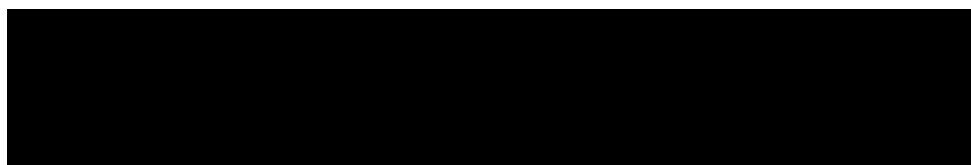


Certolizumab pegol w terapii łuszczycowego zapalenia stawów

Analiza minimalizacji kosztów



Warszawa
Listopad 2014

Autorzy raportu:

[Redacted]

Wkład pracy:

[Redacted]

Adres do korespondencji:

[Redacted]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

VEDIM Sp. z o.o.

Ul. Kruczkowskiego 8

00-380 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Spis treści

Skróty i akronimy	7
Streszczenie	8
1 Wstęp	10
1.1 Cel analizy.....	10
1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku.....	10
1.3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	11
2 Metodyka	12
2.1 Strategia analizy.....	12
2.2 Analizowane efekty zdrowotne.....	12
2.3 Horyzont czasowy analizy.....	21
2.4 Perspektywa analizy.....	21
2.5 Populacja badana.....	21
2.6 Analizowane koszty.....	21
2.6.1 Koszty leków.....	22
2.6.2 Koszty podania leczenia.....	23
2.6.3 Koszty kwalifikacji do programu lekowego.....	24
2.6.4 Koszty monitorowania leczenia.....	24
2.7 Dyskontowanie.....	25
2.8 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu.....	25
2.9 Analiza wrażliwości.....	27
3 Wyniki	30
3.1 Analiza minimalizacji kosztów.....	30
3.1.1 Analiza podstawowa.....	30
3.1.2 Analiza wrażliwości.....	32
3.2 Analiza ilorazu kosztu i efektu.....	37
3.2.1 Analiza podstawowa.....	37
3.2.2 Analiza wrażliwości.....	39

4	Dyskusja.....	45
5	Podsumowanie i wnioski.....	47
	Aneks 1. Strategia przeglądu dla analiz ekonomicznych	48
	Aneks 2. Selekcja analiz ekonomicznych	50
	Aneks 3. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności.....	51
	Aneks 4. Selekcja badań dotyczących użyteczności	52
	Aneks 5. Przegląd użyteczności – prace włączone.....	53
	Aneks 6. Przegląd użyteczności – prace wykluczone.....	54
	Aneks 7. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym 55	
	Aneks 8. Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku	57
	Aneks 9. Wartości podstawowe HAQ-DI oraz PASI i ich średnie zmiany na skutek leczenia	72
	Aneks 10. Wiek i waga pacjentów biorących udział w zidentyfikowanych badaniach klinicznych	74
	Aneks 11. Cena punktu świadczenia w poszczególnych województwach w szpitalach o najwyższej wartości umowy.	76
	Aneks 12. Zestawienia tabelaryczne danych użytych w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.	78
	Aneks 13. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych.....	81
	Spis tabel.....	85
	Spis rysunków.....	87
	Piśmiennictwo	88

Skróty i akronimy

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

Streszczenie

Analiza problemu decyzyjnego

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

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

Cel pracy

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

Metody

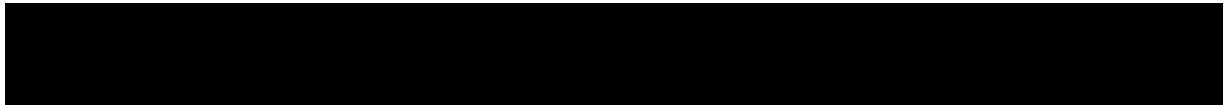
Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej adalimumabu, etanerceptu, golimumabu oraz infliksymabu w terapii ŁZS (analiza kliniczna zawierała także porównanie z ustekinumabem, który nie jest objęty obecnie programem lekowym). Analiza wykazała, że efektywność poszczególnych inhibitorów TNF-alfa nie różni się istotnie statystycznie, w związku z czym w niniejszym opracowaniu przedstawiano analizę minimalizacji kosztów. Zużycie zasobów i koszty jednostkowe szacowano w oparciu o dane adaptowane z programów lekowych dotyczących leczenia pacjentów z ŁZS. W analizie przyjęto dwuletni horyzont obserwacji. Ze względu na brak współpłacenia, analizę przeprowadzono tylko dla perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z: zakupem leków (certolizumab pegol, adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab), procedurą podania leków, kwalifikacją do programu lekowego oraz monitorowaniem leczenia w programie lekowym. Wyniki analizy przed-

stawiono uwzględniając takie parametry, jak prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu jego nieskuteczności, 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



Wnioski



1 Wstęp

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest porównanie kosztów związanych z zastosowaniem certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu w terapii dorosłych z aktywną i postępującą postacią łuszczycowego zapalenia stawów. W analizie nie uwzględniono ustekinumabu, gdyż lek ten nie jest obecnie objęty refundacją we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli pacjenci (wiek \geq 18 lat) z rozpoznaniem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym
Rodzaj interwencji (I)	certolizumab pegol
Komparator (C)	adalimumab etanercept infliksymab golimumab
Wyniki (O)	bezpośrednie koszty medyczne

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

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

1.3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przeprowadzono systematyczny przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania certolizumabu pegol w ŁZS. Strategię przeglądu dla baz Medline, Embase oraz Cochrane Library przedstawiono w aneksie 1. W aneksie 2 przedstawiono wyniki selekcji prac (diagram QUORUM). Nie zidentyfikowano żadnej publikacji, w której oceniano by koszty i efekty zdrowotne stosowania certolizumabu w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów.

W dniu 03.02.2014 powtórzono strategię przeszukiwania baz danych opisana w aneksie 1 nie identyfikując żadnych nowych prac spełniających kryteria włączenia do opracowania.

2 Metodyka

2.1 Strategia analizy

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu oraz infliksymabu w terapii ŁZS (patrz załączona dokumentacja; ustekinumab nie został ujęty w analizie ekonomicznej ponieważ lek ten nie jest obecnie refundowany i nie jest znana jego cena).¹ Analiza efektywności klinicznej wykazała, że porównywane leki biologiczne mają zbliżoną skuteczność leczenia. W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono analizę minimalizacji kosztów dla wymienionych powyżej pięciu inhibitorów TNF-alfa.

2.2 Analizowane efekty zdrowotne

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

- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu jego nieskuteczności w 12. – 14. – 16. 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 pegol² (dostarczony przez wnioskodawcę) kryterium przerwania leczenia po 12 tygodniach z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie zostało zdefiniowane jako brak odpowiedzi PsARC. Jednocześnie możliwe jest kontynuowanie leczenia, o ile uzyskano dużą odpowiedź dermatologiczną (definiowaną jest jako odpowiedź PASI 75) – w takim przypadku warunkiem dalszego leczenia jest uzyskanie odpowiedzi wg PsARC po kolejnych 12 tygodniach leczenia.

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów PsARC występuje, jeśli 2 z 4 następujących kryteriów ulegną poprawie (jednym z nich musi być bolesność lub opuchlizna stawów) oraz nie wystąpi pogorszenie w żadnej z kategorii:

- liczba obrzękniętych stawów – zmniejszenie o co najmniej 30%,
- liczba tkliwych stawów – zmniejszenie o co najmniej 30%,

- ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta (skala Likerta) – zmniejszenie o co najmniej 1 jednostkę,
- ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (skala Likerta) – zmniejszenie o co najmniej 1 jednostkę.

Ze względu na brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej porównywanych inhibitorów TNF-alfa (certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu) w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskują odpowiedź na leczenie wg kryteriów PsARC w 12. – 14. – 16. tygodniu leczenia, prawdopodobieństwo przerwania leczenia oszacowano wspólnie dla wszystkich analizowanych inhibitorów (patrz niżej). W celu oszacowania prawdopodobieństwa przerwania leczenia, obliczono prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC dla placebo w oparciu o dane ze wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej. Następnie w oparciu o wartość ilorazu szans (*odds ratio*) uzyskania odpowiedzi PsARC dla wszystkich analizowanych inhibitorów TNF- α (rycina 1) oszacowano szansę uzyskania odpowiedzi PsARC, którą następnie przeliczono na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w trakcie cyklu leczenia – tabela 3. W sumie w 8 badaniach, na podstawie których szacowano prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie wg PsARC w 12. – 14. – 16. tygodniu (1 badanie dla certolizumabu pegol, 2 badania dla adalimumabu – ADEPT, Genovese 2007, 2 badania dla etanerceptu – Mease 2000 i Mease 2004, 2 badania dla infliksymabu – IMPACT i IMPACT 2 oraz 1 badanie dla golimumabu – GO-REVEAL), w grupie placebo było leczonych 746 pacjentów, z których 188 uzyskało odpowiedź na leczenie PsARC. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi dla placebo wyniosło zatem 0,252 (188/746), a szansa odpowiedzi – 0,337 (188/(746-188)). Dla ilorazu szans uzyskania odpowiedzi w grupie leczonej lekami anty-TNF w porównaniu do grupy otrzymującej placebo równego 7,52 (rycina 1, tabela 2), prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC dla leczenia anty-TNF wyniesie 0,717 (wg wzoru: $p=s/(1+s)$, gdzie: p = prawdopodobieństwo, s = szansa), a co za tym idzie, prawdopodobieństwo braku odpowiedzi będzie równe 0,283.

Tabela 2. Odpowiedź na leczenie PsARC w 12. – 14. – 16. tygodniu – metaanaliza.

Badanie	Inhibitory TNF-alfa		Placebo		OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
RAPID-PsA	138	101 (73,2)	136	52 (38,2)	4,41 (2,64; 7,35)
ADEPT	151	95 (62,9)	162	23 (14)	10,25 (5,91; 17,79)
Genovese 2007	51	26 (51,0)	49	12 (24,5)	3,21 (1,37; 7,52)
Mease 2000	30	26 (86,7)	30	7 (23,3)	21,36 (5,53; 82,43)
Mease 2004	101	73 (72,3)	104	32 (30,8)	5,87 (3,21; 10,72)
IMPACT	52	39 (75,0)	52	11 (21,2)	11,18 (4,48; 27,91)
IMPACT 2	100	77 (77,0)	100	27 (27,0)	9,05 (4,76; 17,20)
GO-REVEAL	146	107 (73,3)	113	24 (21,2)	10,17 (5,69; 18,19)
Metaanaliza (random model)					7,52 (5,32; 10,64)

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

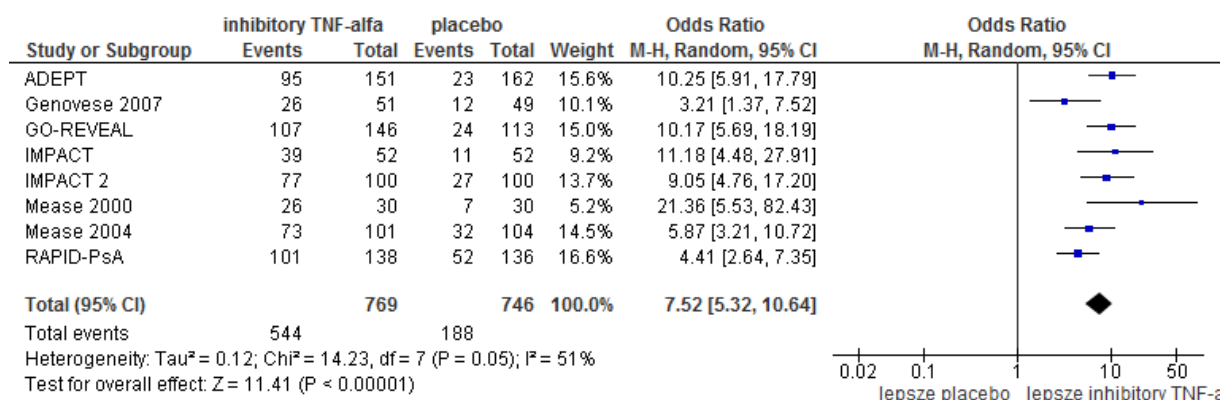


Tabela 3. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC w 12. – 14. – 16. tygodniu.

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

* OR x 0,337

W podobny sposób wyliczono prawdopodobieństwo pozostania w programie po 12. tygodniu pomimo braku odpowiedzi PsARC, ze względu na uzyskanie dużej odpowiedzi dermatologicznej, definiowanej jako PASI 75 (założono, że prawdopodobieństwa odpo-

wiedzi PsARC i PASI 75 zarówno w 12 jak i w 24 tygodniu są od siebie niezależne). Odpowiedź PASI 75 związana jest z poprawą objawów chorobowych (zaczerwienienia, złuszczenia, nacieków zapalnych) o 75%. Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu nieuzyskania odpowiedzi PASI 75 w 12. – 14. – 16. tygodniu leczenia oszacowano wspólne dla wszystkich analizowanych inhibitorów TNF-alfa (patrz niżej) ze względu na porównywalność ich skuteczności klinicznej (certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu). W celu oszacowania prawdopodobieństwa przerwania leczenia, obliczono prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI 75 dla placebo w oparciu o dane ze wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej. Następnie w oparciu o wartość ilorazu szans (*odds ratio*) uzyskania odpowiedzi PASI 75 w 12. – 14. – 16. tygodniu dla wszystkich analizowanych inhibitorów TNF- α (rycina 2) oszacowano szansę uzyskania odpowiedzi PASI 75, którą następnie przeliczono na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi – tabela 5. W sumie w 6 badaniach, na podstawie których szacowano prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie PASI 75 w 12. – 14. – 16. tygodniu (RAPID-PsA, ADEPT, Mease 2000, IMPACT, IMPACT 2 i GO-REVEAL), w grupie placebo było leczonych 357 pacjentów, z których 19 uzyskało odpowiedź na leczenie PASI 75. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi dla placebo wyniosło zatem 0,053 (19/357) i było zbliżone do wartości szansy odpowiedzi – 0,056 [19/(357-19)]. Dla ilorazu szans uzyskania odpowiedzi w grupie leczonej lekami anty-TNF w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, równego 21,27 (rycina 2, tabela 4), prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI 75 dla leczenia anty-TNF wyniesie 0,544 (wg wzoru: $p=s/(1+s)$, gdzie: p = prawdopodobieństwo, s = szansa).

Tabela 4. Odpowiedź na leczenie PASI 75 (w 12. – 14. – 16. tygodniu) – metaanaliza.

Badanie	Inhibitory TNF-alfa		Placebo		OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
RAPID-PsA	90	42 (46,7)	86	12 (14,0)	5,40 (2,58; 11,28)
ADEPT	69	34 (49,3)	69	3 (4,3)	21,37 (6,13; 74,56)
Mease 2000	19	5 (26,3)	19	0 (0)	14,79 (0,76; 289,43)
IMPACT	22	15 (68,2)	17	0 (0,0)	72,33 (3,81; 1372,64)
IMPACT 2	83	53 (63,9)	87	2 (2,29)	75,08 (17,23; 327,17)
GO-REVEAL	109	44 (40,4)	79	2 (2,5)	26,06 (6,08; 111,66)
Metaanaliza (random model)					21,27 (7,47; 60,54)

Rycina 2. Odpowiedź na leczenie PASI 75 (w 12. – 14. – 16. tygodniu) – metaanaliza.

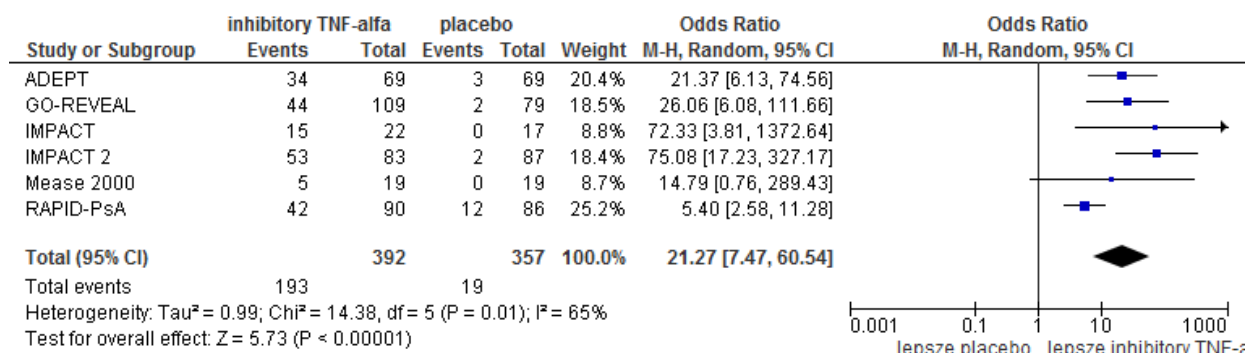


Tabela 5. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI 75 w 12. – 14. – 16. tygodniu.

Lek	OR (95%CI)	Placebo n/N	Szansa odpowiedzi (95%CI)	Prawdopodobieństwo odpowiedzi (95%CI)
Anty-TNF	21,27 (7,47; 60,54)	-	1,191 (0,418; 3,390)*	0,544 (0,295; 0,772)
Placebo	-	19/357	0,056	0,053

* OR x 0,056

Kontynuacja leczenia u pacjentów z dużą odpowiedzią dermatologiczną (ale bez odpowiedzi PsARC w 12. – 14. – 16. tygodniu) jest możliwa tylko wtedy, gdy po kolejnych 12 tygodniach leczenia zaobserwowana zostanie odpowiedź PsARC. Podobnie jak poprzednio, prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC w 24. tygodniu oszacowano wspólnie dla wszystkich analizowanych inhibitorów TNF-alfa (patrz niżej) ze względu na porównywalność ich skuteczności klinicznej (certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu). Po obliczeniu prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi PsARC w 24. tygodniu dla placebo (w oparciu o dane ze wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej), oszacowano na podstawie wartości ilorazu szans (*odds ratio*) uzyskania odpowiedzi PsARC w 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych inhibitorów TNF- α szansę uzyskania odpowiedzi PsARC w 24. tygodniu, którą następnie przeliczono na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi – tabela 7. W 5 badaniach, na podstawie których szacowano prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie PsARC w 24. tygodniu (RAPID-PsA, ADEPT, Mease 2004, IMPACT 2 i GO-REVEAL), w grupie placebo było leczonych 615 pacjentów, z których 171 uzyskało odpowiedź na leczenie PsARC w 24. tygodniu. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi dla placebo wyniosło zatem 0,278 (171/615), zaś szansa odpowiedzi – 0,385 [171/(615-171)]. Dla ilorazu szans uzyskania odpowiedzi w grupie leczonej lekami anty-TNF w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, równego 6,02 (rycina 3, tabela 6), prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC w 24. tygodniu dla leczenia anty-TNF wyniesie 0,699 (wg

wzoru: $p=s/(1+s)$, gdzie: p = prawdopodobieństwo, s = szansa), zaś braku odpowiedzi – 0,301.

Tabela 6. Odpowiedź na leczenie PsARC w 24. tygodniu – metaanaliza.

Badanie	Inhibitory TNF-alfa		Placebo		OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
RAPID-PsA	273	212 (77,7)	136	45 (33,1)	7,03 (4,45; 11,10)
ADEPT	151	91 (60,3)	162	37 (22,8)	5,12 (3,14; 8,37)
Mease 2004	101	71 (70,3)	104	24 (23,1)	7,89 (4,22; 14,73)
IMPACT 2	100	70 (70,0)	100	32 (32,0)	4,96 (2,72; 9,03)
GO-REVEAL	146	102 (69,9)	113	33 (29,2)	5,62 (3,28; 9,62)
Metaanaliza (random model)					6,02 (4,74; 7,63)

Rycina 3. Odpowiedź na leczenie PsARC w 24. tygodniu – metaanaliza.

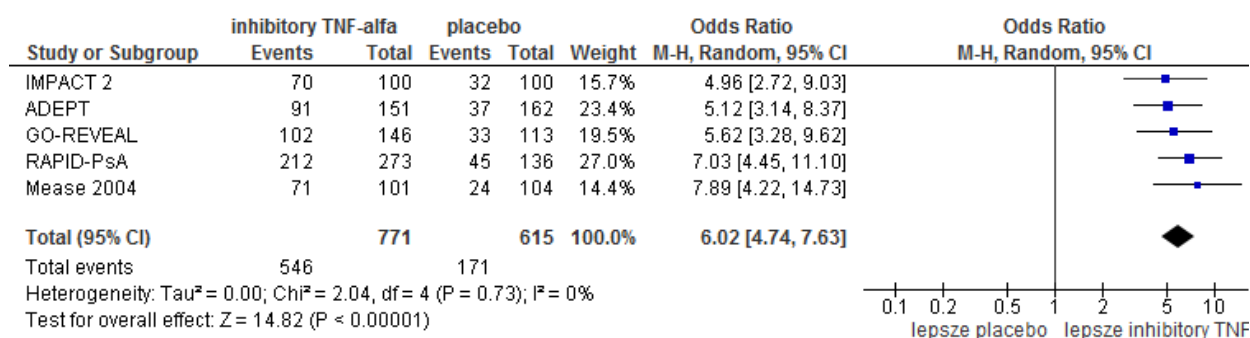


Tabela 7. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC w 24 tygodniu.

Lek	OR (95%CI)	Placebo n/N	Szansa odpowiedzi (95%CI)	Prawdopodobieństwo odpowiedzi (95%CI)
Anty-TNF	6,02 (4,74; 7,63)	-	2,318 (1,825; 2,938)	0,699 (0,646; 0,746)
Placebo	-	171/615	0,385	0,278

* OR x 0,385

W programie lekowym dostarczonym przez wnioskodawcę dotyczącym certolizumabu pegol kryterium uzyskania remisji choroby zostało zdefiniowane jako:

- uzyskanie przez świadczeniobiorcę małej aktywności choroby wyrażonej jako liczba obrzękniętych stawów 1 lub mniej oraz liczba bolesnych stawów 1 lub

mniej oraz ocena na skali Likerta wg lekarza i pacjenta 2 lub mniej, która będzie utrzymywała się nieprzerwanie przez okres co najmniej 6 miesięcy.

W związku z tym, że nie zidentyfikowano danych klinicznych pochodzących z randomizowanych badań pozwalających na ocenę prawdopodobieństwa wystąpienia opisanych wyżej zdarzeń, w niniejszej analizie prawdopodobieństwo przerwania terapii po 38 tygodniach (po 12 tygodniach + 6 miesiącach utrzymywania się remisji) z powodu uzyskania remisji choroby szacowano w oparciu o zidentyfikowane dane dotyczące odpowiedzi ACR70 w 24. tygodniu opracowane przez American College of Rheumatology.³ Kryteria odpowiedzi ACR obejmują następujące kategorie:

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

Jeśli pacjent zaobserwuje przynajmniej 70% poprawę w liczbie bolesnych i opuchniętych stawów (kryterium 1 i 2), a także w przynajmniej 3 z 5 kryteriów, mówimy o poprawie wg kryteriów ACR70. Kryterium ACR70 uważane jest za redukcję choroby zbliżoną do remisji.

Ze względu na porównywalność skuteczności klinicznej analizowanych inhibitorów TNF-alfa (certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, golimumabu i ustekinumabu) w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskują odpowiedź wg kryteriów ACR70 w 24. tygodniu leczenia, prawdopodobieństwo przerwania leczenia oszacowano wspólne dla wszystkich inhibitorów w ogólnej grupie pacjentów biorących udział w badaniu (patrz niżej). W sposób analogiczny do tego stosowanego przy wcześniej analizowanych punktach końcowych, w celu oszacowania prawdopodobieństwa przerwania leczenia, obliczono prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR70 dla placebo w oparciu o dane ze wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej. Następnie w oparciu o wartość ilorazu szans (*odds ratio*) uzyskania odpowiedzi ACR70 w 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych inhibitorów TNF- α (rycina 4) oszacowano szansę uzyskania odpowiedzi ACR70, którą następnie przeliczono na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w trakcie cyklu leczenia – tabela 9. W sumie w 6 badaniach, na podstawie których szacowano prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie ACR70 w 24. tygodniu (RAPID-PsA, ADEPT, Mease 2004, IMPACT 2, GO-REVEAL i PSUMMIT1), w grupie placebo było leczonych 821 pacjentów, z których 19 uzyskało odpowiedź na leczenie ACR70. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi dla placebo

wyniosło zatem 0,023 (19/821) i było zbliżone do wartości szansy odpowiedzi – 0,024 [19/(821-19)]. Dla ilorazu szans uzyskania odpowiedzi w grupie leczonej lekami anty-TNF w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, równego 8,89 (rycina 4, tabela 8), prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR70 dla leczenia anty-TNF wyniesie 0,176 (wg wzoru: $p=s/(1+s)$, gdzie: p = prawdopodobieństwo, s = szansa).

Tabela 8. Odpowiedź ACR70 w 24. tygodniu – metaanaliza.

Badanie	Inhibitory TNF-alfa		Placebo		OR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
RAPID-PsA	273	71 (26,0)	136	6 (4,4)	7,62 (3,22; 18,03)
ADEPT	151	35 (23,2)	162	2 (1,2)	24,14 (5,69; 102,37)
Mease 2004	101	9 (9,0)	104	2 (1,9)	4,99 (1,05; 23,69)
IMPACT 2	100	27 (27,0)	100	2 (2,0)	18,12 (4,18; 78,66)
GO-REVEAL	146	25 (17,1)	113	2 (1,8)	11,47 (2,65; 49,53)
PSUMMIT1	205	25 (12,2)	206	5 (2,4)	5,58 (2,09; 14,89)
Metaanaliza (random model)					8,89 (5,46; 14,47)

Rycina 4. Odpowiedź ACR70 w 24. tygodniu – metaanaliza.

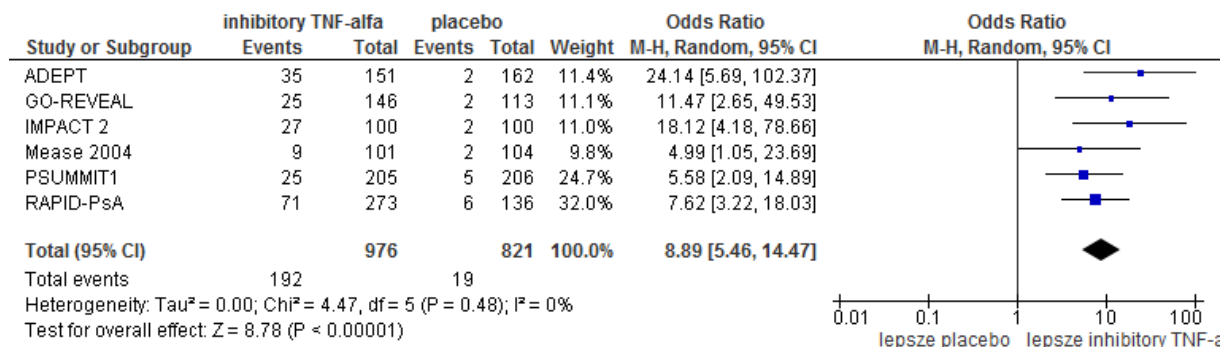


Tabela 9. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR70 w 24. tygodniu.

Lek	OR (95%CI)	Placebo n/N	Szansa odpowiedzi (95%CI)	Prawdopodobieństwo odpowiedzi (95%CI)
Anty-TNF	8,89 (5,46; 14,47)	-	0,213 (0,131; 0,347)*	0,176 (0,116; 0,258)
Placebo	-	19/821	0,024	0,023

* OR x 0,024

Dodatkowo założono, że jedynie u tych pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź w 12 tygodniu może wystąpić odpowiedź ACR70 (lub u żadnego z pacjentów, którzy odeszli z programu w 12 tygodniu nie byłoby odpowiedzi ACR70). Stąd też powyżej wyliczone prawdopodobieństwo skorygowano poprzez podzielenie go (0,176) przez wartość prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi PsARC w 12-14-16 tygodniu (0,717) i otrzymując wartość 0,245. W podobny sposób wyliczono wartości przedziału ufności dzieląc odpowiednio jego dolne i górne wartości przez siebie (otrzymane wartości to 0,181 i 0,330). W identyczny sposób skorygowano prawdopodobieństwo remisji w przypadku scenariusza analizy wrażliwości dotyczącego uwzględniania odpowiedzi dermatologicznej – w tym wypadku prawdopodobieństwo odpowiedzi ACR70 w 36 (24 tygodniu) wynosi 0,212.

Program lekowy zakłada jeszcze jedno kryterium dotyczące przerwania udziału w programie, związane z utratą adekwatnej odpowiedzi, rozumianej jako ponowne zwiększenie któregokolwiek z czterech parametrów (liczby bolesnych, obrzękniętych stawów, aktywności choroby wg chorego i lekarza) tak, iż chory ponownie nie spełnia warunków adekwatnej poprawy, w porównaniu do udokumentowanych wartości sprzed rozpoczęcia leczenia (stwierdzonej w trakcie dwóch wizyt monitorujących w odstępie 12 tygodni). Kryterium to nie ma jednak odzwierciedlenia w zaproponowanym modelu, ze względu na brak danych dotyczących utraty odpowiedzi pochodzących ze zidentyfikowanych badań klinicznych, stosunkowo krótki horyzont analizy oraz fakt, że pomiędzy 12. a 24. tygodniem leczenia obserwuje się wzrost (a nie spadek) odpowiedzi na leczenie.

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

Prawdopodobieństwo zgonu oszacowano na podstawie tablic prawdopodobieństwa zgonu dla populacji ogólnej (dane GUS dla 2010 r.), korygując dane GUS o rozkład płci w populacji pacjentów z ŁZS (1:1) oraz współczynnik 1,36, który wynika ze zwiększonego prawdopodobieństwa zgonu w populacji chorych z ŁZS w porównaniu do populacji ogólnej.⁵ W analizie podstawowej przyjęto założenie, że średni wiek populacji pacjentów leczonych inhibitorami TNF-alfa wynosi 47 lat (co wynika ze średniej wieku uczestników zidentyfikowanych badań klinicznych). W analizie wrażliwości uwzględniono również scenariusze, w których średni wiek wynosi 36 oraz 58 lat, co również związane jest z danymi pochodzącymi ze zidentyfikowanych badań klinicznych.

Przyjęto tygodniowy cykl analizy, co odpowiada cyklowi podawania etanerceptu.

Przyjęto założenie, że rok kalendarzowy ma 52 tygodnie.

2.3 Horyzont czasowy analizy

W analizie minimalizacji kosztów przyjęto dwuletni horyzont obserwacji (104 tygodnie). Przyjęcie takiego horyzontu obserwacji związane jest z brakiem możliwości wiarygodnego oszacowania czasu, jaki upływa od uzyskania remisji w wyniku terapii inhibitorami TNF-alfa do ponownego zaostrzenia objawów choroby. Zgodnie z zapisami programu lekowego, nawrót choroby po wcześniejszym uzyskaniu remisji może skutkować ponownym włączeniem do programu leczenia terapią biologiczną.

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

2.4 Perspektywa analizy

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

2.5 Populacja badana

Analiza dotyczyła jednego reprezentatywnego pacjenta z ŁZS. Przyjęto założenie, że pacjent jest w wieku 47 lat (co odpowiada w przybliżeniu wiekowi populacji badań klinicznych zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym) oraz założenie, że 50% pacjentów stanowią kobiety (co odpowiada częstości występowania ŁZS w populacji ogólnej, tj. 1:1).⁶

2.6 Analizowane koszty

Analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z:

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

2.6.1 Koszty leków

Koszty adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu szacowano w analizie podstawowej zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 24.02.2014 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 roku (konserwatywnie, w analizie podstawowej koszt infliksymabu przyjęto jako koszt najtańszego, generycznego preparatu Remsima®)

W analizie wrażliwości wykorzystano ceny leków biologicznych (etanerceptu i adalimumabu) obliczone na podstawie raportów DGL.ⁱ

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

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

Zużycie certolizumabu pegol szacowano w oparciu o zapisy charakterystyki produktu leczniczego, który stanowi, że certolizumab pegol należy podawać podskórnie w dawce 200 mg co dwa tygodnie (po dawce początkowej 400 mg podanej w tygodniach 0., 2. i 4.). W związku z zapisem, stanowiącym, że „po potwierdzeniu uzyskania odpowiedzi klinicznej można rozważyć stosowanie alternatywnej dawki podtrzymującej wynoszącej 400 mg co 4 tygodnie”. w analizie podstawowej przyjęto, że połowa pacjentów (50%) przechodzi na dawkę 400 mg co 4 tygodnie w 12. tygodniu leczenia. W analizie wrażliwości testowano scenariusze dotyczące pozostania wszystkich pacjentów na dawce 200 mg co dwa tygodnie oraz przejścia wszystkich pacjentów na dawkę 400 mg co 4 tygodnie.

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

ⁱ 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

Tabela 10. Koszt pojedynczych dawek/fiolek leków biologicznych stosowanych w ŁZS.

Lek	Dawka na podanie	Koszt pojedynczej dawki (fiolki dla infliksymabu)	Referencje
Certolizumab pegol (bez RSS)	200 mg	2 112,64 zł	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1104.0)
	400 mg	4 225,28 zł	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1104.0)
Adalimumab	40 mg	2 181,82 zł	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1050.1)
Adalimumab (DGL)	40 mg	2069,79 zł	NFZ (komunikat DGL)
Etanercept	50 mg	1 048,95 zł	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1050.2)
Etanercept (DGL)	50 mg	950,66 zł	NFZ (komunikat DGL)
Infliksimab (Remicade®)	5 mg/kg m.c.	2 219,49 zł (100 mg)	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1104.0)
Infliksimab (Remicade®) - DGL	5 mg/kg m.c.	2 119,19 zł (100 mg)	NFZ (komunikat DGL)
Infliksimab (Inflectra®)	5 mg/kg m.c.	1 663,58 zł (100 mg)	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1050.3)
Infliksimab (Remsima®)	5 mg/kg m.c.	1 508,22 zł (100 mg)	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1050.3)
Golimumab (Simponi®)	50 mg	3881,68 zł	Obwieszczenie MZ (grupa limitowa 1050.4)

2.6.2 Koszty podania leczenia

Koszt podania leczenia w analizie podstawowej szacowano w oparciu o założenie, że pierwsze podanie certolizumabu pegol, adalimumabu, golimumabu i etanerceptu następuje w warunkach ambulatoryjnych, a kolejne podania realizowane są samodzielnie przez pacjenta (w tym drugim przypadku zerowy koszt podania). W przypadku infliksymabu, podstawowa analiza zakłada podanie w trybie hospitalizacji jednodniowej. Procedurze ambulatoryjnej przypisane jest świadczenie 5.08.07.0000004 (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu), natomiast procedurze związanej z jednodniową hospitalizacją – świadczenie 5.08.07.0000003 (hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu) – patrz Załącznik nr 1k do Zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku; Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne [lekowe].⁷ Koszt procedury oszacowano w oparciu o aktualną wycenę punktową procedur NFZ oraz wycenę punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN (w celu obliczenia ceny punktu świadczenia, wyznaczono medianę wartości zaraportowanych w umowach o największej wartości w zakresie programu lekowego ŁZS (kod 03.0000.335.02) w każdym województwie – po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – patrz tabela 11 i aneks 11.

Tabela 11. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.

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

2.6.3 Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Koszt kwalifikacji pacjentów do programu lekowego oparto na wycenie procedury NFZ dla programu lekowego leczenia pacjentów z ŁZS – procedura nr 5.08.07.0000006 (kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych) – patrz Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku; Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne [lekowe].⁷ Koszt tej procedury wynosi 6,25 punktu rozliczeniowego, co przy wycenie punktu na poziomie 52,00 PLN związane jest z kosztem procedury w wysokości 325,00 PLN (tabela 12 i aneks 11).

Tabela 12. Wycena procedury związanej z kwalifikacją do leczenia.

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

2.6.4 Koszty monitorowania leczenia

Koszt monitorowania leczenia oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów z ŁZS – procedura nr 5.08.08.0000044 (Diagnostyka w programie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym). Koszty monitorowania leczenia są rozliczane jednorazowo w ciągu roku. Zgodnie z załącznikiem 1l (Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządze-

nia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku, procedurę diagnostyczną nr 5.08.06.0000044 wyceniono na 14,4 punktu, co przy wycenie punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN związane jest z kosztem procedury w wysokości 748,80 PLN (tabela 13 i aneks 11).

Tabela 13. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia.

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

2.7 Dyskontowanie

Ze względu na przyjęcie 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 Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA)⁸.

2.8 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu

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

Szacunki ilorazu efektów i kosztów dla leczenia w ŁZS w analizie podstawowej oparto na wartościach zmiany wyniku HAQ i PASI. W szacunkach przyjęto założenie, że przez cały czas leczenia pacjenci otrzymują założoną terapię lekami biologicznymi. W analizie wrażliwości testowano także scenariusz wynikający z wyliczenia wartości użyteczności bezpośrednio z badania RAPID-PsA z kwestionariusza EQ-5D (dane nieopublikowane przekazane przez wnioskodawcę). Horyzont analizy ilorazu efektów i kosztów ograni-

czono do czasu obserwacji klinicznej tj. 24 tygodni. W związku z powyższym w analizie ilorazu efektów i kosztów nie dyskontowano efektów i kosztów.

W celu zidentyfikowania wartości użyteczności przypisanych stanom związanym z łuszczycowym zapaleniem stawów przeprowadzono przegląd systematyczny w bazach danych PubMed, Embase i The Cochrane Library. Strategię przeglądu baz danych umieszczono w aneksie 3, a selekcję badań zobrazowano na diagramie QUORUM – w aneksie 4 niniejszej analizy. Tabelaiczne zestawienie zidentyfikowanych wartości użyteczności przedstawiono w aneksie 7. Przegląd wartości użyteczności powtórzono w dniu 03.02.2014 nie identyfikując dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

W przyjętym modelu założono, że pacjenci włączeni do analizy mają użyteczność stanu zdrowia odpowiadającą aktywnemu ŁZS. Użyteczność tę, jak i zmianę tego stanu oszacowano na podstawie algorytmu wykorzystanego w modelu York, zmodyfikowanego w oparciu o dane z badania RAPID-PsA (York Assessment Group Model) – oczekiwana wartość użyteczności = $0,866 - 0,258 \times \text{HAQ} - 0,001 \times \text{PASI}$ (dane wykorzystane do oszacowania wartości wyjściowej przedstawiono w tabeli 14).⁴

Tabela 14. Wartości współczynników wykorzystane w algorytmie wyliczania użyteczności, oparte na danych pochodzących z badania RAPID-PsA.

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

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

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

Scenariusz A1 analizy wrażliwości zakłada uzysk QALY na poziomie 0,047, wartość bezpośrednio wyliczoną z badania RAPID-PsA (dane nieopublikowane). Wyjściowa wartość użyteczności dla pacjenta została wyliczona jako średnia wartość ze wszystkich grup biorących udział w badaniu (placebo oraz certolizumab 200 mg i 400 mg). W tygodniu 24. wartość użyteczności została uśredniona w grupach certolizumabu pegol wśród tych pacjentów, którzy wykazali odpowiedź PsARC. Pozostałym pacjentom przypisano wartość użyteczności leczenia standardowego. Współczynniki wynikające z badania RAPID-PsA przedstawiono w tabeli 15. Na ich podstawie wyliczono, że zmiana wartości użyteczności po 24 tygodniach wynosi 0,203, co przy założeniu liniowej zmiany wartości użyteczności przekłada się na średnią wartość użyteczności w 24 tygodniowym horyzoncie obserwacji równą 0,574 $((0,675+0,472)/2)$, co z kolei w horyzoncie 24 tygodni przekłada się na wartości użyteczność QALY równą 0,265 $(0,574 * 24/52 \text{ tyg.})$.

Tabela 15. Wartości użyteczności wynikające bezpośrednio z kwestionariusza EQ-5D (dane nieopublikowane) z badania RAPID-PsA.

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

2.9 Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów:

W analizie wrażliwości został poddany ocenie wpływ zmiany założeń klinicznych, 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 – 36 lat,
 - Scenariusz A2 – 58 lat.
- Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 3 miesiącach terapii z powodu braku skuteczności i następnie po 38 tygodniach z powodu uzyskania remisji:
 - Scenariusz B1 – 21,8% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na leczenie i 33,0% pacjentów z pozostałej grupy przerywa leczenie z powodu uzyskania remisji (patrz tabela 3),

- Scenariusz B2 – 35,9% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na leczenie i 18,1% pacjentów z pozostałej grupy przerywa leczenie z powodu uzyskania remisji (patrz tabela 3),
- Scenariusz B3 – pozostawienie w programie pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie wg kryteriów PsARC w 12 tygodniu, lecz u których zaobserwowano dużą odpowiedź dermatologiczną, a następnie odpowiedź PsARC w 24 tygodniu. 21,2% pacjentów z pozostałej w 24 tygodniu grupy odejdzie z programu w 38 tygodniu z powodu uzyskania remisji (patrz tabele 5 i 7),
- Scenariusz B4 – 0,0% pacjentów przerywa leczenie z powodu uzyskania remisji (lub żaden pacjent nie uzyskuje remisji, odsetek pacjentów z odpowiedzią w 12 tygodniu na poziomie ze scenariusza podstawowego).
- Prawdopodobieństwo zgonu w populacji z ŁZS:
 - Scenariusz C1 – ryzyko zgonu w populacji z ŁZS takie samo jak w populacji ogólnej.
- Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub remisja choroby:
 - Scenariusz D1 – 10,4% pacjentów rocznie przerywa leczenie,
 - Scenariusz D2 – 22,6% pacjentów rocznie przerywa leczenie,
 - Scenariusz D3 – 0% pacjentów rocznie przerywa leczenie.
- Ceny leków w oparciu o inne podstawy:
 - Scenariusz E1 – najniższe ceny komparatorów (w oparciu o komunikaty DGL lub, w przypadku infliksymabu, cena generycznego preparatu Remsima®).
- Różne sposoby podania leków:
 - Scenariusz F1 – wszystkie podania certolizumabu pegol, adalimumabu i etanerceptu w trybie ambulatoryjnym,
 - Scenariusz F2 - pierwsze podanie infliksymabu w trybie hospitalizacji jednodniowej, pozostałe w trybie ambulatoryjnym.
- Zmiana dawkowania po uzyskaniu odpowiedzi w 12 tygodniu:
 - Scenariusz G1: wszyscy pacjenci pozostają na dawkowaniu 200 mg co dwa tygodnie;
 - Scenariusz G2: przejście wszystkich pacjentów po uzyskaniu odpowiedzi w 12 tygodniu na dawkowanie 400 mg co 4 tygodnie;
- Średnia waga pacjentów włączonych do programu (zakres zmienności wynikający z mediany błędu standardowego wagi w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT):
 - Scenariusz H1 – 65,7 kg;
 - Scenariusz H2 – 105,5 kg;
- Dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów w 2 roku leczenia:
 - Scenariusz I1 - 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych;

- Scenariusz I2 - 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów;
- Scenariusz I3 - 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.

Analiza wrażliwości ilorazu kosztu i efektu:

- Scenariusz A1 – model obliczeń oparty bezpośrednio na badaniu RAPID-PsA,
- Zakres zmienności wartości wyjściowych HAQ:
 - Scenariusz B1: wartość wyjściowa HAQ = 1,05,
 - Scenariusz B2: wartość wyjściowa HAQ = 1,17,
- Zakres zmienności wartości zmiany HAQ wyliczonych z badań:
 - Scenariusz C1: zmiana HAQ = -0,59,
 - Scenariusz C2: zmiana HAQ = -0,27,
- Zakres zmienności wartości wyjściowych PASI:
 - Scenariusz D1: wartość wyjściowa PASI = 7,81,
 - Scenariusz D2: wartość wyjściowa PASI = 9,59,
- Zakres zmienności wartości zmiany PASI wyliczonych z badań:
 - Scenariusz E1: zmiana PASI = -52,19%,
 - Scenariusz E2: zmiana PASI = -48,01%,
- Ceny leków w oparciu o inne podstawy:
 - Scenariusz F1 – najniższe ceny leków (w oparciu o komunikaty DGL lub w przypadku infliksymabu cena generycznego preparatu Remsima®).
- Różne sposoby podania leków:
 - Scenariusz G1 – wszystkie podania certolizumabu pegol, adalimumabu i etanerceptu w trybie ambulatoryjnym,
 - Scenariusz G2 – pierwsze podanie infliksymabu w trybie hospitalizacji jednodniowej, pozostałe w trybie ambulatoryjnym.
- Zmiana dawkowania po uzyskaniu odpowiedzi w 12. tygodniu:
 - Scenariusz H1: wszyscy pacjenci pozostają na dawkowaniu 200 mg co dwa tygodnie;
 - Scenariusz H2: przejście wszystkich pacjentów po uzyskaniu odpowiedzi w 12. tygodniu na dawkowanie 400 mg co 4 tygodnie;
- Średnia waga pacjentów włączonych do programu (zakres zmienności wynikający z mediany błędu standardowego wagi w RCT zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie):
 - Scenariusz I1 – 65,7 kg;
 - Scenariusz I2 – 105,5 kg.

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

Spośród testowanych zmiennych klinicznych, w najmniejszym stopniu na wyniki analizy wpływają założenia dotyczące ryzyka zgonu w populacji ŁZS na tym samym poziomie co w populacji ogólnej (scenariusz C1) oraz założenie dotyczące wieku pacjentów objętych leczeniem (scenariusz A1 i A2). Wiąże się to ze stosunkowo niewielkim wpływem ŁZS na ogólną śmiertelność pacjentów z tą chorobą oraz faktem, że choroba ta dotyczy w znacznym stopniu chorych w wieku 35-60 lat, tj. o umiarkowanym i niskim podstawowym ryzyku zgonu. Niewielki wpływ mają także czynniki takie jak udział pacjentów, którzy przechodzą na dawkowanie 400 mg raz na cztery tygodnie oraz zmiany parametrów dyskontowania.

Stosunkowo największy wpływ na końcowe wyniki miały oparte na danych klinicznych (95% przedziały ufności dla oszacowanych wartości podstawowych) założenia dotyczące odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności lub remisji (szczególnie scenariusze B2 i B3) oraz scenariusze związane z odchodzeniem z innych przyczyn, niż wymienione w programie lekowym zaproponowanym przez wnioskodawcę (scenariusz D3 związany z pomięciem tego czynnika oraz scenariusz D2 z maksymalną wartością czynnika).

3.2 Analiza ilorazu kosztu i efektu

3.2.1 Analiza podstawowa

Szacowanie ilorazu kosztu i efektu obliczono dla 24-tygodniowego horyzontu obserwacji, zakładając, że przez cały okres obserwacji pacjenci otrzymują leczenie, tj. nie uwzględniono wszystkich parametrów opisanych w rozdziale 2.2 (prawdopodobieństw: zgonu, przerywania leczenia po 12 tygodniach terapii z powodu braku skuteczności, przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub remisja choroby).

W tabelach poniżej zestawiono oszacowane wartości CER dla poszczególnych leków – w tabeli 25 wyniki dla ceny certolizumabu pegol nieuwzględniającej zaproponowanego przez wnioskodawcę RSS, w tabeli 26 wyniki przy cenie uwzględniającej RSS.

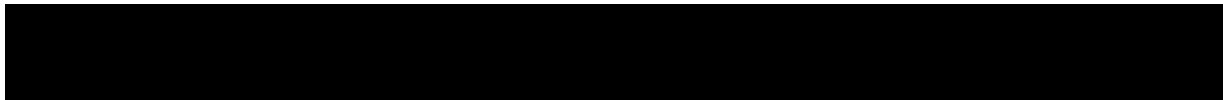


Tabela 25.

26

3.2.2 Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono poniżej w tabelach 27 – 31.



--

Tabela 30. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zmiana kosztu vs analiza podstawowa, wartości względne.

Scenariusz	Koszt certolizumabu pegol bez RSS	Koszt certolizumabu pegol z RSS	Koszt adalimumabu	Koszt etanerceptu	Koszt infliksymabu	Koszt golimumabu
A1	9,61%	9,61%	9,61%	9,61%	9,61%	9,61%
B1	-2,40%	-2,40%	-2,40%	-2,40%	-2,40%	-2,40%
B2	2,52%	2,52%	2,52%	2,52%	2,52%	2,52%
C1	-3,18%	-3,18%	-3,18%	-3,18%	-3,18%	-3,18%
C2	3,39%	3,39%	3,39%	3,39%	3,39%	3,39%
D1	-0,11%	-0,11%	-0,11%	-0,11%	-0,11%	-0,11%
D2	0,11%	0,11%	0,11%	0,11%	0,11%	0,11%
E1	-0,01%	-0,01%	-0,01%	-0,01%	-0,01%	-0,01%
E2	0,02%	0,02%	0,02%	0,02%	0,02%	0,02%
F1	0,00%	0,00%	-5,03%	-9,18%	0,00%	0,00%
G1	3,33%	4,40%	4,50%	9,53%	0,00%	2,42%
G2	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	-4,51%	0,00%
H1	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
H2	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
I1	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	-21,26%	0,00%
I2	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	21,26%	0,00%


Tabela 31. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości - wartości QALY w zależności od scenariusza.

Scenariusz	QALY	Zmiana bezwzględna vs analiza podstawowa	Zmiana względna vs analiza podstawowa
A1	0,290	-0,02543	-8,77%
B1	0,265	0,00714	2,46%
B2	0,297	-0,00714	-2,46%
C1	0,283	0,00953	3,28%
C2	0,300	-0,00953	-3,28%
D1	0,281	0,00031	0,11%
D2	0,290	-0,00031	-0,11%
E1	0,290	0,00002	0,01%
E2	0,290	-0,00006	-0,02%
F1	0,290	0,00000	0,00%
G1	0,290	0,00000	0,00%
G2	0,290	0,00000	0,00%
H1	0,290	0,00000	0,00%
H2	0,290	0,00000	0,00%
I1	0,290	0,00000	0,00%
I2	0,290	0,00000	0,00%

4 Dyskusja

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

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu w terapii ŁZS. Analiza wykazała, że zarówno siła interwencji poszczególnych inhibitorów TNF-alfa nie wykazuje istotnych statystycznie różnic. W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu przedstawiano analizę minimalizacji kosztów w oparciu o dane dotyczące zużycia zasobów w programie lekowym. W analizie nie uwzględniono ustekinumabu, ponieważ lek ten nie jest obecnie objęty refundacją w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.



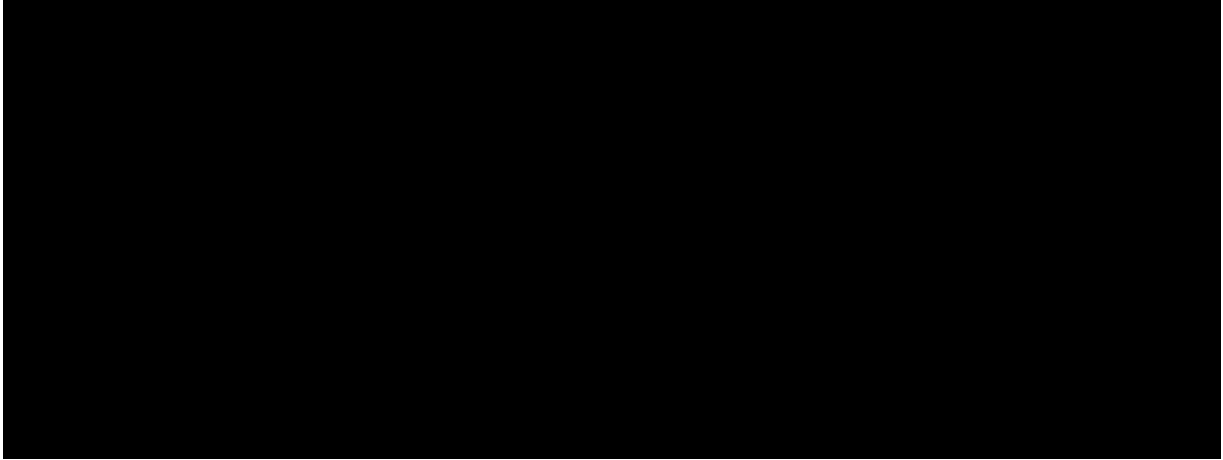
Do głównych ograniczeń prezentowanej analizy należy jej stosunkowo krótki horyzont czasowy. ŁZS jest chorobą przewlekłą i leczenie najczęściej kontynuuje się znacznie dłużej niż dwa lata. Przyjęcie dwuletniego horyzontu obserwacji związane jest z brakiem możliwości wiarygodnego oszacowania czasu, jaki upływa od uzyskania remisji w wyniku terapii inhibitorami TNF-alfa do ponownego zaostrzenia objawów choroby. Zgodnie z zapisami programu lekowego, nawrót choroby po wcześniejszym uzyskaniu remisji może skutkować ponownym włączeniem do programu leczenia lekiem biologicznym. Próbą zmniejszenia stopnia niepewności związanego z tym ograniczeniem jest scenariusz B4 analizy wrażliwości, który szacuje koszty terapii przy założeniu, że obecność lub brak remisji nie wpływa na decyzję o kontynuacji leczenia. Wyniki oparte na założeniach tego scenariusza wskazują, że koszty związane z możliwością powtórnego włączenia do programu pacjentów, którzy uzyskali wcześniej remisję, mogą zwiększać koszty całkowite terapii o około 13,5%.

Pewnym ograniczeniem jest także zastosowanie jako ceny preparatów zawierających infliksymab ceny najtańszego generycznego preparatu Remsima[®], wprowadzonego na listę leków finansowanych w ramach programu lekowego 1 stycznia 2014 (obok drugiego generycznego, minimalnie droższego preparatu infliksymabu o nazwie Inflectra[®]). Założenie takie fałszywie obniża prawdopodobnie koszt terapii infliksymabem, jako że w praktyce stosowane będą wszystkie trzy preparaty zawierające infliksymab, także znacznie droższy oryginalny Remicade[®].

Czynnikiem, który także w znacznym stopniu oddziałuje na koszty terapii wszystkimi inhibitorami TNF-alfa jest możliwość pozostania w programie lekowym po 12. tygodniu

pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi wg kryteriów PsARC, lecz uzyskali dużą odpowiedź dermatologiczną. Przy uwzględnieniu takiej opcji koszty terapii mogą wzrosnąć nawet o około 14% (w przypadku certolizumabu pegol) w stosunku do założeń scenariusza podstawowego.

5 Podsumowanie i wnioski



Aneks 1. Strategia przeglądu dla analiz ekonomicznych

Tabela 32. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 25.11.2013 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	„Arthritis, Psoriatic” [Mesh]	3415
#2	„Arthritis, Psoriatic”[Text Word]	3421
#3	Arthritic[tw] AND Psoriasis[tw]	98
#4	„Psoriasis, Arthritic” [tw]	0
#5	Psoriasis[tw] AND Arthropathica[tw]	74
#6	Psoriatic[tw] AND Arthritis[tw]	5925
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	6022
#8	certolizumab pegol[Supplementary Concept]	224
#9	"certolizumab"[tw]	446
#10	Cimzia[tw]	16
#11	#8 OR #9 OR #10	448
#12	"economics"[mesh]	476001
#13	"economics" [tw]	368792
#14	#19 OR #20	579332
#15	#7 AND #11 AND #14	2

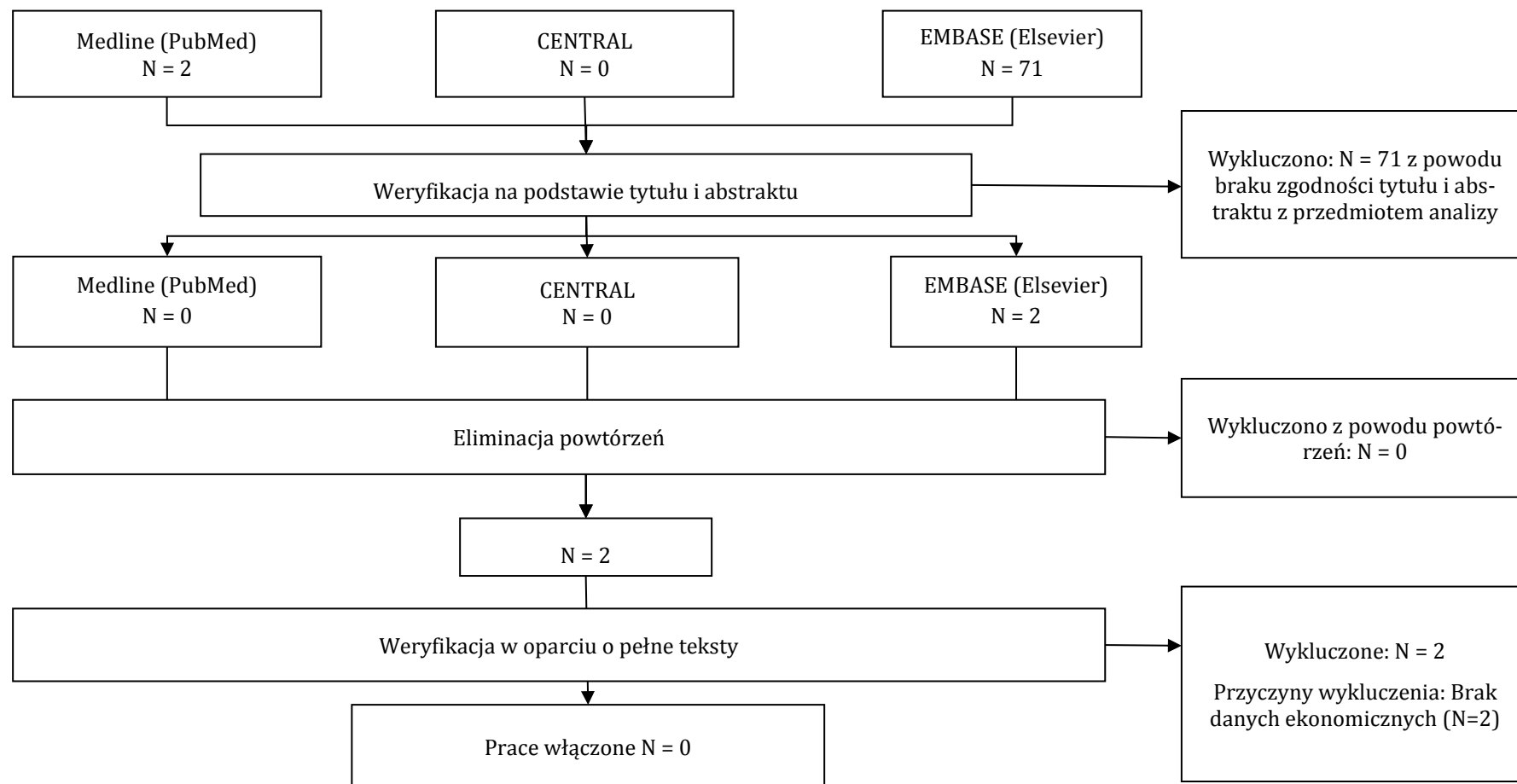
Tabela 33. Strategia przeszukiwania bazy *The Cochrane Library* (CENTRAL) do dnia 26.11.2013 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor Arthritis, Psoriatic explode all trees	162
#2	Psoriatic arthritis	289
#3	Arthritic	294
#4	Psoriasis	3101
#5	#3 AND #4	7
#6	#1 OR #2 OR #5	293
#7	certolizumab pegol	56
#8	Cimzia	10
#9	#7 OR #8	57
#10	MeSH descriptor Economics explode all trees	22223
#11	economics	21276
#12	#10 OR #11	25961
#13	#6 AND #9 AND #12	0

Tabela 34. Strategia przeszukiwania bazy Embase (Elsevier) do dnia 25.11.2013 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'psoriatic arthritis'/syn AND [embase]/lim	10463
#2	'certolizumab pegol'/syn AND [embase]/lim	2451
#3	'economics'/syn AND [embase]/lim	402632
#4	'cost'/syn AND [embase]/lim	404680
#5	#3 OR #4	529206
#6	#1 AND #2 AND #5	71

Aneks 2. Selekcja analiz ekonomicznych



Aneks 3. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności

Tabela 35. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 25.11.2013 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	„Arthritis, Psoriatic” [Mesh]	3415
#2	„Arthritis, Psoriatic”[Text Word]	3421
#3	Arthritic[tw] AND Psoriasis[tw]	98
#4	„Psoriasis, Arthritic” [tw]	0
#5	Psoriasis[tw] AND Arthropathica[tw]	74
#6	Psoriatic[tw] AND Arthritis[tw]	5925
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	6022
#8	utilit*[Text Word]	115583
#9	#7 AND #8	57

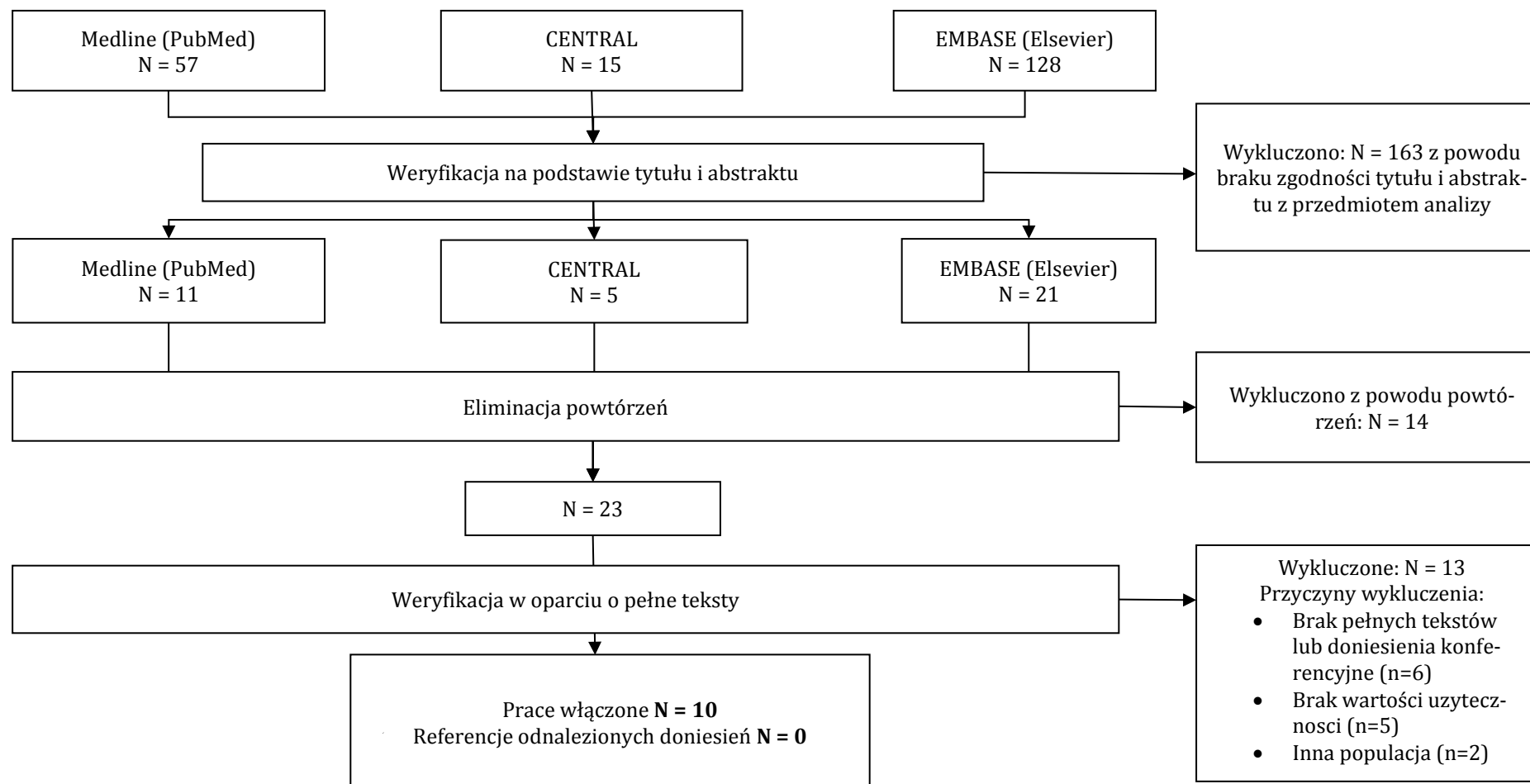
Tabela 36. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – 26.11.2013 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor Arthritis, Psoriatic explode all trees	162
#2	Psoriatic arthritis	289
#3	Arthritic	294
#4	Psoriasis	3101
#5	#3 AND #4	7
#6	#1 OR #2 OR #5	293
#7	utilit*	9558
#8	#6 AND #7	15

Tabela 37. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – 25.11.2013 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'psoriatic arthritis'/syn AND [embase]/lim	10463
#2	utility AND [embase]/lim	237129
#3	#1 and #2	128

Aneks 4. Selekcja badań dotyczących użyteczności



Aneks 5. Przegląd użyteczności – prace włączone

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

Aneks 6. Przegląd użyteczności – prace wykluczone

Kod badania	Referencje	Przyczyna wykluczenia
Adams 2009	Adams R, Walsh C, Tilson L, FitzGerald O, Bresnihan B, Veale D, Barry M. A calibration of the relationship between the HAQ, The SF-6D and the EQ-5D in inflammatory arthritis. <i>Value in Health</i> (2009) 12:7 (A446-A447). Date of Publication: October 2009.	abstrakt konferencyjny; brak wartości użyteczności
Bansback 2008	Bansback N, Harrison M, Brazier J, Davies L, Kopec J, Marra C, Symmons D, Anis A. Health state utility values: A description of their development and application for rheumatic diseases. <i>Arthritis Care and Research</i> (2008) 59:7 (1018-1026). Date of Publication: 15 Jul 2008.	brak dostępu do publikacji
Bojke 2011	Bojke L, Epstein D, Craig D, Rodgers M, Woolacott N, Yang H, Sculpher M. Modelling the cost-effectiveness of biologic treatments for psoriatic arthritis (Structured abstract). <i>Rheumatology</i> . 2011;50.Supplement 4 : iv39-iv47.	brak wartości użyteczności w publikacji
Bravo Vergel 2007	Bravo Vergel Y, Hawkins NS, Claxton K, Asseburg C, Palmer S, Woolacott N, Bruce IN, Sculpher MJ. The cost-effectiveness of etanercept and infliximab for the treatment of patients with psoriatic arthritis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2007 Nov;46(11):1729-35.	brak wartości użyteczności w publikacji
Brodzsky 2009	Brodzsky V, Pentek M, Ersek K, Sebestyen A, Boncz I, Gulacsi L. Comparison of a generic utility measure (EQ-5D) and disease specific quality of life instruments in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. <i>Value in Health</i> (2009) 12:7 (A449). Date of Publication: October 2009.	abstrakt konferencyjny; brak wartości użyteczności
Cummins 2011	Cummins E, Asseburg C, Punekar YS, Shore E, Morris J, Briggs A, Fenwick E. Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of active and progressive psoriatic arthritis (Structured abstract). <i>Value in Health</i> . 2011;14(1):15-23.	brak wartości użyteczności w publikacji
Cummins 2012	Cummins E, Asseburg C, Prasad M, Buchanan J, Punekar YS. Cost effectiveness of golimumab for the treatment of active psoriatic arthritis (Structured abstract). <i>European Journal of Health Economics</i> . 2012;13(6): 801-809.	brak wartości użyteczności w publikacji
Gulfe 2009	Gulfe A, Kristensen L.E, Petersson I.F, Jacobsson L.T.H, Saxne T, Geborek P. Utility-based outcomes made easy: the number needed per qaly gained (NNQ)-observational study of TNF blockade in inflammatory arthritis. <i>Arthritis and Rheumatism</i> (2009) 60 SUPPL. 10 (76). Date of Publication: 2009.	abstrakt konferencyjny; brak wartości użyteczności
Gulfe 2010	Gulfe A, Kristensen L.E, Saxne T, Jacobsson L.T.H, Petersson I.F, Geborek P. Rapid and sustained health utility gain in anti-tumour necrosis factor-treated inflammatory arthritis: Observational data during 7 years in southern Sweden. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> (2010) 69:2 (352-357). Date of Publication: February 2010.	brak wartości użyteczności w publikacji
Kirkham 2012	Kirkham B, Li W, Boggs R, Nab H, Tarallo M. Early treatment of psoriatic arthritis is associated with improved outcomes: Findings from the etanercept PRESTA trial. <i>Dermatology and Therapy</i> (2012) 2 SUPPL. 1 (S2). Date of Publication: July 2012.	abstrakt konferencyjny; brak wartości użyteczności
Kirkham 2013	Kirkham B, Boggs R, Li W, Nab H.W, Tarallo M. The importance of managing arthritis in patients with both moderate-to-severe psoriasis and psoriatic arthritis. <i>Value in Health</i> (2013) 16:3 (A227). Date of Publication: May 2013.	abstrakt konferencyjny; brak wartości użyteczności (raportowana jedynie zmiana wartości)
Khanna 2010	Khanna D, Frech T, Khanna PP, Kaplan RM, Eckman MH, Hays RD, Ginsburg SS, Leonard AC, Tsevat J. Valuation of scleroderma and psoriatic arthritis health states by the general public. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2010 Oct 1;8:112.	wartości hipotetyczne – osoby z populacji ogólnej
Söderlin 2004	Söderlin MK, Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo-Repo M. Quality of life and economic burden of illness in very early arthritis. A population based study in southern Sweden. <i>J Rheumatol</i> . 2004 Sep;31(9):1717-22.	brak danych dla ŁZS

Aneks 7. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym

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

Stan zdrowia – pacjenci po terapii biologicznej	Metoda pomiaru	Wartość użyteczności	Źródło*
ŁZS, pacjenci po 12 miesiącach terapii biologicznej	EQ-5D	0,77	Adams 2010
	SF-6D	0,66	
	SF-6D	0,66	Adams 2011
	EQ-5D UK TTO	0,77	
	Revised EQ-5D UK TTO	0,84	
EQ-5D	0,63	Olivieri 2008	
ŁZS pacjenci po 12 tygodniach terapii biologicznej	EQ-5D	0,73 (średnia z 2 grup)	Gniadecki 2012
ŁZS pacjenci po 24 tygodniach/6 miesiącach terapii biologicznej (inhibitorami TNF – alfa)	EQ-5D	0,745	Gniadecki 2012
	SF-6D	0,616	Heiberg 2007
	EQ-5D	0,82	Noppakun 2012

	SF-6D	0,63	Saad 2010
ŁZS (pacjenci po leczeniu etanerceptem – brak ścisłego terminu)	SF-6D	0,756	Strand 2012

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

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

Certolizumab vs placebo

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/ liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
Odpowiedź ACR 20 – 12 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	80/138	33/136	2,39 (1,72; 3,32)	krytyczna (9)	⊕⊕⊕○
							70/135		2,14 (1,52; 3,00)		
							150/273		2,26 (1,65; 3,11)		
Odpowiedź ACR 20 - 24 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	88/138	32/136	2,71 (1,95; 3,76)	krytyczna (9)	⊕⊕⊕○
							76/135		2,39 (1,71; 3,35)		
							164/273		2,55 (1,86; 3,51)		
Odpowiedź ACR50 – 12 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	50/138	15/136	3,29 (1,94; 5,56)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							44/135		2,96 (1,73; 5,05)		
							94/273		3,12 (1,88; 5,17)		
Odpowiedź ACR50 – 24 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	61/138	17/136	3,54 (2,18; 5,73)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							54/135		3,20 (1,96; 5,23)		
							115/273		3,37 (2,11; 5,37)		
Odpowiedź ACR70 – 12 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	34/138	4/136	8,38 (3,06; 22,97)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							17/135		4,28 (1,48; 12,39)		

							51/273		6,35 (2,34; 17,21)		
Odpowiedź ACR70 – 24 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	39/138	6/136	6,41 (2,80; 14,64)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							32/135		5,37 (2,32; 12,43)		
							71/273		5,89 (2,63; 13,22)		
PsARC – 12 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	101/138	52/136	1,91 (1,51; 2,42)	krytyczna (8)	⊕⊕⊕○
							89/135		1,72 (1,35; 2,20)		
							190/273		1,82 (1,45; 2,29)		
PsARC – 24 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	108/138	45/136	2,37 (1,83; 3,05)	krytyczna (8)	⊕⊕⊕○
							104/135		2,33 (1,80; 3,01)		
							212/273		2,35 (1,83; 3,01)		
PASI50 -12 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	62/90	23/86	2,58 (1,77; 3,75)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							48/76		2,36 (1,60; 3,49)		
							110/166		2,48 (1,72; 3,57)		
PASI 50 -24 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	67/90	24/86	2,67 (1,86; 3,83)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							55/76		2,59 (1,80; 3,74)		
							122/166		2,63 (1,85; 3,74)		
PASI 75 -12 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	42/90	12/86	3,34 (1,89; 5,91)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							36/76		3,39 (1,91; 6,04)		
							78/166		3,37 (1,94; 5,83)		
PASI 75 – 24 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	56/90	13/86	4,12 (2,43; 6,97)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							46/76		4,00 (2,35; 6,82)		
							102/166		4,06 (2,43; 6,80)		
PASI 90 – 12 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	20/90	4/86	4,78 (1,70; 13,41)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							15/76		4,24 (1,47; 12,23)		

Certolizumab pegol w terapii łuszczykowego zapalenia stawów – analiza minimalizacji kosztów

PASI 90 – 24 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	35/116	5/86	4,53 (1,67; 12,34)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							42/90		8,03 (3,33; 19,33)		
							27/76		6,11 (2,48; 15,07)		
							69/166		7,15 (3,00; 17,06)		
HAQ-DI 12 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	138/-0,45 (0,56)	136/-0,16 (0,36)	-0,29 (-0,40; -0,18)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							135/-0,39 (0,47)		-0,23 (-0,33; -0,13)		
							273/-0,42 (0,56)		-0,26 (-0,36; -0,16)		
HAQ-DI 24 tydzień											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	138/-0,52 (0,66)	136/-0,17 (0,43)	-0,35 (-0,48; -0,22)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							135/-0,43 (0,54)		-0,26 (-0,38; -0,14)		
							273/-0,48 (0,66)		-0,31 (-0,43; -0,19)		

Certolizumab vs adalimumab

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/ liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
Odpowiedź ACR 20 – 12 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	80/138	108/202	0,70 (0,38; 1,27)	krytyczna (9)	⊕⊕○○

ⁱ W ogólnej ocenie ryzyka błędu systematycznego dla jednego z badań do adalimumabu oszacowano wysokie ryzyko błędu, a dla drugiego nieznane;

							70/135		0,63 (0,34; 1,14)		
							150/273		0,66 (0,37; 1,19)		
Odpowiedź ACR 20 - 24 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia ¹	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	88/138	86/151	0,71 (0,42; 1,18)	krytyczna (9)	⊕⊕○○
							76/135		0,62 (0,37; 1,05)		
							164/273		0,66 (0,40; 1,10)		
Odpowiedź ACR50 - 12 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia ¹	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	50/138	67/202	0,33 (0,13; 0,82)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							44/135		0,30 (0,12; 0,74)		
							94/273		0,31 (0,13; 0,77)		
Odpowiedź ACR50 - 24 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia ¹	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	61/138	59/151	0,56 (0,25; 1,24)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							54/135		0,51 (0,23; 1,13)		
							115/273		0,53 (0,24; 1,17)		
Odpowiedź ACR70 - 12 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia ¹	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	34/138	37/202	0,53 (0,11; 2,68)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							17/135		0,27 (0,05; 1,42)		
							51/273		0,40 (0,08; 2,02)		
Odpowiedź ACR70 - 24 tydzień											

Certolizumab pegol w terapii łuszczykowego zapalenia stawów – analiza minimalizacji kosztów

2 (RCT)	istotne ograniczenia ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	39/138	35/151	0,34 (0,07; 1,75)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							32/135		0,29 (0,06; 1,47)		
							71/273		0,31 (0,06; 1,59)		
PsARC – 12 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	101/138	121/202	0,61 (0,28; 1,34)	krytyczna (8)	⊕⊕○○
							89/135		0,55 (0,25; 1,21)		
							190/273		0,58 (0,27; 1,27)		
PsARC – 24 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	108/138	91/151	0,90 (0,60; 1,34)	krytyczna (8)	⊕⊕○○
							104/135		0,88 (0,59; 1,32)		
							212/273		0,89 (0,60; 1,33)		
PASI 50 – 12 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	62/90	50/69	0,52 (0,26; 1,04)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							48/76		0,47 (0,23; 0,96)		
							110/166		0,5 (0,25; 0,99)		
PASI 50 – 24 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	67/90	52/69	0,41 (0,19; 0,88)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							55/76		0,4 (0,19; 0,85)		
							122/166		0,4 (0,19; 0,86)		
PASI 75 – 12 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	42/90	34/69	0,29 (0,08; 1,05)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							36/76		0,3 (0,08; 1,07)		
							78/166		0,3 (0,08; 1,05)		

ⁱ Nieznane ryzyko błędu dla jednego badania.

PASI 75 - 24 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń ¹	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	56/90	41/49	0,10 (0,01; 0,76)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							46/76		0,10 (0,01; 0,74)		
							102/166		0,10 (0,01; 0,75)		
PASI 90 - 12 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń ¹	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	20/90	21/69	0,11 (0,01; 2,16)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							15/76		0,10 (0,01; 1,94)		
							34/166		0,11 (0,01; 2,03)		
PASI 90 - 24 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń ¹	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	42/90	29/69	0,14 (0,01; 2,50)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							27/74		0,10 (0,01; 1,92)		
							69/166		0,12 (0,01; 2,22)		
HAQ-DI 12 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia ¹	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	138/-0,45 (0,56)	-0,27 (-0,36; -0,18)	-0,02 (-0,16; 0,12)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							135/-0,39 (0,47)		0,04 (-0,09; 0,17)		
							273/-0,42 (0,56)		0,01 (-0,12; 0,14)		
HAQ-DI 24 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń ¹	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	138/-0,52 (0,66)	151/-0,4 (0,5)	-0,05 (-0,21; 0,11)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							135/-0,43 (0,54)		0,04 (-0,12; 0,20)		
							273/-0,48 (0,66)		-0,01 (-0,17; 0,15)		
							144/273		0,64 (0,30; 1,37)		

Certolizumab vs etanercept

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/ liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
Odpowiedź ACR 20 – 12 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia ¹	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	80/138	82/131	0,58 (0,34; 0,99)	krytyczna (9)	⊕⊕⊕○
							70/135		0,52 (0,3; 0,89)		
							150/273		0,54 (0,32; 0,93)		
Odpowiedź ACR 20 - 24 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia ¹	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	88/138	58/101	0,95 (0,56; 1,62)	krytyczna (9)	⊕⊕⊕○
							76/135		0,84 (0,49; 1,44)		
							164/273		0,9 (0,53; 1,52)		
Odpowiedź ACR50 – 12 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia ¹	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	50/138	52/131	0,31 (0,11; 0,88)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							44/135		0,28 (0,10; 0,80)		
							94/273		0,3 (0,11; 0,83)		
Odpowiedź ACR50 – 24 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia ¹	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	61/138	42/101	0,41 (0,15; 1,12)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							54/135		0,37 (0,13; 1,02)		
							115/273		0,39 (0,14; 1,06)		
Odpowiedź ACR70 – 12 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia ¹	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	34/138	15/131	0,57 (0,06; 5,40)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							17/135		0,29 (0,03; 2,83)		
							51/273		0,43 (0,05; 4,07)		
Odpowiedź ACR70 – 24 tydzień											

¹ W ogólnej ocenie ryzyka błędu systematycznego dla jednego z badań dla etanerceptu oszacowano wysokie ryzyko błędu, a dla drugiego nieznane.

2 (RCT)	istotne ograniczenia ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	39/138	8/101	2,33 (0,50; 10,86)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							32/135		1,95 (0,42; 9,16)		
							71/273		2,14 (0,46; 9,88)		
PsARC – 12 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	101/138	99/131	0,71 (0,44; 1,14)	krytyczna (8)	⊕⊕⊕○
							89/135		0,64 (0,40; 1,03)		
							190/273		0,68 (0,42; 1,09)		
PsARC – 24 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	108/138	71/101	0,78 (0,49; 1,22)	krytyczna (8)	⊕⊕⊕○
							104/135		0,76 (0,49; 1,20)		
							212/273		0,77 (0,49; 1,21)		
PASI 50 – 12 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	62/90	7/19	1,47 (0,48; 4,51)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							48/76		1,35 (0,44; 4,14)		
							110/166		1,42 (0,46; 4,32)		
PASI 50 – 24 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	68/90	31/66	1,01 (0,50; 2,02)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							55/76		0,98 (0,49; 1,97)		
							122/166		0,99 (0,50; 1,98)		
PASI 75 – 12 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	42/90	5/19	0,30 (0,02; 5,44)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							36/76		0,31 (0,02; 5,52)		
							78/166		0,31 (0,02; 5,46)		
PASI 75 – 24 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	56/90	15/66	0,58 (0,13; 2,69)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							46/76		0,57 (0,12; 2,62)		
							102/166		0,58 (0,13; 2,64)		
HAQ-DI - 12 tydzień											

ⁱ Nieznane ryzyko błędu dla jednego badania.

Certolizumab pegol w terapii łuszczykowego zapalenia stawów – analiza minimalizacji kosztów

2 (RCT)	istotne ograniczenia ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	138/-0,45 (0,56)	101/ -0,59 (1,7)	0,23 (-0,13; 0,59)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							135/-0,39 (0,47)		0,29 (-0,06; 0,64)		
							273/-0,42 (0,56)		0,26 (-0,09; 0,61)		
HAQ-DI - 24 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	bardzo istotny	nie zaobserwowano	brak	138/-0,52 (0,66)	101/ -0,60 (1,5)	0,18 (-0,14; 0,50)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							135/-0,43 (0,54)		0,27 (-0,04; 0,58)		
							273/-0,48 (0,66)		0,22 (-0,09; 0,53)		

Certolizumab vs infliksymab – 12. – 16. tydzień

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/ liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
Odpowiedź ACR 20 – 12 - 16 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	80/138	92/152	0,42 (0,23; 0,75)	krytyczna (9)	⊕⊕○○
							70/135		0,37 (0,21; 0,68)		
							150/273		0,40 (0,22; 0,70)		
Odpowiedź ACR 20 - 24 tydzień											
2	istotne ograniczenia ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	88/138	54/100	0,80 (0,45; 1,44)	krytyczna	⊕⊕○○

ⁱ W ogólnej ocenie ryzyka błędu systematycznego dla jednego z badań dla infliksymabu oszacowano wysokie ryzyko błędu, a dla drugiego nieznane; [^] Nieznane ryzyko błędu dla jednego badania.

(RCT)	niczenia ⁱ				wowano		76/135		0,71 (0,39; 1,28)	(9)	
							164/273		0,75 (0,42; 1,35)		
Odpowiedź ACR50 – 12 - 16 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	50/138	60/152	0,22 (0,07; 0,73)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							44/135		0,20 (0,06; 0,66)		
							94/273		0,21 (0,07; 0,68)		
Odpowiedź ACR50 – 24 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	61/138	41/100	0,35 (0,11; 1,04)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							54/135		0,31 (0,1; 0,94)		
							115/273		0,33 (0,11; 0,98)		
Odpowiedź ACR70 – 12 - 16 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	34/138	30/152	0,44 (0,06; 2,96)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							17/135		0,22 (0,03; 1,56)		
							51/273		0,33 (0,05; 2,23)		
Odpowiedź ACR70 – 24 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	39/138	27/100	0,47 (0,09; 2,43)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							32/135		0,40 (0,08; 2,05)		
							71/273		0,44 (0,09; 2,21)		
PsARC – 12 – 16 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	101/138	116/152	0,63 (0,43; 0,91)	krytyczna (8)	⊕⊕○○
							89/135		0,57 (0,39; 0,83)		
							190/273		0,60 (0,42; 0,87)		
PsARC – 24 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	108/138	70/100	0,83 (0,54; 1,27)	krytyczna (8)	⊕⊕○○
							104/135		0,82 (0,53; 1,25)		
							212/273		0,82 (0,54; 1,26)		
PASI 50 – 12 – 16 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	62/90	90/105	0,27 (0,12; 0,58)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							48/76		0,24 (0,11; 0,53)		

ⁱ Nieznane ryzyko błędu dla jednego badania.

Certolizumab pegol w terapii łuszczykowego zapalenia stawów – analiza minimalizacji kosztów

							110/166		0,26 (0,12; 0,55)		
PASI 50 – 24 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	67/90	62/83	0,29 (0,13; 0,64)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							55/76		0,28 (0,12; 0,63)		
							122/166		0,28 (0,13; 0,63)		
PASI 75 – 12- 16 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	42/90	68/105	0,12 (0,03; 0,48)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							36/76		0,13 (0,03; 0,49)		
							78/166		0,12 (0,03; 0,48)		
PASI 75 – 24 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	56/90	50/83	0,08 (0,01; 0,60)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							46/76		0,08 (0,01; 0,58)		
							102/166		0,08 (0,01; 0,59)		
PASI 90 – 12 – 16 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	20/90	42/105	0,15 (0,02; 1,42)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							15/76		0,14 (0,01; 1,27)		
							35/166		0,15 (0,02; 1,32)		
PASI 90 – 24 tydzień											
2 (RCT)	istotne ograniczenia ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	42/90	32/83	0,12 (0,01; 2,17)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							27/76		0,09 (0,00; 1,66)		
							69/166		0,1 (0,01; 1,93)		
HAQ-DI 12 tydzień											
3 (RCT)	istotne ograniczenia ⁱ	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	138/-0,45 (0,56)	152/-0,62 (-0,65; -0,59)	0,33 (0,22; 0,44)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							135/-0,39 (0,47)		0,39 (0,29; 0,49)		
							273/-0,42 (0,56)		0,36 (0,26; 0,46)		
HAQ-DI 24 tydzień											

ⁱ Nieznane ryzyko błędu dla jednego badania.

2 (RCT)	istotne ograniczenia ¹	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	138/-0,52 (0,66)	100/-0,51 (0,3)	0,31 (0,19; 0,55)	wysoka (6)	⊕⊕○○
							135/- 0,43 (0,54)		0,46 (0,28; 0,64)		
							273/-0,48 (0,66)		0,41 (0,23; 0,59)		

Certolizumab vs golimumab – 12. – 14. tydzień

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/ liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
Odpowiedź ACR 20 – 12 - 14 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	80/138	74/146	0,42 (0,21; 0,84)	krytyczna (9)	⊕⊕⊕○○
							70/135		0,37 (0,19; 0,75)		
							150/273		0,39 (0,2; 0,79)		
Odpowiedź ACR 20 - 24 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	88/138	76/146	0,65 (0,35; 1,19)	krytyczna (9)	⊕⊕⊕○○
							76/135		0,57 (0,31; 1,05)		
							164/273		0,61 (0,33; 1,11)		
Odpowiedź ACR50 – 12 - 14 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	50/138	49/146	0,17 (0,04; 0,77)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○○
							44/135		0,16 (0,04; 0,69)		
							94/273		0,16 (0,04; 0,72)		
Odpowiedź ACR50 – 24 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	61/138	45/146	0,51 (0,18; 1,40)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○○
							54/135		0,46 (0,17; 1,27)		
							115/273		0,48 (0,18; 1,32)		
Odpowiedź ACR70 – 12 - 14 tydzień											

Certolizumab pegol w terapii łuszczykowego zapalenia stawów – analiza minimalizacji kosztów

2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	34/138	16/146	1,35 (0,23; 7,92)	wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕○
							17/135		0,69 (0,11; 4,17)		
							51/273		1,03 (0,18; 5,97)		
Odpowiedź ACR70 – 24 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	39/138	25/146	0,66 (0,13; 3,43)	wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕○
							32/135		0,56 (0,11; 2,89)		
							71/273		0,61 (0,12; 3,12)		
PsARC – 12 - 14 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	101/138	107/146	0,55 (0,36; 0,86)	krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕○
							89/135		0,50 (0,32; 0,78)		
							190/273		0,53 (0,34; 0,81)		
PsARC – 24 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	108/138	102/146	0,99 (0,67; 1,48)	krytyczna (8)	⊕⊕⊕⊕○
							104/135		0,97 (0,65; 1,45)		
							212/273		0,98 (0,66; 1,46)		
PASI 50 – 12 - 14 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	62/90	63/106	0,42 (0,18; 0,94)	wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕○
							48/76		0,38 (0,17; 0,86)		
							110/166		0,40 (0,18; 0,90)		
PASI 50 – 24 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	67/90	77/102	0,29 (0,12; 0,68)	wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕○
							55/76		0,28 (0,12; 0,66)		
							122/166		0,29 (0,12; 0,67)		
PASI 75 – 12 - 14 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	42/90	44/109	0,21 (0,05; 0,94)	wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕○
							36/76		0,21 (0,05; 0,96)		
							78/166		0,21 (0,05; 0,94)		
PASI 75 – 24 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	56/90	57/102	0,10 (0,01; 0,76)	wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕○
							46/76		0,10 (0,01; 0,74)		
							102/166		0,10 (0,01; 0,75)		
PASI 90 – 12 - 14 tydzień											

2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	20/90	22/106	0,15 (0,01; 3,00)	wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕○
							15/76		0,14 (0,01; 2,68)		
							35/166		0,15 (0,01; 2,81)		
PASI 90 - 24 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	42/90	33/102	0,17 (0,01; 3,07)	wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕○
							27/76		0,13 (0,01; 2,35)		
							69/166		0,15 (0,01; 2,72)		
HAQ-DI 12 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	138/-0,45 (0,56)	146/ -0,31 (0,50)	-0,02 (-0,18; 0,14)	wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕○
							135/-0,39 (0,47)		0,04 (-0,12; 0,2)		
							273/-0,42 (0,56)		0,01 (-0,15; 0,17)		
HAQ-DI 24 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	138/-0,52 (0,66)	146/ -0,33 (0,55)	-0,01 (-0,19; 0,17)	wysoka (6)	⊕⊕⊕⊕○
							135/-0,43 (0,54)		0,08 (-0,10; 0,26)		
							273/-0,48 (0,66)		0,03 (-0,15; 0,21)		

Certolizumab vs ustekinumab - 24. tydzień

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/ liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
Odpowiedź ACR 20 - 24 tydzień											
3 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	88/138	110/248	1,46 (0,96; 2,22)	krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕○
							76/135		1,28 (0,84; 1,97)		
							164/273		1,37 (0,91; 2,07)		

Certolizumab pegol w terapii łuszczycowego zapalenia stawów – analiza minimalizacji kosztów

Odpowiedź ACR50 – 24 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	61/138	51/205	1,24 (0,62; 2,49)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							54/135		1,12 (0,56; 2,27)		
							115/273		1,18 (0,6; 2,35)		
Odpowiedź ACR70 – 24 tydzień											
2 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	39/138	25/205	1,28 (0,36; 4,47)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							32/135		1,07 (0,3; 3,77)		
							71/273		1,17 (0,34; 4,05)		
PASI 75 – 24 tydzień											
3 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	56/90	104/181	0,77 (0,39; 1,54)	wysoka (6)	⊕⊕⊕○
							46/76		0,75 (0,38; 1,5)		
							102/166		0,76 (0,39; 1,51)		

W zidentyfikowanych badaniach klinicznych nie raportowano żadnych punktów końcowych z 12. tygodnia leczenia. Punkty końcowe związane z odpowiedzią PsARC, PASI 50, PASI 90, HAQ-DI również nie były oceniane lub wyniki były opublikowane w formie uniemożliwiającej włączenie do analizy skuteczności klinicznej.

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

Tabela 38. Wartość wyjściowa HAQ-DI.

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

* W badaniach Mease 2000, PSUMMIT1 i PSUMMIT2 wartość wyjściową HAQ-DI podano jako medianę.

Tabela 39. Wyjściowe wartości PASI w poszczególnych badaniach.

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

* W badaniach RAPID-PsA, Mease 2000, PSUMMIT1 i PSUMMIT2 wyjściową wartość PASI podano jako medianę. W badaniu Genovese 2007 i Mease 2004 wartość ta nie została podana.

Tabela 40 Zmiany wartości PASI i HAQ-DI w 24 tygodniu w poszczególnych badaniach.

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

* W badaniach, PSUMMIT1 i PSUMMIT2 wartości HAQ-DI podano jako medianę. Wartość zmiany PASI zidentyfikowano jedynie w badaniu Mease 2004.

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

* W badaniach Mease 2000, Mease 2004 oraz PSUMMIT 1 i PSUMMIT 2 wiek został podany jako mediana, dlatego też wyniki te nie zostały ujęte w powyższych wyliczeniach.

Tabela 42. Masa ciała pacjentów z ŁZS.

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

* Masę ciała pacjentów w badaniu Mease 2000 podano jako medianę. W badaniach Mease 2004, IMPACT, IMPACT2, GO-REVEAL oraz PSUMMIT 1 i PSUMMIT 2 masa ciała pacjentów nie została podana.

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

Tabela 43. Zaraportowane umowach o największej wartości w zakresie programu lekowego ŁZS (kod 03.0000.335.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – średnia cena punktu świadczenia.

Oddział wojewódzki NFZ	Szpital	Sumaryczna kwota umowy w programie ŁZS	Średnia cena punktu świadczenia (bez leków)
Dolnośląski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 we Wrocławiu	33 293 646,00	52,00
Kujawsko-Pomorski	Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr Jana Biziela w Bydgoszczy	26 457 231,00	52,00
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie	23 450 549,16	52,00
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. sp. z o.o.	9 327 672,00	52,00
Łódzki	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	63 279 662,00	52,00
Małopolski	Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne	78 181 787,00	52,00
Mazowiecki	Wojskowy Instytut Medyczny	44 470 736,10	51,00
Opolski	Szpital Wojewódzki	18 024 720,00	52,00
Podkarpacki	Szpital Wojewódzki nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie	26 833 726,00	52,00
Podlaski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	27 555 100,73	52,00
Pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	21 242 130,60	52,00
Śląski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	32 025 568,00	52,00

Certolizumab pegol w terapii łuszczycowego zapalenia stawów – analiza minimalizacji kosztów

Oddział wojewódzki NFZ	Szpital	Sumaryczna kwota umowy w programie ŁZS	Średnia cena punktu świadczenia (bez leków)
Świętokrzyski	Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach	13 165 840,00	52,00
Warmińsko-Mazurski	Wojewódzki Szpital Zespolony w Elblągu	8 267 017,00	52,00
Wielkopolski	Szpital Kliniczny im. Heliodora Świącickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	18 992 077,00	52,00
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im. prof. Tadeusza Sokołowskiego PUM	29 772 868,00	52,00
Mediana ceny punktu świadczenia		52,00	

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

Tabela 44. Dane użyte w analizie minimalizacji kosztów.

Zmienna	Wartość w analizie podstawowej	Wartości testowane w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Średni wiek pacjentów	A0: 47 lat	A1: 36 lat; A2: 58 lat	Wynika z mediany odchylenia standardowego wieku w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT (aneks 10)
Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 3 miesiącach terapii z powodu braku skuteczności i następnie po 38 tygodniach z powodu uzyskania remisji	B0: 28,3%; 24,5%	B1: 21,8%; 33,0% B2: 35,9%, 18,1% B3: uwzględnienie odpowiedzi dermatologicznej i 21,2% B4: 28,3%, 0%	Wartości wynikają z odpowiedzi PsARC, PASI75 i ACR 70 w 12 i/lub 24 tygodniu w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT. Obliczenia przedstawiono w tabelach 3, 5, 7 i 9 oraz w dotyczących ich komentarzach.
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji z ŁZS	C0: 1,36	C1: 1	Prawdopodobieństwo zgonu takie jak w populacji ogólnej
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub remisja choroby	D0: 16,5%	D1: 10,4% D2: 22,6% D3: 0%	Wartości z analizy ekonomicznej przeprowadzonej na zlecenie NICE (Rodgers i wsp. 2011)
Ceny komparatorów	E0: Certolizumab: cena bez RSS 2112,64 zł, cena z RSS: 1590,00 zł Adalimumab: 2 181,82 zł Etanercept: 1 048,95 zł Inflixymab: 1508,22 zł Golimumab: 3881,68 zł	E1: Adalimumab 2069,79 zł Etanercept 950,66 zł	Analiza podstawowa: ceny adalimumabu i etanerceptu w oparciu o Obwieszczenie MZ, analiza wrażliwości: cena adalimumabu i etanerceptu w oparciu o komunikaty DGL (styczeń-grudzień 2013); cena golimumabu w obu przypadkach w oparciu o Obwieszczenie MZ; cena infliksymabu to w obu przypadkach cena najtańszego preparatu Remsima®
Różne sposoby podania leków	F0: pierwsze podanie certolizumabu, adalimumabu, etanerceptu i golimumabu w	F1: wszystkie podania certolizumabu, adalimumabu, etanerceptu i golimumabu w trybie ambulatoryjnym	W analizie wrażliwości przyjęto najtańszy i najdroższy sposób podania analizowanych leków, dopuszczalny przez Charakterystykę Produktu

	trybie ambulatoryjnym, pozostałe w warunkach domowych, wszystkie podania infliksymabu w trybie hospitalizacji jednodniowej	F2: pierwsze podanie infliksymabu w trybie hospitalizacji jednodniowej, pozostałe w trybie ambulatoryjnym	Leczniczego.
Zmiana dawkowania po uzyskaniu odpowiedzi w 12 tygodniu	G0: połowa pacjentów przechodzi na dawkowanie 400 mg co 4 tygodnie w 12 tygodniu	G1: wszyscy pacjenci pozostają na dawkowaniu 200 mg co dwa tygodnie; G2: przejście wszystkich pacjentów w 12 tygodniu na dawkowanie 400 mg co 4 tygodnie;	Przyjęto skrajne możliwości przejścia pacjentów na dawkowanie 400 mg co 4 tygodnie co wynika z zapisów programu lekowego.
Średnia waga pacjentów włączonych do programu	H0: 85,6 kg	H1: 65,7 kg; H2: 105,5 kg;	Wynika z mediany odchylenia standardowego wagi w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT (aneks 10)
Dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów w 2 roku leczenia (stopa dyskontowa):	I0: 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	I1: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych; I2: 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów; I3: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.	Oparto na Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.9, Warszawa, kwiecień 2009

Tabela 45. Dane użyte w analizie ilorazu kosztu i efektu.

Zmienna	Wartość w analizie podstawowej	Wartości testowane w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Model obliczeń	A0: Ze wzoru na użyteczność z publikacji McLeod 2007	A1: Oparty bezpośrednio na badaniu RAPID-PsA	-
Zakres zmienności wartości wyjściowych HAQ	B0: 1,11	B1: 1,05 B2: 1,17	Wynika ze średniej ważonej oraz mediany błędu standardowego wartości wyjściowej HAQ w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT (aneks 9)
Zakres zmienności wartości zmiany HAQ wyliczonych z badań	C0: -0,43	C1: -0,59 C2: -0,27	Wynika z metaanalizy danych ze zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT (aneks 9)

Zakres zmienności wartości wyjściowych PASI	D0: 8,7	D1: 7,81 D2: 9,59	Wynika ze średniej ważonej oraz mediany błędu standardowego wartości wyjściowej PASI w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT (aneks 9)
Zakres zmienności wartości zmiany PASI wyliczonych z badań	E0: -51,0%	E1: -52,19% E2: -48,01%	Wynika z metaanalizy danych ze zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT (aneks 9)
Ceny komparatorów	F0: Certolizumab: cena bez RSS 2112,64 zł, cena z RSS: 1590,00 zł Adalimumab: 2 181,82 zł Etanercept: 1 048,95 zł Inflixymab: 1508,22 zł Golimumab: 3881,68 zł	F1: Adalimumab 2069,79 zł Etanercept 950,66 zł	Analiza podstawowa: ceny adalimumabu i etanerceptu w oparciu o Obwieszczenie MZ, analiza wrażliwości: cena adalimumabu i etanerceptu w oparciu o komunikaty DGL (styczeń-grudzień 2013); cena golimumabu to w obu przypadkach cena z Obwieszczenia MZ; cena infliksymabu to w obu przypadkach cena najtańszego preparatu Remsima®
Różne sposoby podania leków	G0: pierwsze podanie certolizumabu, adalimumabu, etanerceptu i golimumabu w trybie ambulatoryjnym, pozostałe w warunkach domowych, wszystkie podania infliksymabu w trybie hospitalizacji jednodniowej	G1: wszystkie podania certolizumabu, adalimumabu, etanerceptu i golimumabu w trybie ambulatoryjnym G2: pierwsze podanie infliksymabu w trybie hospitalizacji jednodniowej, pozostałe w trybie ambulatoryjnym	W analizie wrażliwości przyjęto najtańszy i najdroższy sposób podania analizowanych leków, dopuszczalny przez Charakterystykę Produktu Leczniczego.
Zmiana dawkowania po uzyskaniu odpowiedzi w 12 tygodniu	H0: połowa pacjentów przechodzi na dawkowanie 400 mg co 4 tygodnie w 12 tygodniu	H1: wszyscy pacjenci pozostają na dawkowaniu 200 mg co dwa tygodnie; H2: przejście wszystkich pacjentów w 12 tygodniu na dawkowanie 400 mg co 4 tygodnie;	Przyjęto skrajne możliwości przejścia pacjentów na dawkowanie 400 mg co 4 tygodnie co wynika z zapisów programu lekowego.
Średnia waga pacjentów włączonych do programu	I0: 85,6 kg	I1: 65,7 kg; I2: 105,5 kg;	Wynika z mediany odchylenia standardowego wagi w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT (aneks 10)

Aneks 13. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	3.1	
	b) analizę wrażliwości,	3.2	
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	1.3, Aneks 1, Aneks 2	
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	a) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	2.6, 3.1	
	i. oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	2.6, 3.1	
	ii. oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	2.2	
	b) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowana technologią,	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów.
	c) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowana technologią – w przypadku braku moż-	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji

	liwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 2b.		kosztów.
	d) oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów.
	e) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.2, 2.6	
	f) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.1-2.8	
	g) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	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?	3.1, 3.2	
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	3.1, 3.2	
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 2 (a (i, pkt. 2 b-d oraz pkt. 8, zawierają następujące warianty:		
	a) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	3.1	
	b) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	3.1	
6	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 współczyn-		

	<p>niku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.</p> <p>Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:</p>		
	a) 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.
	b) 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.
	c) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów.
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	2.7, 3.1	
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	Nie dotyczy.	
	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
9	a) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	2.9	
	b) uzasadnienie zakresów zmienności,	2.2-2.8	
	c) oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	3.2	

10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	a) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	2.4	
	b) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	Nie dotyczy.	Program lekowy – brak współpłacenia.
11	Czy oszacowania z pkt. 2a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	2.3	
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	Aneks 1, Aneks 2	
Ogólne adnotacje			
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	a) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	
	b) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	

Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.....	10
Tabela 2. Odpowiedź na leczenie PsARC w 12. – 14. – 16. tygodniu – metaanaliza	14
Tabela 3. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC w 12. – 14. – 16. tygodniu.	14
Tabela 4. Odpowiedź na leczenie PASI 75 (w 12. – 14. – 16. tygodniu) – metaanaliza.....	15
Tabela 5. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI 75 w 12. – 14. – 16. tygodniu.....	16
Tabela 6. Odpowiedź na leczenie PsARC w 24. tygodniu – metaanaliza.....	17
Tabela 7. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC w. 24 tygodniu.....	17
Tabela 8. Odpowiedź ACR70 w 24. tygodniu – metaanaliza.....	19
Tabela 9. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR70 w 24. tygodniu.....	19
Tabela 10. Koszt pojedynczych dawek/fiolek leków biologicznych stosowanych w ŁZS.	23
Tabela 11. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.....	24
Tabela 12. Wycena procedury związanej z kwalifikacją do leczenia.	24
Tabela 13. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia.....	25
Tabela 14. Wartości współczynników wykorzystane w algorytmie wyliczania użyteczności, oparte na danych pochodzących z badania RAPID-PsA.....	26
Tabela 15. Wartości użyteczności wynikające bezpośrednio z kwestionariusza EQ-5D (dane nieopublikowane) z badania RAPID-PsA.....	27
Tabela 16. Koszty całkowite i inkrementalne terapii prowadzonej w czasie dwóch lat – analiza podstawowa, cena certolizumabu bez RSS.....	30
Tabela 17. Koszty całkowite i inkrementalne terapii prowadzonej w czasie dwóch lat – analiza podstawowa, cena z RSS.....	30
Tabela 18. Koszty całkowite i inkrementalne terapii z rozbiem na poszczególne lata – analiza podstawowa, cena bez RSS.....	30
Tabela 19. Koszty całkowite terapii z rozbiem na poszczególne lata – analiza podstawowa, cena z RSS.	31
Tabela 20. Koszty całkowite i inkrementalne (PLN) terapii inhibitorami TNF-alfa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS).....	33
Tabela 21. Zmiany % kosztów terapii w ciągu dwóch lat vs analiza podstawowa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS).....	34
Tabela 22. Koszty całkowite i inkrementalne (PLN) terapii inhibitorami TNF-alfa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS).....	34
Tabela 23. Zmiany % kosztów terapii w ciągu dwóch lat vs analiza podstawowa – jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS).....	35
Tabela 24. Progowa cena zbytu netto.....	36
Tabela 25. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – cena certolizumabu pegol nieuwzględniająca RSS (po 24 tygodniach leczenia).	38
Tabela 26. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – cena certolizumabu pegol uwzględniająca RSS (po 24 tygodniach leczenia).....	38
Tabela 27. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zestawienie kosztu i efektu.....	40
Tabela 28. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zestawienie ilorazu kosztu i efektu (CER).....	40

Tabela 29. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zmiana vs analiza podstawowa, wartości bezwzględne.....	41
Tabela 30. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – zmiana kosztu vs analiza podstawowa, wartości względne.....	43
Tabela 31. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości - wartości QALY w zależności od scenariusza.....	44
Tabela 32. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 25.11.2013 r.....	48
Tabela 33. Strategia przeszukiwania bazy <i>The Cochrane Library</i> (CENTRAL) do dnia 26.11.2013 r.....	48
Tabela 34. Strategia przeszukiwania bazy Embase (Elsevier) do dnia 25.11.2013 r.....	49
Tabela 35. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 25.11.2013 r.....	51
Tabela 36. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – 26.11.2013 r.....	51
Tabela 37. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – 25.11.2013 r.....	51
Tabela 38. Wartość wyjściowa HAQ–DI.....	72
Tabela 39. Wyjściowe wartości PASI w poszczególnych badaniach.....	73
Tabela 40. Zmiany wartości PASI i HAQ-DI w 24 tygodniu w poszczególnych badaniach.....	73
Tabela 41. Średni wiek pacjentów w poszczególnych badaniach.....	74
Tabela 42. Masa ciała pacjentów z ŁZS.....	75
Tabela 43. Zareportowane umowach o największej wartości w zakresie programu lekowego ŁZS (kod 03.0000.335.02) w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa) – średnia cena punktu świadczenia.....	76
Tabela 44. Dane użyte w analizie minimalizacji kosztów.....	78
Tabela 45. Dane użyte w analizie ilorazu kosztu i efektu.....	79

Spis rysunków

Rycina 1. Odpowiedź na leczenie PsARC w 12. – 14. – 16. tygodniu – metaanaliza.....	14
Rycina 2. Odpowiedź na leczenie PASI 75 (w 12. – 14. – 16. tygodniu) – metaanaliza.....	16
Rycina 3. Odpowiedź na leczenie PsARC w 24. tygodniu – metaanaliza.....	17
Rycina 4. Odpowiedź ACR70 w 24. tygodniu – metaanaliza.....	19

Piśmiennictwo

¹ Małgorzata Polkowska, Dorota Chudziak, Tomasz Macioch, Maciej Niewada. Cimzia® (certolizumab) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów. Analiza efektywności klinicznej. HealthQuest. Luty 2014.

² Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) Certolizumabem pegol (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) – projekt programu lekowego wnioskodawcy.

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

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

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

⁶ Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika – Podręcznik chorób wewnętrznych* 2013.

⁷ Załącznik nr 1k do zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku. Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe).

⁸ Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Warszawa, kwiecień 2009.