



IGNORANTIA NOCET

# Humira<sup>®</sup> (adalimumab) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Analiza ekonomiczna  
Wersja 1.1

**Wykonawca:**

MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

**Przygotowano dla:**

AbbVie Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 14 marca 2016

[Redacted text block]

[Redacted text block]

14 marca 2016 roku analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie PLR.4600.2591(3).2015.MR. Pierwotnie analiza została zakończona 31 sierpnia 2015 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości.</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Modelowanie;</li> <li>⊗ Wnioski i dyskusja;</li> <li>⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;</li> <li>⊗ Analiza wrażliwości;</li> <li>⊗ Opracowanie wyników;</li> <li>⊗ Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych.</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych;</li> <li>⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Modelowanie;</li> <li>⊗ Analiza wrażliwości;</li> <li>⊗ Opracowanie wyników;</li> <li>⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy;</li> <li>⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;</li> <li>⊗ Wnioski i dyskusja;</li> <li>⊗ Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych;</li> <li>⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych;</li> <li>⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej [REDACTED]

### **Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy AbbVie Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.









---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>15</b>
<b>2. Strategia analityczna.....</b>	<b>16</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>17</b>
<b>4. Horyzont czasowy .....</b>	<b>18</b>
<b>5. Ocena wyników zdrowotnych.....</b>	<b>19</b>
5.1. Skuteczność kliniczna .....	19
5.2. Profil bezpieczeństwa .....	21
5.3. Jakość życia.....	22
<b>6. Technika analityczna.....</b>	<b>23</b>
<b>7. Analiza kosztów.....</b>	<b>25</b>
7.1. Koszt leków.....	28
7.1.1. Dawkowanie leków.....	28
7.1.2. Ceny leków .....	29
7.1.3. Koszt podania leków .....	32
7.1.4. Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia.....	33
7.2. Całkowity koszt różniący .....	33
<b>8. Modelowanie.....</b>	<b>36</b>
8.1. Ogólne założenia i dane wejściowe.....	36

---

---

8.2. Modelowanie w analizie minimalizacji kosztów.....	37
8.3. Modelowanie w analizie kosztów użyteczności .....	39
8.3.1. Założenia i dane wejściowe.....	39
8.3.2. Struktura modelu.....	39
8.3.3. Modelowanie kosztów .....	44
8.3.4. Modelowanie aktywności choroby .....	44
8.3.5. Dyskontowanie.....	50
8.4. Walidacja modeli .....	50
<b>9. Wyniki analizy .....</b>	<b>51</b>
9.1. Wyniki analizy minimalizacji kosztów.....	51
	
	
	
	
9.2. Wyniki analizy kosztów-użyteczności .....	53
	
	
	
	
<b>10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....</b>	<b>57</b>
10.1. Analiza wartości skrajnych w analizie CMA .....	57

---

---

10.2. Analiza wartości skrajnych w analizie CUA .....	64
<b>11. Analiza progowa .....</b>	<b>82</b>
11.1. Analiza progowa w analizie CMA .....	82
11.2. Analiza progowa w analizie CUA.....	88
<b>12. Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>104</b>
12.1. Założenia i ograniczenia w analizie minimalizacji kosztów .....	104
12.2. Założenia i ograniczenia w analizie kosztów-użyteczności .....	105
<b>13. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>107</b>
<b>14. Dyskusja .....</b>	<b>108</b>
<b>15. Załączniki .....</b>	<b>110</b>
1.1 Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	110
1.1.1 Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	110
1.1.2 Strategia wyszukiwania .....	111
1.1.3 Selekcja badań.....	112
15.1.1. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	114
15.2. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych .....	115
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych .....	115
15.2.2. Strategia wyszukiwania .....	115
15.2.3. Selekcja badań.....	116
15.2.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy .....	118

---

---

15.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych .....	118
15.3. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej .....	121
15.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	122
15.5. Wyniki dopasowania parametrycznych funkcji przeżycia do danych empirycznych	125
15.5.1. Dopasowanie krzywej przeżycia kobiet .....	125
15.5.2. Dopasowanie krzywej przeżycia mężczyzn .....	125
<b>16. Spis tabel .....</b>	<b>126</b>
<b>17. Spis rysunków .....</b>	<b>132</b>
<b>18. Bibliografia.....</b>	<b>133</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADA	adalimumab
AIC	ang. <i>Akaike information criterion</i> – kryterium informacyjne Akaikie
anty-TNF	ang. <i>tumor necrosis factor inhibitor</i> – inhibitor czynnika martwicy nowotworów
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ASAS	ang. <i>Assessment of SpondyloArthritis International Society</i> – międzynarodowa grupa ekspertów w obszarze spondyloartropatii
ASDAS	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i> – skala służąca do pomiaru aktywności choroby
ASDAS ID	ang. <i>ASDAS inactive disease</i> – choroba nieaktywna w skali ASDAS
BASDAI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> – skala służąca do pomiaru aktywności choroby
BASFI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i> – skala służąca do oceny funkcjonowania, sprawności fizycznej
BASMI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i> – skala służąca do oceny ruchomości stawów
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CERT	certolizumab pegol
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	ang. <i>cost minimisation analysis</i> , analiza minimalizacji kosztów
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> , analiza kosztów użyteczności
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne
DMARD	ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i> – nie biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby o podłożu reumatycznym
ETA	etanercept
HLA-B27	ang. <i>human leukocyte antigen</i> – ludzki antygen leukocytarnego B27
hs-CRP	ang. <i>high-sensitivity C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne o wysokiej wrażliwości
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> - inkrementalny współczynnik kosztów - efektywności
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
nr-axSpA	ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i> – spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka

Skrót	Rozwinięcie
PLC	placebo
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
SMR	ang. <i>standardised mortality ratio</i> – standaryzowany współczynnik śmiertelności
SpA	ang. <i>spondylarthropathy</i> – spondyloartropatia
SPARCC	ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i> – Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii
ZZSK	zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa



---

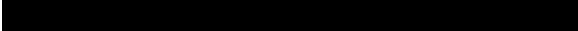

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce adalimumabu (Humira®) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych w ramach Programu lekowego: leczenia ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych* (zwanego dalej wnioskowanym Programem lekowym).

### METODYKA

#### **Analiza podstawowa: Porównanie z certolizumabem pegol oraz etanerceptem**

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent)   


W analizie porównano adalimumab z komparatorami, wybranymi zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), tj. certolizumabem pegol, etanerceptem.

W ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanego badania klinicznego, umożliwiającego bezpośrednio porównanie technologii wnioskowanej z technologiami opcjonalnymi, analizę oparto na wynikach porównania pośredniego interwencji z komparatorami. Z uwagi na nie wykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost minimisation analysis*), polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatorów, przy braku różnic w wynikach zdrowotnych. Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania, wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań* (Art. 5. ust. 3.).

---

[REDACTED]

W analizie w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów tj. koszty bezpośrednie medyczne (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących). W ramach analizy minimalizacji kosztów z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

- ⊗ koszt leku,
- ⊗ koszt podania leku.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów.

#### **Analiza dodatkowa: Porównanie z najlepszym leczeniem wspomagającym**

W analizie dodatkowo porównano adalimumab z najlepszym leczeniem wspomagającym, ze względu na fakt, że właściwe dla analizy komparatory w postaci certolizumabu pegol oraz etanerceptu nie są refundowane z budżetu płatnika publicznego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy adalimumabem a najlepszym leczeniem wspomagającym oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie ekonomicznej oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* oraz *Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych* (zwanych dalej *Wytycznymi AOTM*) dodatkowo opracowano analizę kosztów - konsekwencji.

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Odnaleziono badania, w których bezpośrednio porównano adalimumab z najlepszym leczeniem wspomagającym. W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) opracowano model Markowa. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Do wyznaczenia QALY skorzystano z danych o użyteczności stanów zdrowia oszacowanych za pomocą metod zalecanych w *Wytycznych AOTM*.

[REDACTED]

W analizie w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów tj. koszty bezpośrednie medyczne (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących).

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów tj. koszty bezpośrednie medyczne (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących). W ramach analizy kosztów z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

- ⊕ koszt leku,
- ⊕ koszt podania leku,
- ⊕ koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

## **WYNIKI**

### **Porównanie z certolizumabem pegol oraz etanerceptem**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania adalimumabu z certolizumabem pegol i etanerceptem mają: cena hurtowa brutto komparatorów, oraz (tylko w przypadku porównania z etanerceptem) koszt podania leku oraz odsetek stosujący pierwszy schemat dawkowania. Wynik porównania cechuje się umiarkowaną wrażliwością na zmianę stóp dyskonta kosztów.

### Porównanie z najlepszym leczeniem wspomagającym

Średnia długość życia chorych skorygowana jego jakością w uwzględnionym horyzoncie czasowym była rozpatrywana w dwóch alternatywnych scenariuszach w zależności od przyjętych założeń dotyczących trajektorii zmian wartości wskaźników aktywności choroby.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

- ⊕ stopa dyskonta 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- ⊕ odsetek chorych utrzymujących efekt terapeutyczny,
- ⊕ BASDAI w grupie chorych utrzymujących efekt terapeutyczny,
- ⊕ BASFI w grupie chorych utrzymujących efekt terapeutyczny.

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na wartości współczynnika ICUR w sposób nie zmieniający wnioskowania. Należy również zaznaczyć, że wymienione parametry zmieniają wnioskowanie tylko dla wyników w scenariuszu drugim.

## **PODSUMOWANIE I WNIOSKI**

### **Porównanie z certolizumabem pegol oraz etanerceptem**

[REDACTED]

### **Porównanie z najlepszym leczeniem wspomagającym**

[REDACTED]

Finansowanie terapii adalimumabem daje możliwość efektywnego klinicznie oraz ekonomicznie leczenia chorych na osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, którzy obecnie są pozbawieni możliwości refundowanego leczenia. Leki składające się na obecnie najlepszą terapię standardową są w populacji, której dotyczy omawiane wskazanie są nieskuteczne lub nietolerowane. Ze względu na progresywny charakter spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych jakość życia chorych pozbawionych obecnie skutecznego, refundowanego leczenia może ulegać drastycznemu pogorszeniu, co będzie wpływać nie tylko na ich życie osobiste ale i zawodowe. Objęcie refundacją leku Humira® jest więc etycznie i ekonomicznie uzasadnione.

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce adalimumabu (lek Humira®) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa w ramach *Programu lekowego: leczenia ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych* [11]. Obecnie adalimumab nie jest finansowany przez płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

### Populacja:

- ⊕ chorzy na osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

### Interwencja:

- ⊕ adalimumab (ADA).

### Komparatory:

- ⊕ etanercept (ETA);
- ⊕ certolizumab pegol (CERT);
- ⊕ dodatkowo: najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

## Wyniki:

- ⊗ koszty interwencji medycznych wyrażonych w polskich złotych (PLN),
- ⊗ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
  - ⊗ odpowiedź na leczenie w skali BASDAI,
  - ⊗ odpowiedź na leczenie w skali BASFI,
  - ⊗ odpowiedź na leczenie w skali ASDAS-CRP,
- ⊗ lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji (*Analiza kliniczna*) [13] w analizowanym wskazaniu.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [13]. Jako komparatory dla adalimumabu wskazano etanercept, certolizumab pegol oraz dodatkowo najlepsze leczenie wspomagające z uwagi na brak refundacji etanerceptu oraz certolizumabu pegol. Wykonano porównanie pośrednie wyników skuteczności wnioskowanej technologii medycznej między etanerceptem i certolizumabem pegol oraz porównanie bezpośrednie wnioskowanej technologii i najlepszego leczenia wspomagającego. Wykonano porównanie pośrednie profilu bezpieczeństwa adalimumabu z etanerceptem oraz zestawienie profili bezpieczeństwa adalimumabu z certolizumabem pegol. Dla adalimumabu i najlepszego leczenia wspomagającego wykonano porównanie bezpośrednie profilu bezpieczeństwa. W związku z powyższym, w analizie ekonomicznej przeprowadzono porównanie opłacalności stosowania adalimumabu względem etanerceptu i certolizumabu pegol oraz najlepszego leczenia wspomagającego w rozpatrywanym wskazaniu.

## 2. Strategia analityczna

### Porównanie z CERT i ETA

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw kalkulatorze kosztów (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki porównania pośredniego dla adalimumabu i komparatorów w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych (nr-axSpA). W modelu uwzględniono dane kosztowe odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia oraz uwzględniono wskazane komparatory. Aktualnie etanercept oraz certolizumab pegol nie są



refundowane z budżetu płatnika publicznego. Ze względu na zbliżoną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa adalimumabu i komparatorów, analizę wykonano w oparciu o założenie, że wszystkie wymienione wyżej leki będą refundowane na podobnych zasadach. Założenie to jest zasadne, ponieważ dla komparatorów zostały uruchomione postępowania o objęcie refundacją [3, 2], a w przypadku etanerceptu wykonano analizę minimalizacji kosztów opartą na takim samym założeniu.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model *de novo* zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

### Porównanie z BSC

Analiza dodatkowa opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla adalimumabu względem komparatora stosowanego w Polsce w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych (nr-axSpA). Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [13] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o niejednorodny model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

## 3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [32], jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [36])

- ⊗ oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [32].

Z założeń strategii analitycznej (rozdział 2.) oraz przeprowadzonej analizy kosztów (rozdział 7.) wynika, że perspektywa wspólna oraz płatnika publicznego są tożsame i nie będą one rozróżniane w dalszej części analizy.

## 4. Horyzont czasowy

### Porównanie z CERT i ETA

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM)* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. [REDACTED]

[REDACTED] Nie ma to jednak żadnego wpływu na wyniki analizy oraz na wnioskowanie, ze względu na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy wnioskowaną interwencją a komparatorami.

### Porównanie BSC

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM)* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się

w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu chorego [1, 32].

W związku z tym w analizie ekonomicznej przyjęto dożywni horyzont czasowy. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że 55-letni horyzont czasowy odpowiada dożywniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 8.3.2.

## 5. Ocena wyników zdrowotnych

### 5.1. Skuteczność kliniczna

#### Porównanie z CERT i ETA

W *Analizie klinicznej* [13] w ramach porównania pośredniego skuteczności adalimumabu i certolizumabu pegol oraz etanerceptu oceniono, że leki te działają ze zbliżoną, wysoką skutecznością. Niemal dla wszystkich ocenianych punktów końcowych odnotowano brak znamienych statystycznie różnic między ocenianą interwencją a certolizumabem pegol i etanerceptem. Do punktów tych należały: wyniki w skali ASAS, ASDAS, BASDAI, BASFI, BASMI<sup>1</sup>, aktywność choroby w ocenie chorego, nasilenie bólu oraz zapalenie stawów kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie badania MRI<sup>2</sup>, a także stężenie hs-CRP<sup>3</sup>. Wyłącznie dla jednego punktu końcowego (znaczna poprawa według kryteriów ASDAS) odnotowano istotną statystycznie przewagę na korzyść certolizumabu pegol. Należy jednak podkreślić, że jest to drugorzędowy punkt końcowy oraz jest to jedyny punkt końcowy, dla którego wykazano znamieną statystycznie różnicę. Ogólne wnioskowanie o braku różnic między adalimumabem a certolizumabem pegol i etanerceptem nie ulega zatem zmianie.

<sup>1</sup> ang. *Assessment of SpondyloArthritis International Society* – międzynarodowa grupa ekspertów w obszarze spondyloartropatii; ang. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* - skala służąca do pomiaru aktywności choroby; ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – skala służąca do pomiaru aktywności choroby; ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* – skala służąca do oceny funkcjonowania, sprawności fizycznej; ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index* – skala służąca do oceny ruchomości stawów

<sup>2</sup> ang. *magnetic resonance imaging* – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

<sup>3</sup> ang. *high-sensitivity C-reactive protein* – białko C-reaktywne o wysokiej wrażliwości

## Porównanie z BSC

W ramach *Analizy klinicznej* [13] wykazano statystycznie istotne różnice na korzyść adalimumabu w większości punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia. Dla niniejszej analizy kluczowe znaczenie mają punkty końcowe: BASDAI, BASFI, ASAS40 oraz ASDAS-CRP.

Odpowiedź ASAS20, ASAS40, ASAS50 i ASAS70 występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ADA niż w grupie PLC. W przypadku odpowiedzi ASAS40 ocenianej w podgrupach znamiennej statystycznie różnicę między grupą ADA a grupą PLC zaobserwowano dla następujących subpopulacji: mężczyźni, rasa biała, wiek <40 r.ż., masa ciała  $\geq 70$  kg, czas trwania objawów <5 lat, nieprawidłowe stężenie CRP<sup>4</sup> oraz hs-CRP, obecność HLA-B27<sup>5</sup>, brak stosowania DMARD<sup>6</sup> na początku badania, wynik w skali SPARCC  $\geq 2$ , nieobecność zapalenia błony naczyniowej oka w wywiadzie oraz w podgrupie chorych z wynikiem  $\geq 2$  w skali SPARCC (dla stawów krzyżowo-biodrowych lub stawów kręgosłupa) lub nieprawidłowym stężeniem CRP w chwili kwalifikacji. Istotną statystycznie różnicę odnotowano także bez względu na stosowanie NLPZ<sup>7</sup> na początku badania, obecność zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych na podstawie MRI oraz IBD w wywiadzie. Znamiennej statystycznie różnicę na korzyść ADA odnotowano również w przypadku odpowiedzi według kryteriów ASAS5/6 oraz remisji częściowej według kryteriów ASAS.

Chorobę nieaktywną według kryteriów ASDAS obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie ADA, natomiast chorobę o bardzo wysokiej aktywności znamiennej statystycznie częściej w grupie PLC. Istotną statystycznie różnicę na korzyść ADA odnotowano również dla średniej zmiany wyniku według kryteriów ASDAS oraz dla odsetka chorych z istotną klinicznie oraz znaczną poprawą według tych samych kryteriów.

Odpowiedź według kryteriów BASDAI50 obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie ADA niż w grupie PLC. Wynik dotyczący porannej sztywności stawów w skali BASDAI był istotnie statystycznie niższy w grupie leczonej adalimumabem niż w grupie PLC oraz istotny klinicznie w porównaniu z wartością początkową. Aktywność choroby w skali BASDAI również była niższa w grupie ADA, przy czym nie odnotowano znamienych

---

<sup>4</sup> ang. *C-reactive protein* – białko C-reaktywne

<sup>5</sup> ang. *human leukocyte antigen* – human ludzki antygen leukocytarnego B27

<sup>6</sup> ang. *disease-modifying antirheumatic drugs* – niebiologiczne leki modyfikujące przebieg choroby o podłożu reumatycznym

<sup>7</sup> niesteroidowe leki przeciwzapalne

statystycznie różnic między grupami (jednak zmianę względem wartości początkowych określono jako istotnie statystycznie i klinicznie większą w grupie ADA).

Stan zapalny oraz poranna sztywność stawów skali BASDAI uległy istotnie statystycznie większej poprawie w grupie ADA niż w grupie PLC. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do liczby obrzękniętych stawów (średniego wyniku oraz zmiany wyniku w porównaniu z wartością początkową), liczby tkliwych stawów ani liczby palców kiełbaskowatych. Zmiana oceny zajęcia klatki piersiowej w porównaniu z wartością początkową była taka sama w obu grupach. Nie odnotowano także różnic między grupami w przypadku zapalenia przyczepów ścięgniastych (kryteria MASES<sup>8</sup>), zapalenia rozciągniętego podszwowego oraz w odniesieniu do wyników w skali BASMI (ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych).

W grupie ADA istotnie statystycznie większy odsetek chorych uzyskał poprawę sprawności fizycznej w skali BASFI w porównaniu z grupą PLC (nie odnotowano natomiast różnic w przypadku średniego wyniku oraz zmiany wyniku). Można jednak przyjąć, że zmiana w porównaniu z wartością początkową była istotna klinicznie.

Średnie stężenie CRP (oraz zmiana stężenia CRP i hs-CRP) było istotnie statystycznie niższe w grupie ADA niż w grupie PLC.

## 5.2. Profil bezpieczeństwa

### Porównanie z CERT i ETA

W ramach *Analizy klinicznej* [13] wykonano porównanie pośrednie bezpieczeństwa adalimumabu z etanerceptem. W ramach analizy oceniano ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie zakażenia), a także zdarzenia niepożądane ogółem. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic między ocenianą interwencją a etanerceptem w odniesieniu do żadnego z analizowanych zdarzeń. Porównanie z certolizumabem pegol nie było możliwe, dlatego w ramach oceny dodatkowej wykonano zestawienie profili bezpieczeństwa tego leku z adalimumabem.

---

<sup>8</sup> ang. *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score* – skala służąca do oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych

W ramach dodatkowej analizy stwierdzono, że zarówno wśród chorych otrzymujących adalimumab, jak i u chorych stosujących certolizumab pegol najczęściej raportowano zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia żołądka i jelit. W związku z powyższym profil bezpieczeństwa adalimumabu i certolizumabu pegol można uznać za zbliżony [13].

### Porównanie z BSC

Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu zarówno w grupie ADA, jak i w grupie PLC. Zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z leczeniem występowały u podobnego odsetka chorych leczonych adalimumabem i otrzymujących PLC, oprócz zapalenia nosogardzieli, które odnotowano u 7,4% chorych w grupie ADA oraz u 1% w grupie PLC (w tym przypadku różnica między grupami była istotna statystycznie). Ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym także inne istotne zdarzenia) oraz zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu występowały z porównywalną częstością w obu grupach. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych/innych istotnych zdarzeń najczęściej obserwowano reakcje w miejscu podania ogółem (reakcja, rumień lub ból), tj. u 8,4% chorych w grupie ADA i u 3,1% chorych w grupie PLC. Zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach. Jedynymi zdarzeniami, które obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie ADA, były zakażenia dróg oddechowych (68,2% vs 37,5%), zakażenia skóry (54,5% vs 16,7%) oraz zapalenie nosogardzieli (11,6% vs 3,1%). W przypadku porównania z BSC profil bezpieczeństwa należy uznać za korzystny.

## 5.3. Jakość życia

W wykonanym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych odnaleziono ostatecznie pięć publikacji raportujących dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym. Badania te opisano w rozdziale 15.2.5.

Wyniki przeglądu zostały wykorzystane w porównaniu ADA z BSC (rozdział 8.3). Użyteczność stanów zdrowia została powiązana poprzez model zarówno ze wskaźnikiem BASDAI, jak i z BASFI i na tej podstawie oszacowano lata życia skorygowane o jakość dla danej terapii i dla danego ramienia (w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość – *Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań* [32]).

Ze względu na długookresowe zmiany jakości życia w ramach poszczególnych stanów w modelu do oceny użyteczności stanów zdrowia chorego wykorzystano odnalezione w przeglądzie systematycznym badań do jakości życia (rozdział 15.2) funkcje mapujące wskaźniki aktywności choroby na użyteczności stanów zdrowia. Takie podejście pozwala na odzwierciedlenie długofalowych, powolnych zmian wpływu choroby na jakość życia chorego.

W ramach analizy podstawowej wykorzystano funkcję odnanioną w publikacji *McLeod 2007* [24]. Funkcja ma następujący wzór:

$$\text{jakość życia} = 0,09 - 0,04 \cdot \text{BASDAI} - 0,03 \cdot \text{BASFI} - 0,03 \cdot \text{osdetek mężczyzn} + 0,002 \cdot \text{wiek}$$

Funkcja ta została wybrana do analizy podstawowej, ponieważ została stworzona w oparciu o największą populację chorych (1 144 chorych) na ZZSK. ZZSK jest bardzo zbliżoną jednostką chorobową do nr-axSpA. Zastosowanie tej funkcji do oceny jakości życia chorych na nr-axSpA było również aprobowane przez AOTMiT [3]. Dodatkowo funkcja uwzględnia wpływ płci i wieku chorego na jakość życia, co pozwala na zbadanie szerszego wachlarza scenariuszy analizy. Dodatkowo w analizie wrażliwości wykorzystano funkcję z publikacji *Ara 2007*, ponieważ była ona często wykorzystywana w innych analizach ekonomicznych (*Ara 2007* [4], *Jansen 2010* [21], *Nielson 2010* [27])

W przypadku wystąpienia zgonu, w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

## 6. Technika analityczna

### Porównanie ADA z CERT i ETA

Z uwagi na fakt, że analiza skuteczności adalimumabu w porównaniu z certolizumabem pegol oraz etanerceptem wykazała, że korzyści uzyskane ze stosowania tych leków u chorych na nr-axSpA są porównywalne oraz na fakt, że w ramach oceny profilu bezpieczeństwa adalimumabu i etanerceptu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi lekami, a ocena bezpieczeństwa dla adalimumabu i certolizumabu pegol daje podstawy do wnioskowania o zbliżonych profilach bezpieczeństwa obu leków, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej **techniką minimalizacji kosztów**, polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych. Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania, wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia* (art. 5 ust. 3)

[34,32]. Wybór techniki można dodatkowo poprzeć faktem, że eksperci kliniczni płk prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz oraz prof. dr hab. n. med. Maria Majdan w badaniu ankietowym przeprowadzonym dla AOTMiT nie wskazywali, który anty-TNF<sup>9</sup> jest najskuteczniejszy w leczeniu nr-axSpA [3,2].

Ponieważ nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji leków*, tj. nie istnieją leki refundowane we wnioskowanym wskazaniu, w analizie nie wykonano kalkulacji współczynników kosztów-użyteczności dla poszczególnych technologii lekowych porównanych w ramach analizy podstawowej.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznymi AOTMiT* [32, 1], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

Uzasadnienie dla przyjętej techniki analitycznej stanowią informacje przedstawione w rozdziałach 5.1. oraz 5.2., na podstawie *Analizy klinicznej* [13].

### Porównanie z BSC

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*<sup>10</sup> (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [34,32].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznymi AOTMiT* [32, 1], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

<sup>9</sup> ang. *tumor necrosis factor inhibitor* – inhibitor czynnika martwicy nowotworów

<sup>10</sup> Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*



---

Uzasadnienie dla przyjętej techniki analitycznej stanowią informacje przedstawione w rozdziałach 5.1. oraz 5.2., na podstawie *Analizy klinicznej* [13].

## 7. Analiza kosztów

### Porównanie ADA z CERT i ETA

W analizie ekonomicznej dla porównania ADA, CERT i ETA w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie najbardziej istotnych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych:

- ⊗ koszt leku,
- ⊗ koszt podania leku,
- ⊗ koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia,
- ⊗ koszt leczenia wspomagającego i objawowego,
- ⊗ koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Nie uwzględniano żadnych potencjalnych kosztów różniących technologie lekowe po okresie stosowania tych leków z uwagi na ich porównywalną skuteczność oraz przyjętą technikę analityczną minimalizacji kosztów. Zarówno w perspektywie wspólnej (pacjenta i płatnika publicznego), jak i płatnika publicznego analizowano jednakowe kategorie kosztowe.

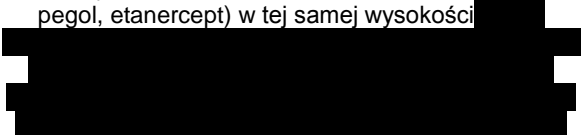
Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* [13] oraz weryfikacji procesu przebiegu leczenia rozważanymi technologiami lekowymi w analizie z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej uwzględniono dwie kategorie kosztowe: koszt leków oraz koszt podania leku.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. Ze względu na zbliżoną skuteczność oraz podobny profil bezpieczeństwa adalimumabu i komparatorów oraz aktualny brak refundacji adalimumabu, etanerceptu i certolizumau pegol, analizy dokonano w oparciu o założenie, że wszystkie wymienione wyżej leki będą refundowane na podobnych zasadach. Uwzględnione koszty różniące pokrywane są w całości przez płatnika publicznego. Wobec dokonanych założeń perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną.

---

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli wskazano poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

**Tabela 1.**  
**Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne**

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą (adalimumab) i komparatorem (certolizumab pegol, etanercept) w tej samej wysokości 
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem. Koszty te nie były również uwzględniane w podstawowych wariantach innych analiz ekonomicznych dla anty-TNF <sup>11</sup> [2, 3].
Koszt leczenia wspomagającego i objawowego	W odniesieniu do sposobów leczenia wspomagającego i objawowego w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem. W wykorzystanych badaniach klinicznych stosowano podobne leczenie wspomagające (NLPZ <sup>12</sup> , DMARD <sup>13</sup> )

### Porównanie ADA z BSC

W analizie ekonomicznej dla porównania ADA z BSC w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie najbardziej istotnych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych:

- ⊗ koszt leku,
- ⊗ koszt podania leku,
- ⊗ koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia,

<sup>11</sup> ang. *tumor necrosis factor inhibitor* – inhibitor czynnika martwicy nowotworów

<sup>12</sup> niesteroidowe leki przeciwzapalne

<sup>13</sup> ang. *disease-modifying antirheumatic drugs* – nie biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby o podłożu reumatycznym

- ⊗ koszt leczenia wspomagającego i objawowego,
- ⊗ koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Ze względu na fakt, że ADA może być stosowana razem z BSC nie uwzględniano żadnych potencjalnych kosztów różniących technologie lekowe po okresie stosowania ADA. Z tej samej przyczyny zarówno w perspektywie wspólnej (pacjenta i płatnika publicznego), jak i płatnika publicznego analizowano jednakowe kategorie kosztowe.

Należy jednak zaznaczyć, że koszty prowadzenia najlepszego leczenia wspomagającego dla chorych leczonych z wykorzystaniem adalimumabu będą niższe niż w przypadku chorych, którzy nie otrzymują adalimumabu. Jest to skutek mniejszej aktywności choroby. Niższa aktywność choroby wiąże się z mniejszym zużyciem zasobów opieki medycznej. Przyjęcie konserwatywnego założenia dotyczącego równego kosztu najlepszego leczenia wspomagającego w obu ramionach jest skutkiem trudności i niepewności w oszacowaniu kosztów prowadzenia najlepszego leczenia wspomagającego.

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* [13] oraz weryfikacji procesu przebiegu leczenia rozważanymi technologiami lekowymi w analizie z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej uwzględniono trzy kategorie kosztowe: koszt leku, koszt podania leku, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli wskazano poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

**Tabela 2.**  
**Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne**

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem. Koszty te nie były również uwzględniane w podstawowych wariantach innych analiz ekonomicznych dla anty-TNF <sup>14</sup> [2, 3].
Koszt leczenia wspomagającego i objawowego	ADA może być stosowana razem z leczeniem wspomagającym. W wykorzystanych badaniach klinicznych stosowano podobne leczenie wspomagające (NLPZ <sup>15</sup> , DMARD <sup>16</sup> ) w obu ramionach.

## 7.1. Koszt leków

### 7.1.1. Dawkowanie leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Dawki leków zostały wyznaczone na podstawie ich *Charakterystyk Produktu Leczniczego (ChPL)*, które pozwalają na dokładne określenie wielkości dawek i częstości ich podawania. [REDACTED]

[REDACTED] ADA ma jeden zalecany schemat dawkowania (40 mg raz na dwa tygodnie). W przypadku ETA dostępne są dwa schematy (25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu), należy jednak zaznaczyć, że w badaniach klinicznych stosowano dawkę 50 mg raz w tygodniu [12]. Ten sam schemat jest stosowany w programie lekowym B.36: *Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)* [28]. Lek Cimzia® (certolizumab pegol) podawany jest początkowo w zwiększonej dawce (dawka nasycająca). Następnie podawana jest zmniejszona, stała dawka (nazywana dawką podtrzymującą, na podstawie *ChPL Cimzia®*). Zalecana dawka nasycająca produktu Cimzia® u dorosłych pacjentów wynosi: „400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4”. Dawka podtrzymująca wynosi 200 mg raz na dwa tygodnie lub 400 mg raz na cztery tygodnie. Nie ma wyraźnych zaleceń dotyczących wyboru

<sup>14</sup> ang. *tumor necrosis factor inhibitor* – inhibitor czynnika martwicy nowotworów

<sup>15</sup> niesteroidowe leki przeciwzapalne

<sup>16</sup> ang. *disease-modifying antirheumatic drugs* – nie biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby o podłożu reumatycznym

schematu dawkowania, jednak w analizach ekonomicznych terapii lekiem Cimzia® dla nr-axSpA przyjmowano dawkowanie 200 mg raz na dwa tygodnie [3]. Dostępne schematy dawkowania zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 3.**  
**Dawkowanie leków uwzględnione w analizie**

Substancja	Schemat dawkowania	Wielkość dawki (mg)	Dawka nasycająca	Dawka podtrzymująca
Adalimumab	n/d	40	n/d	Raz na dwa tygodnie
Certolizumab pegol	V1	200	400 mg w tygodniach 0., 2. i 4.	Raz na dwa tygodnie
	V2	400	400 mg w tygodniach 0., 2. i 4.	Raz na cztery tygodnie
Etanercept	V1	50	n/d	Raz w tygodniu
	V2	25	n/d	Dwa razy w tygodniu

Sposób w jaki dawkowanie zostało zaimplementowane w modelu przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 4.**  
**Schematy dawkowania zaimplementowane w modelu**

Opcje dawkowania				
Lek	Dawka (mg)	Częstość dawkowania na tydzień	Dawka nasycająca	Liczba dawek w cyklu
Humira®	40,00	0,50	n/d	2,00
Cimzia® V1	200,00	0,50	Dwie dawki 400 mg w pierwszym cyklu. W drugim cyklu pierwsza dawka w wysokości 400 mg, druga w wysokości 200 mg.	2,00
Cimzia® V2	400,00	0,25	Dwie dawki 400 mg w pierwszym cyklu	1,00
Enbrel® V1	50,00	1,00	n/d	4,00
Enbrel® V2	25,00	2,00	n/d	8,00

### 7.1.2. Ceny leków

ADA nie jest obecnie refundowany dla pacjentów chorych na nr-axSpA, jest jednak refundowany w innych wskazaniach. [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

Charakterystyka kosztowa leku zawierającego certolizumab pegol (Cimzia®) przedstawiona została w poniższej tabeli (ceny na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [28]). W obliczeniach koszt certolizumabu pegol utożsamiano z wysokością limitu finansowania, gdyż będzie to realny koszt wykorzystywanych leków zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej.

**Tabela 8.**  
**Charakterystyka kosztowa preparatu Cimzia® (PLN)**

Nazwa handlowa	CZN	UCZ	CH	Limit finansowania
Cimzia®	3 726,00	4 024,08	4 225,28	4 225,28

CH – cena hurtowa

CZN – cena zbytu netto

UCZ – urzędowa cena zbytu

W analizie uwzględniono również stosowanie etanerceptu, który obecnie finansowany jest w ramach grupy limitowej 1050.2, *blokerzy TNF – etanercept*.

**Tabela 9.**  
**Charakterystyka kosztowa preparatów Enbrel® (PLN)**

Nazwa handlowa	CZN	UCZ	CH	Limit finansowania
Enbrel®, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	3 700,00	3 996,00	4 195,80	4 195,80
Enbrel®, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	3 700,00	3 996,00	4 195,80	4 195,80
Enbrel®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 850,00	1 998,00	2 097,90	2 097,90

Autorzy zaobserwowali rozbieżności pomiędzy kosztami wynikającymi z cen zamieszczonych w *Obwieszczeniu MZ*, a kosztami leków Enbrel® oraz Cimzia® wyznaczonymi na podstawie danych refundacyjnych. Zaobserwowane rozbieżności zostały uwzględnione w analizie wrażliwości. Ceny wyliczone na podstawie kosztów oszacowanych przy pomocy danych refundacyjnych przedstawiają poniższe tabele.

**Tabela 10.**  
**Charakterystyka kosztowa preparatu Cimzia® na podstawie danych refundacyjnych (PLN)**

Nazwa handlowa	CZN	UCZ	CH	Limit finansowania
Cimzia®	2 635,51	2 846,35	2 988,67	2 988,67

CH – cena hurtowa

CZN – cena zbytu netto

UCZ – urzędowa cena zbytu

**Tabela 11.**  
**Charakterystyka kosztowa preparatów Enbrel®**

Nazwa handlowa	CZN	UCZ	CH	Limit finansowania
Enbrel®, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	3 343,38	3 610,85	3 791,39	3 791,39
Enbrel®, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	3 349,11	3 617,04	3 797,89	3 797,89
Enbrel®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 672,84	1 806,67	1 897,00	1 897,00

CH – cena hurtowa

CZN – cena zbytu netto

UCZ – urzędowa cena zbytu

### 7.1.3. Koszt podania leków

Koszt podania leków wyznaczono na podstawie *Zarządzenia Nr 21/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 Kwietnia 2015 r.* [37] oraz Informatora o umowach NFZ [20].

Adalimumab, certolizumab pegol oraz etanercept podawane są we wstrzyknięciach podskórnych. Przyjęto więc, że podanie leku odbywać się będzie w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”. Świadczeniu temu odpowiadają 2 pkt, wycenę punktu przyjęto na podstawie *Informatora o umowach NFZ* na poziomie 52,00 PLN [20]. Jednorazowy koszt podania adalimumabu, certolizumabu pegol oraz etanerceptu wynosi więc 104,00 PLN. W analizie wrażliwości sprawdzono, jak na wyniki wpłynęłoby podawanie rozważanych leków w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” [20]



---

o wartości 9 pkt., czyli 468,00 PLN, a jak, gdyby chorzy podawali sobie leki samodzielnie, nie generując kosztu podania, co jest możliwe „jeśli lekarz uzna to za wskazane” [10, 8].

#### **7.1.4. Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia**

Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia można rozdzielić na dwie podkategorie: koszt monitorowania oraz koszt kwalifikacji chorego do wnioskowanego *Programu lekowego* [11].

Koszty kwalifikacji do *wnioskowanego Programu Lekowego* przyjęto na podstawie *Zarządzenia Nr 21/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 Kwietnia 2015 r.* [37] oraz *Informatora o umowach NFZ* [20]. Procedura 03.0000.202.02 *Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych* ma przypisaną wartość 6,25 punktu, co daje koszt w wysokości 325 PLN (52 PLN za punkt). Koszt kwalifikacji jest naliczany jednorazowo każdemu choremu zakwalifikowanemu do *wnioskowanego Programu lekowego* [11].

Ze względu na duże podobieństwo nr-axSpA do ZZSK przyjęto, że koszt monitorowania we *wnioskowanym Programie Lekowym* [11] będzie równy kosztowi monitorowania w *Programie lekowym B.36*. Koszty monitorowania we *wnioskowanym Programie Lekowym* przyjęto na podstawie *Zarządzenia Nr 21/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 Kwietnia 2015 r.* [37] oraz *Informatora o umowach NFZ* [20]. Procedura 5.08.08.0000045 *Diagnostyka w programie leczenia inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)* ma przypisaną wartość 14,4 punktu, co daje koszt w wysokości 748,80 PLN (52 PLN za punkt). Jest to koszt rocznej diagnostyki w programie lekowym. Koszt w cyklu wynosi więc 38,57 PLN.

Ze względu na brak rzetelnych informacji dotyczących leczenia chorych leczonych najlepszym leczeniem wspomagającym nie naliczono kosztów monitorowania chorych w ramieniu BSC.

---



[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

### Porównanie z BSC

Z uwagi na zidentyfikowane kategorie kosztów różniących całkowity koszt różniący terapię BSC od terapii ADA stanowi koszt związany ze stosowaniem preparatu Humira®. W skład kosztu różniącego wchodzi: koszty leku, koszty podania leku, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia. Zestawienie kosztów różniących terapię znajduje się w poniższych tabelach. Koszt terapii z wykorzystaniem ADA w pierwszym cyklu jest większy od kosztów w pozostałych cyklach. Tylko w pierwszym cyklu modelu naliczane są koszty związane z kwalifikacją chorego do leczenia w ramach *Programu lekowego*.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

## 8. Modelowanie

### 8.1. Ogólne założenia i dane wejściowe

Kalkulator kosztów wykonany w celu porównania ADA z CERT i ETA ma wspólne parametry uwzględnione również w modelu Markowa wykonanym w analizie kosztów-użyteczności w celu porównania ADA z BSC. Parametry te zostały zestawione w poniższej tabeli.

**Tabela 18.**

Parametr analizy podstawowej	Wartość	Źródło
Stopa dyskonta kosztów	0,05	Wytyczne AOTMiT
Liczba dni w roku	365,25	Założenie
Liczba tygodni w roku	52,18	Założenie
Liczba tygodni w miesiącu	4,35	Założenie
VAT	0,08	Ustawa refundacyjna
Marża hurtowa	0,05	Ustawa refundacyjna
Długość cyklu (w tygodniach)	4,00	Założenie w oparciu o ChPL leku Cimzia
Koszt jednokrotnego podania leku	104,00	Informator o umowach, Zarządzenie Prezesa NFZ
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

**Tabela 19.**  
**Charakterystyczne dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia**

Parametr	Wartość	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena hurtowa brutto za mg leku Cimzia®	10,56	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [28]
Odsetek stosujących pierwszy schemat dawkowania Cimzia®	100%	Analiza weryfikacyjna AOTM: Nr: AOTM-OT-4351-37/2014 [3]
Cena hurtowa brutto za mg leku Enbrel®	20,98	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [28]
Odsetek stosujących pierwszy schemat dawkowania Enbrel®	100%	Analiza weryfikacyjna AOTM: Nr: AOTM-OT-4351-13/2015 [2]

Ustalone w rozdziale 7.1.1. schematy dawkowania zaimplementowano w modelu zgodnie z Tabela 4.

W decyzji odnośnie finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

W analizie, zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [32], uwzględniono stopy dyskontowe kosztów na poziomie 5%. Ze względu wybraną technikę analityczną w obliczeniach nie uwzględniono dyskontowania wyników zdrowotnych.

## 8.3. Modelowanie w analizie kosztów użyteczności

### 8.3.1. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

**Tabela 20.**  
**Charakterystyczne dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia**

Parametr analizy podstawowej	Wartość	Źródło
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	0,035	Wytyczne AOTMiT
Próg opłacalności (PLN/QALY)	119 557,00	Ustawa refundacyjna
Horyzont czasowy analizy CUA (w cyklach)	712,00	Założenie na podstawie analizy czasu przeżycia chorych
Odsetek mężczyzn	0,43	Sieper 2013
SMR kobiet	1,38	Założenie na podstawie Bakland 2011
SMR mężczyzn	1,63	Założenie na podstawie Bakland 2011
Średni wiek chorych na początku terapii	38,01	Sieper 2013
Roczny koszt monitorowania	748,80	Informator o umowach[20], Zarządzenie Prezesa NFZ [37]
Jednorazowy koszt kwalifikacji	325,00	Informator o umowach[20], Zarządzenie Prezesa NFZ [37]
Funkcja do wyliczania użyteczności stanów zdrowia	McLeod	McLeod 2007
Wskaźniki aktywności choroby	Rozdział 8.3.4	n/d

### 8.3.2. Struktura modelu

Wytyczne AOTM wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby

[1]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej 712 cyklom. Przyjęto więc czas modelowania równy 712 cyklom, co przekłada się na 55-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni<sup>17</sup>). W ramieniu ADA przeżycie było równe przeżyciu w ramieniu BSC i po tym okresie wyniosło 3%. Przemawia to za wysoką wiarygodnością przyjętego czasu modelowania.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2010.

W modelu chory może być leczony z wykorzystaniem następujących terapii:

⊕ terapia tylko z wykorzystaniem najlepszego leczenia wspomagającego (BSC),

⊕

[Redacted text]

[Redacted text]

⊕ [Redacted text]

⊕ [Redacted text]

⊕ [Redacted text]

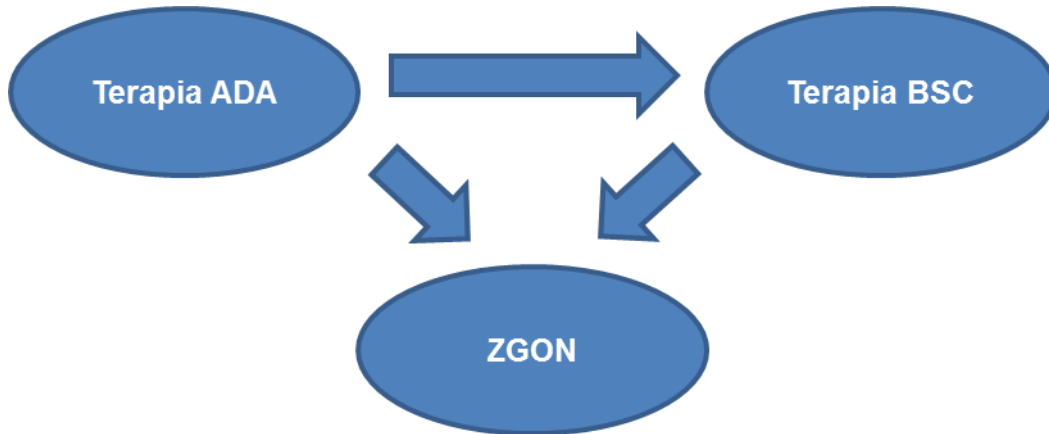
⊕ [Redacted text]

[Redacted text]

<sup>17</sup> Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny  $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$ .



**Rysunek 1.**  
**Możliwe przejścia pomiędzy terapiami w modelu, w ramieniu ADA**



Chorzy rozpoczynający terapię przy pomocy BSC (jest to identyczna terapia, do której przechodzą chorzy z terapii ADA) mogą kontynuować to leczenie aż do momentu przejścia do stanu zgon.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych leczonych BSC lub ADA jest wyznaczana z wykorzystaniem funkcji mapującej wskaźniki aktywności choroby: BASDAI oraz BASFI (przedstawione w rozdziale 8.3.4) na użyteczność stanu zdrowia. Wybór funkcji mapującej przedstawiono w rozdziale 5.3.

---

## Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy terapiami w modelu

### RAMIĘ ADA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Dopasowane funkcje parametryczne czasu przeżycia całkowitego mężczyzn i kobiet oraz krzywe skorygowana parametrem SMR przedstawiono na poniższych wykresach.

**Rysunek 2.**

**Dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas przeżycia całkowitego mężczyzn oraz krzywa skorygowana parametrem SMR (dostosowana do populacji docelowej)**



Rysunek 3.

Dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas przeżycia całkowitego kobiet oraz krzywa skorygowana parametrem SMR (dostosowana do populacji docelowej)



Jakość dopasowania krzywej przeżycia mężczyzn i kobiet była zbliżona. Dokładne informacje dotyczące jakości dopasowania rozkładów do danych zamieszczono w rozdziale 15.5.

### **RAMIĘ BSC**

W ramieniu BSC chorzy stosują terapię BSC aż do śmierci bez względu na stan aktywności choroby. Przeżycie w ramieniu BSC uwzględniono takie jak w ramieniu ADA.


### **8.3.3. Modelowanie kosztów**

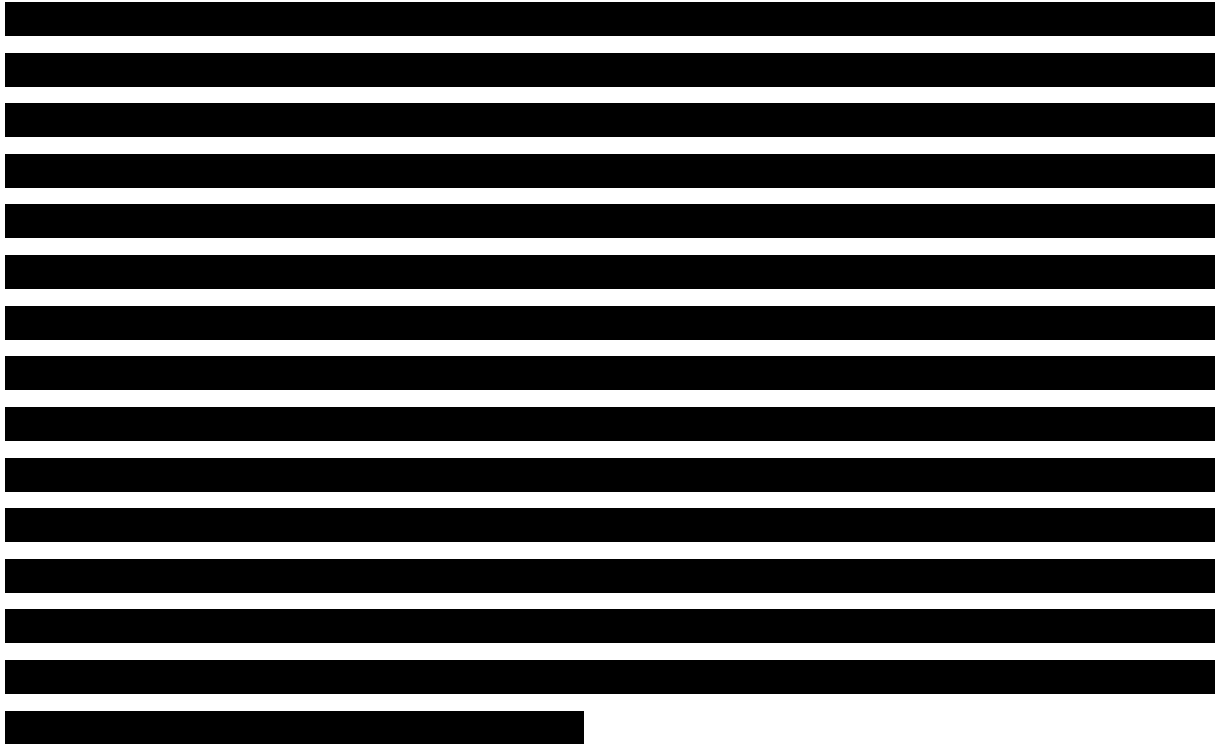
Całkowity koszt różniący w cyklu modelu przedstawiony w rozdziale 7.2 jest równy kosztowi leczenia w terapii ADA. Koszty różniące w ramieniu BSC nie występowały. Koszty różniące w cyklu modelu naliczono proporcjonalnie do odsetka chorych kontynuujących leczenie adalimumabem.

### **8.3.4. Modelowanie aktywności choroby**

[Redacted content]



Zmiany wartości wskaźników aktywności choroby w czasie są powiązane z rodzajem terapii jakiej poddawany jest chory. Aktywność choroby, konieczną do oszacowania użyteczności stanów zdrowia modelowano z wykorzystaniem kryteriów aktywności choroby BASDAI oraz BASFI (zarówno dla ADA jak i BSC). Wskaźniki te były wykorzystywane do wyznaczania użyteczności stanów zdrowia w większości analiz ekonomicznych dla ZZSK i nr-axSpA (rozdział 15.2.4). 







[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

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

---

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---





### 8.3.5. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

W analizie, zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [32], uwzględniono stopy dyskontowe kosztów na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

## 8.4. Walidacja modeli

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną wykonanego modelu kalkulatora kosztów w celu porównania ADA z CERT i ETA oraz modelu Markowa wykonanego na potrzebę porównania ADA z BSC. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 9.1.3. Kierunek zmian wartości inkrementalnej kosztów po wprowadzeniu wartości alternatywnych parametrów był za każdym razem zgodny z oczekiwaniem analityków.

Autorzy zauważyli, że nie we wszystkich przypadkach prawdopodobieństwa w macierzy przejść sumują się do jedności. Błąd był jednak minimalny i nie występował systematycznie w związku z tym autorzy analizy uznali, że wynika on z niedoskonałości zastosowanych narzędzi obliczeniowych, przez co nie wpływał na dalsze wnioskowanie.



W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych we wnioskowanej populacji. Zakres zmienności kosztu terapii został określony poprzez wyniki generowane przez model dla alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości (rozdział 9.2.). Konsekwencje zdrowotne wyrażono z wykorzystaniem wskaźnika sprawności fizycznej BASFI, który istotnie wpływa na jakość życia chorych (rozdział 5.3). Należy zaznaczyć, że dla porównywanych wartości BASFI nie wykazano istotności statystycznej różnicy średnich.

Parametr	Humira®	Zakres zmienności (minimum; maximum) <sup>18</sup>	Komparator: Cimzia®	Zakres zmienności (minimum; maximum)	Komparator: Enbrel®	Zakres zmienności (minimum; maximum)
Konsekwencje zdrowotne (BASFI)	3,0	2,00 4,00	3,0 <sup>19</sup>	2,29 3,71	2,62	2,18 3,06

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych dla wnioskowanej populacji. Konsekwencje zdrowotne wyrażono z wykorzystaniem wskaźnika sprawności fizycznej BASFI, który istotnie wpływa na jakość życia chorych (rozdział 5.3). Należy zaznaczyć, że dla porównywanych wartości BASFI nie wykazano istotności statystycznej różnicy średnich.

<sup>18</sup> Wartości minimalna i maksymalna dla konsekwencji zdrowotnych stanowią granicę 95% przedziału ufności

<sup>19</sup> Wartość dla dawki 400 mg raz na 4 tygodnie

Parametr	Humira®	Zakres zmienności (minimum; maximum) <sup>20</sup>	Komparator: Cimzia®	Zakres zmienności (minimum; maksimum)	Komparator: Enbrel®	Zakres zmienności (minimum; maksimum)
Konsekwencje zdrowotne (BASFI)	3,0	2,00 4,00	3,0 <sup>21</sup>	2,29 3,71	2,62	2,18 3,06

## 9.2. Wyniki analizy kosztów-użyteczności

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli. W poniższym zestawieniu przedstawiono również całkowite koszty różniące związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, uwzględniane w niniejszej analizie.

W poniższych tabelach przedstawiono koszty związane z leczeniem chorych rozważanymi technologiami medycznymi oraz osiągnane przez chorych wyniki zdrowotne.

<sup>20</sup> Wartości minimalna i maksymalna dla konsekwencji zdrowotnych stanowią granicę 95% przedziału ufności

<sup>21</sup> Wartość dla dawki 400 mg raz na 4 tygodnie

**[REDACTED]**

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

**[REDACTED]**

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

**[REDACTED]**

W poniższych tabelach przedstawiono koszty związane z leczeniem chorych rozważanymi technologiami medycznymi oraz osiągnane przez chorych wyniki zdrowotne. **[REDACTED]**

**[REDACTED]**

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów związanych ze stosowaniem terapii BSC oraz ADA we wnioskowanej populacji. Zakres zmienności kosztów i konsekwencji terapii został określony poprzez wyniki generowane przez model dla alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości (rozdział 10.). [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów związanych ze stosowaniem terapii BSC oraz ADA we wnioskowanej populacji. Zakres zmienności kosztów i konsekwencji terapii został określony poprzez wyniki generowane przez model dla alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości (rozdział 10.). [Redacted]

[Redacted]



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


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

## 10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

### 10.1. Analiza wartości skrajnych w analizie CMA

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

---

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli. 



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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



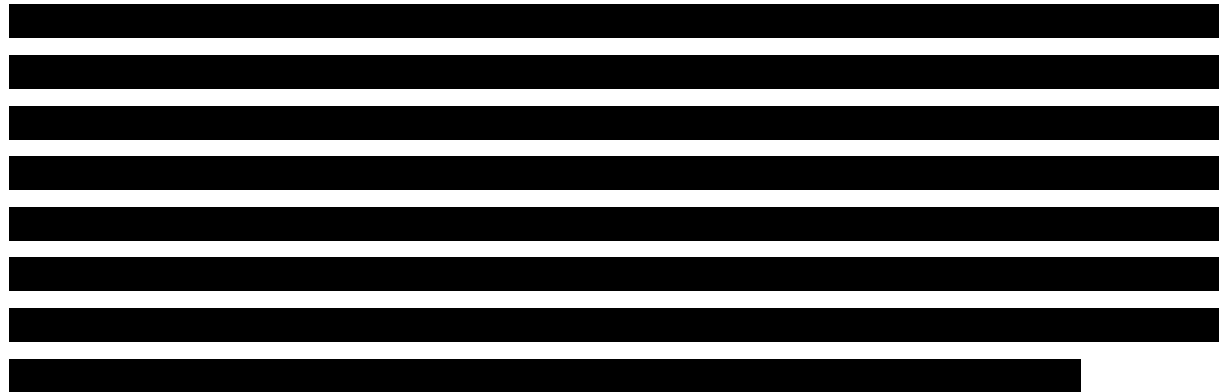






Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

- ⊗ cena hurtowa brutto komparatorów (CERT, ETA);
- ⊗ koszt jednokrotnego podania komparatorów (w przypadku porównania z ETA);
- ⊗ odsetek stosujących pierwszy schemat dawkowania (w przypadku porównania z ETA).



## 10.2. Analiza wartości skrajnych w analizie CUA

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze. Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.





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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

































Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry<sup>22</sup>:



W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na wartości współczynnika ICUR w sposób nie zmieniający wnioskowania. Należy również zaznaczyć, że wymienione parametry zmieniają wnioskowanie tylko dla wyników w scenariuszu drugim.

## 11. Analiza progowa

### 11.1. Analiza progowa w analizie CMA

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [32] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości proggu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [34]. W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną (okoliczności te zachodzą w niniejszej analizie minimalizacji kosztów) dopuszcza się jednak (art. 5 ust. 2) przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

<sup>22</sup>Wartości względne przedstawione w analizie wrażliwości odnieść należy do wartości współczynnika ICUR z analizy podstawowej, przedstawionych w rozdziale 9.2

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■


















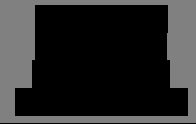


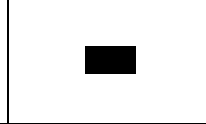

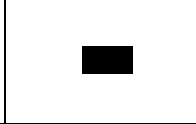






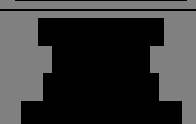
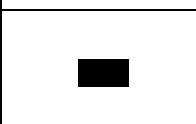
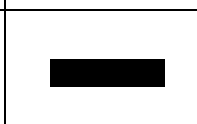
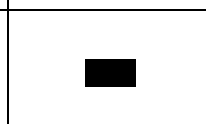


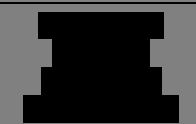
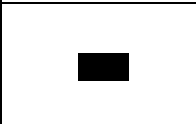

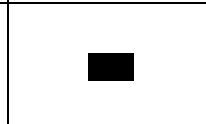

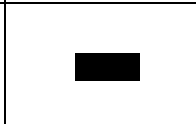

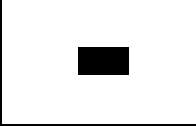

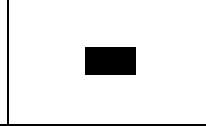



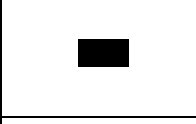

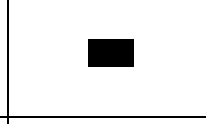



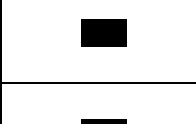

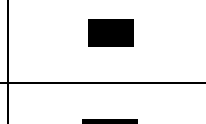

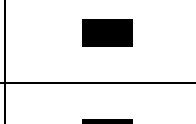
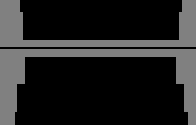
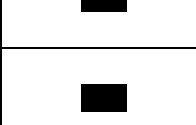

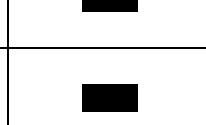

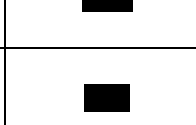

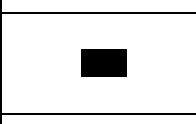

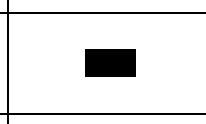
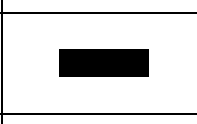
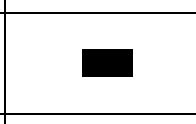
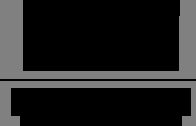
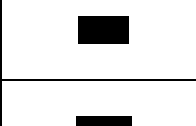

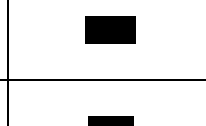

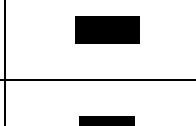
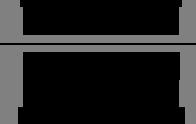
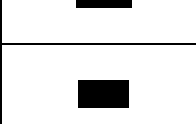

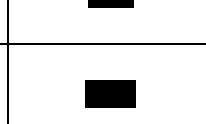

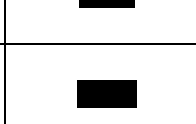
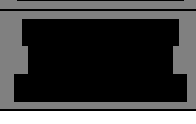
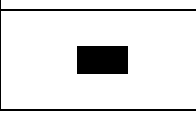

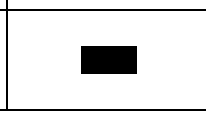

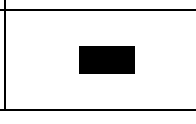
---


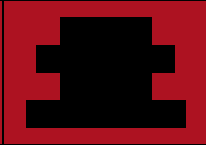





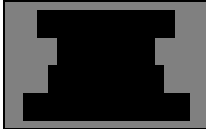
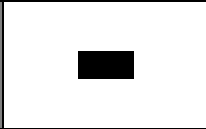
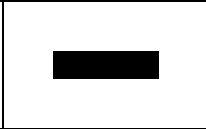
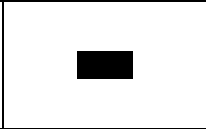
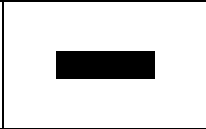
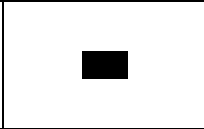
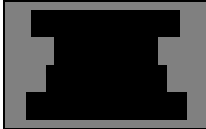
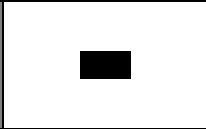
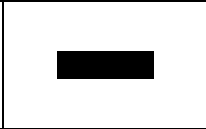
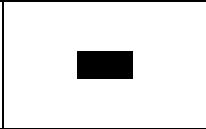
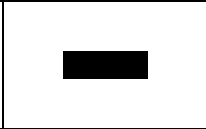
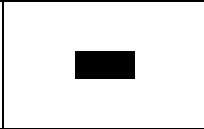
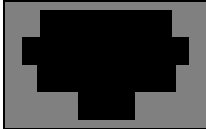
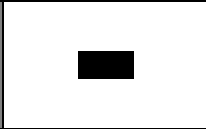
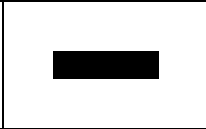
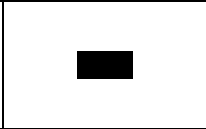

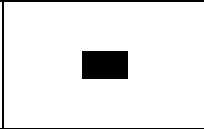

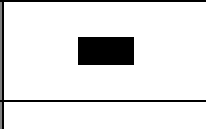

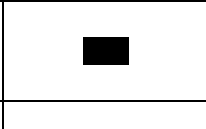

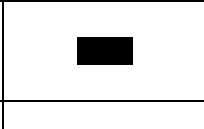
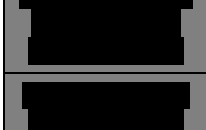
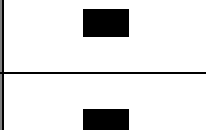
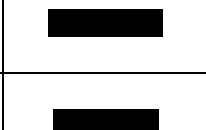
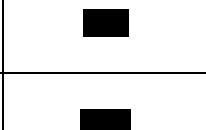
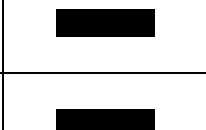
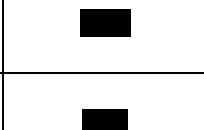
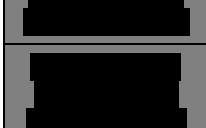
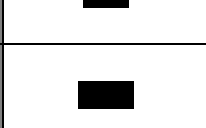

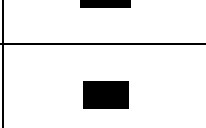

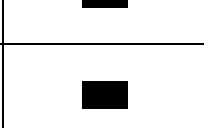

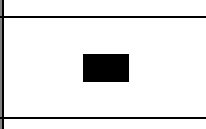
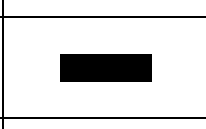
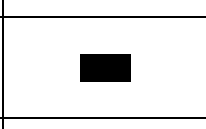
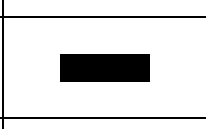
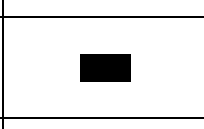
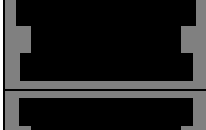
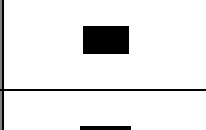

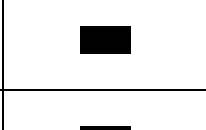

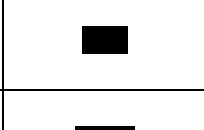
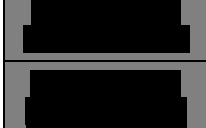
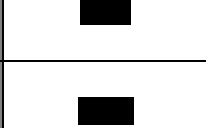

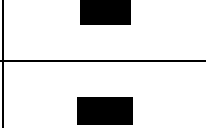

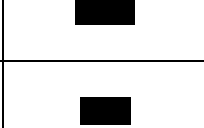
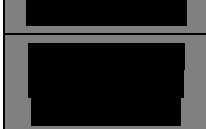
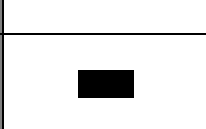

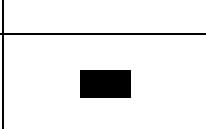

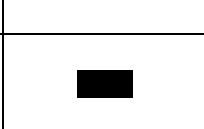

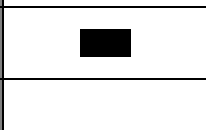
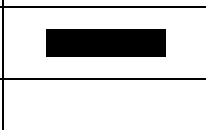
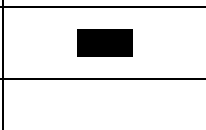
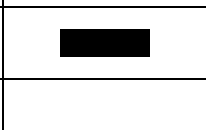
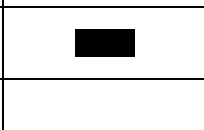












W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy kosztów-efektywności w przypadku porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem.

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 10..

---



—	+	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
				[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	-	[Redacted]	-	[Redacted]	-
[Redacted]	-	[Redacted]	-	[Redacted]	-

[Redacted]

—	+	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
				[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	-	-	-	[Redacted]	-
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-
[Redacted]	-	[Redacted]	-	[Redacted]	-
[Redacted]	-	[Redacted]	-	[Redacted]	-
[Redacted]	-	[Redacted]	-	[Redacted]	-
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	-	[Redacted]	-



















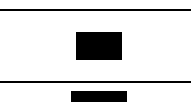


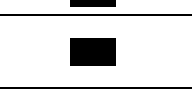







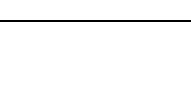


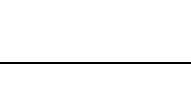

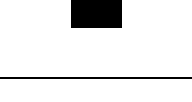
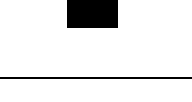













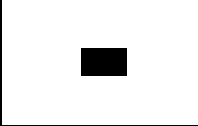

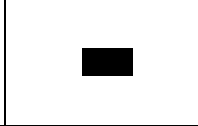

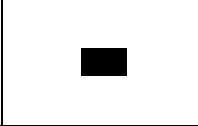

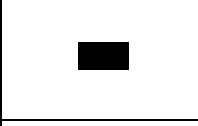

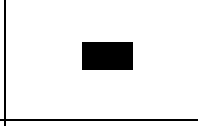

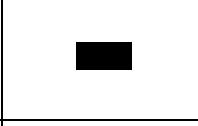

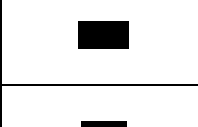

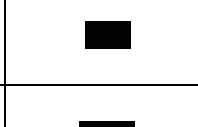

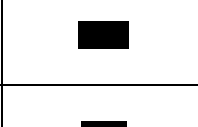
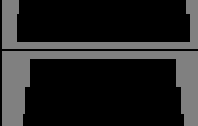
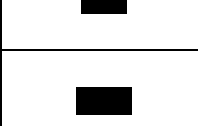

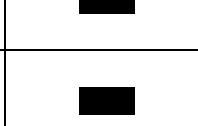

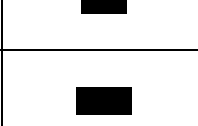
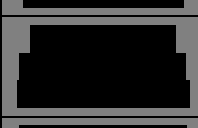
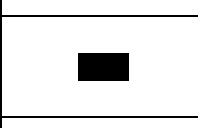

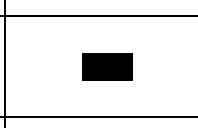
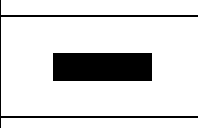
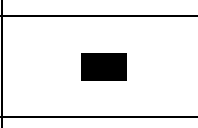
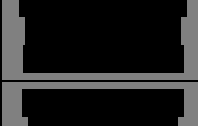
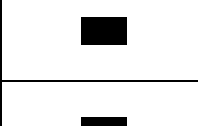

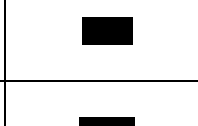

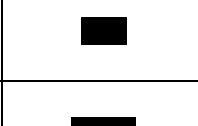
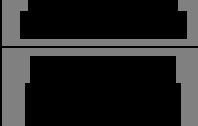
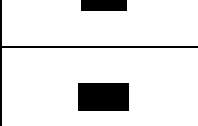

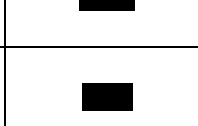

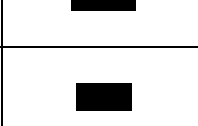

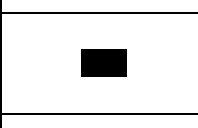
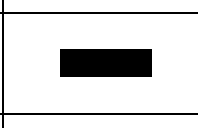
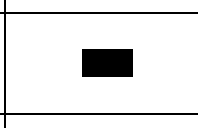
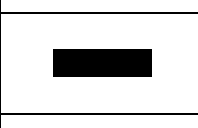
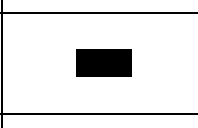

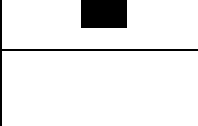

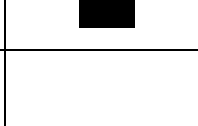

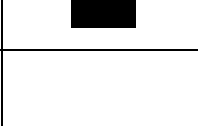







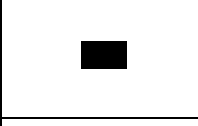

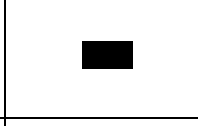



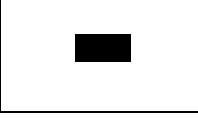

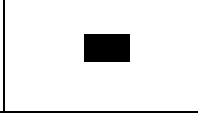

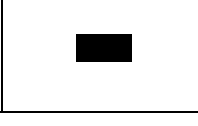
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
				[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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. Ograniczenia i założenia

### 12.1. Założenia i ograniczenia w analizie minimalizacji kosztów

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Nie odnaleziono również zaleceń dotyczących wyboru schematów dawkowania. W ramach porównania pośredniego skuteczności ADA i komparatorów nie odnaleziono podstaw do stwierdzenia statystycznie istotnej różnicy w skuteczności leczenia dla dostępnych schematów dawkowania komparatorów.

Na podstawie *Analizy klinicznej* [13] dokonano założenia o braku istotnych różnic klinicznych pomiędzy badanymi interwencjami, co wpłynęło na wybór techniki analitycznej (rozdział 6). Ograniczenie to wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorami na wynikach porównania pośredniego. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednio technologii medycznych nie było możliwe.

Obecnie w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa nie jest refundowany żaden anti-TNF, co spowodowało, że analizy dokonano w oparciu o hipotetyczne założenie, że zarówno ADA jak i CERT oraz ETA finansowane są w oparciu o identyczne zasady refundacyjne. Następnie dokonano porównania kosztów interwencji, przy czym przyjęto, że perspektywa płatnika i wspólna są tożsame.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

## 12.2. Założenia i ograniczenia w analizie kosztów-użyteczności

W analizie uwzględniono dożywotni horyzont czasowy, który wynosił około 55 lat.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ze względu na brak rzetelnych informacji dotyczących leczenia chorych leczonych najlepszym leczeniem wspomagającym nie naliczono kosztów monitorowania chorych w ramieniu BSC.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wartości BASFI z publikacji EMA 2012 przeliczono ze skali 1-100 na skalę 1-10.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 13. Podsumowanie i wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted] Potwierdza to efektywność stosowania ADA (Humira®) we wnioskowanym wskazaniu.

Ze względu na brak refundowania CERT oraz ETA, ADA dodatkowo porównano z BSC.

[Redacted text block]

Finansowanie terapii ADA daje możliwość efektywnego klinicznie oraz ekonomicznie leczenia chorych na osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, którzy obecnie są pozbawieni możliwości stosowania refundowanego leczenia. Leki składające się na obecnie najlepszą terapię standardową są nieskuteczne lub nietolerowane w populacji, której dotyczy omawiane wskazanie. Ze względu na progresywny charakter spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych jakość życia chorych pozbawionych obecnie skutecznego, refundowanego leczenia może ulegać drastycznemu pogorszeniu, co będzie wpływać nie tylko na ich życie osobiste ale i zawodowe. Objęcie refundacją leku Humira® jest więc etycznie i ekonomicznie uzasadnione.

## 14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT [1]) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15. W przeglądzie odnaleziono jedną publikację National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [26].

W odnalezionej publikacji przeprowadzono analizę ekonomiczną w szerokim zakresie. Porównano adalimumab, certolizumab, etanercept z opieką standardową. Model („York model”) uwzględnia progresywną naturę nr-axSpA w dłuższym horyzoncie czasowym (60 lat). Autorzy modelu zdecydowali się na przeprowadzenie analizy CUA (*ang. cost–utility analysis*, analiza kosztów użyteczności) mimo braku istotnych statystycznie różnic między lekami. Model opiera się więc na założeniu podobnych (nie identycznych) efektach terapii anty-TNF. Autorzy analizy przyznają, że wyniki analizy są zależne wyłącznie od kosztów terapii wybranym lekiem (*„Since an assumption is made concerning the similarity in terms of clinical effect between the alternative anti-TNFs, the differences between each of the treatments are driven entirely by their respective acquisition, administration and monitoring costs. Under this assumption, inevitably the lowest cost TNF-alpha inhibitor would clearly dominate (i.e. lower cost and equal effect) in a fully incremental comparison of cost-effectiveness. Consequently, each TNF-alpha inhibitor is compared separately versus conventional care alone. This provides a more consistent basis for assessing the impact that the different drug costs have across each separate scenario”*), w praktyce przeprowadzono więc analizę CMA. Model wykazał zbliżoną efektywność różnych anty-TNF w leczeniu nr-axSpA w warunkach brytyjskich. ADA uzyskał drugi najlepszy wynik mierzony

współczynnikiem ICER (ang. *incremental – cost-effectiveness ratio*, inkrementalny współczynnik kosztów - efektywności). Najlepszy wynik uzyskał CERT z uwzględnionym mechanizmem PAS (ang. *patient access scheme*).

W wyniku przeprowadzonej przez NICE analizy zidentyfikowano główne czynniki i założenia mające wpływ na wynik końcowy:

- ⊗ koszty leczenia,
- ⊗ założenia dotyczące pogorszenia stanu chorego po zakończeniu terapii anty-TNF,
- ⊗ różnica BASDAI i BASFI między chorymi, którzy odpowiadali na leczenie, a chorymi którzy na leczenie anty-TNF nie odpowiadali,
- ⊗ początkowe wartości BASDAI i BASFI,
- ⊗ wpływ anty-TNF na długookresową progresję BASFI.

Obserwacje te są zgodne z obserwacjami twórców niniejszej analizy CUA.

W modelu „York” uwzględniono możliwość progresji radiologicznej chorych na nr-axSpA. Różnice w progresji radiologicznej były uwzględniane tylko dla chorych leczonych anty-TNF ponad 4 lata. W modelu progresja radiologiczna wpływała na szybszy wzrost BASFI. W niniejszej analizie autorzy nie zdecydowali się na modelowanie progresji radiologicznej ze względu na brak danych dotyczących wpływu terapii anty-TNF na chorych na nr-axSpA.

Wyniki publikacji NICE trudno odnieść do niniejszej analizy CMA z uwagi na rozbieżności w metodyce (horyzont czasowy, podejście do interpretacji różnic w skuteczności leków, technika analityczną).

W niniejszej analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

[Redacted text block]

⊗ [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 text]

## 15. Załączniki

### 1.1 Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

#### 1.1.1 Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

##### Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy na ciężką osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK;

- **interwencja:** adalimumab, Humira®;
- **komparatory:** etanercept, certolizumab pegol, BSC (najlepsza opieka standardowa);
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-żyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

**Kryteria wykluczenia badań:**

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

### 1.1.2 Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

**Tabela 58.**

**Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych**

■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

Data ostatniego wyszukiwania: 16.06.2015

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz bazę *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz

stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 59.**

**Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych**

■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

Data ostatniego wyszukiwania: 16.06.2015

**Tabela 60.**

**Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych**

■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

Data ostatniego wyszukiwania: 16.06.2015

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji w stosunku do zdefiniowanych komparatorów.

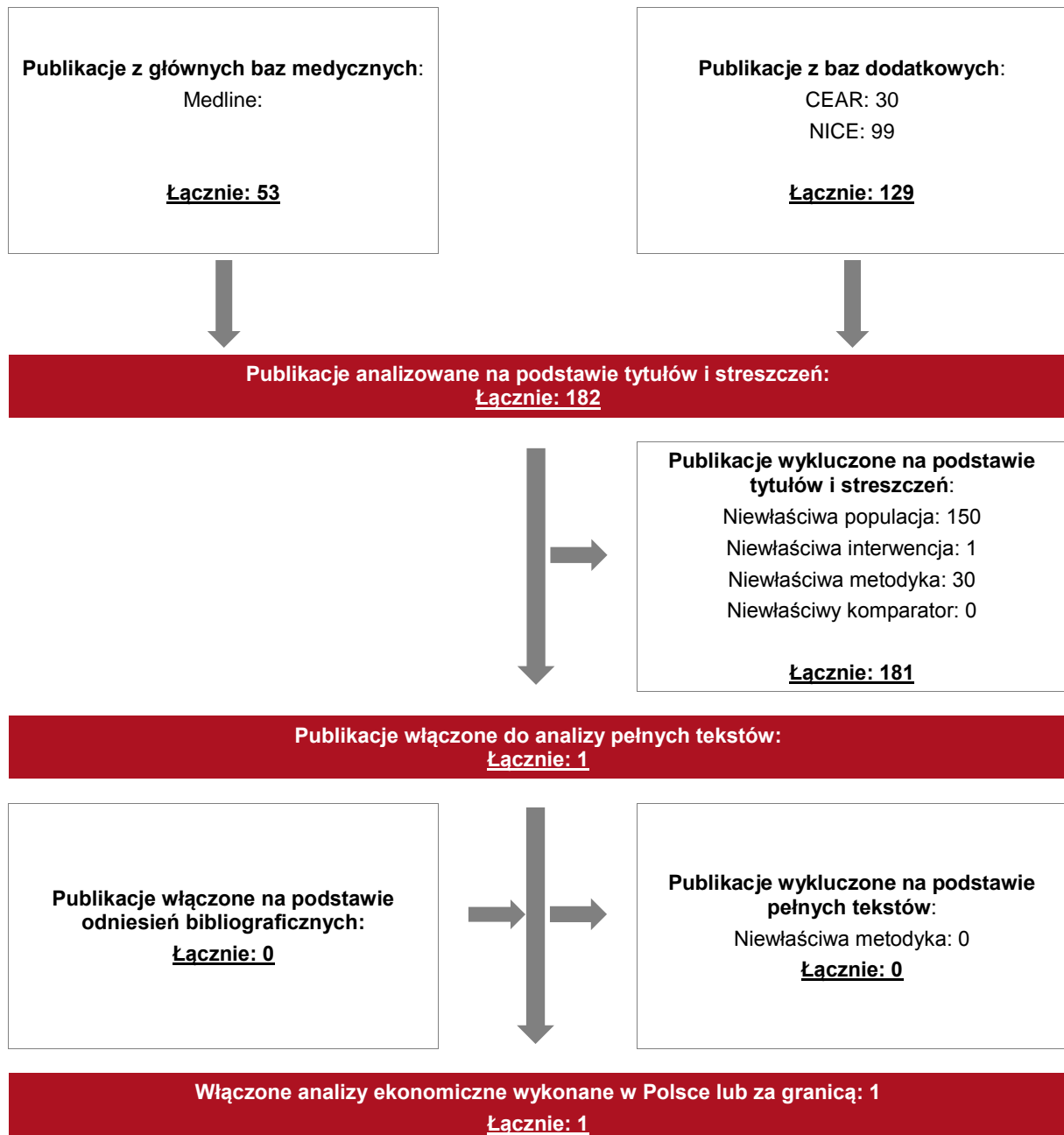
### 1.1.3 Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 1.1.1. Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.



**Rysunek 4.**

**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą**



### 15.1.1. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Celem publikacji *National Institute for Health and Care Excellence 2014* [26] było zbadanie skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa oraz efektywności ekonomicznej anty-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept) w leczeniu nr-axSpA bez zmian radiograficznych i ZZSK. Autorzy wykonali analizę kosztów-efektywności z wykorzystaniem modelu wykonanego *de novo*. Jest to model drzewa decyzyjnego, w którym odpowiedź na anty-TNF w horyzoncie 12 tygodni jest mierzona z wykorzystaniem wskaźnika BASDAI i BASFI. Współczynnik BASDAI 50 określa czy chory odpowiedział na leczenie. Dla chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie istnieje ciągle ryzyko utraty skuteczności terapii anty-TNF, co skutkuje jej zaniechaniem i przejściem pod opiekę standardową. Liczba chorych, którzy zareagowali na leczenie w przeciągu 12 tygodni, ale w późniejszym czasie przestali reagować na anty-TNF została oszacowana na podstawie badań 12 tygodniowych z wykorzystaniem modelu wykładniczego. Ze względu na dostępność wyłącznie krótkoterminowych danych (12 tygodni badania) autorzy zdecydowali wprowadzić 2 scenariusze zmian stanu zdrowia w przypadku zaniku odpowiedzi na leczenie: scenariusz 1: powrót do stanu przed rozpoczęciem terapii anty-TNF (dotyczy BASDAI i BASFI), scenariusz 2: BASFI spada do poziomu, jaki by był, gdyby chory kontynuował terapię standardową zamiast anty-TNF, BASDAI jak w poprzednim scenariuszu. Chory podlega ciągłemu ryzyku śmierci w skutek zdarzeń niepożądanych, należy zwrócić uwagę, że zastosowana terapia nie różnicuje ryzyka śmierci. W modelu uwzględniono perspektywę płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy. Koszty terapii anty-TNF (kosz leku, podawanie leku, monitorowanie) oraz koszty choroby są powiązane na podstawie BASFI. HRQoL, (ang. *Health Related Quality of Life*) zostało powiązane z BASDAI i BASFI. Chorzy, którzy kontynuowali terapię anty-TNF ponosili dodatkowe koszty, które były wyliczane na podstawie BASFI. Model wykazał zbliżoną efektywność różnych anty-TNF w leczeniu nr-axSpA w warunkach brytyjskich.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT wyniki omawianych tu analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 14.).

## 15.2. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

### 15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na spondyloartropatię osiową;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

#### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

### 15.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

#### Tabela 61.

**Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień**

**odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych**

■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

Data ostatniego wyszukiwania: 16.06.2015

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

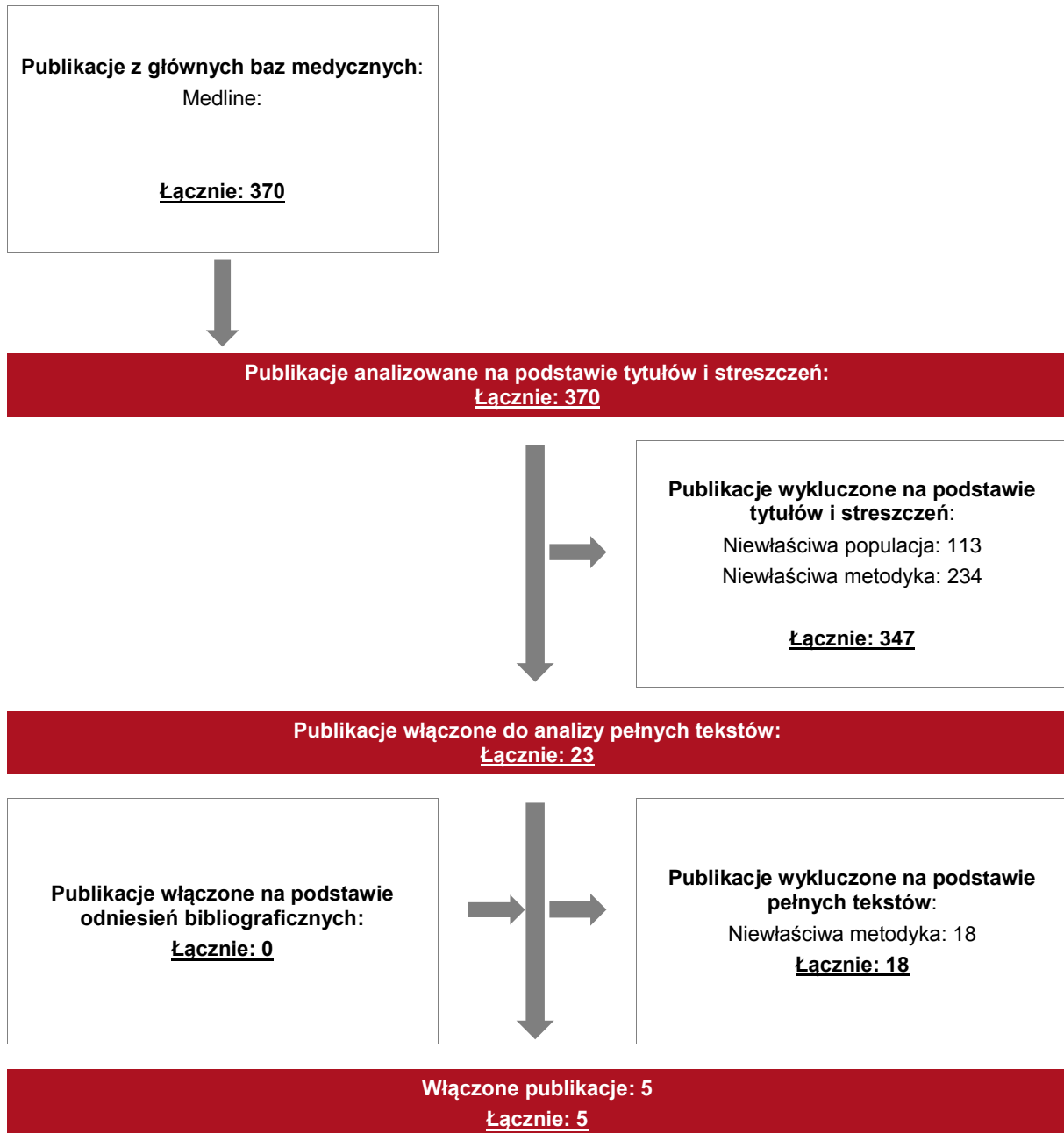
### 15.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

**Rysunek 5.**

**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu**



#### 15.2.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 370 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

⊕ w bazie Medline odnaleziono 370 publikacje.

Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 5 publikacji do oceny jakości życia chorych.

#### 15.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 5 publikacji do oceny jakości życia chorych: *McLeod 2007*, *Ara 2007*, *Jansen 2010*, *Neilson 2010* oraz *Kobelt 2004*. Pozostałe publikacje nie zostały uwzględnione ze względu na niewłaściwą metodykę.

Celem publikacji *McLeod 2007* była ocena skuteczności klinicznej i ekonomicznej adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). Ocena została ograniczona do osób dorosłych, u których zdiagnozowano aktywne ZZSK. Wzięto pod uwagę randomizowane badania kontrolne porównujące środek anty-TNF-alfa z terapią konwencjonalną lub innym anty-TNF-alfa. Wyniki kliniczne musiały zawierać odpowiedź na leczenie bazując na kryteriach ASAS (*ang. Assessment in Ankylosing Spondylitis*), wskaźnik aktywności choroby BASDAI (*ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), wskaźnik funkcjonalności BASFI (*ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) lub ich składowe pomiary. W publikacji zawarto funkcje mapujące wskaźniki BASDAI oraz BASFI na jakość życia. Funkcje te stanowiły części składowe porównywanych modeli. W analizie ekonomicznej uwzględniono trzy modele: model Wyeth, Abbott i Schering-Plough. W każdym z tych modeli zastosowano liniowy model regresji do oszacowania wartości użyteczności w zależności od charakterystyki i stanu chorych, głównie bazując na wartościach BASDAI i BASFI. Model Wyeth wykorzystuje dane z kwestionariusza EQ-5D zebrane w badaniu AS314 (n=355) i traktuje wyniki BASDAI, BASFI jako niezależne predyktory. W badaniu analizowano

etanercept skojarzony z leczeniem niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi (NSAID) w porównaniu do samego NSAID. Funkcja użyteczności przedstawiona jest wzorem:

$$\text{jakość życia} = 0,92 - 0,04 \cdot \text{BASDAI} - 0,04 \cdot \text{BASFI}$$

Model Abbott bazuje na wartościach z HUI z badań M03-606 i M03-607 (n=397). Porównywano adalimumab skojarzony z NSAID, z samym NSAID. Zastosowano regresję liniową względem BASDAI, BASFI oraz wieku i rasy. Otrzymano następującą funkcję użyteczności:

$$\text{jakość życia} = 0,95 - 0,04 \cdot \text{BASDAI} - 0,03 \cdot \text{BASFI} + 0,05 \cdot \text{odsetek mężczyzn} - 0,06 \cdot \text{odsetek ludzi rasy białej}$$

W modelu Schering-Plough model regresji szacuje użyteczność na podstawie danych z ankiety (n=1 144) i traktuje BASDAI, BASFI, wiek i płeć jako predyktory. Analizowano terapię infliximabem w porównaniu do placebo. Otrzymany wzór to:

$$\text{jakość życia} = 0,09 - 0,04 \cdot \text{BASDAI} - 0,03 \cdot \text{BASFI} - 0,03 \cdot \text{odsetek mężczyzn} + 0,002 \cdot \text{wiek}$$

Celem publikacji Ara 2007 była analiza kosztów i korzyści związanych z długoterminowym (25-letnim) leczeniem etanerceptem (ETA) u chorych z ciężkim zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w Wielkiej Brytanii, zgodnie z wytycznymi BSR (*ang. British Society for Rheumatology*) dla ETA. Model matematyczny zbudowano w celu oszacowania kosztów i korzyści związanych z ETA skojarzonym z leczeniem niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi (NSAID) w porównaniu do samego NSAID. Do reprezentowania reakcji i skuteczności leczenia wykorzystano wskaźniki BASDAI i BASFI, które jak pokazano mają silne powiązanie z kosztem i użytecznością. Badanie zbudowano wokół tych relacji, różnice w pomiarach BASDAI i BASFI wykorzystano by przewidzieć odpowiednie zmiany w kosztach choroby i HRQoL (*ang. Health Related Quality of Life*). Dane chorych z III fazy zrandomizowanych badań (RCT) informują o skuteczności klinicznej i zmianach w HRQoL. Opublikowane dane na długoterminową progresję choroby zostały ekstrapolowane w 25-letnim horyzoncie czasu. Niepewność badano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości. Wyliczone koszty i korzyści posłużyły do obliczenia QALY. Wyniki przedstawiono również dla krótszych horyzontów czasowych. Użyteczność policzono z relacji między kryteriami BASDAI, BASFI i EQ-5D. Wykonano funkcję mapującą:

$$jakość\ życia = 0,923 - 0,004 \cdot BASFI - 0,004 \cdot BASDAI$$

Kwadrat korelacji wyniósł  $R^2 = 0.52$ . Funkcje tę wykorzystywano również w publikacjach *Jansen 2010* oraz *Nielson 2010*. Dane dotyczące klinicznej skuteczności pochodzą z europejskiego RCT, gdzie chorzy zostali losowo przydzieleni do grup przyjmujących przez 12 tygodni: ETA 25 mg dwa razy w tygodniu (n=150), ETA 50 mg raz na tydzień (n=155) lub placebo (n=51). Z braku różnic istotnych klinicznie w wynikach, dane z obu ramion ETA połączono. W danej analizie wspomagano się również na danych z US RCT, gdzie chorzy przyjmowali przez 24 tygodnie: ETA 25mg dwa razy w tygodniu (n=138) lub placebo (n=139). Do obliczenia zmian w użyteczności użyto dane HRQoL zebrane podczas europejskiego badania. Zgodnie z założeniami BSR zakłada się, że wszyscy chorzy próbowali bezskutecznie co najmniej dwóch NSAID oraz ich wynik BASDAI przed wejściem do modelu jest równy minimum 40. Aby dalej otrzymywać ETA musieli zareagować na leczenie, tzn. wynik BASDAI został zmniejszony do 50% wyniku sprzed leczenia (lub spadku o co najmniej 20 jednostek) i wynik VAS o minimum 2 jednostki. Dla pacjentów odpowiadających na leczenie przyjęto, że ich wyniki BASDAI i BASFI pozostają stałe na poziomie zaobserwowanych w 24 tygodniu. U pacjentów nie reagujących na leczenie założono, że BASDAI i BASFI wróci do wartości wyjściowych.

W publikacji *Jansen 2010* celem było oszacowanie kosztu efektywności etoricoxibu (90 mg/dzień) w porównaniu do celecoxibu (200 i 400 mg/dzień), naproxenu (1000 mg/dzień) i diclofenacu (150 mg/dzień) w początkowym leczeniu ZZSK w Wielkiej Brytanii z perspektywy National Health Service (NHS). Do policzenia kosztów i korzyści związanych z leczeniem przeprowadzono Bayesowską metaanalizę. Użyty w publikacji model Markowa zakładał 8 stanów zdrowia odzwierciedlających otrzymany sposób leczenia: 1) początkowy NSAID, 2) początkowy NSAID z inhibitorem pompy protonowej (IPP), 3) alternatywny NSAID z IPP, 4) alternatywny NSAID z IPP i aspiryną, 5) alternatywny NSAID, 6) anty-TNF (*ang. tumor necrosis factor inhibitor* – inhibitor czynnika martwicy nowotworów), 7) przerwany anty-TNF, 8) śmierć. Wszyscy chorzy zaczynali od stanu 1). Model stosował BASFI i BASDAI, które wykazują silne powiązania z kosztami i użytecznością w leczeniu ZZSK. Dla każdego stanu zdrowia zostały przypisane odpowiednie koszty i użyteczność leczenia. Początkowe BASFI i BASDAI przy braku leczenia przyjęto jako  $> 40$  (w skali 0-100). Lat życia zostały przekształcone w QALY za pomocą relacji między EQ-5D i BASFI i BASDAI wyprowadzonej w publikacji *Ara 2007*.



W publikacji *Neilson 2010* celem było oszacowanie kosztu użyteczności etanerceptu skojarzonego z opieką podstawową (włączając NSAID) w porównaniu do zwykłej opieki (włączając NSAID) wśród chorych na ZZSK w Niemczech. Przeprowadzona analiza bazuje na publikacji *Ara 2007*. Model został dostosowany za pomocą danych o kosztach i wykorzystaniu zasobów z krajowej bazy danych *German Collaborative Arthritis Centres*. Wskaźnik użyteczności oszacowano jak w pierwotnej publikacji.

Publikacja *Kobelt 2004* miała na celu oszacowanie efektywności kosztowej leczenia infliximabem chorych na ZZSK. Jakość życia (EQ-5D) powiązaną z aktywnością choroby szacowano na podstawie danych ankietowych (n=1413). Dane uzyskane z ankiety zostały wykorzystane do oszacowania jakości życia chorych badanych w ramach oddzielnego badania RCT. Jakość życia została powiązana z BASDAI oraz BASFI w postaci macierzy o wymiarach 5x5. Do każdej z 25 par wartości BASDAI oraz BASFI przypisano wartość EQ-5D, a następnie jakość życia przypisywaną indywidualnemu choremu wyliczano z wykorzystaniem interpolacji liniowej.

### **15.3. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej**

Na podstawie Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień składania wniosku refundacyjnego [28] ustalono, że lek Humira® jest obecnie refundowany we ramach grupy limitowej *1050.1 blokery TNF – adalimumab* w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. W związku z powyższym przyjęto, że w przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Humira® pozostanie on refundowany w ramach istniejącej już grupy limitowej *1050.1*.

Należy w związku z tym przyjąć, że zapisy art. 15 ust 2 oraz ust 3 *Ustawy o refundacji* nie znajdują zastosowania w tym przypadku. Nie istnieją bowiem, żadne inne leki obecnie refundowane w rozpatrywanym wskazaniu. Ponadto lek jest już refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej, w związku z czym nie istnieje potrzeba tworzenia nowej grupy limitowej.

## 15.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 62.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10.
3.	Przeegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii</li> <li>oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii</li> </ul>	TAK, rozdział 7 oraz 9. W analizie CMA nie wystąpiła konieczność oszacowania wyników zdrowotnych z uwagi na przyjętą technikę analityczną (.).
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 9
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 11
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 9.
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	TAK, rozdział 11.
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	<i>Ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna zawiera:</i>	
8.1.	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	n/d
8.2.	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;	n/d
8.3.	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 pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 5 oraz 7.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 12.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	n/d.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 9
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 9
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
■	[REDAKCE]	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

## 15.5. Wyniki dopasowania parametrycznych funkcji przeżycia do danych empirycznych

### 15.5.1. Dopasowanie krzywej przeżycia kobiet

Wyniki dopasowania poszczególnych parametrycznych funkcji przeżycia do danych zestawia poniższa tabela.

**Tabela 63.**  
Wyniki dopasowania parametrycznych krzywych przeżycia do danych

Rodzaj rozkładu	Parametr a	Parametr b	logMSE <sup>23</sup>	AIC
Weibulla	0,00	5,86	-6,18	-617,92
Log-logistyczny	11,78	82,04	-6,78	-678,28
Log-normalny	4,41	0,14	-6,66	-666,16
Gompertza	0,10	0,00	-9,31	-934,19
Wykładniczy	0,01	NA	-3,05	-304,25

### 15.5.2. Dopasowanie krzywej przeżycia mężczyzn

Wyniki dopasowania poszczególnych parametrycznych funkcji przeżycia do danych zestawia poniższa tabela.

**Tabela 64.**  
Wyniki dopasowania parametrycznych krzywych przeżycia do danych

Rodzaj rozkładu	Parametr a	Parametr b	logMSE <sup>24</sup>	AIC
Weibulla	0,00	4,53	-6,39	-638,92
Log-logistyczny	8,62	73,70	-6,71	-671,32
Log-normalny	4,30	0,19	-6,65	-665,88
Gompertza	0,08	0,00	-10,55	-1 060,01
Wykładniczy	0,01	n/d	-3,00	-298,52

<sup>23</sup> Logarytm sumy kwadratów reszt z dopasowania

<sup>24</sup> Logarytm sumy kwadratów reszt z dopasowania

## 16. Spis tabel

[Redacted Table of Contents]

[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 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 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 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 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 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 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

---

## 17. Spis rysunków

<b>Rysunek 1. Możliwe przejścia pomiędzy terapiami w modelu, w ramieniu ADA .....</b>	<b>41</b>
<b>Rysunek 2. Dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas przeżycia całkowitego mężczyzn oraz krzywa skorygowana parametrem SMR (dostosowana do populacji docelowej) .....</b>	<b>43</b>
<b>Rysunek 3. Dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas przeżycia całkowitego kobiet oraz krzywa skorygowana parametrem SMR (dostosowana do populacji docelowej) .....</b>	<b>44</b>
<b>Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....</b>	<b>113</b>
<b>Rysunek 5. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu .....</b>	<b>117</b>

---

## 18. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. Analiza weryfikacyjna AOTM: Nr: AOTM-OT-4351-13/2015 „Leczenie etanerceptem pacjentów z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi przedmiotowymi objawami zapalenia (ICD10: M46)”, [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/050/AWA/050\\_AWA\\_OT-4351-13\\_Enbrel\\_SpA\\_2015.05.15.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/050/AWA/050_AWA_OT-4351-13_Enbrel_SpA_2015.05.15.pdf) (data dostępu: 2015.07.016)
3. Analiza weryfikacyjna AOTM: Nr: AOTM-OT-4351-37/2014 „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”, [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/276/AWA/276\\_AWA\\_OT-4351-37\\_Cimzia\\_ZZSK\\_SpA\\_2015.01.30.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/276/AWA/276_AWA_OT-4351-37_Cimzia_ZZSK_SpA_2015.01.30.pdf) (data dostępu: 2015.07.01)
4. Ara R. M., Reynolds A. V. and Conway P., *The cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in the UK*, *Rheumatology*;46 (pp 1338–1344), 2007
5. Au Yuen Ling Elaine, Wong Woon Sing Raymond, Mok Mo Yin, Chung Ho Yin, Chan Erik, Lau Chak Sing, *Disease activity assessment in ankylosing spondylitis in a Chinese cohort: BASDAI or ASDAS?*, *Clin Rheumatol*, 33 (pp 1127–1134), 2014
6. Bakland Gunnstein, Gran Jan Tore, Nossent Johannes C., *Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity*, *Ann Rheum Dis*, 70 (pp 1921-1925), 2011
7. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, i in., *Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis*, *Ann Rheum Dis*;73 (pp 710–715), 2014.
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia®
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel®
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®
11. Dane dostarczone przez Zamawiającego

12. Dougados M., Van Der Heijde D., Sieper J. i in., *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 and Rheumatology. 66 (8) (pp 2091-2102), 2014
13. [REDACTED] Humira<sup>®</sup> (adalimumab) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa – Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna
14. European Medicines Agency, *Assessment report Humira<sup>®</sup>. Procedure No.: EMEA/H/C/000481/II/0085*, 1-43, 2012
15. Główny Urząd Statystyczny <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> dostęp: 09.10.2015
16. Haibel H., Heldmann F., Braun J., Listing J., Kupper H., Sieper J., *Long-term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment in patients with active non-radiographically evident axial spondyloarthritis who experience a flare.*, ARTHRITIS & RHEUMATISM, 65(8) (pp 2211–2213), 2013
17. Haibel H., Rudwaleit M., Listing J. i in., *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 and Rheumatism. 58 (7) (pp 1981-1991), 2008
18. Haroon N., Inman R. D., Leach T. J. I in., *The Impact of TNF-inhibitors on radiographic progression in Ankylosing Spondylitis*, Arthritis Rheum; 65(10): pp (2645–2654), 2013.
19. Heijde D., Lie E., Kvien T. K., et al., *ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis*. Ann Rheum Dis, 68 pp(1811–1818), 2009
20. Informator o umowach NFZ na rok 2015
21. Jansen Jeroen P., Choy Sabine Gaugris, Ernest H., Ostor Andrew, Nash Julian T., Stam Wiro, *Cost Effectiveness of Etoricoxib versus Celecoxib and Non-Selective NSAIDS in the Treatment of Ankylosing Spondylitis*, Pharmacoeconomics; 28 (4) (pp 323-344), 2010
22. [REDACTED] Humira<sup>®</sup> (adalimumab) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa – analiza wpływu na system ochrony zdrowia

- 
23. 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*;43 (pp 1158–1166), 2004
  24. McLeod C., Bagust A., Boland A., Dagenais P., Dickson R., Dundar Y., Hill RA., Jones A., Mota Mujica R., Walley T., *Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation*, *Health Technology Assessment*; 11(28), 2007
  25. Narodowy Fundusz Zdrowia, Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń - maj 2015), <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6733.html> (data dostępu: 29.08.2015 r.)
  26. National Institute for Health and Care Excellence, TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis without radiographic evidence of ankylosing spondylitis (including a review of technology appraisal 143 and technology appraisal 233), Assessment Report
  27. Neilson Aileen R., Sieper Joachim, Deeg Maria, *Cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in Germany*, *Rheumatology*;49 (pp 2122–2134), 2010
  28. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23) <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> (data dostępu 27.08.2015 r.)
  29. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012; <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2010-2012,281,1.html> (data dostępu: 10.11.2014 r.)
  30. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012; Monitor Polski, Warszawa, dnia 5 listopada 2014 r.
  31. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.10.2014 r.)
-

- 
32. 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> (data dostępu: 19.11.2014 r.)
  33. Sieper J., Van Der Heijde D., Dougados M. i in., *Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: Results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1)*, *Annals of the Rheumatic Diseases*. 72 (6) (pp 815-822), 2013
  34. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
  35. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
  36. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
  37. Zarządzenie Nr 21/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-212015dgl,6377.html> (data dostępu 30.04.2015 r.)
-