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	2,04	52,00	106,08
hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	9,18	52,00	477,36

Koszt podania leczenia w analizie podstawowej wynosi ($90\% \cdot 52 \text{ PLN} \cdot 2,04 = 95,47 \text{ PLN}$).

5.6.3 Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Koszt kwalifikacji pacjentów do programu lekowego oparto na wycenie procedury NFZ dla programu lekowego leczenia pacjentów z nr-axSpA - procedura nr 5.08.07.0000006 (kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych) - patrz Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 53/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 lipca 2017; Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne [lekowe]), (Zarządzenie NFZ 53/2017/DGL). Koszt tej procedury wynosi 6,38 punktu rozliczeniowego, co przy wycenie punktu na poziomie 52,00 PLN związane jest z kosztem procedury w wysokości 331,76 PLN (Tab. 21, aneks 1).

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

Tab. 8. 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	6,38	52	331,76

5.6.4 Koszty monitorowania leczenia

Koszt monitorowania leczenia oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów z nr-axSpA - procedura nr 5.08.08.0000092 (Diagnostyka w programie leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK). Koszty monitorowania leczenia są rozliczane jednorazowo w ciągu roku. Zgodnie z załącznikiem 3 (Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) Zarządzenia nr 53/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 lipca 2017 r., procedurę diagnostyczną nr 5.08.06.0000092 wyceniono na 16,60 punktu, co przy wycenie punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN związane jest z kosztem procedury w wysokości 863,20 PLN (aneks 1).

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

Tab. 9. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia.

Opis procedury	Numer procedury	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Koszt procedury (PLN)
Diagnostyka w programie leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (M 46.8)	5.08.08.0000092	16,60	52	863,20

5.7 Dyskontowanie

Ze względu na 18 miesięczny horyzont czasowy analizy wszystkie koszty podlegały dyskontowaniu zgodnie z Wytocznymi AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy

dyskontowe równe 5% dla kosztów, zaś w analizie wrażliwości testowano brak dyskontowania kosztów (0%) (AOTMiT 2016).

5.8 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu

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

Szacunki ilorazu efektów i kosztów dla leczenia w nr-axSpA oparto na algorytmie rekomendowanym w publikacji McLeod i wsp. (McLeod 2007), 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. 16 tygodni. W związku z powyższym w analizie ilorazu efektów i kosztów nie dyskontowano efektów i kosztów.

Wartości użyteczności w modelu ekonomicznym opracowano wykorzystując dane z badania Sieper 2015 (GO-AHEAD) - analizowano wyniki pacjentów poddanych ocenie skuteczności wg BASDAI i BASFI na początku badania oraz po 16-tygodniowej obserwacji.

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

Ostatecznie, w przyjętym modelu założono, że pacjenci włączeni do analizy mają użyteczność stanu zdrowia odpowiadającą aktywnemu nr-axSpA. Użyteczność tę, jak i zmianę tego stanu oszacowano na podstawie algorytmu wykorzystanego w modelu rekomendowanym przez McLeod i wsp.: oczekiwana wartość użyteczności = $0,8772 - 0,0323 \cdot \text{BASFI} - 0,0384 \cdot \text{BASDAI} - 0,0279 \cdot \text{UDZIAŁ MĘŻCZYŹN} + 0,0017 \cdot \text{WIEK}$, (McLeod 2007).

Wyjściowe wartości BASFI i BASDAI i wartości końcowe (po 16 tyg.) ustalono na poziomie wynikającym z badania GO-AHEAD dla pacjentów z nr-axSpa przyjmujących golimumab 50 mg, w których podano te wartości (jako średnią \pm odchylenie standardowe) tj. 6,62 dla BASDAI i 5,26 dla BASFI. Wartości związane z wiekiem i udziałem mężczyzn w grupie pacjentów przyjęto zgodnie z charakterystyką populacji w badaniu GO-AHEAD (wiek chorych 30,7 lat, mężczyźni stanowią 62,2%). Oszacowana na tej podstawie wartość wyjściowa użyteczności wynosi 0,49. W analizie przyjęto założenie, że pacjenci osiągają liniowo docelowy stan zdrowia. Oszacowana na tej podstawie wartość końcowa użyteczności wynosi 0,72, a średnia wartość użyteczności w 16-tygodniowym horyzoncie obserwacji wyniesie 0,60, co w horyzoncie 16 tygodni przekłada się na wartość użyteczność QALY równą 0,19

(0,60*16/52 tyg.). Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących kosztu i efektu przedstawiono w Tab. 10.

Dla przyjętych założeń iloraz kosztów i efektów jest zależny jedynie od kosztów terapii, a przyjęcie innych użyteczności stanów zdrowia nie wpłynie na wyniki. Niemniej jednak w arkuszu kalkulacyjnym Excel jest możliwość wyboru alternatywnego algorytmu wyznaczania stanu zdrowia dla aktywnej nr-axSpA oraz jego zmiany (Ara 2007).

Tab. 10. Zestawienie parametrów do wyliczania wartości użyteczności / QALY /ilorazu kosztu lub efektu.

Parametr	Wartość	Źródło danych
wartość wyjściowa BASDAI	6,62	Badanie Sieper (GO-AHEAD)
wartość końcowa BASDAI	2,93	
wartość wyjściowa BASFI	5,26	
wartość końcowa BASFI	2,50	
płeć męska	62,2%	
wiek, lata	30,7	

5.9 Analiza wrażliwości

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

Testowano następujące zmienne:

- odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 12 i 24 tygodniach terapii z powodu braku skuteczności:
 - scenariusz A1 - 0%;
- odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 12 tygodniach terapii z powodu braku skuteczności (odsetek pacjentów bez odpowiedzi BASDAI50 z badania GO-AHEAD po 16 tyg.):
 - scenariusz A2 - 42,3%;
- schemat stosowania leków:
 - scenariusz B1 - dawka podtrzymująca certolizumabu pegol 400 mg co 4 tyg.,
- koszty podania leków:
 - scenariusz C1 - 100% dawek leków przyjmowane w trybie ambulatoryjnym (106,08 PLN),

- o scenariusz C2 - 100% dawek leków przyjmowane w ramach procedury związanej z jednodniową hospitalizacją (477,36 PLN),
- o scenariusz C3 - 100% dawek leków przyjmowane samodzielnie w domu (0 PLN);
- dyskutowanie kosztów w 2. roku leczenia:
 - o scenariusz D1 - 0%.

5.10 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- Na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej przyjęto założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy golimumabem a certolizumabem w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.
- W analizie uwzględniono wyłącznie koszty nabycia substancji czynnych, uznając, że pozostałe koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.
- Ze względu na bardzo specyficzne zapisy programu lekowego, precyzyjne oszacowanie odsetka populacji chorych pozostającej w programie po 12 tyg. i 24 tyg. leczenia nie było możliwe z powodu braku adekwatnych danych. W analizie zdecydowano się na przyjęcie założeń wskazanych przez analityków AOTMiT w analizie weryfikacyjnej dla leku Cimzia, które pierwotnie zostały uwzględnione dla leku Humira - raport AOTMiT nr OT.4351.62016, a więc: odsetek leczonych po 12 tygodniu - 37%; odsetek leczonych po 24 tygodniu - 24%.
- Zużycie golimumabu (50 mg) szacowano w oparciu o schemat podawania leku opisany w charakterystyce produktu leczniczego. Zużycie certolizumabu pegol szacowano w oparciu o zapisy charakterystyki produktu leczniczego, który wskazuje, że certolizumab pegol należy podawać podskórną w dawce początkowej 400 mg podanej w tygodniach 0., 2. i 4., a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg co dwa tygodnie. W ramach analizy wrażliwości testowano dawkę podtrzymującą certolizumabu 400 mg co 4 tygodnie, co jest związane z mniejszą częstością podań.

Wnioskowaną cenę zbytu netto golimumabu przyjęto

-

██████████ Koszty certolizumabu pegol szacowano zgodnie z danymi z komunikatów DGL z dnia 23.06.2017 i 21.07.2017 dotyczącymi wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań w okresach: styczeń-marzec 2017 r. i styczeń-kwiecień 2017 r. Przyjęto aktualne dane na kwiecień 2017 r.

- Koszt podania leczenia w analizie podstawowej szacowano w oparciu o założenie, że 90% podań leków odbędzie się w trybie ambulatoryjnym, a 10% podań realizowanych jest samodzielnie przez pacjenta w domu (koszt podania 0 PLN). Założenie to przyjęto na podstawie opinii ekspertów, o którą wystąpiła AOTMiT w ramach przygotowywania analizy weryfikacyjnej dla adalimumabu we wskazaniu nr-axSpA, (AOTMiT: Wniosek o objęcie refundacją leku Humira, MAHTA).
- Wartości użyteczności w modelu ekonomicznym opracowano wykorzystując dane z badania Sieper 2015 (GO-AHEAD) - analizowano wyniki pacjentów poddanych ocenie skuteczności wg BASDAI i BASFI na początku badania oraz po 16-tygodniowej obserwacji.
- W modelu ekonomicznym przyjęto 18-miesięczny horyzont czasowy.
- Ze względu na 18 miesięczny horyzont czasowy analizy wszystkie koszty podlegały dyskontowaniu zgodnie z Wytycznymi AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów (AOTMiT 2016).
- 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 płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta.

Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 11. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.

Parametr	Wartość	Źródło danych
██████████		
██████████		
██████████		
██████████		
Koszt CERT		
Cimzia® 200 mg	1053,90 PLN	NFZ (komunikat DGL)
Cimzia® 400 mg	2107,80 PLN	NFZ (komunikat DGL)
Koszt podania leków		
Golimumab i certolizumab pegol	95,47 PLN	Wniosek o objęcie refundacją leku Humira, MAHTA, Zarządzenie NFZ 53/2017/DGL
Dyskontowanie		
Koszty	5%	AOTMiT 2016

Parametr	Wartość	Źródło danych
Zyskane lata życia w pełnym zdrowiu		
golimumab	0,186	Algorytm: McLeod 2007; parametry do obliczenia użyteczności przyjęto na podstawie badania Sieper 2015 (Go-AHEAD)
certolizumab	0,186	

6 Wyniki

Poniżej przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów dla golimumabu w porównaniu z certolizumabem pegol w leczeniu dorosłych chorych ze spondyloartropatią osiową spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Wyniki przedstawiono zarówno bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka, jak i z jej uwzględnieniem.

6.1 Analiza minimalizacji kosztów

6.1.1 Analiza podstawowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			

[Redacted text block]

[Redacted text line]

6.2 Analiza ilorazu kosztu i efektu

6.2.1 Analiza podstawowa

[Redacted text block]

[REDACTED]

[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

7 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przeprowadzono systematyczny przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania golimumabu w osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych (data odcięcia 17.08.2017 r.). Strategię przeglądu dla baz Medline, Embase oraz Cochrane Library przedstawiono w aneksie 2. W aneksie 3 przedstawiono wyniki selekcji prac (diagram QUOROM). **Nie odnaleziono dedykowanej pracy, dotyczącej kosztów i efektów zdrowotnych stosowania golimumabu we wskazaniu: nr-axSpA.**

Brak opublikowanych analiz ekonomicznych może wynikać ze stosunkowo późnej rejestracji golimumabu w analizowanym wskazaniu i braku konieczności wykazywania kosztowej efektywności względem placebo. Mając na uwadze podobne pozycjonowanie leków z grupy inhibitorów TNF alfa, z dużym prawdopodobieństwem można założyć, że w innych procesach refundacyjnych (podobnie jak w warunkach polskiego systemu refundacyjnego) wystarczające było odniesienie się do kosztów terapii inhibitorów TNF alfa już finansowanych w spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych.

8 Podsumowanie, dyskusja i ograniczenia

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

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej golimumabu i certolizumabu pegol w terapii nr-axSpA. Na podstawie wyników analizy przyjęto założenie o porównywalnej skuteczności analizowanych leków. W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono analizę minimalizacji kosztów w oparciu o dane dotyczące zużycia zasobów w programie lekowym.

W analizie minimalizacji kosztów uwzględniono koszty różnicujące porównywane terapie, czyli bezpośrednie koszty medyczne związane z nabyciem i podaniem leków. Pominięto koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby oraz leczeniem powikłań i działań niepożądanych, ponieważ uznano, że koszty te nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Cenę golimumabu

Koszt certolizumabu pegol oszacowano zgodnie z danymi NFZ z ostatniego miesiąca (na podstawie komunikatów DGL za styczeń-marzec 2017 r. i styczeń-kwiecień 2017 r.) na 2107,80 PLN/opak. Dawkowanie leków przyjęto na podstawie ChPL. Koszt podania leczenia w analizie podstawowej szacowano w oparciu o założenie, że 90% podań leków odbędzie się w trybie ambulatoryjnym, a 10% podań realizowanych jest samodzielnie przez pacjenta w domu. Założenie to przyjęto na podstawie opinii ekspertów, o którą wystąpiła AOTMiT w ramach przygotowywania analizy weryfikacyjnej dla adalimumabu we wskazaniu nr-axSpA, (AOTMiT: Wniosek o objęcie refundacją leku Humira, MAHTA).

Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej, tożsamej z perspektywą płatnika, w 18-miesięcznym horyzoncie obserwacji, zgodnie z programem lekowym, zakładając tygodniowe cykle leczenia (78 tyg.).

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i możliwości przerwania terapii po 12 tyg. leczenia w przypadku stwierdzenia braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie oraz po 24 tyg. leczenia w przypadku stwierdzenia niskiej aktywności choroby. W ramach analizy wrażliwości testowano m.in. brak możliwości przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym. Ze względu na brak odpowiednich wartości w badaniu dla golimumabu, w analizie zdecydowano się na przyjęcie założenia, które zostało uwzględnione dla adalimumabu – raport AOTMiT nr OT.4351.6.2016 (odsetek leczonych po 12 tygodniu - 37% i odsetek leczonych po 24 tygodniu - 24%).

Za ograniczenie analizy może zostać uznane wykorzystanie jedynie danych kosztowych i przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. Pomimo tego, podejście takie jest spójne z założeniami wskazanymi w Analizie Weryfikacyjnej Agencji nr OT.4351.13.2016 dotyczącej wniosku o objęcie refundacją certolizumabu pegol (Cimzia®) w ramach programu lekowego:

Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Ponadto powyższe założenie jest uzasadnione brakiem dowodów klinicznych wskazujących na przewagę golimumabu lub certolizumabu pegol w analizowanej populacji chorych.

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

Analiza wykazała, że [REDAKTOWANE]

Ze względu na założenie o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy golimumabem i certolizumabem pegol w analizowanym wskazaniu, w szacunkach dotyczących ilorazu kosztu i efektu założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla obu 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.

Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych dla golimumabu w leczeniu nr-axSpA, a zatem nie jest możliwe omówienie potencjalnych różnic w zakresie wyników i założeń analiz.

Brak opublikowanych analiz ekonomicznych może wynikać ze stosunkowo późnej rejestracji golimumabu w analizowanym wskazaniu i braku konieczności wykazywania kosztowej efektywności względem placebo. Mając na uwadze podobne pozycjonowanie leków z grupy inhibitorów TNF alfa, z dużym prawdopodobieństwem można założyć, że w innych procesach refundacyjnych (podobnie jak w warunkach polskiego systemu refundacyjnego) wystarczające było odniesienie się do kosztów inhibitorów TNF alfa już finansowanych w spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych.

Analiza wykazała, że [REDAKTOWANE]

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, golimumab może być uznany za terapię o porównywalnej skuteczności do certolizumabu oraz korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko stosowania.

Ponadto wprowadzenie finansowania golimumabu zapewni dostęp do terapii o udowodnionej skuteczności w populacji dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych, zalecanej m. in. w wytycznych

National Institute for Health and Care Excellence z 2017 roku (NICE 2017) i rekomendowanej przez *Scottish Medicines Consortium* (SMC Recommendation 2016) i *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG Recommendation 2016) (patrz osobny dokument: ██████████ ██████████ Golimumab (Simponi®) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2017).

9 Wyniki i wnioski

[Redacted text block]

Analiza wykazała, że [Redacted text block]

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, golimumab może być uznany za terapię o porównywalnej skuteczności do certolizumabu oraz korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko stosowania.

Ponadto wprowadzenie finansowania golimumabu zapewni dostęp do terapii o udowodnionej skuteczności w populacji dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych, zalecanej m. in. w wytycznych *National Institute for Health and Care Excellence* z 2017 roku (NICE 2017) i rekomendowanej przez *Scottish Medicines Consortium* (SMC Recommendation 2016) i *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG Recommendation 2016).

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

Tab. 21. Raportowane umowy o największej wartości w zakresie programu lekowego ZZSK (kod 03.0000.336.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) - średnia cena punktu świadczenia.

Oddział wojewódzki NFZ	Szpital	Średnia cena punktu świadczenia (bez leków)
Dolnośląski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	52,00
Kujawsko-Pomorski	Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr Jana Bizuela w Bydgoszczy	52,00
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie	52,00
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. sp. z o.o.	52,00
Łódzki	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	52,00
Małopolski	Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne	52,00
Mazowiecki	Wojskowy Instytut Medyczny	51,00
Opolski	Stobrawskie Centrum Medyczne sp. z o.o. z siedzibą w Kup	52,00
Podkarpacki	Szpital Wojewódzki nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie	52,00
Podlaski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	52,00
Pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	52,00
Śląski	Sp Szpital Kliniczny nr 7 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach Gómośląskie Centrum Medyczne im. prof. Leszka Gieca	52,00
Świętokrzyski	Zespół Opieki Zdrowotnej w Końskich	52,00
Warmińsko-Mazurski	Wojewódzki Szpital Zespolony w Elblągu	52,00
Wielkopolski	Ortopedyczno-Rehabilitacyjny Szpital Kliniczny im. Wiktora Degi Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego	52,00
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im. prof. Tadeusza Sokołowskiego PUM	52,00
Mediana ceny punktu świadczenia		52,00

Aneks 2. Strategia przeglądu dla analiz ekonomicznych

Aneks 2.1. Wyszukiwanie

W celu odnalezienia opublikowanych analiz ekonomicznych dla golimumabu przeszukiwano bazy MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), the Cochrane Library i Centre for Reviews and Dissemination (CRD) z datą odcięcia 17 sierpnia 2017 r.

W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), the Cochrane Library i Centre for Reviews and Dissemination (CRD).

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED].

Do systematycznego przeglądu piśmiennictwa włączano badania, jeśli spełniały następujące kryteria włączenia:

- porównywały koszty i efekty zdrowotne golimumabu z certolizumabem;
- porównywały koszty i efekty zdrowotne dotyczące nr-axSpa;
- zostały opublikowane w formie pełnotekstowej, w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim.

Nie odnaleziono badań spełniających powyższe kryteria włączenia.

Tab. 22. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 17.08.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Spondylitis, Ankylosing"[mesh]	13314
#2	„Spondylitis, Ankylosing[tw]	0
#3	Bechterew*[tw] AND Disease[tw]	446
#4	Marie-Struempell[tw] AND Disease[tw]	5
#5	Marie[tw] AND Struempell[tw] AND Disease[tw]	8
#6	Ankylosing[tw] AND Spondylitis[tw]	16669
#7	Rheumatoid[tw] AND Spondylitis[tw]	4879
#8	Spondylitis, Rheumatoid[tw]	10
#9	Spondylarthritis[tw] AND Ankylopoietica[tw]	68
#10	Ankylosing[tw] AND Spondyloarthritides[tw]	162
#11	Ankylosing[tw] AND Spondyloarthritis[tw]	1369
#12	Ankylosing[tw] AND Spondylarthritis[tw]	1170
#13	Ankylosing[tw] AND Spondylarthritides[tw]	30
#14	spondyloarthritis[tw]	2627

#15	"axial spondyloarthritis"[tw]	720
#16	"axial SpA"[tw]	313
#17	"axSpA"[tw]	260
#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	18307
#19	golimumab [Supplementary Concept]	380
#20	"golimumab"[tw]	778
#21	Simponi [tw]	18
#22	#19 OR #20 OR #21	778
#23	"economics"[mesh]	544545
#24	"economics"[tw]	430300
#25	#23 OR #24	670541
#26	#18 AND #22 AND #25	11

Tab. 23. Strategia przeszukiwania bazy *The Cochrane Library* (CENTRAL) do dnia 17.08.2017 r.

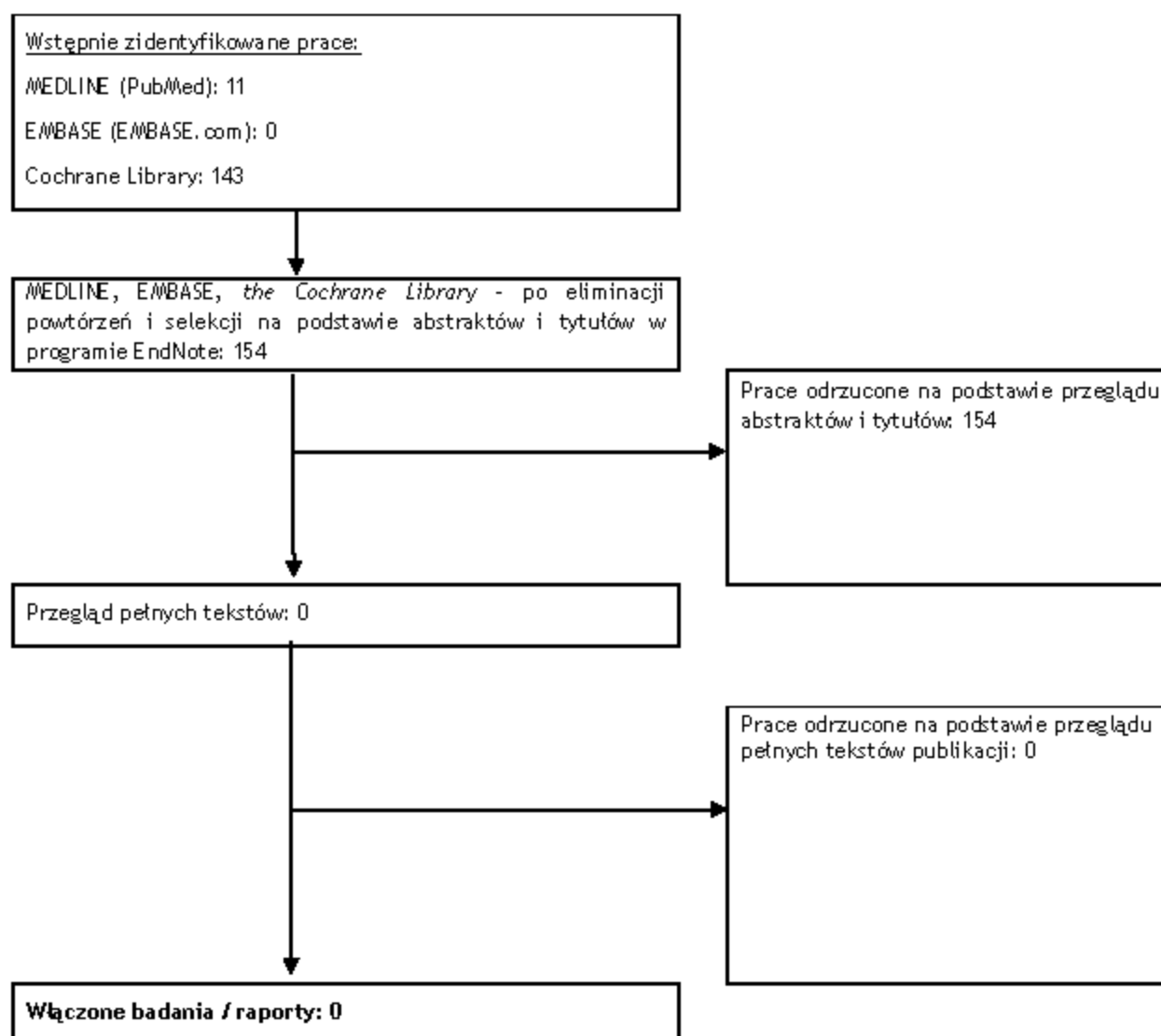
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor Spondylitis, Ankylosing explode all trees	530
#2	Ankylosing spondylitis	1331
#3	Bechterew* disease	38
#4	Marie Struempell disease	8
#5	Rheumatoid spondylitis	345
#6	Spondylarthritis Ankylopoietica	4
#7	Ankylosing Spondylarthritis	226
#8	Ankylosing Spondylarthritis	2
#9	Ankylosing Spondyloarthritis	5
#10	Ankylosing Spondyloarthritis	294
#11	axial spondyloarthritis	255
#12	axial SpA	125
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1431
#14	golimumab	395
#15	Simponi	23
#16	#14 OR #15	395
#17	MeSH descriptor Economics explode all trees	27524
#18	economics	26329
#19	#17 OR #18	33048
#20	#13 AND #16 AND #19	0

Tab. 24. Strategia przeszukiwania bazy Embase (Elsevier) do dnia 17.08.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'spondylitis ankylosing'/syn AND [embase]/lim	22897
#2	axial spondyloarthritis/syn AND [embase]/lim	2399
#3	axial SpA/syn AND [embase]/lim	1579
#4	'golimumab'/syn AND [embase]/lim	4313
#5	'economics'/syn AND [embase]/lim	103820
#6	'cost'/syn AND [embase]/lim	564876
#7	#5 OR #6	627248
#8	#1 OR #2 OR #3	23764
#9	#8 AND #4 AND #7	143

Aneks 3. Selekcja analiz ekonomicznych

Rys. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla analiz ekonomicznych (diagram QUOROM/PRISMA), (Reyman, Moher 1999).



Aneks 4. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w odniesieniu do analiz ekonomicznych, jeżeli analiza obejmuje oszacowania użyteczności stanów zdrowia, to musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.

Strategie przeglądu badań dotyczących użyteczności zaczerpnięto z Analizy Weryfikacyjnej Agencji nr OT.4351.13.2016 dotyczącej wniosku o objęcie refundacją leku Cimzia (certolizumab) w ramach programu lekowego: Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

W procesie wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD).

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji. Wyszukiwanie ograniczono do badań opublikowanych od 1.03.2016 r. z datą odcięcia 17.08.2017 r.

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED].

Do systematycznego przeglądu piśmiennictwa włączano badania, jeśli spełniały następujące kryteria:

- dotyczyły populacji chorych z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK;
- opisywały stany zdrowia przyjęte w analizie minimalizacji kosztów (patrz rozdz. 5.8);
- zostały opublikowane w formie pełnotekstowej, w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

Aneks 4.1. Aktualizacja wyszukiwania

Tab. 25. Aktualizacja przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 17.08.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Spondylitis, Ankylosing"[mesh]	13314
#2	„Spondylitis, Ankylosing[<i>tw</i>]	0
#3	Bechterew*[<i>tw</i>] AND Disease[<i>tw</i>]	446
#4	Marie-Struempell[<i>tw</i>] AND Disease[<i>tw</i>]	5

#5	Marie[tw] AND Struempell[tw] AND Disease[tw]	8
#6	Ankylosing[tw] AND Spondylitis[tw]	16669
#7	Rheumatoid[tw] AND Spondylitis[tw]	4879
#8	Spondylitis, Rheumatoid[tw]	10
#9	Spondylarthritis[tw] AND Ankylopoietica[tw]	68
#10	Ankylosing[tw] AND Spondyloarthritides[tw]	162
#11	Ankylosing[tw] AND Spondyloarthritis[tw]	1369
#12	Ankylosing[tw] AND Spondylarthritis[tw]	1170
#13	Ankylosing[tw] AND Spondylarthritides[tw]	30
#14	spondyloarthritis[tw]	2627
#15	"axial spondyloarthritis"[tw]	720
#16	"axial SpA"[tw]	313
#17	"axSpA"[tw]	260
#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	18307
#19	utilit*[Text Word]	163191
#20	#18 AND #19	147
#21	#20 Schema: all Filters: Publication date from 2016/03/01	0

Tab. 26. Aktualizacja przeszukiwania bazy The Cochrane Library do dnia 17.08.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor Spondylitis, Ankylosing explode all trees	914
#2	Ankylosing spondylitis	1331
#3	Bechterew* disease	38
#4	Marie Struempell disease	8
#5	Rheumatoid spondylitis	345
#6	Spondylarthritis Ankylopoietica	4
#7	Ankylosing Spondylarthritis	224
#8	Ankylosing Spondylarthritides	2
#9	Ankylosing Spondyloarthritides	4
#10	Ankylosing Spondyloarthritis	294
#11	axial spondyloarthritis	255
#12	axial SpA	125
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1765
#14	utilit*	15136
#15	#13 AND #14	63
#16	#15 Online Publication Date from 2016	0

Tab. 27. Aktualizacja przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) do dnia 17.08.2017 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'spondylitis ankylosing'/syn AND [embase]/lim	22897
#2	axial spondyloarthritis/syn AND [embase]/lim	2399
#3	axial SpA/syn AND [embase]/lim	1579
#4	#1 OR #2 OR #3	23764
#5	utility AND [embase]/lim	185804
#6	#4 AND #5	288
#7	#6 AND (2016:py OR 2017:py)	49

Aneks 4.2. Wyszukiwanie pierwotne II

Strategie przeglądu badań dotyczących użyteczności zaczerpnięto z Analizy Weryfikacyjnej Agencji nr OT.4351.13.2016 dotyczącej wniosku o objęcie refundacją certolizumabu pegol (Cimzia®) w ramach programu lekowego: Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

Tab. 28. Aktualizacja przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 06.06.2016 r.

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

#21	#26 Schema: all Filters: Publication date from 2014/06/01	36
-----	---	----

Tab. 29. Aktualizacja przeszukiwania bazy The Cochrane Library do dnia 06.06.2016 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor Spondylitis, Ankylosing explode all trees	499
#2	Ankylosing spondylitis	10 52
#3	Bechterew* disease	38
#4	Marie Struempell disease	8
#5	Rheumatoid spondylitis	270
#6	Spondylarthritis Ankylopoietica	4
#7	Ankylosing Spondylarthritis	147
#8	Ankylosing Spondylarthritis	2
#9	Ankylosing Spondyloarthritis	3
#10	Ankylosing Spondyloarthritis	181
#11	axial spondyloarthritis	141
#12	axial SpA	77
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1124
#14	utilit*	12882
#15	#13 AND #14	41
#16	#15 Online Publication Date from Jun 2014 to Jun 2016	7

Tab. 30. Aktualizacja przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) do dnia 06.06.2016 r.

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

Aneks 4.3. Wyszukiwanie pierwotne I

Strategie przeglądu badań dotyczących użyteczności zaczerpnięto z Analizy Weryfikacyjnej Agencji nr OT.4351.13.2016 dotyczącej wniosku o objęcie refundacją certolizumabu pegol (Cimzia®) w ramach programu lekowego: Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

Tab. 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 Spondylarthritis[tw]	948
#12	Ankylosing[tw] AND Spondylarthritis[tw]	970
#13	Ankylosing[tw] AND Spondylarthritis[tw]	29
#14	spondyloarthritis[tw]	1720
#15	"axial spondyloarthritis"[tw]	352
#16	"axial SpA"[tw]	198
#17	"axSpA"[tw]	87
#18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	16117
#19	utilit*[Text Word]	133825
#20	#14 AND #15	98

Tab. 32. 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 Spondylarthritis	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

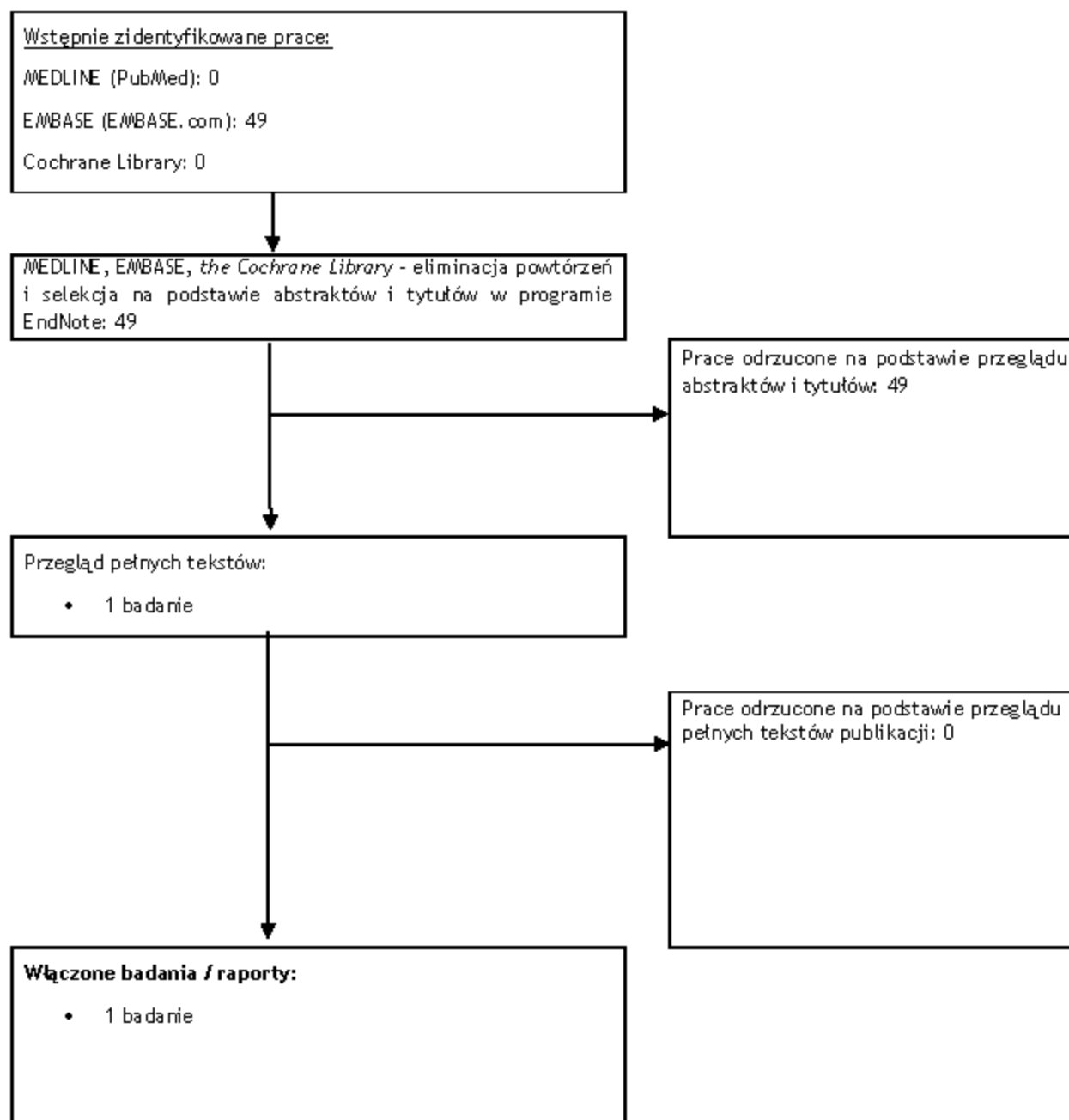
Tab. 33. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) do dnia 10.06.2015 r.

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

Aneks 5. Selekcja analiz użyteczności

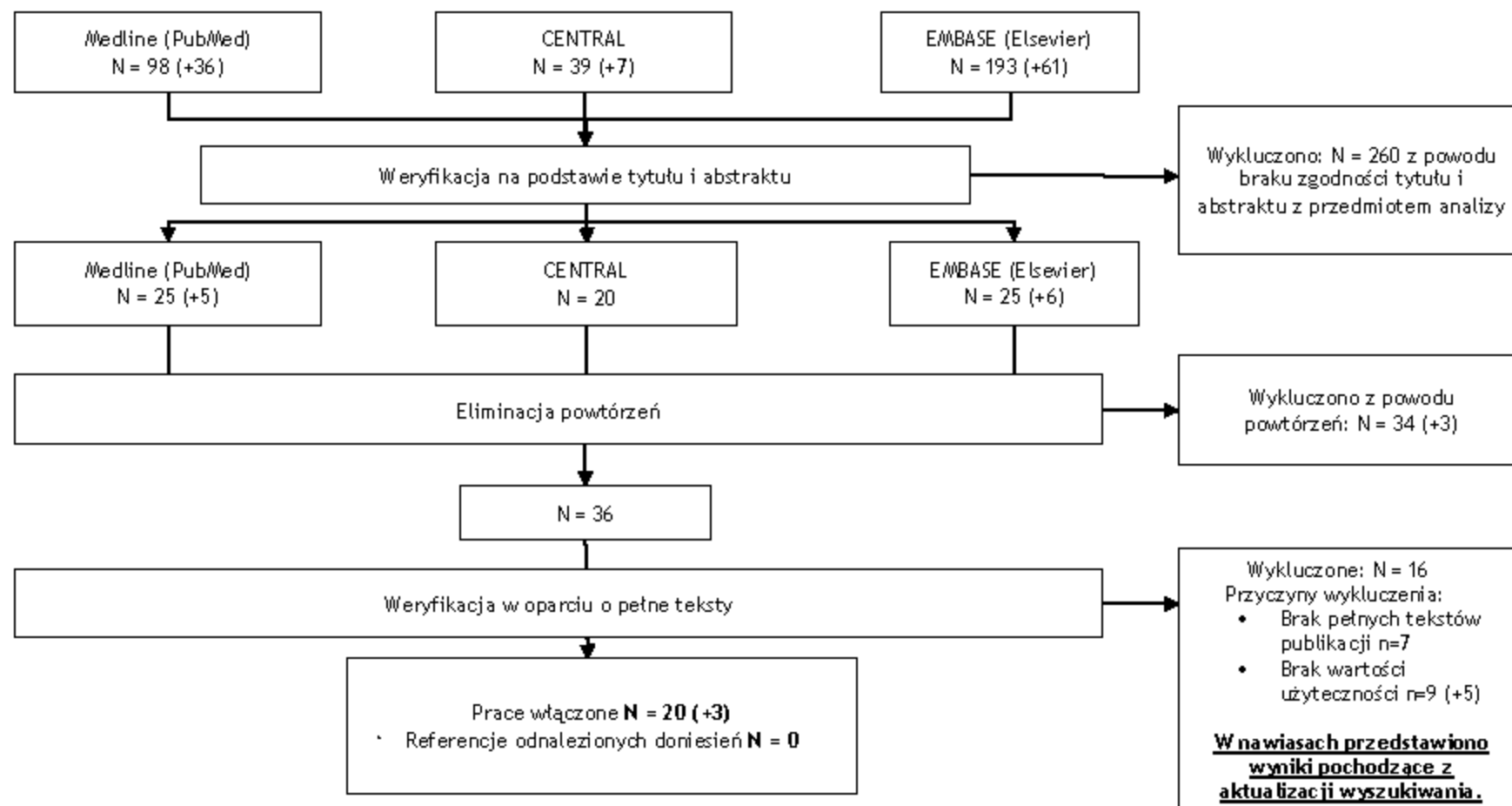
Aneks 5.1. Selekcja na podstawie aktualizacji wyszukiwania

Rys. 2 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla analiz użyteczności (diagram QUOROM/PRISMA), (Revam n, Mo her 1999).



Aneks 5.2. Selekcja na podstawie wyszukiwania pierwotnego

Rys. 3 Selekcja badań dotyczących użyteczności.



Źródło: Analiza Weryfikacyjna Agencji nr OT.4351.13.2016 dotycząca wniosku o objęcie refundacją certolizumabu pegol (Cimzia®) w ramach programu lekowego: Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

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	Botterman 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, Hamam 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 Mölken 1995	Rutten-van Mölken MP, Bakker CH, van Doorslaer EK, van der Linden S. Methodological issues of patient utility measurement.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji

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

*dla analizowanych wskazań

Aneks 7. Przegląd użyteczności - prace włączone

Kod badania	Referencje
Ara 2007	Ara R.M, Reynolds A V, Conway P. The cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in the UK (Structured abstract). <i>Rheumatology</i> . 2007; 46(8): 1338-1344.
Ariza-Ariza 2009	Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, López-Antequera G, Navarro-Sarabia F. Variables related to utility in patients with ankylosing spondylitis. <i>Clin Rheumatol</i> . 2009 Feb;28(2):207-11. doi: 10.1007/s10067-008-1019-5. Epub 2008 Sep 30.
Bakker 1994b	Bakker C, Rutten M, van Doorslaer E, Bennett K, van der Linden S. Feasibility of utility assessment by rating scale and standard gamble in patients with ankylosing spondylitis or fibromyalgia. <i>J Rheumatol</i> . 1994 Feb;21(2):269-74.
Boonen 2006	Boonen A, van der Heijde D, Severens JL, Boendermaker A, Landewé R, Braun J, Brandt J, Sieper J, van der Linden S. Markov model into the cost-utility over five years of etanercept and infliximab compared with usual care in patients with active ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2006 Feb;65(2):201-8.
Boonen 2007	Boonen A, van der Heijde D, Landewé R, van Tubergen A, Mielants H, Dougados M, van der Linden S. How do the EQ-5D, SF-6D and the well-being rating scale compare in patients with ankylosing spondylitis? <i>Ann Rheum Dis</i> . 2007 Jun;66(6):771-7.
Boonen 2008	Boonen A, Patel V, Traina S, Chiou CF, Maetzel A, Tsuji W. Rapid and sustained improvement in health-related quality of life and utility for 72 weeks in patients with ankylosing spondylitis receiving etanercept. <i>J Rheumatol</i> . 2008 Apr;35(4):662-7.
Boonen 2009	Boonen A, Mau W. The economic burden of disease: Comparison between rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis <i>Clinical and Experimental Rheumatology (2009) 27:4 SUPPL. 55 (S112-S117)</i> . Date of Publication: 2009.
Dougados 2015	Dougados M, Tsai WC, Saabi DL, Bonin R, Bukowski J, Pedersen R, Vlahos B, Kotak S. Evaluation of Health Outcomes with Etanercept Treatment in Patients with Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. <i>J Rheumatol</i> . 2015 Oct;42(10):1835-41.
Gooch 2011	Gooch K, Feeny D, Wong RL, Kupper H, Pangan AL, Revicki DA, van der Heijde D. Is the Health Utilities Index 3 valid for patients with ankylosing spondylitis? <i>Value Health</i> . 2011 Jan; 14(1): 160-5.
Jansen 2010	Jansen JP, Gaugris S, Choy EH, Ostor A, Nash JT, Stam W. Cost effectiveness of etoricoxib versus celecoxib and non-selective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis (Structured abstract). <i>Pharmacoeconomics</i> . 2010;28(4):323-344.
Jansen 2011	Jansen JP, Taylor SD. Cost-effectiveness evaluation of etoricoxib versus celecoxib and nonselective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis in Norway (Structured abstract). <i>International Journal of Rheumatology</i> . 2011; 160326(4).
Kobelt 2004	Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Brophy S, Jörsson 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 2008 a	Kobelt G, Sobocki P, Mulero J, Gratacos J, Pocovi A, Collantes-Estevéz 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 Scandinavian Journal of Rheumatology (2010) 39 SUPPL. 124 (31). Date of Publication: 2010.
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. J Rheumatol. 2010 Feb;37(2):385-92.
Maksymowych 2015	Maksymowych WP, Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Citera G, Van den Bosch F, Logeart I, Wajdula J, Jones H, Marshall L, Borin R, Pedersen R, Vlahos B, Kotak S, Bukowski JF. Clinical and MRI responses to etanercept in early non-radiographic axial spondyloarthritis: 48-week results from the EMBARK study. Ann Rheum Dis. 2016 Jul;75(7):1328-35.
Neilson 2010	Neilson A.R, Sieper J, Deeg M. Cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in Germany. Rheumatology (2010) 49: 11 (2122-2134) Article Number: keq222. Date of Publication: November 2010.
Poole 2010	Poole C.D, Singh A, Freundlich B, Koenig A, Currie C.J. Estimating health-related utility from clinically assessed disease severity in ankylosing spondylitis. Value in Health (2010) 13:3 (A122). Date of Publication: May 2010.
Reilly 2010	Reilly MC, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, van der Heijde D. Validity, reliability and responsiveness of the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford). 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. Ann Rheum Dis. 2007 Jun;66(6):727-31.
Wallman 2015	Wallman JK, Kapetanovic MC, Petersson IF, Geborek P, Kristensen LE. Comparison of non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis patients--baseline characteristics, treatment adherence, and development of clinical variables during three years of anti-TNF therapy in clinical practice. Arthritis Res Ther. 2015 Dec 24;17(1):378.
Chen 2017	Chen H.H., Chen D.Y, Chen Y.M, Lai K.L. Health-related quality of life and utility: comparison of ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus patients in Taiwan. Clin Rheumatol DOI 10.1007/s10067-016-3471-y.

Aneks 8. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym

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

Stan zdrowia	Metoda pomiaru	Wartość użyteczności	Źródło*
ZZSK w zależności od oceny BASDAI			
ZZSK, gdy BASDAI < 3	EQ-5D	0,80	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASDAI 3-3,99	EQ-5D	0,70	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASDAI < 4	EQ-5D	0,76	Boonen 2006
ZZSK, gdy BASDAI < 4	EQ-5D	0,73	Boonen 2007
	SF-6D	0,73	
	RS	0,71	
ZZSK, gdy BASDAI < 4 i obecna toksyczność	EQ-5D	0,50	Boonen 2006
ZZSK, gdy BASDAI ≥ 4	EQ-5D	0,59	Boonen 2006
ZZSK, gdy BASDAI ≥ 4	EQ-5D	0,55	Boonen 2007
	SF-6D	0,61	
	RS	0,53	
ZZSK, gdy BASDAI 4-4,99	EQ-5D	0,64	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASDAI 5-5,99	EQ-5D	0,60	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASDAI 6-6,99	EQ-5D	0,51	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASDAI > 7	EQ-5D	0,39	Kobelt 2004
ZZSK w zależności od oceny BASFI			
ZZSK, gdy BASFI < 3	EQ-5D	0,80	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASFI 3-3,99	EQ-5D	0,71	Kobelt 2004
ZZSK, gdy BASFI < 4	EQ-5D	0,74	Boonen 2007
	SF-6D	0,72	
	RS	0,72	
ZZSK, gdy BASFI ≥ 4	EQ-5D	0,55	Boonen 2007
	SF-6D	0,62	
	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
ZZSK	EQ-5D	0,73	Chen 2017
nr-axSpA ogółem			
nr-axSpA	EQ-5D	początkowo: 0,5 (ETN) i 0,6 (PLA) po 12 tyg.: 0,7 (ETN) i 0,6 (PLA) po 24 tyg. (12 tyg. fazy otwarte ETN) j: 0,7 (ETN->ETN) i 0,8 (PLA->ETN)	Dougados 2015
nr-axSpA	EQ-5D	początkowo: 0,52 (ETN) i 0,59 (PLA) po 12 tyg.: +0,14 (ETN) i +0,8 (PLA) po 48 tyg. (36 tyg. fazy otwarte ETN) j: +0,23 (ETN->ETN) i +0,22 (PLA->ETN)	Maksymowych 2015 za: Dougados 2015
nr-axSpA	EQ-5D	przed TNF-α: 0,43 po 12-36 mies. TNF-α: 0,67 (z wykresu)	Wallmann 2015

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

Aneks 9. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	6.1.1, 6.2.1	
	b) analizę wrażliwości,	6.1.2	
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	7; Aneks 2; Aneks 3	
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	6.1, 6.2	
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	6.1, 6.2	
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	6.2	
	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 możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 2b.	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	5.2; 5.105.6	
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	5.1-5.10	
	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?	6.1, 6.2	
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	6.1, 6.2	
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 2 (a i), pkt. 2 b-d oraz pkt. 8, zawierają następujące warianty:		

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
6	<p>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.</p> <p>Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:</p>		
	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?	5.7; 6.1, 6.2	5% dla kosztów
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?	Aneks 4; aneks 5; aneks 6, aneks 7	
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	5.9	
	uzasadnienie zakresów zmienności,	5.2-5.9	
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	6.1.2	
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	5.4	
	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?	5.3	Zgodnie z programem lekowym
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	Aneks 2-7	

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

Spis rysunków

Rys. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla analiz ekonomicznych (diagram QUOROM/PRISMA), (Revman, Moher 1999).	38
Rys. 2 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla analiz użyteczności (diagram QUOROM/PRISMA), (Revman, Moher 1999).	45
Rys. 3 Selekcja badań dotyczących użyteczności.	46

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy minimalizacji kosztów.	7
.....	10
.....	11
.....	11
Tab. 5. Dawkowanie leków.	15
Tab. 6. Koszt pojedynczych dawek/fiolek leków biologicznych zarejestrowanych we wskazanym nr-axSpA.	15
Tab. 7. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.	16
Tab. 8. Wycena procedury związanej z kwalifikacją do leczenia.....	17
Tab. 9. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia.....	17
Tab. 10. Zestawienie parametrów do wyliczania wartości użyteczności / QALY / ilorazu kosztu lub efektu.	19
Tab. 11. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.	21
.....	23
.....	23
.....	24
.....	25
.....	25
.....	25
.....	26
.....	28
.....	28
Tab. 21. Raportowane umowy o największej wartości w zakresie programu lekowego ZZSK (kod 03.0000.336.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) - średnia cena punktu świadczenia.	34
Tab. 22. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 17.08.2017 r.	35
Tab. 23. Strategia przeszukiwania bazy <i>The Cochrane Library</i> (CENTRAL) do dnia 17.08.2017 r.	36
Tab. 24. Strategia przeszukiwania bazy Embase (Elsevier) do dnia 17.08.2017 r.	37
Tab. 25. Aktualizacja przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 17.08.2017 r.	39
Tab. 26. Aktualizacja przeszukiwania bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 17.08.2017 r.	40

Tab. 27. Aktualizacja przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) do dnia 17.08.2017 r.....	41
Tab. 28. Aktualizacja przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 06.06.2016 r.	41
Tab. 29. Aktualizacja przeszukiwania bazy The Cochrane Library do dnia 06.06.2016 r.	42
Tab. 30. Aktualizacja przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) do dnia 06.06.2016 r.	42
Tab. 31. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 09.06.2015 r.	43
Tab. 32. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library do dnia 09.06.2015 r.....	43
Tab. 33. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) do dnia 10.06.2015 r.	44

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- AOTMiT SRP NR 41/2016** AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2016 z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie oceny leku Humira (adalimumab) kod EAN: 5909990005055, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10: M46)”.
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/065/SRP/U_13_148_20160425_stanowisko_41_Humira_SpA_ampulkostrzyk_w_ref.pdf, dostęp: 21.08.2017 r.
- AOTMiT RP NR 26/2016** AOTMiT. Rekomendacja nr 26/2016 z dnia 26 kwietnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 ampułkostrzykwaki + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN 5909990005055, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10: M46)”.
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/065/REK/RP_26_2016_Humira_SpA.pdf, dostęp: 21.08.2017 r.
- AOTMiT Nr: OT.4351.6/2016** Wniosek o objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego: leczenie ciężkiej, aktywnej postaci osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10: M46). Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.6/2016.
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/065/AWA/065_AWA_OT_4351_6_2016_Humira_SpA_2016.04.15.pdf, dostęp: 21.08.2017 r.
- 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). *Rheumatology*. 2007;46(8):1338-1344.
- AWMSG Recommendation 2016** All Wales Medicines Strategy Group. Golimumab (Simponi®). Reference No. 1562. Publication date: 05/10/2016.
<http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1562>, dostęp: 17.08.2017 r.
- ChPL certolizumab pegol** EMA. Product information 07/07/2017 Cimzia -EMA/H/C/001037 -IA/0063.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf, dostęp: 17.08.2017 r.
- ChPL golimumab** EMA. Product information 03/05/2017 Simponi -EMA/H/C/000992 -IA/0076/G.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf, dostęp: 17.08.2017 r.
- Corbett 2016** Corbett M., Soares M., Jhuti G., Rice S., Spackman E., Sideris E., Moe-Byrne T., Fox D., Marzo-Ortega H., Kay L., Woolacott N., Palmer S. Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2016 20:9 (333).
- MAHTA** Humira® (adalimumab) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa.
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/065/AW/065_AW_2_OT_4351_6_Humira_SpA_2016.04.14.pdf, dostęp: 21.08.2017 r.

McLeod 2007	McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, Hill RA, Jones A, Mota Mujica R, Walley T. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation, Health Technology Assessment; 11(28), 2007.
Moher 1999	Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet 1999;354:1896-900.
NICE 2017	NICE. Spondyloarthritis in oSpondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management and management. NICE guideline. 2017. https://www.nice.org.uk/guidance/ng65/resources/spondyloarthritis-in-over-16s-diagnosis-and-management-pdf-1837575441349 , dostęp: 17.08.2017 r.
Obwieszczenie MZ z dnia 27 czerwca 2017 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. URZ. Min. Zdr. 2017.71)
Revman	Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration 2014.
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sieper 2016 (GO-AHEAD)	Sieper J, Holbrook T, Black CM, Wood R, Hu X, Kachroo S. Burden of illness associated with non-radiographic axial spondyloarthritis: a multiperspective European cross-sectional observational study. Clin Exp Rheumatol. 2016 Nov-Dec;34(6):975-983.
SMC Recommendation 2016	Scottish Medicines Consortium. Golimumab (Simponi). https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1124_16_golimumab_Simponi/golimumab_Simponi , dostęp: 17.08.2017 r.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
Zarządzenie NFZ NR 53/2017/DGL	Zarządzenie NR 53/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).