

**Etanercept (Enbrel®)
w terapii spondyloartropatii osiowej
bez zmian radiologicznych**

Analiza ekonomiczna



Warszawa
grudzień 2014

Autorzy raportu:

- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63, Budynek Megadex A, 01-625 Warszawa
tel./fax: +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Pfizer Polska Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa
tel. +48 (22) 335 61 00
fax +48 (22) 335 61 11

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B,
02-676 Warszawa
tel. +48 (22) 335 61 00
fax +48 (22) 335 61 11

Cytowanie: [REDACTED] Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych. Analiza ekonomiczna. Warszawa, grudzień 2014.

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ekonomiczne uzasadnienie stosowania etanerceptu (Enbrel®, Pfizer Limited) w leczeniu dorosłych chorych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] w porównaniu do leczenia objawowego (analiza kosztów-użyteczności), adalimumabu i certolizumabu pegol (analiza minimalizacji kosztów).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Metodyka

Spondyloartropatia osiowa jest chorobą przewlekłą, często wykrywaną u chorych w młodym wieku. W związku z tym, dla porównania etanerceptu z leczeniem objawowym ustalono dożywotni horyzont czasowy tak, aby uwzględnić wszystkie koszty i efekty zdrowotne związane z leczeniem. Spowodowało to konieczność ekstrapolowania wyników poza horyzont badania klinicznego, a tym samym wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie zastosowano model zdarzeń dyskretnych (ang. *discrete event simulation*, DES), dostarczony przez Wnioskodawcę [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Efekty zdrowotne były mierzone w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

[REDACTED]

[REDACTED]

Uznając brak dowodów naukowych wskazujących na istotną klinicznie przewagę któregośkolwiek z inhibitorów TNF- α (etanercept, adalimumab, certolizumab pegol), przeprowadzono ana-

lizę minimalizacji kosztów – przedstawiono koszt terapii rocznej etanerceptem w porównaniu do adalimumabu i certolizumabu pegol.

Analizy kosztów-użyteczności i minimalizacji kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, czyli z perspektywy NFZ i pacjenta łącznie.

Parametry kosztowe oszacowano specyficznie dla polskiego systemu ochrony zdrowia w oparciu o badanie ankietowe przeprowadzone w listopadzie 2014 r. wśród 3 polskich ekspertów w dziedzinie reumatologii.

[REDAKTOWANE]

Ceny leków nier refundowanych przyjęto zgodnie z Indekssem Leków Medycyny Praktycznej.

[REDAKTOWANE]

Dla oszacowania niepewności parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

Wyniki

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności i minimalizacji kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia [REDAKTOWANE]

Etanercept vs leczenie objawowe (analiza kosztów-użyteczności)

- Stosowanie etanerceptu i leczenia objawowego pozwala na osiągnięcie odpowiednio [REDAKTOWANE] przy koszcie odpowiednio [REDAKTOWANE]
- Dodatkowe koszty na poziomie [REDAKTOWANE] pozwalają na uzyskanie dodatkowych [REDAKTOWANE]
- Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniósł [REDAKTOWANE]
- Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie [REDAKTOWANE]
 - Największy wzrost ICUR [REDAKTOWANE] w stosunku do scenariusza podstawowego spowodowało [REDAKTOWANE]
 - Największą redukcję ICUR [REDAKTOWANE] w stosunku do scenariusza podstawowego spowodowało [REDAKTOWANE]

- Osiągnięcie progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB jest związane z [REDACTED] ceny zbytu netto opakowania leku [REDACTED]

Etanercept vs adalimumab (analiza minimalizacji kosztów)

[REDACTED] Koszty terapii rocznej etanerceptem były niższe od kosztów terapii rocznej adalimumabem [REDACTED]. Aby koszty rocznej terapii etanerceptem i adalimumabem były takie same, konieczne jest zwiększenie ceny zbytu netto opakowania etanerceptu [REDACTED].

Etanercept vs certolizumab pegol (analiza minimalizacji kosztów)

[REDACTED] Koszty terapii rocznej etanerceptem były niższe od kosztów terapii rocznej certolizumabem pegol w I roku i w kolejnych latach o odpowiednio [REDACTED]. Aby koszty rocznej terapii etanerceptem i certolizumabem pegol były takie same, konieczne jest zwiększenie ceny zbytu netto opakowania etanerceptu o odpowiednio [REDACTED].

Wnioski

W analizie [REDACTED] perspektywy NFZ dla warunków określonych w modelu koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku leczenia nr-axSpA etanerceptem w porównaniu z leczeniem objawowym oszacowano na [REDACTED].

Etanercept jest lekiem, który przynosi pacjentowi korzyści w postaci wydłużenia lat życia skorygowanych o jakość. Otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla porównania etanerceptu z leczeniem objawowym jest [REDACTED] niż przyjęty próg opłacalności procedur medycznych w Polsce wyznaczony na poziomie 3-krotności produktu krajowego brutto *per capita* (119 577 PLN/QALY) – cena zbytu netto opakowania etanerceptu musiałaby być [REDACTED] aby osiągnąć przyjęty próg opłacalności.

Mając na uwadze wyniki badania Dougados 2014, wskazujące na większą częstość odpowiedzi na leczenie etanerceptem w porównaniu do grupy placebo u chorych ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego i zmianami w badaniu MRI względem chorych z normalnym stężeniem białka C-reaktywnego oraz brakiem zmian w badaniu MRI [REDACTED].

W analizie [REDACTED] perspektywy NFZ przy założeniu porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania etanerceptu oraz adalimumabu i certolizumabu pegol w leczeniu nr-axSpA, koszt terapii rocznej etanerceptem jest niższy od kosztu terapii rocznej adalimumabem i certolizumabem pegol.

Otrzymane wyniki analizy kosztów-użyteczności i minimalizacji kosztów stanowią ekonomiczne uzasadnienie finansowania ze środków publicznych etanerceptu w leczeniu nr-axSpA.

Słowa kluczowe

etanercept, spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych, analiza ekonomiczna

Skróty i akronimy

ADA	adalimumab
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ASAS	<i>Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group</i>
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
ax-SpA	spondyloartropatia osiowa
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASFI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CON	leczenie objawowe (ang. <i>conventional therapy</i>)
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i>)
CPZ	certolizumab pegol
DANBIO	<i>Danish Nationwide Registry of Biological Therapies</i>
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
DSU	<i>Decision Support Unit</i>
ETN	etanercept
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MRI	rezonans magnetyczny
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne

NMA	metaanaliza sieciowa (ang. <i>network meta-analysis</i>)
nr-axSpA	spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych
OB	odczyn Biernackiego
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RON	język rumuński
RTG	zdjęcie rentgenowskie
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMR	standaryzowany współczynnik umieralności (ang. <i>standardised mortality ratio</i>)
TNF- α	czynnik martwicy guza, czynnik nekrozy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor-alpha</i>)
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Spis treści

Streszczenie	4
Słowa kluczowe	7
Skróty i akronimy	8
Spis treści	10
1 Cel pracy	13
2 Aktualny status finansowania i uzasadnienie grupy limitowej	15
3 Perspektywa	19
4 Populacja	20
5 Horyzont czasowy	21
6 Dyskontowanie	22
7 Technika analityczna	23
7.1 Analiza kosztów użyteczności (etanercept vs leczenie objawowe)	23
7.1.1 Strategia analityczna	23
7.1.2 Opis modelu	24
7.1.3 Schemat modelu	25
7.1.4 Źródła danych	27
7.1.5 Charakterystyka wyjściowa pacjentów	27
7.1.6 Odpowiedź na leczenie w 12 tygodniu	28
7.1.6.1 Odpowiedź na etanercept w 12 tygodniu	29
7.1.6.2 Odpowiedź na leczenie objawowe w 12 tygodniu	31
7.1.7 Odpowiedź na leczenie w 48 tygodniu	31
7.1.7.1 Odpowiedź na etanercept w 48 tygodniu	32
7.1.7.2 Odpowiedź na leczenie objawowe w 48 tygodniu	33
7.1.8 Progresa choroby powyżej 48 tygodnia	33
7.1.9 Przerwanie leczenia	35
7.1.9.1 Przerwanie leczenia etanerceptem	36
7.1.9.2 Przerwanie leczenia objawowego	39
7.1.10 Efekt odbicia	39

7.1.11 Umieralność	41
7.1.12 Zdarzenia niepożądane.....	41
7.1.13 Użyteczność.....	42
7.1.14 Dawkowanie	45
7.1.15 Koszty	46
7.1.15.1 Koszt zakupu leków.....	47
7.1.15.1.1 Etanercept.....	47
7.1.15.1.2 Leczenie objawowe.....	48
7.1.15.2 Koszt podania leków	51
7.1.15.3 Koszt kwalifikacji do leczenia.....	51
7.1.15.4 Koszt standardowego monitorowania chorego.....	52
7.1.15.5 Koszt leczenia ciężkich zakażeń	53
7.1.15.6 Koszt zużycia zasobów w zależności od wyników BASDAI i BASFI	54
7.1.16 Walidacja modelu.....	55
7.1.16.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	58
7.1.16.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia... 59	
7.1.17 Deterministyczna analiza wrażliwości	63
7.1.18 Analiza progowa.....	67
7.1.19 Podsumowanie założeń i parametrów	67
7.1.20 Wyniki analizy kosztów użyteczności ██████████	69
7.1.20.1 Analiza podstawowa	69
7.1.20.2 Deterministyczna analiza wrażliwości	70
7.1.20.3 Analiza progowa	73
7.1.21 Wyniki analizy kosztów użyteczności ██████████	76
7.1.21.1 Analiza podstawowa	76
7.1.21.2 Deterministyczna analiza wrażliwości.....	77
7.1.21.3 Analiza progowa	79
7.2 Analiza minimalizacji kosztów (etanercept vs adalimumab oraz etanercept vs certolizumab pegol).....	82
7.2.1 Dawkowanie	83
7.2.2 Koszt nabycia inhibitorów TNF- α	83
7.2.3 Analiza progowa.....	85

7.2.4	Szacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych.....	85
7.2.5	Analiza wrażliwości	86
7.2.6	Podsumowanie założeń i parametrów	86
7.2.7	Wyniki analizy minimalizacji kosztów	88
7.2.7.1	Analiza podstawowa.....	88
7.2.7.2	Analiza progowa.....	89
7.2.7.3	Oszacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych	90
7.2.7.3.1	Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię	90
7.2.7.3.2	Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną.....	91
7.2.7.3.3	Kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnej	92
8	Ograniczenia.....	94
9	Dyskusja.....	97
10	Wyniki końcowe.....	100
11	Wnioski	101
12	Aneks.....	102
12.1	Badanie ankietowe.....	102
12.2	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	105
12.3	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	109
12.4	Tablice trwania życia.....	115
12.5	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	119
Spis tabel.....		123
Spis rycin		125
Piśmiennictwo		126

1 Cel pracy

Celem analizy jest ekonomiczne uzasadnienie stosowania etanerceptu (Enbrel®, Pfizer Limited) w leczeniu dorosłych chorych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, [REDACTED]

[REDACTED] w porównaniu do leczenia objawowego (analiza kosztów-użyteczności), adalimumabu i certolizumabu pegol (analiza minimalizacji kosztów).

[REDACTED]

Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
Interwencja (I)	etanercept (Enbrel®, Pfizer Limited)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> leczenie objawowe – analiza kosztów użyteczności adalimumab (Humira®, AbbVie Ltd) – analiza minimalizacji kosztów certolizumab pegol (Cimzia®, UCB Pharma SA) – analiza minimalizacji kosztów
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> etanercept vs leczenie objawowe: koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY) etanercept vs adalimumab i etanercept vs certolizumab pegol: zestawienie kosztów rocznej terapii
Perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) perspektywa wspólna NFZ i pacjenta
Horyzont czasowy	analiza kosztów użyteczności: dożywotni (50 lat) analiza minimalizacji kosztów: 1 rok
Parametry	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność: odpowiedź na leczenie na podstawie wskaźników BASDAI i BASFI, progresja choroby, przerwanie leczenia, efekt odbicia, umieralność bezpieczeństwo: ciężkie zakażenia użyteczność stanów zdrowia koszty: bezpośrednie koszty medyczne związane z zakupem i podaniem leków, kwalifikacją do leczenia, monitorowaniem chorego, leczeniem ciężkich zakażeń, zużyciem zasobów w zależności od wyników BASDAI i BASFI

2 Aktualny status finansowania i uzasadnienie grupy limitowej

Leczenie nr-axSpA inhibitorami TNF- α , w tym etanerceptem, adalimumabem i certolizumabem pegol, nie jest refundowane obecnie w Polsce – brak jest dedykowanego programu lekowego.¹

Etanercept obecnie finansowany jest w ramach następujących programów lekowych:

- B.33.: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08);
- B.35.: Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3);
- B.36.: Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45);
- B.47. Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0).¹

Adalimumab obecnie finansowany jest w ramach następujących programów lekowych:

- B.32.: Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K 50);
- B.33.: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08);
- B.35.: Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3);
- B.36.: Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45);
- B.47. Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0).¹

Certolizumab pegol obecnie finansowany jest w ramach następującego programu lekowego:

- B.45.: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06).¹

Ponadto, w trakcie oceny AOTM znajdują się 2 wnioski o objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia, certolizumab pegol, 200 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawki w opakowaniu, EAN 5909990734894 w ramach programu lekowego:

- "Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK";
- "Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym".²

Finansowanie etanerceptu i adalimumabu (a także golimumabu i infliksymabu) realizowane jest w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczenio-

biorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45).¹ Należy jednak podkreślić, że ZZSK stanowi inną od nr-axSpA postać spondyloartropatii osiowej o podobnym obrazie klinicznym oraz obciążeniu ekonomicznym i społecznym, przy czym formalnie, dla celów specyficznego finansowania obu chorób w ramach dedykowanych programów lekowych, należy je rozpatrywać osobno.

[Redacted content]

W poniższej tabeli zestawiono dane przedstawione w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. dotyczące aktualnych poziomów finansowania etanerceptu, adalimumabu i certolizumabu pegol w Polsce w ramach programów lekowych prowadzonych w populacji dorosłych chorych.¹

Tab. 2. Ceny etanerceptu, adalimumabu i certolizumabu pegol zgodnie z Obwieszczeniem MZ na listopad-grudzień 2014 r.¹

Nazwa leku	Postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Etanercept (ETN)*							
Enbrel®	roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. (+8 gazik.z alkoh.)	3700,00	3996,00	4195,80	4195,80	0,00
Enbrel®	roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. (+8 gazik.z alkoh.)	3700,00	3996,00	4195,80	4195,80	0,00
Enbrel®	proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	1850,00	1998,00	2097,90	2097,90	0,00
Adalimumab (ADA)							
Humira®	roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	3848,00	4155,84	4363,63	4363,63	0,00
Certolizumab pegol (CPZ)							
Cimzia®	roztwór do wstrzykiwań w amp. - strzyk, 200 mg/ml	2 amp.-strz.	3726,00	4024,08	4225,28	4225,28	0,00

* pominięto produkt Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml.

[REDACTED]

Poza paracetamolem, buprenorfiną w postaci roztworu do wstrzykiwań i naproksenem w postaci żelu, leki stosowane w ramach leczenia objawowego wskazane przez ekspertów finansowane są w ramach wykazu A1 (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym). Koszty tych leków przyjęto zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r.¹. Koszty leków nierefundowanych, tj. paracetamolu, buprenorfiny w postaci roztworu do wstrzykiwań i naproksenu w postaci żelu przyjęto w oparciu o ceny preparatów podane w Indeksie Leków Medycyny Praktycznej.³ Koszty zabiegów wyceniono w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ dotyczące rehabilitacji leczniczej (załącznik nr 1m do zarządzenia Nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r.) – patrz rozdz. 7.1.15.1.2.

3 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu,⁴ analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; wersja 2.1) „analiza powinna uwzględniać głównie perspektywę płatnika za świadczenia zdrowotne (publiczny, pacjent, inni płatnicy).”⁵

W związku z powyższym, analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, czyli perspektywy NFZ i pacjenta łącznie.

W analizie minimalizacji kosztów uwzględniono wyłącznie koszty zakupu substancji czynnych zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych (wszystkie leki finansowane w ramach programów lekowych), w związku z czym wyniki z perspektywy NFZ są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

W niniejszej analizie uwzględnione zostały wyłącznie koszty medyczne istotne z punktu widzenia płatnika i pacjenta. W analizie nie zostały uwzględnione koszty pośrednie.

4 Populacja

Populację docelową dla analizowanych opcji terapeutycznych stanowią dorośli chorzy z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; wersja 2.1) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych”.⁵

Spondyloartropatia osiowa jest chorobą przewlekłą, często wykrywaną u chorych w młodym wieku. W związku z tym, dla porównania etanerceptu z leczeniem objawowym ustalono dożywotni horyzont czasowy tak, aby uwzględnić wszystkie koszty i efekty zdrowotne związane z leczeniem, co jest zgodne z założeniami większości opublikowanych analiz ekonomicznych w chorobach reumatycznych.

Zgodnie z danymi GUS na 2013 rok przeciętny czas trwania życia mężczyzn i kobiet w Polsce wynosi odpowiednio 73,1 roku i 81,1 roku.⁷ Biorąc pod uwagę fakt, że chorzy wchodzi do modelu w wieku 32 lat zgodnie z badaniem Dougados 2014,⁸ uznano 50-letni horyzont czasowy za wystarczający w celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych (tj. odpowiadający horyzontowi dożywotniemu).

Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego spowodowało konieczność ekstrapolowania wyników poza horyzont badania klinicznego. W analizie konieczne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym.

Ze względu na niepewny charakter parametru, w ramach analizy wrażliwości testowano 25-letni horyzont czasowy, który wielokrotnie przyjmowano w analizach ekonomicznych dla etanerceptu w leczeniu ZZSK.^{9,10,11}

Ze względu na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo etanerceptu oraz adalimumabu i certolizumabu pegol porównanie tych leków przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów w odniesieniu do kosztu rocznej terapii.

6 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych”.⁴

W związku z powyższym oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych,⁵ dla analizy kosztów-użyteczności w scenariuszu podstawowym przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Wartości stopy dyskontowej testowane w ramach analizy wrażliwości zgodnie z wytycznymi AOTM wynoszą:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.⁵

Ze względu na ograniczenia modelu niezbędne było zastosowanie wartości 0,00001% zamiast 0% (wprowadzenie wartości 0%, a następnie 0,000001% powoduje wystąpienie błędu w modelu).

W analizie minimalizacji kosztów nie dyskontowano efektów zdrowotnych i kosztów ze względu na roczny horyzont analizy.

7 Technika analityczna

Porównanie etanerceptu z leczeniem objawowym obejmowało analizę kosztów-żyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (ang. *quality-adjusted life year*, QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-żyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*, ICUR).

W przeprowadzonej *Analizie Klinicznej*,¹² w przypadku porównania pośredniego etanerceptu z adalimumabem i certolizumabem pegol w docelowej populacji chorych, nie wykazano istotnych różnic pomiędzy lekami. Z tego powodu dla porównania etanerceptu z adalimumabem i certolizumabem pegol przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

7.1 Analiza kosztów użyteczności (etanercept vs leczenie objawowe)

7.1.1 Strategia analityczna

W celu ekonomicznego uzasadnienia stosowania etanerceptu w porównaniu do leczenia objawowego w leczeniu dorosłych chorych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, [REDACTED]

[REDACTED], ze względu na przyjęcie dłuższego horyzontu czasowego niż w dostępnym badaniu klinicznym, w analizie kosztów-żyteczności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano podejście oparte na modelowaniu.

[REDACTED]

Parametry dotyczące skuteczności leków zostały przyjęte zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu. Zadanie analityczne polegało na adaptacji modelu do warunków polskich – oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych kosztowych, weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych i interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-żyteczności.

Dane kosztowe specyficzne dla warunków polskiego systemu opieki zdrowotnej, określono na podstawie badania ankietowego, którego celem było zbadanie aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, zużycia zasobów i kosztów. Badanie opinii wśród 3 polskich ekspertów w dziedzinie reumatologii przeprowadzono w listopadzie 2014 r. (szczegółowy opis badania opinii wraz z formularzem – patrz rozdz. 12.1).

Rezultatem modelowania są oczekiwane koszty stosowania etanerceptu i leczenia objawowego oraz zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY), pozwalające na oszaco-

wanie inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*, ICUR) analizowanych terapii.

[Redacted content]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.1.14 Dawkowanie

Dobową dawkę etanerceptu przyjęto zgodnie z dawkowaniem stosowanym w badaniu Dougados 2014,⁸ które jest zgodne ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL)⁶ oraz DDD wg WHO,⁵² tj. 50 mg raz w tygodniu.

Dawki dobowe leków stosowanych w ramach leczenia objawowego przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego.

7.1.15 Koszty

Parametry kosztowe zostały oszacowane przez 3 analityków [REDACTED]

Uwzględniono:

- koszty zakupu leków (patrz rozdz. 7.1.15.1),
- koszty podania leków (patrz rozdz. 7.1.15.2),
- koszty kwalifikacji do leczenia (patrz rozdz. 7.1.15.3),
- koszty standardowego monitorowania chorego (patrz rozdz. 7.1.15.4),
- koszty leczenia ciężkich zakażeń (analiza wrażliwości, patrz rozdz. 7.1.15),
- koszty zużycia zasobów w zależności od wyników BASDAI i BASFI (analiza wrażliwości, patrz rozdz. 7.1.15.6)

Zużycie zasobów oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego, które przeprowadzono w listopadzie 2014 r. wśród 3 polskich ekspertów w dziedzinie reumatologii. Treść kwestionariusza przedstawiono w aneksie 12.1. Na podstawie danych ankietowych odnośnie zużytych zasobów przypisano koszty jednostkowe i oszacowano koszty z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta, które użyto w modelu (koszty zostały przypisane podanemu zużyciu zasobów przez jednego analityka [REDACTED] i zweryfikowane przez drugiego analityka [REDACTED]).

Wszystkie koszty są podane w PLN i są aktualne na listopad 2014 r. Koszty leków refundowanych przypisano na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ obowiązującego w okresie listopad-grudzień 2014 r. Koszty leków nierefundowanych przyjęto na podstawie Indeksu Leków Medycyny Praktycznej (MP), z uwzględnieniem podziału na koszt ponoszony przez NFZ oraz koszt łączny ponoszony przez NFZ i pacjenta.

W przypadku kosztów przypisanych na podstawie Zarządzeń NFZ, gdzie podana jest wycena punktowa danej procedury, wartość jednego punktu rozliczeniowego przyjęto zgodnie z Informatorem o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia na rok 2014 (średnia arytmetyczna z ośrodków o największej wielkości kontraktu z 5 wybranych województw).⁵³

W dokumencie podano koszty zaokrąglone.

W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich, ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących kosztów utraconej produktywności związanych bezpośrednio z nraxSpA oraz jej powikłaniami, co oznacza, że całkowite koszty leczenia chorych z nraxSpA mogą być niedoszacowane. Dodatkowo, brak spójnej metodyki dotyczącej szacowania tej kategorii kosztów znacznie ogranicza możliwość wiarygodnego wnioskowania.

7.1.15.1 Koszt zakupu leków

7.1.15.1.1 Etanercept

Założono, że etanercept finansowany jest w ramach dedykowanego programu lekowego „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M46)”, [REDACTED]

U dorosłych chorych stosowane są dwa preparaty etanerceptu dla dawki 50 mg (preparat zawierający 4 ampulko-strzykawki oraz preparat zawierający 4 wstrzykiwacze) i jeden preparat dla dawki dwukrotnie mniejszej - 25 mg (preparat zawierający 4 fiolki).

Koszty roczne etanerceptu zebrano w poniższej tabeli. [REDACTED]

Tab. 13. Koszt zakupu etanerceptu.*

Preparat	Dawka w opak., mg	Koszt opakowania,** PLN	Dawkowanie,# mg/tydzień	Koszt roczny ETN,** PLN/rok
Enbrel, 50 mg, 4 amp-strzykawki	200	[REDACTED]	50	[REDACTED]
Enbrel, 50 mg, 4 wstrz.	200	[REDACTED]	50	[REDACTED]
Enbrel, 25 mg, 4 fiol.	100	[REDACTED]	50	[REDACTED]

* cały koszt ponoszony jest przez NFZ, w związku z czym koszt z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta jest taki sam; ** [REDACTED] # wg ChPL⁶ i badania Dougados 2014⁸; ## przy uwzględnieniu 52,1775 tyg. w roku.

7.1.15.1.2 Leczenie objawowe

Przyjęto, że leczenie objawowe jest takie samo w przypadku leczenia stanowiącego komparator dla etanerceptu (brak jest refundowanych terapii biologicznych mogących stanowić aktywny komparator dla etanerceptu), jak i w przypadku leczenia ostatniej linii.

Składowe leczenie objawowego, tj. stosowane leki (wraz z dawkami dobowymi) i zabiegi oraz długość ich stosowania i odsetek chorych, u których są stosowane przyjęto w oparciu o wyniki badania ankietowego. [REDACTED]

Koszty leków refundowanych (tj. poza paracetamolem, buprenorfiną w postaci roztworu do wstrzykiwań i naproksenem w postaci żelu) przypisano na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ obowiązującego w okresie listopad-grudzień 2014 r. Koszty leków nierefundowanych przyjęto na podstawie Indeksu Leków Medycyny Praktycznej (MP), z uwzględnieniem podziału na koszt ponoszony przez NFZ oraz koszt łączny – ponoszony przez NFZ i pacjenta.

Koszt zabiegów oszacowano w oparciu o wartość punktową na podstawie Zarządzenia Nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 i wycenę punktu na podstawie informacji o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2014 roku:¹

- w przypadku krioterapii przyjęto wycenę dla fizjoterapii ambulatoryjnej lub rehabilitacji ogólnoustrojowej w ośrodku/oddziale dziennym, lub rehabilitacji ogólnoustrojowej w warunkach stacjonarnych (wszystkie trzy produkty kontraktowane obejmują zabiegi krioterapii) – 1,03 PLN/pkt,
- w przypadku jonoforezy i termoterapii dla fizjoterapii ambulatoryjnej – 1,08 PLN/pkt.

Koszt łączny leczenia objawowego, uwzględniony w modelu, oszacowano na **206,86 PLN** z perspektywy NFZ oraz na **418,52 PLN** z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

¹ Średnia arytmetyczna z 5 wybranych województw dla ośrodków z najwyższą liczbą kontraktu - w przypadku występowania kilku produktów kontraktowanych (lub ich różnej wartości) odpowiadających danym świadczeniom w ośrodku z najwyższą wielkością kontraktów uwzględniano średnią ważoną wielkościami kontraktu dla tych produktów w danym ośrodku.

Tab. 14. Roczny koszt leków* i zabiegów stosowanych w ramach leczenia objawowego.

Lek	Średnia dawka dobowa, mg	Długość leczenia, dni	Odsetek chorych, %	Koszt jednost- kowy NFZ, PLN/mg	Koszt jednost- kowy NFZ i pa- cjenta łącznie, PLN/mg	Źródło kosztu	Koszt NFZ, PLN/rok	Koszt NFZ i pacjenta łącznie, PLN/rok
NLPZ								
meloksykam	15	███	██	██	██	Obwieszczenie MZ	██	██
naproksen (tabl.)	875	███	██	██	██	Obwieszczenie MZ	██	██
diklofenak	142	███	██	██	██	Obwieszczenie MZ	██	██
ketoprofen	200	███	██	██	██	Obwieszczenie MZ	██	██
naproksen żel	███	███	██	███	███	Indeks Leków MP	██	██
leki przeciwbólowe								
paracetamol	2167	███	██	██	██	Indeks Leków MP	██	██
tramadol	100	███	██	██	██	Obwieszczenie MZ	██	██
paracetamol/tramadol	███	███	██	███	███	Obwieszczenie MZ	██	██
buprenorfina (roztwór do wstrzykiwań)	███	███	██	██	██	Indeks Leków MP	██	██
glikokortykosteroidy (dostawowe)								
metyprednizolon	8	███	██	██	██	Obwieszczenie MZ	██	██
prednizon	5	███	██	██	██	Obwieszczenie MZ	██	██

betametazon	5	■	■	■	■	Obwieszczenie MZ	■	■
inne								
sulfasalazyna	2000	■	■	■	■	Obwieszczenie MZ	■	■
Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa, pkt [†]	Wycena punktu, PLN/pkt ^{##}	Odsetek chorych, %	Długość leczenia	Źródło dla wartości punktowej [†]	Koszt NFZ, PLN/rok	Koszt NFZ i pacjenta łącznie, PLN/rok
zabiegi								
krioterapia	5.11.01.0000055	25	1,03	■	■	Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 80/2013/DSOZ	■	■
jonoforeza (z diklofenakiem)	5.11.01.0000025	5	1,08	■	■	Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 80/2013/DSOZ	■	■
termoterapia	5.11.01.0000076	3	1,08	■	■	Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 80/2013/DSOZ	■	■
łącznie							206,86	418,52

* przyjęto postaci doustne (ze względu na długość podania leków); ** założenie; † przyjęto wartość punktową w warunkach laboratoryjnych; ## wycenę punktu przyjęto jako średnią arytmetyczną z 5 wybranych województw dla ośrodków z najwyższą wielkością kontraktów: w przypadku krioterapii wycenę dla fizjoterapii ambulatoryjnej lub rehabilitacji ogólnoustrojowej w ośrodku/oddziale dziennym, lub rehabilitacji ogólnoustrojowej w warunkach stacjonarnych (wszystkie trzy produkty kontraktowane obejmują zabiegi krioterapii), a w przypadku jonoforezy i termoterapii dla fizjoterapii ambulatoryjnej - w przypadku występowania kilku produktów kontraktowanych (lub ich różnej wartości) odpowiadających danym świadczeniom w ośrodku z najwyższą wielkością kontraktów uwzględniano średnią ważoną wielkościami kontraktu dla tych produktów w danym ośrodku; †; ^^.

7.1.15.2 Koszt podania leków

Etanercept podawany jest we wstrzyknięciu podskórnym. W zależności od preferencji i umiejętności chorego leki mogą zostać podane przez personel medyczny lub samodzielnie przez chorego w domu. Zgodnie z opinią ankietowanych lek ten podawany jest w domu przez chorego, a wydanie leku choremu występuje raz w miesiącu.

Koszt wydania etanerceptu w programie lekowym przyjęto w oparciu o Zarządzenie Nr 57/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2014 r. (Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe) - przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu - 2 pkt).

Wartość jednego punktu rozliczeniowego przyjęto na podstawie informacji o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2014 roku na 52 PLN/pkt. dla programu lekowego.

W związku z powyższym, koszt 1 podania etanerceptu wynosi 104 PLN, co odpowiada **1 248,00 PLN** w ciągu roku.

Leki wchodzące w skład leczenia objawowego to leki doustne przepisywane przez lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ). Koszt wizyt u lekarza POZ pominięto - stawka kapitacyjna. W związku z tym, koszt podania leków wchodzących w skład leczenia objawowego w modelu wynosi **0 PLN**.

Tab. 15. Koszt podania leków.

Lek	Procedura	Wycena punktowa	Wartość punktu, PLN	Koszt, PLN/podanie	Koszt, PLN/rok
etanercept	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu 1 raz w miesiącu związane z wydaniem leku	2 pkt	52	104*	1 248,00
leczenie objawowe	brak (POZ - stawka kapitacyjna)	0	0	0	0

* przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (kod świadczenia 5.08.07.0000004, wartość punktowa 2); wycena punktu rozliczeniowego zgodnie z Informatorem o umowach NFZ w roku 2014.

7.1.15.3 Koszt kwalifikacji do leczenia

Koszty kwalifikacji i weryfikacji leczenia biologicznego w ramach programu lekowego w przypadku etanerceptu przyjęto zgodnie z opinią ankietowanych na podstawie Zarządzenia Nr 57/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2014 r. (Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe) - kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych - 6,25 pkt).

Wartość jednego punktu rozliczeniowego przyjęto na podstawie informacji o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2014 roku na 52 PLN/pkt. dla programu lekowego.

W związku z powyższym, jednorazowy koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia biologicznego dla etanerceptu wynosi **325,00 PLN** (koszty ponoszone w całości przez NFZ).

Zgodnie z opinią ankietowanych brak jest kosztów kwalifikacji do leczenia objawowego, w związku z czym koszt ten w modelu wynosi **0 PLN**.

Tab. 16. Koszt kwalifikacji do leczenia.

Terapia, kategoria	Procedura	Wycena punktowa	Wartość punktu, PLN	Koszt, PLN
etanercept	kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych (procedura jednokrotna u wszystkich chorych)	6,25	52	325,00*
leczenie objawowe	nie dotyczy	0	0	0

* Zarządzenie Nr 57/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2014 r.: Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe) - kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych - 6,25 pkt; wycena punktu rozliczeniowego zgodnie z Informatorem o umowach NFZ w roku 2014.

7.1.15.4 Koszt standardowego monitorowania chorego

W niniejszej analizie założono, że standardowe monitorowanie chorych z nr-axSpA leczonych etanerceptem w ramach dedykowanego programu lekowego będzie finansowane przez NFZ na zasadach zgodnych z obowiązującymi dla programu B.36. Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), tj. raz w roku (ryczałt) zgodnie z Zarządzeniem Nr 57/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2014 r. (Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych - Diagnostyka w programie leczenia inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) - 14,40 pkt).

Wartość jednego punktu rozliczeniowego przyjęto na podstawie informacji o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2014 roku:

- program lekowy - 52 PLN/pkt,

- ambulatoryjna opieka specjalistyczna – 9,37 PLN/pkt.ⁱⁱ

W związku z powyższym, roczny koszt standardowego monitorowania chorego leczonego etanerceptem w ramach programu lekowego wynosi **748,80 PLN**, natomiast leczeniem objawowym – **262,33 PLN** (patrz tabela poniżej).

Tab. 17. Koszt standardowego monitorowania chorego.

Terapia, kategoria	Procedura	Liczba w roku	Odsetek chorych, %	Wycena punktowa	Wartość punktu, PLN	Koszt jednostkowy, PLN	Koszt, PLN/rok
etanercept	diagnostyka w programie leczenia inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych (jak dla programu dla chorych z ZZSK)	1 (ro-zliczanie ryczałtów)	100%	14,40	52,00	748,80	748,80
leczenie objawowe				7,00	9,37	65,58	262,33

* w tym: morfologia krwi, OB., CRP, AspAT, AlAT.

7.1.15.5 Koszt leczenia ciężkich zakażeń

Ze względu na to, iż w badaniu klinicznym oceniającym stosowanie etanerceptu w leczeniu nr-axSpA nie raportowano występowania ciężkich zakażeń, nie zostały one uwzględnione w analizie podstawowej. Koszty te uwzględniono jedynie w ramach analizy wrażliwości, gdzie przyjęto częstość występowania ciężkich zakażeń podczas stosowania inhibitorów TNF- α w populacji chorych z ZZSK na podstawie badania EU-312 (patrz rozdz. 7.1.12)

[Redacted content]

ⁱⁱ Średnia arytmetyczna z 5 wybranych województw dla ośrodków z najwyższą liczbą kontraktu (w przypadku różnych wycen danego świadczenia w ośrodku przyjęto średnią ważoną).

Wartości punktowe hospitalizacji przypisano w oparciu o Zarządzenie Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r.

Wartość jednego punktu rozliczeniowego przyjęto na podstawie informacji o umowach zawartych przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w 2014 roku - 52 PLN/pkt.

Koszty leczenia ciężkich zakażeń zebrano w poniższej tabeli. Koszt zbiorczy, oszacowany na **2 022,66 PLN** (koszty ponoszone w całości przez NFZ), został uwzględniony w modelu w ramach scenariusza analizy wrażliwości. W analizie podstawowej nie uwzględniono kosztów leczenia ciężkich zakażeń.

Tab. 18. Koszt leczenia ciężkich zakażeń.

Zdarzenia składające się na ciężkie zakażenia	JGP	Wy-cena punk-towa	War-tość punktu, PLN	Koszt jednost-kowy, PLN	Koszt, PLN
Posocznica	S56	140	52	7 280	573,68
Odoskrzelowe zapalenie płuc:					
• zapalenie płuc z pw	D47	37	52	1 924	77,61
• zapalenie płuc bez pw	D48	25	52	1 300	179,89
Zakażenia nerek lub dróg moczowych	L07	24	52	1 248	239,72
Nieokreślone ostre zakażenie dolnych dróg oddechowych:					
• zapalenie płuc z pw	D47	37	52	1 924	166,07
• zapalenie płuc bez pw	D48	25	52	1 300	299,43
POChP lub zapalenie oskrzeli, bez wentylacji nieinwazyjnej, bez intubacji	D46	36	52	1 872	311,59
Duże choroby infekcyjne skóry	J46	40	52	2 080	88,00
Choroby infekcyjne kości i stawów	H88	66	52	3 432	86,67
SUMA					2 022,66

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

7.1.16 Walidacja modelu

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Po zaadaptowaniu modelu do warunków polskich, przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Modele zostały przetestowane z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy wyniki wydają się uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

W celu walidacji zewnętrznej poszukiwano innych opublikowanych modeli oceniających opłacalność leczenia etanerceptem (patrz rozdz. 7.1.16.1) oraz badań pierwotnych i wtórnych dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia u chorych z nr-axSpA (patrz rozdz. 7.1.16.2).

7.1.16.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających kosztową efektywność etanerceptu w leczeniu nr-axSpA. Przeszukiwano następujące elektroniczne systemy baz danych: PubMed, EMBASE, *The Cochrane Library* oraz *The Center for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 13 listopada 2014 r.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *The Cochrane Library* oraz *The Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN).⁵⁶

W strategiach wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

W aneksie 12.2 przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* oraz *The Centre for Reviews and Dissemination* (tab. 46-49).

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie 2 badacze [REDACTED]. Badania włączano do systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria włączeniaⁱⁱⁱ:

- uwzględniały koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii;
- porównywano etanercept z co najmniej jednym komparatorem (adalimumab, certolizumab pegol, leczenie objawowe)
- dotyczyły dorosłych chorych z nr-axSpA;
- zostały opublikowane w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 13 listopada 2013 r. zidentyfikowano 1 pracę, którą oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg QUOROM⁵⁷/PRISMA⁵⁸ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na Ryc. 13 w Aneksie 12.2.

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 1 analizę ekonomiczną uwzględniającą populację dorosłych chorych z nr-axSpA, w której porównywano koszty i efekty zdrowotne certolizumabu pegol oraz etanerceptu i adalimumabu, dostępną jedynie w formie abs-

ⁱⁱⁱ Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w odniesieniu do analiz ekonomicznych, należy wykonać 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.

traktu konferencyjnego. Uwzględniono również populacje dorosłych chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczykowym zapaleniem stawów, dla których opracowano osobne modele ekonomiczne. W analizie wykorzystano model Markowa opracowany zgodnie z wytycznymi EULAR, ASAS i NICE. Parametry skuteczności, historię choroby oraz zużycie zasobów określono na podstawie opublikowanej literatury. Użyteczności przyjęto na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D pochodzących z badania klinicznego dla certolizumabu pegol. Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w Rumunii. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy analizy z uwzględnieniem 3,5% stopy dyskontowej dla kosztów i wyników zdrowotnych. Próg opłacalności przyjęto na 87 600 RON/QALY (3xPKB *per capita*). W dostępnym abstrakcie wskazano jedynie, że w populacji chorych z nr-axSpA certolizumab pegol dominuje nad adalimumabem, natomiast nie podano wyników dla etanerceptu. W analizie wykazano, że certolizumab pegol jest kosztowo-efektywną opcją terapeutyczną w porównaniu do etanerceptu i adalimumabu w leczeniu analizowanych populacji chorych, w tym nr-axSpA.

Listę publikacji włączonych do opracowania przedstawiono w Tab. 50 w Aneksie 12.2.

7.1.16.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia analiza ekonomiczna,⁴ obejmująca oszacowania użyteczności stanów zdrowia, musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby przeszukiwano bazy: MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *The Cochrane Library* oraz *The Center for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 13 listopada 2014 r.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *The Cochrane Library* oraz *The Centre for Reviews and Dissemination* (patrz Aneks 12.3, odpowiednio tab. 51-54). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Wyszukiwanie ograniczono do populacji chorych z ZZSK oraz nr-axSpA. Ze względu na szeroko ujęty problem decyzyjny strategię dla bazy MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier) oraz *The Cochrane Library* przedstawiono w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania bez wykorzystania dodatkowych filtrów. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy

Badania włączano do systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria włączenia:

- dotyczyły populacji chorych z ZZSK oraz nr-axSpA;
- zostały opublikowane w formie pełnotekstowej, w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 13 listopada 2013 r. odnaleziono 43 badania, które oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu. Ostatecznie zidentyfikowano 30 badań spełniających kryteria kwalifikacji do niniejszego przeglądu systematycznego. Diagram wg QUOROM⁵⁷/PRISMA⁵⁸ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w populacji chorych z nr-axSpA przedstawiono na Ryc. 14 w Aneksie 12.3.

Zidentyfikowano 1 abstrakt konferencyjny, w którym oceniono użyteczność stanu zdrowia u chorych z nr-axSpA (0,52-0,57). Podsumowanie wartości użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z nr-axSpA i ZZSK przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 21. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym.

Stan zdrowia	Metoda pomiaru	Wartość użyteczności	Źródło
nr-axSpA			
nr-axSpA	EQ-5D	0,52-0,57	Dougados 2013
ZZSK ogółem			
Ciężkie ZZSK	EQ-5D	0,9235 (constant) -0,0043 (BASFI) -0,0040 (BASDAI)	Ara 2007
Odp. na leczenie po 12 tyg.	EQ-5D	0,79/0,74 (ETA+NLPZ/NLPZ)	
Odp. na leczenie po 24 tyg.	EQ-5D	0,80/0,79 (ETA+NLPZ/NLPZ)	
Brak odp. na leczenie po 12 tyg.	EQ-5D	0,48/0,46 (ETA+NLPZ/NLPZ)	
Brak odp. na leczenie po 24 tyg.	EQ-5D	0,46/0,42 (ETA+NLPZ/NLPZ)	
ZZSK	EQ-5D	0,5625	Ariza-Ariza 2009
ZZSK	SG	0,86	Bakker 1994b
ZZSK	EQ-5D	0,64	Boonen 2007
	SF-6D	0,67	
	RS	0,62	
ZZSK	EQ-5D	0,59 (średnia z 2 grup)	Boonen 2008
	EQ VAS	0,61 (średnia z 2 grup)	

	SF-6D	0,68 (średnia z 2 grup)	
ZZSK	b.d.	0,61 (średnia)	Boonen 2009
ZZSK	HUI-3	0,948857 (constant) -0,034481 (BASFI) -0,041528 (BASDAI) 0,047080 (płeć) -0,063801 (rasa)	Botteman 2007
ZZSK (wyjściowo)	GH-RS	0,4	Fautrel 2009
ZZSK po roku terapii IFX na żądanie	GH-RS	0,6	Fautrel 2009
ZZSK po roku terapii IFX w regularnych dawkach co 6 tyg.	GH-RS	0,7	Fautrel 2009
ZZSK po roku terapii IFX	GH-RS	0,7	Fautrel 2009
ZZSK	HUI-3	0,48	Gooch 2011
ZZSK	EQ-5D	0,53	Haywood 2002
ZZSK	EQ-5D	0,64 (1998 r.) 0,61 (2008 r.)	Healey 2013
ZZSK	SF-36	0,9997 (constant) -0,0058 (BASFI)	Jansen 2007
ZZSK	EQ-5D	0,924 (constant) -0,004 (BASFI) -0,004 (BASDAI)	Jansen 2010 za: Ara 2007
ZZSK	EQ-5D	0,924 (constant) -0,004 (BASFI) -0,004 (BASDAI)	Jansen 2011 za: Ara 2007
ZZSK	EQ-5D	0,67	Kobełt 2004
	VAS	0,54	
ZZSK, Kanada	EQ-5D	0,65	Kobełt 2006
	EQ VAS	0,67	
ZZSK, Wlk. Brytania	EQ-5D	0,61 (średnia z zakresów w zależności od wartości BASDAI i BASFI)	Kobełt 2007 za: Kobełt 2004
ZZSK, Hiszpania	EQ-5D	0,59	Kobełt 2008
	EQ VAS	0,61	
ZZSK	SF-6D	0,59	Lie 2010
	EQ-5D	0,42	

ZZSK	HUI-3	0,45 (średnia z 2 grup)	Maksymowych 2010
ZZSK	EQ-5D	0,9234688 – 0,040190 × BASDAI – 0,043188 × BASFI	McLeod 2007 (Wyeth) za: Ara 2007
		0,948857 – 0,041528 × BASDAI – 0,034481 × BASFI + 0,047080 × Mężczyźni – 0,063801 × Rasa biała	McLeod 2007 (Abbott)
		0,8772129 – 0,0384087 × BASDAI – 0,0322519 × BASFI – 0,0278913 × Mężczyźni + 0,0016809 × Wiek	McLeod 2007 (Schering- Plough)
Ciężkie ZZSK, Niemcy	EQ-5D	0,9235 (constant) -0,0043 (BASFI) -0,0040 (BASDAI)	Neilson 2010 za: Ara 2007
ZZSK	EQ-5D	0,587 (mediana)	Poole 2010
ZZSK	HUI-3	0,5	Reilly 2010
ZZSK	EQ-5D	0,67 ^{iv}	Van Tubergen 2002
ZZSK	EQ-5D	0,70	Verstappen 2007
ZZSK w zależności od oceny BASDAI			
ZZSK, gdy BASDAI < 3	EQ-5D	0,80	Kobeit 2004, 2006
ZZSK, gdy BASDAI 3-3,99	EQ-5D	0,70	Kobeit 2004
ZZSK, gdy BASDAI < 4	EQ-5D	0,76	Boonen 2006
ZZSK, gdy BASDAI < 4	EQ-5D	0,73	Boonen 2007
	SF-6D	0,73	
	RS	0,71	
ZZSK, gdy BASDAI < 4 i obecna toksyczność	EQ-5D	0,50	Boonen 2006
ZZSK, gdy BASDAI ≥ 4	EQ-5D	0,59	Boonen 2006
ZZSK, gdy BASDAI ≥ 4	EQ-5D	0,55	Boonen 2007
	SF-6D	0,61	
	RS	0,53	

^{iv} Średnia wyjściowa wartość użyteczności pacjentów z ZZSK ze wszystkich trzech grup w badaniu.

ZZSK, gdy BASDAI 4-4,99	EQ-5D	0,64	Kobełt 2004
ZZSK, gdy BASDAI 5-5,99	EQ-5D	0,60	Kobełt 2004
ZZSK, gdy BASDAI 6-6,99	EQ-5D	0,51	Kobełt 2004
ZZSK, gdy BASDAI > 7	EQ-5D	0,39	Kobełt 2004, 2006
ZZSK w zależności od oceny BASFI			
ZZSK, gdy BASFI < 3	EQ-5D	0,80	Kobełt 2004, 2006
ZZSK, gdy BASFI 3-3,99	EQ-5D	0,71	Kobełt 2004
ZZSK, gdy BASFI <4	EQ-5D	0,74	Boonen 2007
	SF-6D	0,72	
	RS	0,72	
ZZSK, gdy BASFI ≥ 4	EQ-5D	0,55	Boonen 2007
	SF-6D	0,62	
	RS	0,53	
ZZSK, gdy BASFI 4-4,99	EQ-5D	0,67	Kobełt 2004
ZZSK, gdy BASFI 5-5,99	EQ-5D	0,57	Kobełt 2004
ZZSK, gdy BASFI 6-6,99	EQ-5D	0,53	Kobełt 2004
ZZSK, gdy BASFI > 7	EQ-5D	0,47	Kobełt 2004, 2006

Oszacowanie długoterminowej zmiany użyteczności stanu zdrowia w zależności od wskaźników BASDAI i BASFI wymagało zastosowania metody mapowania. W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano badania, w których zastosowano mapowanie, jednak opracowane algorytmy dotyczyły populacji chorych z ZZSK.^{9,10,11,13} W związku z tym, w populacji chorych z nr-axSpA niezbędne było opracowanie algorytmu *de novo*, w którym podobnie, jak w zidentyfikowanych modelach ekonomicznych dla ZZSK, wykorzystano metodę najmniejszych kwadratów (OLS) – patrz rozdz. 7.1.13.

7.1.17 Deterministyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM)⁵ i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych,⁴ analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez deterministyczne analizy wrażliwości podstawowych danych wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników.

W poniższej tabeli zebrano analizowane scenariusze. Poza parametrami zmienionymi zgodnie z opisem w poniższej tabeli, pozostałe parametry pozostały niezmienione względem analizy podstawowej.

Wyniki dla poszczególnych wariantów, zebrane w postaci odpowiednich wykresów i tabel, zamieszczone zostały w rozdziale 7.1.20.2.

Tab. 22. Założenia poszczególnych wariantów deterministycznej analizy wrażliwości.

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych	Analiza wrażliwości	Źródło danych	Rozdział
■	[redacted]	[redacted]	■	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]		[redacted]		
■	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]		[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	■	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych	Analiza wrażliwości	Źródło danych	Rozdział
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						

7.1.18 Analiza progowa

Analiza progowa (analiza graniczna, ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań,⁴ w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **119 577 PLN/QALY**.⁶⁰

7.1.19 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

[Redacted text block containing assumptions and parameters]

- Zużycie zasobów oszacowano na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego w listopadzie 2014 r. wśród 3 polskich ekspertów w dziedzinie reumatologii.
- W analizie uwzględniono koszty zakupu substancji czynnych, podania leków, kwalifikacji do leczenia, standardowego monitorowania chorego, leczenia ciężkich zakażeń (analiza wrażliwości) oraz zużycia zasobów w zależności od wyniku BASDAI i BASFI (analiza wrażliwości).

- Dawkowanie etanerceptu przyjęto zgodnie z badaniem Dougados 2014⁸ oraz ChPL⁶ i WHO⁵², natomiast leków objawowych – zgodnie z opinią ekspertów.

[Redacted content]

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 6 pkt 1 i 2 Rozporządzenia oraz kalkulacji, o której mowa w § 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia (§ 5. ust. 2 pkt. 5 Rozporządzenia).

Tab. 23. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie kosztów-żyteczności.

Parametr	Wartość	Źródło
Dawkowanie leków		
ETN	50 mg/tydz.	Dougados 2014 ⁸ , ChPL ⁶ , WHO ⁵²
CON	w zależności od leku	opinia ekspertów
Cena hurtowa brutto etanerceptu, PLN/opakowanie		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt rocznej terapii, perspektywa NFZ/wspólna, PLN/rok		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
CON	206,86/418,52	Obwieszczenie MZ ¹
Koszt podania leków, PLN/rok		
ETN	1 248,00	Zarządzenie Nr 57/2014/DGL
CON	0,00	POZ, badanie ankietowe
Koszt kwalifikacji do leczenia, PLN		
ETN	325,00	Zarządzenie Nr 57/2014/DGL

Parametr	Wartość	Źródło
CON	0,00	badanie ankietowe
Koszt standardowego monitorowania chorego, PLN/rok		
ETN	748,80	Zarządzenie Nr 57/2014/DGL
CON	262,33	Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ
Stopy dyskontowe, %		
koszty/wyniki zdrowotne (BC)	5/3,5	rozporządzenie MZ ⁴ , wytyczne AOTM ⁵
koszty/wyniki zdrowotne (SA 2A)	5/5	wytyczne AOTM ⁵
koszty/wyniki zdrowotne (SA 2B)	0/0*	wytyczne AOTM ⁵
koszty/wyniki zdrowotne (SA 2B)	5/0*	wytyczne AOTM ⁵
Horyzont czasowy analizy, lata		
BC/SA	50/25	GUS ⁷ /McLeod 2007 ⁹ , Ara 2007 ¹⁰ , Neilson 2010 ¹¹

* 0,00001%.

7.1.20 Wyniki analizy kosztów użyteczności

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania etanerceptu z leczeniem objawowym w leczeniu nr-axSpA z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, czyli z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

W rozdz. 7.1.20.1 przedstawiono wyniki analizy podstawowej, w rozdz. 7.1.20.2 - wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, natomiast w rozdz. 7.1.20.3 – wyniki analizy progowej.

7.1.20.1 Analiza podstawowa

Stosowanie etanerceptu pozwala na osiągnięcie przy koszcie z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Stosowanie leczenia objawowego pozwala na osiągnięcie przy koszcie z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Dodatkowe koszty na poziomie z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta pozwalają na uzyskanie dodatkowych

Tab. 24. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa

Parametr	ETN	CON	ETN vs CON
QALY			

Tab. 25. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa [REDACTED]

Kategoria kosztu	Perspektwa NFZ			Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta		
	ETN	CON	ETN vs CON	ETN	CON	ETN vs CON
koszty, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Z perspektywy NFZ koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na [REDACTED]

Z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na [REDACTED]

Tab. 26. Wyniki kosztów-użyteczności - analiza podstawowa [REDACTED]

Parametr	Perspektwa NFZ	Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta
ICUR (PLN/QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]

7.1.20.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Dla oszacowania niepewności parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości zgodnie z opisem w rozdz. 7.1.17.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie odpowiednio [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Największy wpływ na otrzymane wyniki miała [REDACTED]

Największy wzrost ICUR [REDACTED] w stosunku do scenariusza podstawowego spowodowało [REDACTED]

Największą redukcję ICUR [REDACTED] w stosunku do scenariusza podstawowego spowodowało [REDACTED]

Znaczne obniżenie współczynnika ICUR w porównaniu do analizy podstawowej obserwowano również w wariancie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

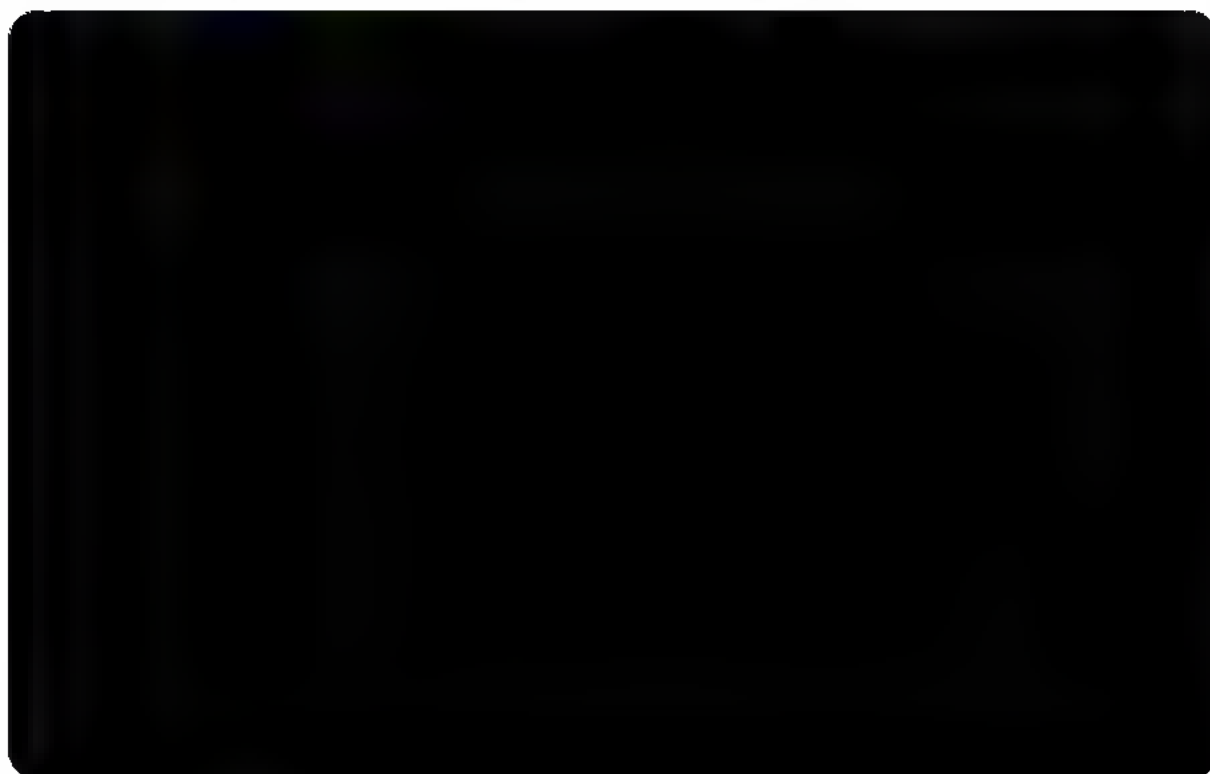
Wyniki poszczególnych wariantów deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania ETN z CON z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta przedstawiono w tabeli i na rycinach poniżej.

Tab. 27. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Scenariusz**	Δ QALY	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta		
		Δ koszty, PLN	ICUR, PLN/QALY	Zmiana*	Δ koszty, PLN	ICUR, PLN/QALY	Zmiana*
BC							
SA 1A							
SA 1B							
SA 2A							
SA 2B							
SA 3A							
SA 3B							
SA 4A							
SA 4B							
SA 4C							
SA 5							
SA 6							
SA 7							
SA 8A							
SA 8B							
SA 8C							
SA 9							
SA 10A							
SA 10B							
SA 10C							
SA 11A							
SA 11B							

Δ - różnica; * zmiana w stosunku do scenariusza podstawowego (BC); ** opis scenariuszy w rozdz. 7.1.17.

Ryc. 8. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ [REDACTED]



Ryc. 9. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta [REDACTED]



7.1.20.3 Analiza progowa

Dla etanerceptu osiągnięcie progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB jest związane z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Największy wzrost ceny zbytu netto etanerceptu w celu osiągnięcia progu opłacalności wymagany jest w wariantcie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 28. Oszacowanie ceny progowej etanerceptu przy progu opłacalności 119 577 PLN/QALY [REDACTED]

Scenariusz	Cena zbytu netto ETN 50 mg, PLN/opak.	Cena zbytu netto ETN 25 mg, PLN/opak.	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta			
			ICUR, PLN/QALY	Cena progowa ETN 50 mg, PLN/opak.	Cena progowa ETN 25 mg, PLN/opak.	Zmiana ceny, %	ICUR, PLN/QALY	Cena progowa ETN, PLN/opak.	Cena progowa ETN 25 mg, PLN/opak.	Zmiana ceny, %
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4C	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 8A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 8B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 8C	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych
-- analiza ekonomiczna.

Scenariusz	Cena zbytu netto ETN 50 mg, PLN/opak.	Cena zbytu netto ETN 25 mg, PLN/opak.	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta			
			ICUR, PLN/QALY	Cena progowa ETN 50 mg, PLN/opak	Cena progowa ETN 25 mg, PLN/opak	Zmiana ceny, %	ICUR, PLN/QALY	Cena progowa ETN, PLN/opak	Cena progowa ETN 25 mg, PLN/opak	Zmiana ceny, %
SA 9	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
SA 10A	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
SA 10B	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
SA 10C	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
SA 11A	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
SA 11B	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

Opis scenariuszy zgodnie z rozdz. 7.1.17.

7.1.21 Wyniki analizy kosztów użyteczności

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania etanerceptu z leczeniem objawowym w leczeniu nr-axSpA z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, czyli z perspektywy NFZ i pacjenta łącznie

W rozdz. 7.1.20.1 przedstawiono wyniki analizy podstawowej, w rozdz. 7.1.20.2 - wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, natomiast w rozdz. 7.1.20.3 – wyniki analizy progowej.

7.1.21.1 Analiza podstawowa

Stosowanie etanerceptu pozwala na osiągnięcie przy koszcie z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Stosowanie leczenia objawowego pozwala na osiągnięcie przy koszcie z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Dodatkowe koszty na poziomie z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta pozwalają na uzyskanie dodatkowych

Tab. 29. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa

Parametr	ETN	CON	ETN vs CON
QALY			

Tab. 30. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa

Kategoria kosztu	Perspektwa NFZ			Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta		
	ETN	CON	ETN vs CON	ETN	CON	ETN vs CON
koszty, PLN						

Z perspektywy NFZ koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na

Z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na

Tab. 31. Wyniki kosztów-użyteczności - analiza podstawowa

Parametr	Perspektwa NFZ	Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta
ICUR (PLN/QALY)		

7.1.21.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Dla oszacowania niepewności parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości zgodnie z opisem w rozdz. 7.1.17.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie odpowiednio [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Największy wpływ na otrzymane wyniki miała [redacted]

Największy wzrost ICUR o [redacted] w stosunku do scenariusza podstawowego spowodowało [redacted]

Największą redukcję ICUR o [redacted] w stosunku do scenariusza podstawowego spowodowało [redacted]

[redacted]

Wyniki poszczególnych wariantów deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania ETN z CON z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta przedstawiono w tabeli i na rycinach poniżej.

Tab. 32. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości [redacted]

Scenariusz**	Δ QALY	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta		
		Δ koszty, PLN	ICUR, PLN/QALY	Zmiana*	Δ koszty, PLN	ICUR, PLN/QALY	Zmiana*
BC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 1A	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 1B	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 2A	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 2B	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 3A	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 3B	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 4A	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Scenariusz**	Δ QALY	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta		
		Δ koszty, PLN	ICUR, PLN/QALY	Zmiana*	Δ koszty, PLN	ICUR, PLN/QALY	Zmiana*
SA 4B	■	■	■	■	■	■	■
SA 4C	■	■	■	■	■	■	■
SA 5	■	■	■	■	■	■	■
SA 6	■	■	■	■	■	■	■
SA 7	■	■	■	■	■	■	■
SA 8A	■	■	■	■	■	■	■
SA 8B	■	■	■	■	■	■	■
SA 8C	■	■	■	■	■	■	■
SA 9	■	■	■	■	■	■	■
SA 10A	■	■	■	■	■	■	■
SA 10B	■	■	■	■	■	■	■
SA 10C	■	■	■	■	■	■	■
SA 11A	■	■	■	■	■	■	■
SA 11B	■	■	■	■	■	■	■

Δ - różnica; * zmiana w stosunku do scenariusza podstawowego (BC); ** opis scenariuszy w rozdz. 7.1.17.

Ryc. 10. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ



Ryc. 11. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta -



7.1.21.3 Analiza progowa

Dla etanerceptu osiągnięcie progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB jest związane z

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

Tab. 33. Oszacowanie ceny progowej etanerceptu przy progu opłacalności 119 577 PLN/QALY

Scenariusz	Cena zbytu netto ETN 50 mg, PLN opak.	Cena zbytu netto ETN 50 mg, PLN opak.	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta			
			ICUR, PLN/QALY	Cena progowa ETN 50 mg, PLN/opak.	Cena progowa ETN 25 mg, PLN/opak	Zmiana ceny, %	ICUR, PLN/QALY	Cena progowa ETN, PLN/opak.	Cena progowa ETN 25 mg, PLN/opak	Zmiana ceny, %
BC										
SA 1A										
SA 1B										
SA 2A										
SA 2B										
SA 3A										
SA 3B										
SA 4A										
SA 4B										
SA 4C										
SA 5										
SA 6										
SA 7										
SA 8A										
SA 8B										
SA 8C										

Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych
 -- analiza ekonomiczna.

Scenariusz	Cena zbytu netto ETN 50 mg, PLN opak.	Cena zbytu netto ETN 50 mg, PLN opak.	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta				
			ICUR, PLN/QALY	Cena progowa ETN 50 mg, PLN/opak	Cena progowa ETN 25 mg, PLN/opak	Zmiana ceny, %	ICUR, PLN/QALY	Cena progowa ETN, PLN/opak	Cena progowa ETN 25 mg, PLN/opak	Zmiana ceny, %
SA 9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SA 10A	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SA 10B	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SA 10C	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SA 11A	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SA 11B	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Opis scenariuszy zgodnie z rozdz. 7.1.17.

7.2 Analiza minimalizacji kosztów (etanercept vs adalimumab oraz etanercept vs certolizumab pegol)

Ze względu na wyniki porównania pośredniego etanerceptu z innymi inhibitorami TNF- α w leczeniu dorosłych chorych z nr-axSpA przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*,¹² niepozwalające na jednoznaczne wnioskowanie o przewadze któregośkolwiek z tych leków, etanercept z adalimumabem i certolizumabem pegol porównywano w ramach analizy minimalizacji kosztów.

W niniejszej analizie założono:

- finansowanie etanerceptu w ramach dedykowanego programu lekowego „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M46)”;
- finansowanie adalimumabu i certolizumabu pegol na obecnym poziomie zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, pomimo braku finansowania obecnie tych leków w leczeniu chorych z nr-axSpA (założenie konserwatywne).

W związku z powyższym leki wydawane są pacjentowi bezpłatnie (cały koszt ponosi NFZ) i nie różnią się w przypadku perspektywy NFZ oraz perspektywy NFZ i pacjenta łącznie.

Koszty leków przypisano na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ obowiązującego w okresie listopad-grudzień 2014 r.

W analizie uwzględniono roczne koszty zakupu inhibitorów TNF- α , tj. ETN, ADA i CZP. Koszt zakupu ETN i ADA jest jednakowy w każdym roku terapii. Koszt zakupu CZP oszacowano osobno dla I roku oraz kolejnych lat terapii, ze względu na odmienne dawkowanie leku na początku leczenia i na dalszych etapach terapii - 400 mg w 0, 2 i 4 tygodniu, następnie 200 mg/2 tyg. (lub 400 mg/4 tyg.).

Etanercept, adalimumab i certolizumab pegol podawane są we wstrzyknięciu podskórnym. Zgodnie z wynikami badania ankietowego leki są wydawane raz w miesiącu, ponieważ mogą być podawane samodzielnie przez chorego w domu. Przyjęto, że koszty podania leków, kwalifikacji do leczenia i monitorowania leczenia dla ADA i CZP będą takie same jak dla ETN, tj. że koszty badań w ramach kwalifikacji i monitorowania do leczenia poza programem będą pokrywać się z kosztami w programie lekowym.

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym. Kosztów użytych w analizie nie dyskutowano ze względu na przyjęty horyzont czasowy.

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

7.2.1 Dawkowanie

Dobowe dawki inhibitorów TNF- α , tj. etanerceptu, adalimumabu i certolizumabu pegol, przyjęto zgodnie z dawkowaniem stosowanym w badaniach klinicznych, które są zgodne ze schematami dawkowania przedstawionymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL) oraz DDD wg WHO.

Leczenie certolizumabem pegol należy rozpocząć od dawki 400 mg w 0, 2 i 4 tygodniu, a następnie kontynuować terapię w dawce 200 mg/2 tyg., w związku z czym osobno policzono koszt terapii certolizumabem pegol w I roku i kolejnych latach.

Dobowe dawki leków zgodnie z badaniami RCT, ChPL i WHO przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 34. Dawkowanie inhibitorów TNF- α , tj. etanerceptu, adalimumabu i certolizumabu pegol.

Substancja czynna	Dawka	Źródło
etanercept	50 mg/tydz.	ChPL ⁶ , Dougados 2014 ⁸ , WHO ⁵²
adalimumab	40 mg/2 tyg.	ChPL ⁶¹ , ABILITY-1 ⁶² , Haibel 2008 ⁶³ , WHO ⁵²
certolizumab pegol	200 mg/2 tyg. [400 mg/4 tyg.]*	ChPL ⁶⁴ , RAPID-axSpA ⁶⁵ , WHO ⁵²

* 400 mg w 0, 2 i 4 tygodniu.

7.2.2 Koszt nabycia inhibitorów TNF- α

Aktualne ceny inhibitorów TNF- α (etanerceptu, adalimumabu, certolizumabu pegol) przedstawiono w rozdz. 2.

U dorosłych chorych stosowane są dwa preparaty dla dawki 50 mg (preparat zawierający 4 ampułko-strzykawki oraz preparat zawierający 4 wstrzykiwacze) i jeden preparat dla dawki dwukrotnie mniejszej - 25 mg (preparat zawierający 4 fiołki).

W analizie założono finansowanie adalimumabu i certolizumabu pegol na obecnym poziomie zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, pomimo braku finansowania obecnie tych leków w leczeniu chorych z nr-axSpA, w związku z czym leki te wydawane będą pacjentowi bezpłatnie (cały koszt ponosi NFZ; założenie konserwatywne).

Koszt roczny zakupu adalimumabu oszacowano na **56 920,83 PLN**. Koszt roczny zakupu certolizumabu pegol oszacowano na **61 454,06 PLN** w I roku terapii (tj. z uwzględnieniem dodatkowego kosztu 6 337,92 PLN w I roku ze względu na zwiększoną do 400 mg dawkę w 0, 2 i 4 tygodniu terapii) oraz na **55 116,14 PLN** w kolejnych latach terapii.

Koszty roczne inhibitorów TNF- α zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 35. Koszt zakupu inhibitorów TNDF- α .*

Preparat	Dawka w opak., mg	Koszt opakowania,** PLN	Dawkowanie,# mg/tydzień	Koszt roczny,*## PLN/rok
etanercept				
Enbrel, 50 mg, 4 amp-strz.	200		50	
Enbrel, 50 mg, 4 wstrz.	200		50	
Enbrel, 25 mg, 4 fiol.	100		50	
adalimumab				
Humira, 40 mg, 2 amp-strz.	80	4 363,63	20	56 920,83
certolizumab pegol				
Cimzia, 200 mg, 2 amp-strz.	400	4 225,28	100	1. rok: 61 454,06^/ kolejne lata: 55 116,14

* cały koszt ponoszony jest przez NFZ, w związku z czym koszt z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta jest taki sam; # wg ChPL, RCT i WHO; ## przy uwzględnieniu 52,1775 tyg. w roku; ^ z uwzględnieniem dodatkowego kosztu 6 337,92 PLN w I roku ze względu na zwiększoną do 400 mg dawkę w 0, 2 i 4 tygodniu terapii.

7.2.3 Analiza progowa

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań,⁴ ze względu na brak różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy etanerceptem oraz adalimumabem i certolizumabem pegol, w niniejszej analizie minimalizacji kosztów przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica kosztów pomiędzy analizowanymi inhibitorami TNF- α jest równa zero.

7.2.4 Szacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych

W przypadku wystąpienia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, tj.: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, 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, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”, analiza ekonomiczna powinna zawierać:

1. 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;
2. 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;
3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w punkcie 2.

W analizie przyjęto roczny horyzont czasowy, jednakowy dla kosztów i wyników zdrowotnych. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która jest tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta. Ze względu na horyzont czasowy nie przekraczający 1 roku nie przeprowadzono dyskontowania.

Do obliczeń użyto zysku QALY dla ramienia etanerceptu w oparciu o wyniki modelu dla rocznego horyzontu czasowego przy zerowej stopie dyskontowej (0,00001%) dla wyników zdrowotnych (pozostałe parametry jak w analizie podstawowej) w docelowej populacji chorych, zgodnie z czym efekt zdrowotny oszacowano na XXXXXXXXXX

Ze względu na obecność dowodów naukowych wskazujących na brak istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy etanerceptem oraz adalimumabem i certolizumabem pegol w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych, w szacunkach dotyczących ilorazu kosztu i efektu założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla wszystkich analizowanych inhibitorów TNF- α [REDACTED]. Należy podkreślić, że dla przyjętych założeń iloraz kosztów i efektów jest zależny jedynie od kosztów pełnej terapii.

7.2.5 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM)⁵ i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych,⁴ analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.

W ramach analizy wrażliwości testowano niepewność parametru, jakim jest roczny zysk QALY podczas stosowania inhibitorów TNF- α . W wariantcie 1A testowano [REDACTED] [REDACTED] – patrz rozdz. 7.1.17), natomiast w wariantcie 1B przyjęto [REDACTED] [REDACTED] – patrz rozdz. 7.1.17).

Poza parametrami zmienionymi zgodnie z powyższym opisem, pozostałe parametry, tj. roczne koszty zakupu leków pozostały niezmiennie względem analizy podstawowej.

Wyniki dla poszczególnych wariantów zamieszczone zostały w rozdziale 7.2.7.3.

7.2.6 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- Założono brak istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy etanerceptem oraz adalimumabem i certolizumabem pegol w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych.
- Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym - koszty certolizumabu pegol oszacowano osobno dla I roku i kolejnych lat ze względu na odmienne dawkowanie leku w I roku i kolejnych latach terapii.
- Kosztów użytych w analizie nie dyskontowano ze względu na przyjęty horyzont czasowy.
- W szacunkach dotyczących ilorazu kosztu i efektu założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla wszystkich analizowanych inhibitorów TNF- α [REDACTED].

- Dawkowanie inhibitorów TNF- α przyjęto zgodnie z badaniami klinicznymi oraz ChPL.
- W analizie uwzględniono koszty zakupu substancji czynnych - przyjęto, że koszty podania leków, kwalifikacji do leczenia i monitorowania leczenia dla ADA i CZP będą takie same jak dla ETN, tj. że koszty badań w ramach kwalifikacji i monitorowania do leczenia poza programem będą pokrywać się z kosztami w programie lekowym.

[Redacted text block]

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 6 pkt 1 i 2 Rozporządzenia oraz kalkulacji, o której mowa w § 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia (§ 5. ust. 2 pkt. 5 Rozporządzenia).

Tab. 36. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie minimalizacji kosztów

Parametr	Wartość	Źródło
Dawkowanie leków		
ETN	50 mg/tydz.	ChPL ⁶ , Dougados 2014 ⁸ , WHO ⁵²
ADA	40 mg/2 tyg.	ChPL ⁶¹ , ABILITY-1 ⁶² , Haibel 2008 ⁶³ , WHO ⁵²
CZP	200 mg/2 tyg. (400 mg/4 tyg.)*	ChPL ⁶⁴ , RAPID-axSpA ⁶⁵ , WHO ⁵²
Cena hurtowa brutto etanerceptu, PLN/opakowanie		
Koszt rocznej terapii, perspektywa NFZ=perspektywa wspólna NFZ i pacjenta, PLN/rok		
ETN		obwieszczenie MZ ¹
ADA	56 921	obwieszczenie MZ ¹
CZP	55 116 (61 454**)	obwieszczenie MZ ¹
Zysk QALY		
ETN/ADA/CZP		wyniki modelu

* 400 mg w 0, 2 i 4 tygodniu; ** w I roku ze względu na odmienne dawkowanie leku.

7.2.7 Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Wyniki analizy przedstawiono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia, która jest tożsama z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Ze względu na ograniczenie analizy wyłącznie do kosztów zakupu inhibitorów TNF- α (etanerceptu, adalimumabu, certolizumabu pegol), które są finansowane w ramach wykazu leków refundowanych (ustalone ceny), nie zidentyfikowano parametrów wrażliwych, w związku z czym nie przeprowadzono analizy wrażliwości.

W rozdz. 7.2.7.2 - wyniki analizy progowej, natomiast w rozdz. 7.2.7.3 - oszacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych dla analizowanych opcji terapeutycznych.

7.2.7.1 Analiza podstawowa

Roczny koszt stosowania etanerceptu oszacowano na [redacted] adalimumabu – 56,9 tys. PLN, certolizumabu pegol w I roku – 61,5 tys. PLN, natomiast certolizumabu pegol w kolejnych latach – 55,1 tys. PLN.

Oszacowany koszt etanerceptu jest niższy w porównaniu do adalimumabu, certolizumabu pegol w I roku i certolizumabu pegol w kolejnych latach o odpowiednio [redacted]

Tab. 37. Zestawienie rocznych kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa.

Nazwa		
ETN		
ADA	56 920,83	56 920,83
ETA vs ADA		
CPZ - I rok	61 454,06	61 454,06
ETA vs CPZ - I rok		
CPZ - kolejne lata	55 116,14	55 116,14
ETA vs CPZ - kolejne lata		

Ryc. 12. Roczne koszty terapii 1 chorego.



7.2.7.2 Analiza progowa

Ze względu na niższe koszty związane ze stosowaniem etanerceptu niż adalimumabu, certolizumabu pegol w I roku i certolizumabu pegol w kolejnych latach, „cena progowa” etanerceptu musiałaby być wyższa od wnioskowanej o odpowiednio [redacted]

Szczegółowe oszacowania ceny progowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 38. Oszacowanie ceny progowej etanerceptu.

Postać	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa*, PLN/opak.	Zmiana, %	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa*, PLN/opak.	Zmiana, %
ETN vs ADA						
50 mg	██████	██████	██████	██████	██████	██████
25 mg/ml	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ETN vs CPZ – I rok						
50 mg	██████	██████	██████	██████	██████	██████
25 mg/ml	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ETN vs CPZ – II rok						
50 mg	██████	██████	██████	██████	██████	██████
25 mg/ml	██████	██████	██████	██████	██████	██████

* cena zbytu netto etanerceptu, przy której różnica między kosztem etanerceptu, a kosztem komparatora jest równa zero.

7.2.7.3 Oszacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych

7.2.7.3.1 Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię

Iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt. 1 Rozporządzenia) wynosi z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta ██████████ – patrz tabela poniżej.

Liczbę lat życia skorygowanych o jakość uzyskano na podstawie modelu ekonomicznego (patrz rodz. 7.1) w 1-rocznym horyzoncie czasowym (bez dyskontowania).

Wyniki analizy podstawowej ██████████, z obu perspektyw, zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 39. Iloraz kosztu stosowania etanerceptu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących etanercept.

Lek	Koszt terapii, PLN/rok	Wyniki zdrowotne, QALY/rok	CUR, PLN/QALY
Analiza podstawowa			
██████████	██████████	██████	██████████
██████████	██████████	██████	██████████
SA 1A			
██████████	██████████	██████	██████████
██████████	██████████	██████	██████████
SA 1B			
██████████	██████████	██████	██████████
██████████	██████████	██████	██████████

7.2.7.3.2 Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną

Iloraz kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt. 2 Rozporządzenia) wyniósł ██████████ dla adalimumabu oraz ██████████ dla certolizumabu pegol odpowiednio w I roku i kolejnych latach z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – patrz tabela poniżej.

Tab. 40. Iloraz kosztu stosowania adalimumabu i certolizumabu pegol oraz wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących adalimumab i certolizumab pegol.

Lek	Koszt terapii, PLN/rok	Wyniki zdrowotne, QALY/rok	CUR, PLN/QALY
Analiza podstawowa			
ADA	56 920,83	██████	██████████
CPZ - I rok*	61 454,06	██████	██████████
CPZ - kolejne lata*	55 116,14	██████	██████████
SA 1A			
ADA	56 920,83	██████	██████████
CPZ - I rok*	61 454,06	██████	██████████
CPZ - kolejne lata*	55 116,14	██████	██████████
SA 1B			
ADA	56 920,83	██████	██████████
CPZ - I rok*	61 454,06	██████	██████████
CPZ - kolejne lata*	55 116,14	██████	██████████

7.2.7.3.3 Kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnej

Ze względu na fakt, że porównywane technologie wykazują brak istotnych różnic w wynikach zdrowotnych, kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników koszt/efekt dla technologii opcjonalnych, wymaga jedynie podania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero. Wynika to z faktu, że mianowniki współczynników, o których mowa w pkt 1 i 2 §5 ust. 6 rozporządzenia MZ są równe.

W niniejszej analizie koszty stosowania etanerceptu są niższe od kosztów adalimumabu i certolizumabu pegol, w związku z czym zamiast kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w § 5. ust. 6 pkt. 1 Rozporządzenia, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5. ust. 6 pkt. 2 Rozporządzenia (§ 5. ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia) przedstawiono kalkulację ceny zbytu netto etanerceptu, przy której współczynnik koszt/efekt dla etanerceptu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla adalimumabu i certolizumabu pegol – patrz tabela poniżej.

Ze względu na niższe koszty związane ze stosowaniem etanerceptu niż adalimumabu, certolizumabu pegol w I roku i certolizumabu pegol w kolejnych latach, cena zbytu netto etanerceptu musiałaby być wyższa od wnioskowanej o odpowiednio [REDACTED], aby współczynnik koszt/efekt dla etanerceptu był równy współczynnikowi koszt/efekt dla adalimumabu, certolizumabu pegol w I roku i certolizumabu pegol w kolejnych latach.

Wyniki wariantu 1A i 1B analizy wrażliwości są zgodne z wynikami analizy podstawowej – oszacowane ceny zbytu netto etanerceptu, przy których współczynnik koszt/efekt dla etanerceptu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla adalimumabu i certolizumabu pegol są niezależne od wyników zdrowotnych (założono jednakowy zysk QALY dla ETN, ADA i CZP).

Szczegółowe oszacowania ceny zbytu netto etanerceptu, przy których współczynnik koszt/efekt dla etanerceptu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla adalimumabu i certolizumabu pegol przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 41. Kalkulacja ceny zbytu netto etanerceptu, przy której współczynnik koszt/efekt dla etanerceptu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla adalimumabu i certolizumabu pegol.

Postać	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa*, PLN/opak.	Zmiana, %	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa*, PLN/opak.	Zmiana, %
ETN vs ADA						
50 mg	██████	██████	██████	██████	██████	██████
25 mg/ml	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ETN vs CPZ - I rok						
50 mg	██████	██████	██████	██████	██████	██████
25 mg/ml	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ETN vs CPZ - II rok						
50 mg	██████	██████	██████	██████	██████	██████
25 mg/ml	██████	██████	██████	██████	██████	██████

* cena zbytu netto etanerceptu, przy której współczynnik, o którym mowa w § 5. ust. 6 pkt. 1 Rozporządzenia, jest równy współczynnikowi, o którym mowa w § 5. ust. 6 pkt. 2 Rozporządzenia (§ 5. ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia).

brakiem dowodów klinicznych wskazujących na przewagę któregośkolwiek z analizowanych inhibitorów TNF- α w analizowanej populacji chorych.

Założenie o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy etanerceptem oraz adalimumabem i certolizumabem pegol oraz ocena wyłącznie kosztów terapii jest założeniem upraszczającym analizy, ale uzasadnionym w kontekście zebranych dowodów.

W analizie minimalizacji kosztów finansowanie adalimumabu i certolizumabu pegol założono na obecnym poziomie zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, pomimo braku finansowania obecnie tych leków w leczeniu chorych z nr-axSpA (założenie konserwatywne).

W analizie uwzględniono roczne koszty zakupu inhibitorów TNF- α , tj. ETN, ADA i CZP. Koszt zakupu ETN i ADA jest jednakowy w każdym roku terapii. Koszt zakupu CZP oszacowano osobno dla I roku oraz kolejnych lat terapii, ze względu na odmienne dawkowanie leku na początku leczenia i na dalszych etapach terapii - 400 mg w 0, 2 i 4 tygodniu, następnie 200 mg/2 tyg. (lub 400 mg/4 tyg.).

Etanercept, adalimumab i certolizumab pegol podawane są we wstrzyknięciu podskórnym. Zgodnie z wynikami badania ankietowego leki są wydawane raz w miesiącu, ponieważ mogą być podawane samodzielnie przez chorego w domu. Przyjęto, że koszty podania leków, kwalifikacji do leczenia i monitorowania leczenia dla ADA i CZP będą takie same jak dla ETN, tj. że koszty badań w ramach kwalifikacji i monitorowania do leczenia poza programem będą pokrywać się z kosztami w programie lekowym.

Ze względu na obecność dowodów naukowych wskazujących na brak istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy etanerceptem oraz adalimumabem i certolizumabem pegol w leczeniu nr-axSpA, w szacunkach dotyczących ilorazu kosztu i efektu założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla wszystkich analizowanych inhibitorów TNF- α [REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości testowano niepewność parametru, jakim jest roczny zysk QALY podczas stosowania inhibitorów TNF- α . W wariancie 1A testowano [REDACTED]

[REDACTED] - patrz rozdz. 7.1.17), natomiast w wariancie 1B przyjęto [REDACTED]

[REDACTED] - patrz rozdz. 7.1.17).

W analizie minimalizacji kosztów przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

W ramach niniejszej analizy nie zidentyfikowano opublikowanych pełnotekstowo badań, w których oszacowano efektywność kosztową etanerceptu stosowanego w leczeniu nr-axSpA oraz wartości użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z nr-axSpA.

9 Dyskusja

Celem analizy było ekonomiczne uzasadnienie stosowania etanerceptu w leczeniu dorosłych chorych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, [REDACTED]

[REDACTED] w porównaniu do leczenia objawowego (analiza kosztów-użyteczności), adalimumabu i certolizumabu pegol (analiza minimalizacji kosztów).

Spondyloartropatia osiowa jest chorobą przewlekłą, często wykrywaną u chorych w młodym wieku. W związku z tym, dla porównania etanerceptu z leczeniem objawowym ustalono dożywotni horyzont czasowy (50 lat) tak, aby uwzględnić wszystkie koszty i efekty zdrowotne związane z leczeniem. Zastosowane podejście jest zgodne z założeniami większości opublikowanych analiz ekonomicznych w chorobach reumatycznych. Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego spowodowało konieczność ekstrapolowania wyników poza horyzont badania klinicznego. W analizie konieczne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym. Ze względu na niepewny charakter parametru, w ramach analizy wrażliwości testowano 25-letni horyzont czasowy, zgodnie z innymi analizami ekonomicznymi dla etanerceptu w leczeniu ZZSK.^{9,10,11}

W celu porównania etanerceptu z leczeniem objawowym przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w oparciu o dostarczony przez Wnioskodawcę model [REDACTED]

[REDACTED] W otrzymanym modelu ekonomicznym uwzględniono specyfikę rynku polskiego, perspektywę płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywę płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, czyli NFZ i pacjenta łącznie. W ramach analizy kosztów-użyteczności wyniki były mierzone w postaci uzyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

W analizie testowano szerokie przedziały parametrów w deterministycznych analizach wrażliwości, pozwalając na zrozumienie czynników wpływających na współczynniki kosztów-użyteczności oraz wagę niepewności oszacowań.

[REDACTED]

Uznając brak dowodów naukowych wskazujących na istotną klinicznie przewagę któregośkolwiek z inhibitorów TNF- α (etanercept, adalimumab, certolizumab pegol), prze-

prowarto analizę minimalizacji kosztów – przedstawiono koszt terapii rocznej etanerceptem w porównaniu do adalimumabu i certolizumabu pegol.

Dane kosztowe specyficzne dla warunków polskiego systemu opieki zdrowotnej, określono na podstawie badania opinii wśród 3 polskich ekspertów w dziedzinie reumatologii, które przeprowadzono w listopadzie 2014 r.

Pomimo znacząco niższych kosztów zakupu leków stosowanych w ramach leczenia objawowego w porównaniu do etanerceptu, wyższa skuteczność leczenia etanerceptem (niższe wyniki BASDAI i BASFI) spowodowała, że etanercept [redacted] [redacted] Na różnicę kosztów całkowitych związanych ze stosowaniem etanerceptu w porównaniu z leczeniem objawowym wpływa głównie koszt zakupu etanerceptu.

Stosowanie etanerceptu w leczeniu nr-axSpA pozwala na uzyskanie dodatkowych [redacted] lat życia w pełnym zdrowiu w porównaniu z leczeniem objawowym przy dodatkowych kosztach na poziomie [redacted] z perspektywy NFZ. Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na odpowiednio [redacted] [redacted] oficjalnie przyjęty przez Agencję Oceny Technologii Medycznych próg opłacalności dla leków (tj. 119 577 PLN/QALY). Osiągnięcie wspomnianego progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest związane z koniecznością [redacted]

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie odpowiednio [redacted] z perspektywy NFZ. [redacted] [redacted] Największy wzrost ICUR [redacted] w stosunku do scenariusza podstawowego spowodowało [redacted] [redacted] natomiast największą redukcję ICUR o [redacted] w stosunku do scenariusza podstawowego spowodowało [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Etanercept jest lekiem, który przynosi wymierne korzyści chorym z nr-axSpA, pozwala na redukcję wyników BASDAI i BASFI w stopniu zdecydowanie większym niż obecnie refundowane ze środków publicznych w Polsce leki stosowane objawowo. Ponadto, roczny koszt terapii etanerceptem jest niższy od kosztu terapii rocznej adalimumabem [redacted] i certolizumabem pegol [redacted]

10 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności i minimalizacji kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia [REDACTED]

Etanercept vs leczenie objawowe (analiza kosztów-użyteczności)

- Stosowanie etanerceptu i leczenia objawowego pozwala na osiągnięcie odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED] przy koszcie odpowiednio [REDACTED]
- Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] pozwalają na uzyskanie dodatkowych [REDACTED]
- Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniósł [REDACTED]
- Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie [REDACTED]
 - Największy wzrost ICUR o [REDACTED] w stosunku do scenariusza podstawowego spowodowało [REDACTED]
 - Największą redukcję ICUR o [REDACTED] w stosunku do scenariusza podstawowego spowodowało [REDACTED]
- Osiągnięcie progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB jest związane z [REDACTED]

Etanercept vs adalimumab (analiza minimalizacji kosztów)

- Koszty terapii rocznej etanerceptem były niższe od kosztów terapii rocznej adalimumabem o [REDACTED]. Aby koszty rocznej terapii etanerceptem i adalimumabem były takie same, konieczne jest zwiększenie ceny zbytu netto opakowania etanerceptu o [REDACTED]

Etanercept vs certolizumab pegol (analiza minimalizacji kosztów)

- Koszty terapii rocznej etanerceptem były niższe od kosztów terapii rocznej certolizumabem pegol w I roku i w kolejnych latach o odpowiednio [REDACTED]. Aby koszty rocznej terapii etanerceptem i certolizumabem pegol były takie same, konieczne jest zwiększenie ceny zbytu netto opakowania etanerceptu o odpowiednio [REDACTED]

11 Wnioski

Dla warunków określonych w modelu koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku leczenia nr-axSpA etanerceptem w porównaniu z leczeniem objawowym oszacowano na [REDACTED] perspektywy NFZ.

Etanercept jest lekiem, który przynosi pacjentowi korzyści w postaci wydłużenia lat życia skorygowanych o jakość. Otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla porównania etanerceptu z leczeniem objawowym jest [REDACTED] przyjęty próg opłacalności procedur medycznych w Polsce wyznaczony na poziomie 3-krotności produktu krajowego brutto *per capita* (119 577 PLN/QALY) - cena zbytu netto opakowania etanerceptu musiałaby być [REDACTED] aby osiągnąć przyjęty próg opłacalności.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przy założeniu porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania etanerceptu oraz adalimumabu i certolizumabu pegol w leczeniu nr-axSpA, koszt terapii rocznej etanerceptem jest niższy od kosztu terapii rocznej adalimumabem i certolizumabem pegol [REDACTED] perspektywy NFZ.

Otrzymane wyniki analizy kosztów-użyteczności i minimalizacji kosztów stanowią ekonomiczne uzasadnienie finansowania ze środków publicznych etanerceptu w leczeniu nr-axSpA.

12 Aneks

12.1 Badanie ankietowe

Celem badania ankietowego było zebranie opinii i doświadczeń ekspertów w dziedzinie reumatologii dotyczących zużycia zasobów w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych w Polsce. Badanie przeprowadzono w listopadzie 2014 r. wśród 3 polskich ekspertów w dziedzinie reumatologii:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Zebrane dane zostały wykorzystane do oceny ekonomicznych skutków stosowania etanerceptu w porównaniu do leczenia objawowego w leczeniu dorosłych chorych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Ankietowani podczas wypełniania ankiety mieli na uwadze przeciętnego/typowego chorego ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych, którego leczenie odbywa się bez szczególnych powikłań (tj. nie kierowano się wiedzą o skrajnych przypadkach klinicznych).

W ramach ankiety wskazano zasoby istotne z punktu widzenia kosztów pokrywanych przez NFZ (hospitalizacje, porady, zabiegi, leki refundowane) oraz pacjenta (leki nierefundowane).

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

12.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *The Cochrane Library* oraz *The Centre for Reviews and Dissemination* (tabele 46-49), schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram QUOROM⁵⁷/PRISMA⁵⁸, Ryc. 13) oraz spis badań włączonych do analizy (Tab. 50).

Tab. 46. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 13.11.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [MH]	181 965
#2	Cost allocation [MH]	1 943
#3	Cost-benefit analysis [MH]	60 190
#4	Cost control [MH]	28 969
#5	Cost savings [MH]	8 875
#6	Cost of illness [MH]	17 916
#7	Cost sharing [MH]	3 618
#8	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u>	<u>181 965</u>
#9	TNFR-Fc fusion protein [NM]	4 135
#10	TNFR-Fc fusion protein [TW]	4 146
#11	etanercept [TW]	4 525
#12	enbrel [TW]	210
#13	TNR 001 [TW]	2
#14	<u>#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13</u>	<u>5 801</u>
#15	Spondylitis, Ankylosing [MH]	11 838
#16	Spondylitis [TW] OR Spondylarthritis [TW] OR Spondyloarthritis [TW] OR Spondylarthritides [TW] OR Spondyloarthritides [TW]	19 697
#17	Ankylosing [TW] OR Ankylopoietica [TW] OR Rheumatoid [TW]	126 629
#18	#16 AND #17	15 224
#19	Bechterew* Disease [TW]	439
#20	Marie Struempell Disease [TW]	2
#21	axial spondyloarthritis [TW] OR axial SpA [TW] OR axSpA [TW]	355
#22	non-radiographic axial spondyloarthritis [tw] OR nr-axSpA [TW]	51
#23	<u>#15 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22</u>	<u>15 382</u>
#24	#8 AND #14 AND #23	24

Tab. 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w systemie bazy EMBASE (Elsevier) do dnia 13.11.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	65 102
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	101 581
#3	'Cost of illness'/exp	14 256
#4	'Cost control'/exp	49 894
#5	'Cost minimization analysis'/exp	2 562
#6	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</u>	<u>211 229</u>
#7	'etanercept'/exp	19 745
#8	etanercept	20 291
#9	enbrel	2 951
#10	'tnr 001'	7
#11	'tnfr-fc fusion protein'	501
#12	<u>#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11</u>	<u>20 541</u>
#13	'ankylosing spondylitis'/exp	20 381
#14	spondylitis OR spondylarthritis OR spondyloarthritis OR spondylarthritis OR spondyloarthritis	32 758
#15	ankylosing OR ankylopoietica OR rheumatoid	192 988
#16	#14 AND #15	23 577
#17	bechterew* AND disease	583
#18	'marie struempell disease'	3
#19	'axial spondyloarthritis' OR 'axial spa' OR axspa	947
#20	'non-radiographic axial spondyloarthritis' OR nr-axSpA	218
#21	<u>#13 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20</u>	<u>23 877</u>
#22	#6 AND #12 AND #21	140
#23	#22 AND [embase]/lim	138

Tab. 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w systemie bazy *The Cochrane Library* do dnia 13.11.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Costs and Cost Analysis] explode all trees	22 933
#2	MeSH descriptor: [Cost Allocation] explode all trees	16
#3	MeSH descriptor: [Cost-Benefit Analysis] explode all trees	16 397
#4	MeSH descriptor: [Cost Control] explode all trees	1 194
#5	MeSH descriptor: [Cost Savings] explode all trees	925
#6	MeSH descriptor: [Cost of Illness] explode all trees	1 154
#7	MeSH descriptor: [Cost Sharing] explode all trees	40
#8	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u>	<u>22 933</u>
#9	etanercept	857
#10	enbrel	56
#11	'tnr 001'	5
#12	'tnfr-fc fusion protein'	13
#13	<u>#9 OR #10 OR #11 OR #12</u>	<u>873</u>
#14	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees	442
#15	spondylitis OR spondylarthritis OR spondyloarthritis OR spondylarthritis OR spondyloarthritis	938
#16	ankylosing OR ankylopoietica OR rheumatoid	7 913
#17	#15 AND #16	842
#18	bechterew* AND disease	34
#19	'marie struempell disease'	8
#20	'axial spondyloarthritis' OR 'axial spa' OR axspa	83
#21	'non-radiographic axial spondyloarthritis' OR nr-axSpA	21
#22	<u>#14 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21</u>	<u>8 019</u>
#23	<u>#8 AND #13 AND #22</u>	<u>56</u>
	Other Reviews	4
	Trials	3
	Technology Assessments	11
	Economic Evaluations	38

Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w systemie bazy *The Centre for Reviews and Dissemination* do dnia 13.11.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	(cost*)	22 866
#2	(etanercept) OR (enbrel)	197
#3	(spondylitis) OR (spondylarthrititis) OR (spondyloarthritis)	111
#4	#1 AND #2 AND #3	10

Ryc. 13. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla etanerceptu – diagram QUOROM⁵⁷/PRISMA⁵⁸.



^v abstrakt konferencyjny.

Tab. 50. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Codreanu 2014	Codreanu C, Mogosanu C, Joita M, Purcaru O. Cost-Effectiveness of Certolizumab Pegol in the Treatment of Active Rheumatoid Arthritis, Axial Spondyloarthritis, and Psoriatic Arthritis In Romania. <i>Value in Health</i> 2014;17(7):A379.

12.3 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w docelowej populacji chorych w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *The Cochrane Library* oraz *The Centre for Reviews and Dissemination* (tabele 51-54), schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań (diagram QUOROM⁵⁷/PRISMA⁵⁸, Ryc. 14) oraz spis badań włączonych i wykluczonych z analizy (odpowiednio Tab. 55 i Tab. 56).

Tab. 51. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 13.11.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utility[TIAB] OR disutility[TIAB] OR EQ5D[TIAB] OR SF36[TIAB] OR QALY[TIAB]	126 779
#2	Spondylitis, Ankylosing [MH]	11 838
#3	Spondylitis [TW] OR Spondylarthritis [TW] OR Spondyloarthritis [TW] OR Spondylarthritides [TW] OR Spondyloarthritides [TW]	19 697
#4	Ankylosing [TW] OR Ankylopoietica [TW] OR Rheumatoid [TW]	126 629
#5	#3 AND #4	15 224
#6	Bechterew* Disease [TW]	439
#7	Marie Struempell Disease [TW]	2
#8	axial spondyloarthritis [TW] OR axial SpA [TW] OR axSpA [TW]	355
#9	non-radiographic axial spondyloarthritis [tw] OR nr-axSpA [TW]	51
#10	#2 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	15 382
#11	#1 AND #10	104

Tab. 52. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE (Elsevier) do dnia 13.11.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	<u>utility:ab,ti OR disutility:ab,ti OR eq5d:ab,ti OR sf36:ab,ti OR qaly:ab,ti</u>	<u>163 318</u>
#2	'ankylosing spondylitis'/exp	20 381
#3	spondylitis OR spondylarthritis OR spondyloarthritis OR spondylarthritis OR spondyloarthritis	32 758
#4	ankylosing OR ankylopoietica OR rheumatoid	192 988
#5	#3 AND #4	23 577
#6	bechterew* AND disease	583
#7	'marie struempell disease'	3
#8	'axial spondyloarthritis' OR 'axial spa' OR axspa	947
#9	'non-radiographic axial spondyloarthritis' OR nr-axSpA	218
#10	<u>#2 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9</u>	<u>23 877</u>
#11	#1 AND #10	228
#12	#11 AND [embase]/lim	219

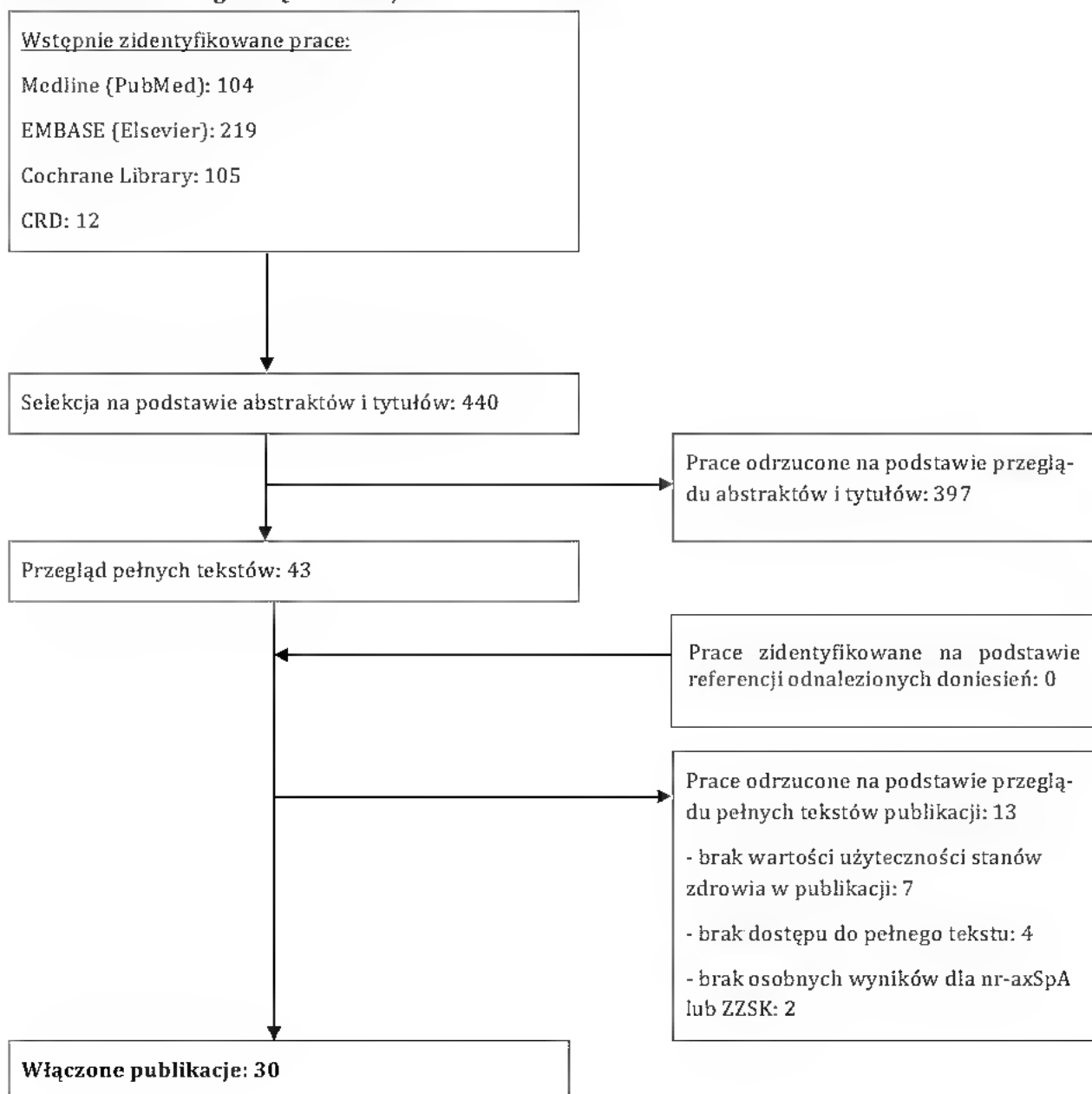
Tab. 53. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy The Cochrane Library do dnia 13.11.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	<u>utility or disutility or eq5d or sf36 or qaly:ti,ab,kw (Word variations have been searched)</u>	<u>6 649</u>
#2	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees	442
#3	spondylitis OR spondylarthritis OR spondyloarthritis OR spondylarthritis OR spondyloarthritis	938
#4	ankylosing OR ankylopoietica OR rheumatoid	7 913
#5	#3 AND #4	842
#6	bechterew* AND disease	34
#7	'marie struempell disease'	8
#8	'axial spondyloarthritis' OR 'axial spa' OR axspa	83
#9	'non-radiographic axial spondyloarthritis' OR nr-axSpA	21
#10	<u>#2 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9</u>	<u>8 019</u>
#11	#1 AND #10	105
#12	Cochrane Reviews	1
#13	Trials	88
#14	Methods Studies	4
#15	Economic Evaluations	12

Tab. 54. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy *The Centre for Reviews and Dissemination* do dnia 13.11.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utility OR disutility OR eq5d OR sf36 OR qaly	5 490
#2	(spondylitis) OR (spondylarthritis) OR (spondyloarthritis)	111
#3	#1 AND #2	12

Ryc. 14. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia - diagram QUOROM⁵⁷/PRISMA⁵⁸.



Tab. 55. Publikacje dotyczące użyteczności stanów zdrowia włączone do analizy.

Nr	Kod badania	Referencje
nr-axSpA		
1	Dougados 2013	Dougados M, Tsai W-C, Saaibi DL, Bonin R, Bukowski J, Pedersen R, Vlahos B, Kotak S. Patient-Reported Outcomes of Etanercept in Early Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: A 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. <i>Arthritis and Rheumatism</i> . 2013;65 SUPPL. 10:S656-S657.
ZZSK		
1	Ara 2007	Ara R M, Reynolds A V, Conway P. The cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in the UK (Structured abstract). <i>Rheumatology</i> . 2007;46(8):1338-1344.
2	Ariza-Ariza 2009	Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, López-Antequera G, Navarro-Sarabia F. Variables related to utility in patients with ankylosing spondylitis. <i>Clin Rheumatol</i> . 2009 Feb;28(2):207-11. doi: 10.1007/s10067-008-1019-5. Epub 2008 Sep 30.
3	Bakker 1994a	Bakker C, Rutten M, van Doorslaer E, Bennett K, van der Linden S. Feasibility of utility assessment by rating scale and standard gamble in patients with ankylosing spondylitis or fibromyalgia. <i>J Rheumatol</i> . 1994 Feb;21(2):269-74.
4	Boonen 2006	Boonen A, van der Heijde D, Severens JL, Boendermaker A, Landewé R, Braun J, Brandt J, Sieper J, van der Linden S. Markov model into the cost-utility over five years of etanercept and infliximab compared with usual care in patients with active ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2006 Feb;65(2):201-8.
5	Boonen 2007	Boonen A, van der Heijde D, Landewé R, van Tubergen A, Mielants H, Dougados M, van der Linden S. How do the EQ-5D, SF-6D and the well-being rating scale compare in patients with ankylosing spondylitis? <i>Ann Rheum Dis</i> . 2007 Jun;66(6):771-7.
6	Boonen 2008	Boonen A, Patel V, Traina S, Chiou CF, Maetzel A, Tsuji W. Rapid and sustained improvement in health-related quality of life and utility for 72 weeks in patients with ankylosing spondylitis receiving etanercept. <i>J Rheumatol</i> . 2008 Apr;35(4):662-7.
7	Boonen 2009	Boonen A, Mau W. The economic burden of disease: Comparison between rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis <i>Clinical and Experimental Rheumatology</i> (2009) 27:4 SUPPL. 55 (S112-S117). Date of Publication: 2009.
8	Botteman 2007	Botteman MF, Hay JW, Luo MP, Curry AS, Wong RL, Hout BA. Cost effectiveness of adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis in the United Kingdom (Structured abstract). <i>Rheumatology</i> 2007;46(8):1320-1328.
9	Fautrel 2010	Fautrel B, Benhamou M, Breban M, Roy C, Lenoir C, Trape G, Baleyrier A, Ravaut P, Dougados M. Cost effectiveness of two therapeutic regimens of infliximab in ankylosing spondylitis: economic evaluation within a randomised controlled trial. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2010 Feb;69(2):424-7.
10	Gooch 2011	Gooch K, Feeny D, Wong RL, Kupper H, Pangan AL, Revicki DA, van der Heijde D. Is the Health Utilities Index 3 valid for patients with ankylosing spondylitis? <i>Value Health</i> . 2011 Jan;14(1):160-5.
11	Haywood 2002	Haywood KL, Garratt AM, Dziedzic K, Dawes PT. Generic measures of health-related quality of life in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2002 Dec;41(12):1380-7.

12	Healey 2013	Healey EL, Haywood KL, Jordan KP, Garratt AM, Packham JC. Patients with well-established ankylosing spondylitis show limited deterioration in a ten-year prospective cohort study. <i>Clin Rheumatol</i> . 2013 Jan;32(1):67-72.
13	Jansen 2007	Jansen JP, Pellissier J, Choy EH, Ostor A, Nash JT, Bacon P, Hunsche E. Economic evaluation of etoricoxib versus non-selective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis in the UK. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2007 Dec;23(12):3069-78.
14	Jansen 2010	Jansen JP, Gaugris S, Choy EH, Ostor A, Nash JT, Stam W. Cost effectiveness of etoricoxib versus celecoxib and non-selective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis (Structured abstract). <i>PharmacoEconomics</i> . 2010;28(4):323-344.
15	Jansen 2011	Jansen JP, Taylor SD. Cost-effectiveness evaluation of etoricoxib versus celecoxib and nonselective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis in Norway (Structured abstract). <i>International Journal of Rheumatology</i> . 2011;160326(4).
16	Kobelt 2004	Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Brophy S, Jönsson L, Calin A, Braun J. The burden of ankylosing spondylitis and the cost-effectiveness of treatment with infliximab (Remicade). <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2004 Sep;43(9):1158-66.
17	Kobelt 2006a	Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Maksymowych WP. Costs and quality of life of patients with ankylosing spondylitis in Canada. <i>J Rheumatol</i> . 2006 Feb;33(2):289-95.
18	Kobelt 2006b	Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Maksymowych WP. The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of ankylosing spondylitis in Canada. <i>J Rheumatol</i> . 2006 Apr;33(4):732-40.
19	Kobelt 2007	Kobelt G, Sobocki P, Sieper J, Braun J. Comparison of the cost-effectiveness of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis in the United Kingdom based on two different clinical trials (Structured abstract). <i>International Journal of Technology Assessment in Health Care</i> . 2007;23(3):368-375.
20	Kobelt 2008a	Kobelt G, Sobocki P, Mulero J, Gratacos J, Pocovi A, Collantes-Estevez E. The burden of ankylosing spondylitis in Spain. <i>Value Health</i> . 2008 May-Jun;11(3):408-15.
21	Kobelt 2008b	Kobelt G, Sobocki P, Mulero J, Gratacos J, Collantes-Estevez E, Braun J. The cost-effectiveness of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis in Spain: comparison of clinical trial and clinical practice data (Structured abstract). <i>Scandinavian Journal of Rheumatology</i> . 2008;37(4):62-71.
22	Lie 2010	Lie E, Lillegraven S, Van Der Heijde D, Kvamme M.K, Uhlig T, Kvien T.K. EQ-5D and SF-6D perform differently in ankylosing spondylitis (AS): A follow-up study of patients receiving disease modifying therapy <i>Scandinavian Journal of Rheumatology (2010) 39 SUPPL. 124 (31)</i> . Date of Publication: 2010.
23	Maksymowych 2010	Maksymowych WP, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, van der Heijde D. Impact of age, sex, physical function, health-related quality of life, and treatment with adalimumab on work status and work productivity of patients with ankylosing spondylitis. <i>J Rheumatol</i> . 2010 Feb;37(2):385-92.
24	McLeod 2007	McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> 2007;11(28).
25	Neilson 2010	Neilson A.R, Sieper J, Deeg M. Cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in Germany. <i>Rheumatology (2010) 49:11 (2122-2134)</i> Article Number: keq222. Date of Publication: November 2010.

26	Poole 2010	Poole C.D, Singh A, Freundlich B, Koenig A, Currie C.J. Estimating health-related utility from clinically assessed disease severity in ankylosing spondylitis. <i>Value in Health</i> (2010) 13:3 (A122). Date of Publication: May 2010.
27	Reilly 2010	Reilly MC, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, van der Heijde D. Validity, reliability and responsiveness of the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in ankylosing spondylitis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2010 Apr;49(4):812-9.
28	Van Tubergen 2002	Van Tubergen A, Boonen A, Landewé R, Rutten-Van Mölken M, Van Der Heijde D, Hidding A, Van Der Linden S. Cost effectiveness of combined spa-exercise therapy in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. <i>Arthritis Rheum</i> . 2002 Oct 15;47(5):459-67.
29	Verstappen 2007	Verstappen SM, Jacobs JW, van der Heijde DM, van der Linden S, Verhoef CM, Bijlsma JW, Boonen A. Utility and direct costs: ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2007 Jun;66(6):727-31.

Tab. 56. Publikacje dotyczące użyteczności stanów zdrowia wykluczone z analizy z przyczyną odrzucenia.

Nr	Kod badania	Referencje	Przyczyna wykluczenia
1	Bakker 1994b	Bakker C, Rutten-van Mölken M, Hidding A, van Doorslaer E, Bennett K, van der Linden S. Patient utilities in ankylosing spondylitis and the association with other outcome measures. <i>J Rheumatol</i> . 1994 Jul;21(7):1298-304.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
2	Bakker 1995	Bakker C, van der Linden S, van Santen-Hoeufft M, Bolwijn P, Hidding A. Problem elicitation to assess patient priorities in ankylosing spondylitis and fibromyalgia. <i>J Rheumatol</i> . 1995 Jul;22(7):1304-10.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
3	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 wartości użyteczności w publikacji
4	Braun 2007	Braun J, McHugh N, Singh A, Wajdula JS, Sato R. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2007 Jun;46(6):999-1004.	brak wartości użyteczności w publikacji
5	Duarte-Salazar 2007	Duarte-Salazar C, Guzmán-Vázquez S, Soto-Molina H, Cháidez-Rosales P, Ilizaliturri-Sánchez V, Nieves-Silva J, Valero-González F, Aguilera-Zepeda JM. Disability impact on quality of life in Mexican adults with juvenile idiopathic arthritis and juvenile ankylosing spondylitis. <i>Clin Exp Rheumatol</i> . 2007 Nov-Dec;25(6):922-7.	brak wartości użyteczności w publikacji, młodzieńcze ZZSK, chorzy z Meksyku
6	Gaujoux-Viala 2012	Gaujoux-Viala C, Fautrel B. Cost effectiveness of therapeutic interventions in ankylosing spondylitis: a critical and systematic review. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2012 Dec 1;30(12):1145-56.	brak wartości użyteczności w publikacji
7	Gülfe	Gülfe A, Kristensen LE, Saxne T, Jacobsson LT, Petersson IF, Ge-	brak wartości

2010A	borek P. Rapid and sustained health utility gain in anti-tumour necrosis factor-treated inflammatory arthritis: observational data during 7 years in southern Sweden. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2010 Feb;69(2):352-7.	użyteczności w publikacji, brak osobnych wyników dla nr-axSpA lub ZZSK
8 2010B	Gülfe A, Kristensen LE, Saxne T, Jacobsson LT, Petersson IF, Geborek P. Utility-based outcomes made easy: the number needed per quality-adjusted life year gained. An observational cohort study of tumor necrosis factor blockade in inflammatory arthritis from Southern Sweden. <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2010 Oct;62(10):1399-406.	brak osobnych wyników dla nr-axSpA lub ZZSK
9	Kimel M, Revicki D, Rao S, Fryback D, Feeny D, Harnam N, Thompson C, Cifaldi M. Norms-based assessment of patient-reported outcomes associated with adalimumab monotherapy in patients with ankylosing spondylitis. <i>Clin Exp Rheumatol.</i> 2011 Jul-Aug;29(4):624-32.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
10	Lubrano E, D'Angelo S, Parsons WJ, Serino F, Tanzillo AT, Olivieri I, Pappone N. Effects of a combination treatment of an intensive rehabilitation program and etanercept in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. <i>J Rheumatol.</i> 2006 Oct;33(10):2029-34.	brak wartości użyteczności w publikacji
11	Rutten van Molken MP, Bakker CH, van Doorslaer EK, van der Linden S. Methodological issues of patient utility measurement. Experience from two clinical trials. <i>Med Care.</i> 1995 Sep;33(9):922-37.	brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
12	Tran-Duy A, Boonen A, van de Laar MA, Franke AC, Severens JL. A discrete event modelling framework for simulation of long-term outcomes of sequential treatment strategies for ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2011 Dec;70(12):2111-8	brak wartości użyteczności w publikacji
13	van den Hout WB, de Buck PD, Vliet Vlieland TP. Cost-utility analysis of a multidisciplinary job retention vocational rehabilitation program in patients with chronic arthritis at risk of job loss. <i>Arthritis Rheum.</i> 2007 Jun 15;57(5):778-86.	brak osobnych wyników dla nr-axSpA lub ZZSK

12.4 Tablice trwania życia

Tab. 57. Liczba dożywających (lx) na podstawie tablic trwania życia 2013 wg GUS.

Wiek	Kobiety	Mężczyźni
100	0,02282	0,00706
99	0,03257	0,01035
98	0,04514	0,01476
97	0,06083	0,02050
96	0,07991	0,02779
95	0,10247	0,03682

Wiek	Kobiety	Mężczyźni
94	0,12851	0,04775
93	0,15786	0,06070
92	0,19025	0,07574
91	0,22527	0,09288
90	0,26243	0,11208
89	0,30123	0,13327
88	0,34111	0,15630
87	0,38149	0,18101
86	0,42181	0,20718
85	0,46154	0,23458
84	0,50018	0,26294
83	0,53730	0,29198
82	0,57253	0,32145
81	0,60561	0,35106
80	0,63636	0,38058
79	0,66472	0,40977
78	0,69069	0,43845
77	0,71438	0,46648
76	0,73597	0,49374
75	0,75565	0,52019
74	0,77365	0,54578
73	0,79019	0,57052
72	0,80549	0,59443
71	0,81971	0,61753
70	0,83300	0,63986
69	0,84545	0,66144
68	0,85715	0,68229
67	0,86815	0,70241
66	0,87848	0,72179
65	0,88817	0,74043
64	0,89725	0,75829
63	0,90572	0,77535
62	0,91360	0,79158

Wiek	Kobiety	Mężczyźni
61	0,92092	0,80696
60	0,92768	0,82148
59	0,93392	0,83514
58	0,93965	0,84794
57	0,94490	0,85989
56	0,94970	0,87101
55	0,95407	0,88133
54	0,95804	0,89086
53	0,96164	0,89964
52	0,96490	0,90769
51	0,96784	0,91506
50	0,97048	0,92178
49	0,97286	0,92789
48	0,97499	0,93344
47	0,97690	0,93848
46	0,97860	0,94306
45	0,98012	0,94722
44	0,98147	0,95102
43	0,98267	0,95447
42	0,98374	0,95763
41	0,98469	0,96050
40	0,98554	0,96312
39	0,98630	0,96550
38	0,98697	0,96767
37	0,98758	0,96964
36	0,98813	0,97143
35	0,98862	0,97307
34	0,98906	0,97457
33	0,98947	0,97595
32	0,98984	0,97725
31	0,99018	0,97846
30	0,99049	0,97961
29	0,99078	0,98072

Wiek	Kobiety	Mężczyźni
28	0,99105	0,98178
27	0,99131	0,98281
26	0,99155	0,98382
25	0,99178	0,98482
24	0,99199	0,98582
23	0,99221	0,98682
22	0,99243	0,98780
21	0,99265	0,98878
20	0,99289	0,98974
19	0,99313	0,99065
18	0,99339	0,99144
17	0,99364	0,99208
16	0,99387	0,99255
15	0,99407	0,99288
14	0,99425	0,99312
13	0,99440	0,99330
12	0,99452	0,99345
11	0,99463	0,99358
10	0,99473	0,99370
9	0,99481	0,99381
8	0,99489	0,99392
7	0,99497	0,99403
6	0,99505	0,99414
5	0,99513	0,99425
4	0,99524	0,99439
3	0,99537	0,99456
2	0,99556	0,99478
1	0,99582	0,99504
0	1,00000	1,00000

12.5 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ

Nr	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	7.1.20.1, 7.1.21.1, 7.2.7.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	7.1.17, 7.1.20.2, 7.1.21.2, 7.2.5	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	7.1.16.1, 12.2	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	7.1.20, 7.1.21	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	7.1.20, 7.1.21	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	7.1.20, 7.1.21	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	7.1.20, 7.1.21	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	-	nie dotyczy
	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,	7.1.20.3, 7.1.21.3	tak

Nr	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	7.1.19, 7.2.5	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	7.1.19, 7.2.5	tak
	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?	-	dołączony
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?	7.2.7.1	tak
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	7.2.7.2	tak
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i, pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,		
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?		
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 współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,	7.2.7.3.1	tak

Nr	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	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;	7.2.7.3.2	tak
	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?	7.2.7.3.3	tak
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?	6	tak
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?	7.1.16.2, 12.3	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	7.1.17, 7.2.5	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	7.1.17, 7.2.5	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	7.1.20.2, 7.1.21.2, 7.2.7.3	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	7.1.20, 7.1.21, 7.2.7	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	7.1.20, 7.1.21, 7.2.7	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	5	tak

Nr	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
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?	12.2, 12.3	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiające jednoznacznie identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	-
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	-

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO.....	14
Tab. 2. Ceny etanerceptu, adalimumabu i certolizumabu pegol zgodnie z Obwieszczeniem MZ na listopad-grudzień 2014 r.	17
Tab. 3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uwzględnionych w modelu (badanie Dougados 2014).....	28
Tab. 4. Zmiana wyników BASDAI i BASFI w 12 tygodniu w porównaniu do wartości początkowych w populacji chorych z nr-axSpA (N=103).....	30
Tab. 5. Efekty względne leczenie objawowe vs etanercept, średnia zmiana (z imputacją): model efektów stałych.....	31
Tab. 6. Zmiana wyników BASFI i BASDAI w 48 tygodniu w porównaniu do wartości początkowych w populacji nr-axSpA (N=97).....	32
Tab. 7. Podsumowanie założeń dotyczących progresji choroby (BASDAI i BASFI w skali 0-100) w zidentyfikowanych analizach ekonomicznych.....	34
Tab. 8. Statystyka dopasowania modelu dla przerwania leczenia w nr-axSpA.....	39
Tab. 9. Model wykładniczy dla czasu do przerwania leczenia anty-TNF w populacji nr-axSpA.....	39
Tab. 10. Założenia dla efektu odbicia w zidentyfikowanych analizach ekonomicznych.....	39
Tab. 11. Ciężkie zakażenia pojawiające się w trakcie stosowania inhibitorów TNF- α	42
Tab. 12. Wartości EQ-5D w nr-axSpA na podstawie badania Dougados 2014 (zawiera wszystkie kompletne obserwacje EQ-5D).....	44
Tab. 13. Koszt zakupu etanerceptu.*.....	47
Tab. 14. Roczny koszt leków* i zabiegów stosowanych w ramach leczenia objawowego.....	49
Tab. 15. Koszt podania leków.....	51
Tab. 16. Koszt kwalifikacji do leczenia.....	52
Tab. 17. Koszt standardowego monitorowania chorego.....	53
Tab. 18. Koszt leczenia ciężkich zakażeń.....	54
Tab. 19. Koszt zużycia zasobów w zależności od wyników BASDAI i BASFI użyte w analizie wrażliwości.....	55
Tab. 20. Średnie wyniki BASDAI i BASFI zgodnie z badaniem Dougados 2014.....	56
Tab. 21. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym.....	60
Tab. 22. Założenia poszczególnych wariantów deterministycznej analizy wrażliwości.....	65
Tab. 23. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie kosztów-użyteczności.....	68
Tab. 24. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa [REDACTED].....	69
Tab. 25. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa [REDACTED].....	70
Tab. 26. Wyniki kosztów-użyteczności - analiza podstawowa [REDACTED].....	70
Tab. 27. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości [REDACTED].....	71
Tab. 28. Oszacowanie ceny progowej etanerceptu przy progu opłacalności 119 577 PLN/QALY [REDACTED].....	74
Tab. 29. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa [REDACTED].....	76
Tab. 30. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa [REDACTED].....	76
Tab. 31. Wyniki kosztów-użyteczności - analiza podstawowa [REDACTED].....	76

Tab. 32. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości [REDACTED].....	77
Tab. 33. Oszacowanie ceny progowej etanerceptu przy progu opłacalności 119 577 PLN/QALY [REDACTED].....	80
Tab. 34. Dawkowanie inhibitorów TNF- α , tj. etanerceptu, adalimumabu i certolizumabu pegol.....	83
Tab. 35. Koszt zakupu inhibitorów TNDF- α .*.....	84
Tab. 36. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie minimalizacji kosztów.....	88
Tab. 37. Zestawienie rocznych kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa.....	89
Tab. 38. Oszacowanie ceny progowej etanerceptu.....	90
Tab. 39. Iloraz kosztu stosowania etanerceptu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących etanercept.....	91
Tab. 40. Iloraz kosztu stosowania adalimumabu i certolizumabu pegol oraz wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących adalimumab i certolizumab pegol.....	91
Tab. 41. Kalkulacja ceny zbytu netto etanerceptu, przy której współczynnik koszt/efekt dla etanerceptu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla adalimumabu i certolizumabu pegol.....	93
[REDACTED].....	103
[REDACTED].....	103
[REDACTED].....	104
[REDACTED].....	104
Tab. 46. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 13.11.2014 r.....	105
Tab. 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w systemie bazy EMBASE (Elsevier) do dnia 13.11.2014 r.....	106
Tab. 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 13.11.2014 r.....	107
Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w systemie bazy <i>The Centre for Reviews and Dissemination</i> do dnia 13.11.2014 r.....	108
Tab. 50. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu.....	109
Tab. 51. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 13.11.2014 r.....	109
Tab. 52. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE (Elsevier) do dnia 13.11.2014 r.....	110
Tab. 53. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 13.11.2014 r.....	110
Tab. 54. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>The Centre for Reviews and Dissemination</i> do dnia 13.11.2014 r.....	111
Tab. 55. Publikacje dotyczące użyteczności stanów zdrowia włączone do analizy.....	112
Tab. 56. Publikacje dotyczące użyteczności stanów zdrowia wykluczone z analizy z przyczyną odrzucenia.....	114
Tab. 57. Liczba dożywających (lx) na podstawie tablic trwania życia 2013 wg GUS.....	115

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat modelu symulacji zdarzeń dyskretnych (DES).....	27
Ryc. 2. Wyniki BASDAI i BASFI w czasie 7 lat terapii etanerceptem.	34
Ryc. 3. Przerwanie leczenia w badaniu Dougados 2014 według odpowiedzi BASDAI 50 w 12 tygodniu.....	38
Ryc. 4. Zależności pomiędzy EQ-5D, BASDAI i BASFI na podstawie badania Dougados 2014.	43
Ryc. 5. Przewidywane vs obserwowane wartości EQ-5D w populacji chorych z nr-axSpA (model 4).....	45
Ryc. 6. Początkowa odpowiedź na etanercept w populacji 10 000 pacjentów (zmiana wyników BASDAI i BASFI między stanem początkowym a 12 tygodniem).	56
Ryc. 7. Skumulowane średnie koszty i QALY w grupie etanerceptu.....	57
Ryc. 8. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ [REDACTED]	72
Ryc. 9. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta [REDACTED].....	72
Ryc. 10. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ [REDACTED]	78
Ryc. 11. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - [REDACTED].....	79
Ryc. 12. Roczne koszty terapii 1 chorego.....	89
Ryc. 13. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla etanerceptu - diagram QUOROM/PRISMA.	108
Ryc. 14. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia - diagram QUOROM/PRISMA.....	111

Piśmiennictwo

¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.

² Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych. <http://www.aotm.gov.pl/bip/> [dostęp 10.12.2014 r.].

³ Indeks Leków Medycyny Praktycznej. <http://indeks.mp.pl/> [dostęp 24.11.2014 r.].

⁴ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> [dostęp 28.10.2014 r.].

⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009.

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf [dostęp 28.10.2014 r.].

⁶ European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego: Enbrel®. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf [dostęp 28.10.2014 r.].

⁷ Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia. Przeciętne trwanie życia w 2013 r. według województw. http://old.stat.gov.pl/gus/5840_894_PLK_HTML.htm [stan na 24.11.2014 r.].

⁸ Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, Miceli-Richard C, Wei JC, Pedersen R, Bonin R, Rahman MU, Logeart I, Wajdula J, Koenig AS, Vlahos B, Alvarez D, Bukowski JF. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Aug;66(8):2091-102.

⁹ McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11(28).

¹⁰ Ara RM, Reynolds AV, Conway P. The cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in the UK. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Aug;46(8):1338-44.

¹¹ Neilson AR, Sieper J, Deeg M. Cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in Germany. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Nov;49(11):2122-34.

¹² ██████████ Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych. Analiza kliniczna. Warszawa, grudzień 2014.

- ¹³ Botteman MF, Hay JW, Luo MP, Curry AS, Wong RL, van Hout BA. Cost effectiveness of adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis in the United Kingdom. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Aug;46(8):1320-8.
- ¹⁴ Scottish Medicines Consortium. Adalimumab 40 mg pre-filled syringe (Humira®). (No. 300/06). Abbott Laboratories Ltd. November 2006.
- ¹⁵ Scottish Medicines Consortium. Etanercept 25 mg vial of powder for subcutaneous injection (Enbrel®). (No. 212/05). Wyeth. 4 October 2005.
- ¹⁶ Brophy S, Mackay K, Al-Saifi A, Taylor G, Calin A. The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression. *J Rheumatol*. 2002;29(6):1236-43.
- ¹⁷ Brennan A, Bansback N, Nixon R, Madan J, Harrison M, Watson K, et al. Modelling the cost effectiveness of TNF-alpha antagonists in the management of rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Aug;46(8):1345-54
- ¹⁸ NICE Decision Support Unit. Patient-level simulation TSD. TSD 15: Cost-effectiveness modelling using patient-level simulation. [http://www.nicedsu.org.uk/Patientlevel-simulation-TSD\(2892880\).htm](http://www.nicedsu.org.uk/Patientlevel-simulation-TSD(2892880).htm) [dostęp 11.12.2014 r.].
- ¹⁹ van Tubergen A, Weber U. Diagnosis and classification in spondyloarthritis: identifying a chameleon. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 May;8(5):253-61.
- ²⁰ National Institute for Health and Clinical Excellence. Golimumab for the treatment of ankylosing spondylitis. NICE technology appraisal guidance 233. August 2011. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta233/resources/guidance-golimumab-for-the-treatment-of-ankylosing-spondylitis-pdf> [dostęp 11.12.2014 r.].
- ²¹ Lord PA, Farragher TM, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL, et al. Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Mar;49(3):563-70.
- ²² Hamilton L, Macgregor A, Toms A, Warmington V, Pinch E, Gaffney K. The prevalence of axial spondyloarthropathy in the UK: A cross sectional cohort study in a primary care population. BSR abstract 012. 2014.
- ²³ Tannenbaum SJ, Holford NH, Lee H, Peck CC, Mould DR. Simulation of correlated continuous and categorical variables using a single multivariate distribution. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2006 Dec;33(6):773-94.
- ²⁴ National Institute for Health and Clinical Excellence. Adalimumab, etanercept and infliximab for ankylosing spondylitis. October 2010. NICE technology appraisal guidance 143. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA143Guidance.pdf> [dostęp 11.12.2014 r.].
- ²⁵ Baraliakos X, Haibel H, Fritz C, Listing J, Heldmann F, Braun J, et al. Long-term outcome of patients with active ankylosing spondylitis with etanercept-sustained efficacy and safety after seven years. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(3):R67.

- ²⁶ Martin-Mola E, Sieper J, Leirisalo-Repo M, Dijkmans BA, Vlahos B, Pedersen R, et al. Sustained efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept treatment over 5 years in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Mar-Apr;28(2):238-45.
- ²⁷ Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Brophy S, Jonsson L, Calin A, Braun J. The burden of ankylosing spondylitis and the cost-effectiveness of treatment with infliximab (Remicade). *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Sep;43(9):1158-66.
- ²⁸ Marcellusi A, Botteman MF, Rao S, Cifaldi M, Solem CT, Gitto L, et al. Cost effectiveness of adalimumab versus golimumab and placebo in ankylosing spondylitis in Italy. *Value in Health*. 2012;15(7):A444.
- ²⁹ Glinborg B, Østergaard M, Krogh NS, Tarp U, Manilo N, Loft AGR, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1149-55.
- ³⁰ Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1-44.
- ³¹ Arends S, van der Veer E, Kallenberg CG, Brouwer E, Spoorenberg A. Baseline predictors of response to TNF-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 May;24(3):290-8.
- ³² Dean LE. The Natural History of Ankylosing Spondylitis: Results from the Scotland and Ireland Registry for Ankylosing Spondylitis.
- ³³ All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMMSG Secretariat Assessment Report. Adalimumab (Humira®). 40 mg prefilled pen or 40 mg prefilled syringe. Reference number: 1381. Full submission. May 2013.
- ³⁴ Kobelt G, Sobocki P, Sieper J, Braun J. Comparison of the cost-effectiveness of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis in the United Kingdom based on two different clinical trials. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007 Summer;23(3):368-75.
- ³⁵ Arora A, Mahajan A, Spurden D, Boyd H, Porter D. Long-Term Drug Survival of TNF Inhibitor Therapy in RA Patients: A Systematic Review of European National Drug Registers. *Int J Rheumatol*. 2013;2013:764518.
- ³⁶ Nell-Duxneuner V, Schroeder Y, Reichardt B, Bucsics A. The use of TNF-inhibitors in ankylosing spondylitis in Austria from 2007 to 2009 - a retrospective analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2012 Dec;50(12):867-72.
- ³⁷ Pavelka K, Forejtova S, Stolfa J, Chroust K, Buresova L, Mann H, et al. Anti-TNF therapy of ankylosing spondylitis in clinical practice. Results from the Czech national registry ATTRA. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Nov-Dec;27(6):958-63.
- ³⁸ Latimer N. NICE DSU Technical support document 14: survival analysis for economic evaluation alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. Report by the Decision Support Unit. 2013.

- ³⁹ Fautrel B, Benhamou M, Breban M, Roy C, Lenoir C, Trape G, et al. Cost effectiveness of two therapeutic regimens of infliximab in ankylosing spondylitis: economic evaluation within a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):424-7.
- ⁴⁰ Kobelt G, Sobocki P, Mulero J, Gratacos J, Collantes-Estevez E, Braun J. The cost-effectiveness of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis in Spain. Comparison of clinical trial and clinical practice data. *Scand J Rheumatol*. 2008 Jan-Feb;37(1):62-71.
- ⁴¹ Farrell J, Muszbek N, Sheppard O, Chaudhary M, Naci H, Kachroo S. The long term cost-effectiveness of golimumab for the treatment of severe, active ankylosing spondylitis in adults who have responded inadequately to conventional therapy. *Value in Health*. 2011;14 (7):A311.
- ⁴² Muszbek N, Punekar Y, Buchanan J, Prasad M, Vioix H, Brown R. Cost-effectiveness of golimumab in ankylosing spondylitis from the UK payer perspective. *Value in Health*. 2012 November;13 (7):A467.
- ⁴³ Scottish Medicines Consortium. Golimumab 50 mg solution for injections pre-filled pen (auto-injector) or pre-filled syringe (Simponi®). SMC No. (721/11). August 2011.
- ⁴⁴ All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMMSG Secretariat Assessment Report. Adalimumab (Humira®). 40 mg pre-filled pen or 40 mg pre-filled syringe. Reference number: 1381. Full submission. May 2013.
- ⁴⁵ Scottish Medicines Consortium. Adalimumab, 40 mg/0.8 mL, solution for injection (Humira®). SMC No. (858/13). AbbVie Ltd. (previously part of Abbott). 8 March 2013.
- ⁴⁶ Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 1990-2013. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx> [stan na 30.10.2014 r.].
- ⁴⁷ Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Maksymowych WP. The Cost-Effectiveness of Infliximab (Remicade®) in the Treatment of Ankylosing Spondylitis in Canada. *Journal of Rheumatology*. 2006;33(4):732-40.
- ⁴⁸ Oppong R, Kaambwa B, Nuttall J, Hood K, Smith RD, Coast J. The impact of using different tariffs to value EQ-5D health state descriptions: an example from a study of acute cough/lower respiratory tract infections in seven countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2011 Nov 5.
- ⁴⁹ Roche. RoActemra® (tocilizumab) NICE STA submission. Manufacturer's submission TA198. 2009 (February).
- ⁵⁰ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care*. 1997 Nov;35(11):1095-108.
- ⁵¹ Rowen D, Brazier J, Roberts J. Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7(27).
- ⁵² WHO ATC/DDD Index 2014. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [dostęp 25.11.2014 r.].
- ⁵³ Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o umowach. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> [stan na 20.11.2014 r.].

- ⁵⁴ Rafia R, Ara R, Packham J, Haywood KL, Healey E. Healthcare costs and productivity losses directly attributable to ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Mar-Apr;30(2):246-53.
- ⁵⁵ Narodowy Bank Polski. Kursy średnie walut obcych – tabela A. Tabela nr 227/A/NBP/2014 z dnia 2014-11-24. <http://www.nbp.pl/kursy/kursya.html> [stan na 24.11.2014 r.].
- ⁵⁶ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ> [dostęp 13.11.2013 r.].
- ⁵⁷ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999; 354:1896-900.
- ⁵⁸ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- ⁵⁹ Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Maksymowych WP. The Cost-Effectiveness of Infliximab (Remicade®) in the Treatment of Ankylosing Spondylitis in Canada. *Journal of Rheumatology*. 2006;33(4):732-40.
- ⁶⁰ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Informacja w sprawie wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=909> [dostęp 01.12.2014 r.].
- ⁶¹ European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego: Humira®. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf [dostęp 28.10.2014 r.].
- ⁶² Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, Arora V, Pangan AL. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):815-22.
- ⁶³ Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, Braun J, Sieper J. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul;58(7):1981-91.
- ⁶⁴ European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego: Cimzia®. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf [dostęp 28.10.2014 r.].
- ⁶⁵ Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, Reveille JD, Rudwaleit M, van der Heijde D, Stach C, Hoepken B, Fichtner A, Coteur G, de Longueville M, Sieper J. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomized placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):39-47.