

Analiza ekonomiczna tocilizumabu
(*RoActemra*[®]) w postaci podskórnej
s.c. w leczeniu chorych na
reumatoidalne zapalenie
stawów (RZS)

Cost-minimization analysis

1. SPIS TREŚCI

1.	SPIS TREŚCI	2
2.	INDEKS SKRÓTÓW.....	4
3.	STRESZCZENIE	5
4.	CEL OPRACOWANIA.....	7
5.	METODYKA.....	8
5.1.	Strategia analityczna.....	8
5.2.	Problem decyzyjny.....	8
5.2.1.	Populacja (P).....	9
5.2.2.	Interwencja (I).....	10
5.2.3.	Komparator, technologia opcjonalna (C)	10
5.2.4.	Efekty zdrowotne	11
5.3.	Perspektywa	12
5.4.	Horyzont czasowy.....	12
5.5.	Dyskontowanie.....	12
5.6.	Próg opłacalności [2].....	12
6.	OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	14
6.1.	Efektywność kliniczna	14
6.2.	Bezpieczeństwo.....	14
6.3.	Jakość życia	15
6.4.	Technika analityczna.....	15
7.	OCENA KOSZTÓW	18
7.1.	Koszty tocilizumabu s.c. i i.v.....	18
7.2.	Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego dla RZS.....	20
7.3.	Koszty pozostałych leków.....	22
7.4.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	23
7.5.	Koszty zależne od stanu zdrowia	24
7.6.	Koszty opieki paliatywnej	24
8.	MODELOWANIE.....	25
8.1.	Opis modelu	25
8.2.	Założenia modelu.....	27
8.3.	Parametry i dane wejściowe modelu.....	29
8.3.1.	Parametry efektywności klinicznej	29
8.3.2.	Parametry kosztowe	37
8.3.3.	Zestawienie parametrów modelu.....	38
8.4.	Walidacja modelu.....	39
9.	PRZEDSTAWIENIE WYNIKÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	41
9.1.	Analiza koszty-konsekwencje	41
9.2.	Analiza podstawowa wraz z analizą progową.....	43
9.2.1.	Wyniki bez uwzględnienia RSS	43
9.2.2.	Wyniki z uwzględnieniem RSS	44
10.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	46
10.1.	Analiza wrażliwości.....	46
10.1.1.	Założenia.....	46
10.1.2.	Wyniki bez uwzględnienia RSS wraz z analizą progową.....	48
10.1.3.	Wyniki z uwzględnieniem RSS wraz z analizą progową.....	54

10.2.	Analiza scenariuszy skrajnych.....	60
10.2.1.	Założenia.....	60
10.2.2.	Wyniki bez uwzględnienia RSS wraz z analizą progową.....	60
10.2.3.	Wyniki z uwzględnieniem RSS wraz z analizą progową.....	62
11.	PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH I UŻYTECZNOŚCI.....	64
11.1.	Źródła danych.....	64
11.1.1.	Analizy ekonomiczne.....	64
11.1.2.	Użyteczności.....	65
11.2.	Etapy selekcji publikacji.....	65
11.3.	Zidentyfikowane badania.....	66
11.3.1.	Analizy ekonomiczne.....	66
11.3.2.	Użyteczności.....	67
12.	OGRANICZENIA.....	69
13.	DYSKUSJA.....	71
14.	WNIOSKI.....	73
15.	ZAŁĄCZNIKI.....	74
15.1.	Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach.....	74
15.2.	Refundowane preparaty zawierające metotreksat w postaci doustnej.....	76
15.3.	Badania wykonywane przy kwalifikacji do programu.....	77
15.4.	Monitorowanie leczenia.....	78
15.5.	Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych.....	79
15.6.	Strategie wyszukiwania kluczowych danych wejściowych modelu.....	80
15.7.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	83
15.8.	Strategie wyszukiwania użyteczności.....	86
16.	SPIS TABEL.....	88
17.	SPIS DIAGRAMÓW I WYKRESÓW.....	90
18.	REFERENCJE.....	91
19.	WKŁAD PRACY.....	94

2. Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>	Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne
AOTM		Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL		Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUR	<i>Cost-Utility Ratio</i>	Współczynnik koszty-użyteczność
DMARDs	<i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>	leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
GKS		glikokortykosteroidy
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>	kwestionariusz oceny stanu zdrowia
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire disability index</i>	kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik niepełnosprawności
I.v.	<i>intravenous</i>	dożylnie
MTX	<i>methotrexate</i>	metotreksat
MZ		Minister Zdrowia
NFZ		Narodowy Fundusz Zdrowia
PL		program lekowy
RSS	<i>risk sharing scheme</i>	instrument dzielenia ryzyka
RZS	<i>Rheumatoid Arthritis</i>	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	<i>subcutaneous</i>	postać podskórna
SD	<i>Standard Deviation</i>	odchylenie standardowe
SMR	<i>standardized mortality ratio</i>	standaryzowany współczynnik śmiertelności
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>	czynnik martwicy nowotworu

3. Streszczenie

Cel analizy

Ocena opłacalności leczenia tocilizumabem podawanym podskórnie (*RoActemra*[®], 162 mg/0,9 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 4 ampułko-strzykawki) stosowanym w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietoferancję dotychczasowego leczenia lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs, ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*), w tym metotreksatem (MTX) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (TNF, ang. *Tumor Necrosis Factor*), w ramach programu lekowego.

Źródła danych

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. [29].

Zarządzenia Narodowego Funduszu Zdrowia wraz z załącznikami, informator o Umowach NFZ [19, 39, 40, 41].

Polskie dane kosztowe dotyczące zależności wielkości zużycia zasobów od wskaźnika HAQ [20].

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [6].

Badania kliniczne, opublikowane analizy ekonomiczne dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego oraz dane Głównego Urzędu Statystycznego [8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 23].

Metodyka

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta).

Analizę przeprowadzono w oparciu o model Markowa, skonstruowany z wykorzystaniem programu *TreeAge*[®].

Z uwagi na brak różnic w wynikach zdrowotnych dotyczących skuteczności dla istotnych klinicznie punktów końcowych porównywanych terapii zastosowaną techniką analityczną w analizie ekonomicznej była analiza minimalizacji kosztów (ang. *Cost Minimization Analysis, CMA*). Wynik analizy przedstawia oszacowanie różnicy pomiędzy kosztem stosowania tocilizumabu s.c., a kosztem stosowania tocilizumabu i.v.

Wyniki

W dożywnym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta z RZS w przypadku zastosowania TOC s.c. oraz TOC i.v. uzyskuje się efekt zdrowotny w wysokości 9,94 QALY (brak różnic w wynikach zdrowotnych porównywanych terapii).

Całkowite koszty leczenia TOC s.c. bez uwzględnienia RSS wynoszą odpowiednio [redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej w przeliczeniu na jednego pacjenta i są [redacted] odpowiednio o [redacted] od kosztów leczenia TOC i.v. z perspektywy NFZ/wspólnej (345 077,88 PLN/ 345 240,59 PLN).

Całkowite koszty leczenia TOC s.c. z uwzględnieniem RSS wynoszą odpowiednio [redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej w przeliczeniu na jednego pacjenta i są [redacted] odpowiednio o [redacted] od kosztów leczenia TOC i.v. z perspektywy NFZ/wspólnej (345 077,88 PLN/ 345 240,59 PLN).

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że tocilizumab podawany podskórnie jest strategią tańszą oraz tak samo efektywną w porównaniu z tocilizumabem podawanym dożylnie.

Wnioski c.d.

Analiza wrażliwości pokazuje stabilność wyników analizy podstawowej. Przy założeniu zmiany wszystkich parametrów badanych w analizie wrażliwości terapia TOC s.c. pozostaje tańsza i równie skuteczna w porównaniu z terapią TOC i.v. z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Podobnie analiza wartości skrajnych wykazała, że terapia TOC s.c. przy założeniach scenariusza optymistycznego i scenariusza pesymistycznego pozostaje tańsza i równie skuteczna w porównaniu z terapią TOC i.v. z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Wnioski

Przeprowadzone obliczenia wskazują, że produkt leczniczy RoActemra® postać podskórna jest kosztowo opłacalną terapią w porównaniu do tocilizumabu i.v. w leczeniu pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARDs lub inhibitorami TNF.

4. Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena opłacalności leczenia tocilizumabem podawanym podskórnym (*RoActemra*[®], 162 mg/0,9 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, opakowanie zawierające 4 ampułko-strzykawki) stosowanym w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs, ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*), w tym metotreksatem (MTX) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (TNF, ang. *Tumor Necrosis Factor*), w ramach programu lekowego.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Roche Polska Sp.z.o.o.*

5. Metodyka

Opracowanie analizy farmakoeconomicznej jest zgodne z aktualnymi polskimi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) przeprowadzania oceny technologii medycznych (wytyczne z 4.01.2010 roku [1]) oraz Rozporządzeniem 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 [35] (ocenę zgodności zamieszczono w załączniku 15.1).

5.1. Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o model Markowa przygotowany w programie *TreeAge Pro*[®] na podstawie opracowanej *de novo* analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego (strategia 3 wg wytycznych AOTM [1]).

Podstawowe źródła danych, na podstawie których określono główne założenia oraz parametry modelu, stanowiły badania kliniczne oraz inne analizy ekonomiczne (rozdział 15.6).

5.2. Problem decyzyjny

Przy definiowaniu problemu decyzyjnego wykorzystano analizę problemu decyzyjnego określającą założenia schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, poszukiwane wyniki dotyczące efektów zdrowotnych) zgodnie z analizą efektywności klinicznej przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego, oceniającą efektywność kliniczną tocilizumabu postać podskórna (s.c., ang. *subcutaneus*) w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARDs (w tym metotreksatem) lub inhibitorami TNF, w ramach programu lekowego [27].

Analiza dotyczy preparatu podskórnego zawierającego tocilizumab: *RoActemra*[®], 162 mg/0,9 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, opakowanie zawierające 4 ampulko-strzykawki.

5.2.1. Populacja (P)

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARDs (w tym metotreksatem) lub inhibitorami TNF.

Zgodnie z opisem aktualnego programu lekowego (PL) tocilizumab, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii, jest stosowany w pierwszej albo kolejnych liniach leczenia dorosłych pacjentów, z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) lub niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia w ramach innych programów lekowych dedykowanych leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym inhibitorami czynnika martwicy nowotworu, pod warunkiem, że tocilizumab nie został zastosowany we wcześniejszej linii leczenia [29, 33].

Populacja zgodna z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) jest szersza w stosunku do populacji określonej w aktualnym programie lekowym „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06)” dla tocilizumabu podawanego dożylnie oraz projektem programu lekowego poszerzonego o tocilizumab s.c. [33]. Wnioskowanie o efektywności klinicznej ocenianej interwencji w populacji docelowej zgodnej z zapisem PL, oparte zostało o badanie, w których populacja włączona została zdefiniowana szerzej – pacjenci z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Należy jednak podkreślić, iż we włączonym do analizy efektywności klinicznej badaniu *SUMMACTA* [8] rzeczywista populacja pacjentów posiada wskaźnik aktywności choroby określony jako DAS28 na poziomie 6,6 (średnia wyjściowa wartość DAS28). Mamy, zatem sytuację, gdzie pomimo szerszych kryteriów włączenia pacjentów do ww. badania (RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego) uczestnikami badania są chorzy z wyższą aktywnością choroby (DAS28 >5,1). Ponadto wszyscy pacjenci są po niepowodzeniu lekami DMARDs, a część pacjentów jest po niepowodzeniu DMARDs i TNF (ok. 20% pacjentów [8]).

Mając na uwadze powyższe, należy stwierdzić, iż populacja rozpatrywana w analizie jest zgodna z populacją wynikającą z wnioskowanego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06)”, do którego włączani są pacjenci z RZS

o agresywnym przebiegu choroby - stopień aktywności schorzenia określony jako DAS28 większy niż 5,1.

5.2.2. Interwencja (I)

Ocenianą interwencją jest tocilizumab stosowany podskórnym w dawce 162 mg podawanej raz w tygodniu w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARDs (w tym metotreksatem), lub inhibitorami TNF [9].

Analiza dotyczy preparatu zawierającego tocilizumab postać s.c.: RoActemra®, 162 mg/0,9 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, opakowanie zawierające 4 ampułko-strzykawki.

5.2.3. Komparator, technologia opcjonalna (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTM komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”. Przy wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Istotnym jest również, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim [1]. Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z Rozporządzeniem o wymaganiach minimalnych [35].

Według polskich „Zaleceń postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w reumatoidalnym zapaleniu stawów” [17]:

- U chorych, u których odpowiedź na leczenie metotreksatem (MTX) i/lub innymi syntetycznymi DMARDs w połączeniu z glikokortykosteroidami (GKS) albo bez GKS jest niedostateczna, powinno się rozpocząć leczenie biologicznym DMARDs (tj. adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, rytuksymab, abatacept (obecnie lek nie jest finansowany w ramach programu lekowego dla RZS), tocilizumab). Aby zwiększyć skuteczność, inhibitor czynnika martwicy nowotworu (TNF) powinien być stosowany w skojarzeniu z MTX lub innym DMARDs, jeśli MTX jest przeciwwskazany. Adalimumab, etanercept i tocilizumab mogą być stosowane w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana.

- Chorzy na RZS, którzy nie zareagowali na leczenie pierwszym inhibitorem TNF, powinni otrzymać inny inhibitor TNF lub abatacept, lub rytuksymab, lub tocilizumab.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ) [29] tocilizumab w postaci dożylniej (3 preparaty *RoActemra*[®], koncentrat do sporządzenia roztworu infuzyjnego 20 mg/ml: 1 fiol. a 10 ml; 1 fiol. a 20 ml; 1 fiol. a 4 ml) jest finansowany od stycznia 2013 roku, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o przebiegu agresywnym”, w ramach którego refundowane są leki biologiczne (tocilizumab oraz certolizumab pegol) jako opcja terapeutyczna w ramach pierwszej albo kolejnych linii leczenia biologicznego, alternatywnie do programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym” [29].

Ponadto, należy podkreślić, że oceniana interwencja jest inną formą podania obecnie stosowanego produktu leczniczego *RoActemra*[®] w podaniu dożylnym. Forma podskórna tocilizumabu umożliwi wygodniejsze podanie leku, a także pozwoli skrócić czas jego podania, co może wymiernie wpłynąć na ogólną jakość życia chorych, a także na zmniejszenie kosztów związanych z hospitalizacją chorego. Substancja czynna (tocilizumab) jest taka sama, leki różnią się substancjami pomocniczymi umożliwiającymi podanie podskórne.

Według opinii eksperta medycznego [redacted] odpowiednim komparatorem dla tocilizumabu podawanego podskórnie jest tocilizumab podawany dożylnie.

Biorąc pod uwagę opis programu lekowego (poszerzenie obecnego programu B.45. o tocilizumab s.c.), mechanizm działania leku, tą samą substancję czynną (humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 skierowane przeciwko receptorowi dla ludzkiej interleukiny-6 (IL-6), wytwarzane w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA), podobną skuteczność oraz opinię eksperta medycznego tocilizumab s.c. porównano z tocilizumabem i.v.

5.2.4. Efekty zdrowotne

Miarę wyników zdrowotnych w analizie stanowiły lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years, QALY*). Lata życia skorygowane o jakość są rekomendowaną przez AOTM miarą efektu zdrowotnego w analizach ekonomicznych, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego oraz przeżycie całkowite.

5.3. Perspektywa

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ❖ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ);
- ❖ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta).

5.4. Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Horyzont czasowy analizy jest taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych.

W leczeniu RZS wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego. Założono, że średnia wieku w populacji leczonych jest równa średniej wieku populacji włączonej do badania SUMMACTA [8] tj. 52 lata. Górną granicę wieku pacjenta ustalono na poziomie 100 lat (wykorzystane w analizie dane GUS o śmiertelności w populacji ogólnej podane są do wieku 100 lat).

Dla horyzontu badań klinicznych przeprowadzono analizę dodatkową.

5.5. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych [1]. W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie [1, 35]:

- ❖ 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych,
- ❖ 0% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów,
- ❖ 5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów.

5.6. Próg opłacalności [2]

Zgodnie z art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) [37] wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie

obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 z późn. zm.).

Mając na uwadze przepisy oraz najnowsze obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009-2011 (M.P. poz. 880), zgodnie, z którym szacunek wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009-2011 w Polsce określony został na kwotę 37 127 PLN, obowiązująca do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie wysokość prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 111 381 PLN (3 x 37 127 PLN).

Tym samym kwota 111 381 PLN powinna być stosowana w analizach ekonomicznych, jako punkt odniesienia dla oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§ 5 ust.2 pkt 4 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy załączone do wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, który nie ma odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [35]).

Z uwagi na przyjętą technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) przedstawiono oszacowanie różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej (TOC s.c.) a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (TOC i.v.) oraz stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych (tj. współczynnik koszty-użyteczność, CUR) dotyczących refundowanych leków (TOC i.v.) w porównaniu z wnioskowanym (TOC s.c.), zamiast oszacowań, o których mowa w art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) [37].

6. Ocena wyników zdrowotnych

Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej było przeżycie skorygowane o jakość wyrażone w jednostkach QALY.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez *NUEVO HTA* [27], na podstawie którego porównywano skuteczność oraz bezpieczeństwo tocilizumabu s.c. i tocilizumabu i.v.

6.1. Efektywność kliniczna

Głównym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie ACR20 po 24 tygodniach terapii, dla której testowano hipotezę *non-inferiority* „nie mniejszej skuteczności”. Przeprowadzona analiza statystyczna dla populacji *per protocol* wykazała, iż TOC s.c. był „nie mniej skuteczny” niż TOC i.v. w poprawie choroby wg ACR20.

Dodatkowo wykazano porównywalną skuteczność kliniczną w przypadku odpowiedzi na leczenie ACR50/70, remisji choroby wg wskaźnika DAS28 ($<2,6$), wg wskaźnika CDAI ($\leq 2,8$), SDAI ($\leq 3,3$) oraz kryteriów *Boolean'a* pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (wyniki nieistotne statystycznie). Poprawę sprawności pacjenta wg kwestionariusza HAQ-DI uzyskano u blisko 70% w obu analizowanych grupach terapeutycznych (TOC s.c. vs TOC i.v.).

6.2. Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa wykazała, iż tocilizumab podawany w postaci podskórnej cechuje się podobnym profilem bezpieczeństwa do tocilizumabu podawanego w postaci wlewu dożylnego. Wyjątek stanowi większa częstość występowania reakcji w miejscu iniekcji (ogółem, rumień, świąd) w grupie tocilizumabu podawanego w postaci podskórnej. Należy podkreślić, iż większą częstość występowania zakażeń ogółem oraz zakażeń górnych dróg oddechowych zaobserwowano w grupie TOC i.v. niż TOC s.c. Obliczone ryzyko względne dla zakażeń górnych dróg oddechowych było istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi były: zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.

6.3. Jakość życia

W obu analizowanych grupach terapeutycznych u ponad 65% pacjentów odnotowano poprawę sprawności wg kwestionariusza oceny stanu zdrowia – wskaźnika niepełnosprawności HAQ-DI (ang. *Health Assessment Questionnaire disability index*). Obliczona korzyść względna jest nieistotna statystycznie.

6.4. Technika analityczna

W zależności od wyników analizy efektywności klinicznej oraz danych na temat użyteczności stanów zdrowia wytyczne AOTM [1] zalecają w ramach analizy ekonomicznej wykorzystanie następujących technik analitycznych:

- Analiza koszty-użyteczność;
- Analiza koszty- efektywność;
- Analiza minimalizacji kosztów.

Z uwagi na brak różnic w wynikach zdrowotnych dotyczących skuteczności dla istotnych klinicznie punktów końcowych porównywanych terapii (rozdział 6.1 [27]) zastosowaną techniką analityczną w analizie ekonomicznej była analiza minimalizacji kosztów (ang. *Cost Minimization Analysis, CMA*).

Wynik analizy przedstawia oszacowanie różnicy pomiędzy kosztem stosowania tocilizumabu s.c., a kosztem stosowania tocilizumabu i.v. oraz współczynnik użyteczności kosztów dla TOC s.c. i TOC i.v. (CUR, ang. *Cost-Utility Ratio*).

Wykonano także analizę kosztów-konsekwencji, będącą szczegółowym zestawieniem elementów kosztów i efektów zdrowotnych uzyskanych na drodze modelowania, bez końcowej kalkulacji współczynnika użyteczności kosztów (CUR).

Odniesienie do art.13

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”.

W przypadku analizowanego leku istnieją 2 główne przesłanki, wskazujące na brak zasadności zastosowania art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej.

Biorąc pod uwagę fakt, iż oceniana interwencja jest tą samą substancją czynną, różnica polega jedynie na formie podania leku, nie ma konieczności projektowania badania *superiority*. A zatem, w takim przypadku należy przyjąć, że art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji nie powinien mieć zastosowania. Jedyną opcjonalną technologią dla wnioskowanej jest tocilizumab *i.v.*, który stanowi istniejącą praktykę, czyli „taki sposób postępowania terapeutycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej zostanie zastąpiony przez wnioskowaną technologię”.

Ponadto należy zwrócić uwagę na fakt, iż pomimo, że badanie *SUMMACTA* jest zaprojektowany jako badanie *non-inferiority* (oceniona jest ta sama substancja o różnych drogach podania) w analizie wykazano wyższość TOC s.c. nad TOC *i.v.* dla punktów końcowych: zakażenia górnych dróg oddechowych. Większą częstość występowania zakażeń ogółem oraz zakażeń górnych dróg oddechowych zaobserwowano w grupie TOC *i.v.* niż TOC s.c. Obliczone ryzyko względne dla zakażeń górnych dróg oddechowych było istotne statystycznie na korzyść TOC s.c. NNT ma wartość 25 (95% CI: 15; 100). A zatem lecząc 25 pacjentów TOC s.c., zamiast TOC *i.v.* przez okres 24-tygodni uda się uniknąć wystąpienia 1 dodatkowego przypadku zakażeń górnych dróg oddechowych.

Leki biologiczne są na ogół dobrze tolerowane jednak obarczone możliwością wywoływania reakcji niepożądanych – mogą zwiększać liczbę zakażeń. Zakażenia dotyczą najczęściej górnych dróg oddechowych, zatok i dróg moczowych.

Wagę omawianego punktu końcowego dostrzegają również eksperci. W związku, z czym, co 2 lata ukazują się ustalenia zespołu specjalistów Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi (*EULAR*), dotyczące wskazań do stosowania leków biologicznych, ich dawkowania i wywoływanych przez nie objawów niepożądanych. Ponadto z ramienia ww. organizacji publikowane są raporty w postaci przeglądów systematycznych, które koncentrują się wyłącznie na bezpieczeństwie, w tym w szczególności zakażeniach związanych z lekami biologicznymi. W najnowszej publikacji *Ramiro 2014* [34] oceniano przede wszystkim częstość występowania zakażeń oraz nowotworów.

Podsumowując działania niepożądane w postaci zakażeń stanowią istotny klinicznie punkt końcowy. W sposób jednoznaczny można, zatem stwierdzić, iż istnieje badanie kliniczne randomizowane dowodzące wyższości tocilizumabu podawanego podskórnie nad innymi technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu klinicznym tj. tocilizumabem podawanym dożylnie.

Pomimo wykazania, iż istnieje badanie kliniczne, dowodzące wyższości wnioskowanej technologii pod względem punktu końcowego w analizie bezpieczeństwa, jedyną zasadną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów, ponieważ zgodnie z wytycznymi AOTM „jeżeli wiarygodne dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych programów zdrowotnych) są równe” ta technika analityczna jest wykorzystywana. W takiej sytuacji jest to standardowe i zasadne podejście w analizach ekonomicznych.

W związku z powyższym w niniejszej analizie, jako wynik przedstawiono oszacowanie różnicy między kosztem stosowania tocilizumabu s.c. a tocilizumabu *i.v.* (zgodnie z § 5 ust. 3 rozporządzenia o wymaganiach minimalnych [35]) zamiast oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt. 2 i 3 rozporządzenia [35]. Cenę progową oszacowano zgodnie z § 5 ust. 4. tzn. wyznaczono cenę zbytu netto tocilizumabu, przy której różnica kosztów pomiędzy tocilizumabem s.c. a tocilizumabem *i.v.* jest równa zero, zamiast oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2. pkt 4 rozporządzenia [35].

7. Ocena kosztów

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), które są związane z realizacją programu lekowego dla RZS („Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) tj.:

- ❖ koszty leków (tocilizumab s.c., tocilizumab i.v., metotreksat);
- ❖ pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego (kwalifikacja do programu lekowego, podanie leków, diagnostyka i monitorowanie);
- ❖ koszty leczenia działań niepożądanych;
- ❖ koszty zależne od stanu zdrowia;
- ❖ koszty opieki paliatywnej.

Wszystkie dane kosztowe przedstawiają stan na dzień 5 maja 2014 roku. Koszty leków zaczerpnięto z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dn. 23 kwietnia 2014 roku [29].

Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.

Nie zidentyfikowano żadnych składników kosztów, które różniąc się dla porównywanych interwencji, wymagałyby pomiaru metodą mikrokosztów.

7.1. Koszty tocilizumabu s.c. i i.v.

Założono, że produkt leczniczy RoActemra® postać podskórna będzie finansowany w ramach programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)” od stycznia 2015 r. (zgodnie z zapisami Ustawy refundacyjnej [37] jest to realistyczny okres rozpoczęcia finansowania terapii tocilizumabem s.c. w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku refundacyjnego).

W sytuacji wprowadzenia refundacji tocilizumabu postać podskórna w ramach „wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych” (leki stosowane w ramach programu lekowego) analizowany lek będzie wydawany pacjentom bezpłatnie, a limit refundacji będzie równy cenie hurtowej brutto za

opakowanie leku. Korzystając z informacji o proponowanej przez Roche Polska Sp. z o. o. cenie ex-factory w przypadku wprowadzenia refundacji, obliczono przyszłą cenę hurtową brutto leku. Uwzględniono 8% stawkę podatku VAT obowiązującą od stycznia 2011 roku [28] oraz urzędową marżę hurtową obowiązującą od roku 2014 w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu [37].

Przyszłą cenę hurtową leku RoActemra® postać dożylna oszacowano w oparciu o cenę zbytu netto (tj. cenę ex-factory) zaczerpniętą z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [29]. Uwzględniono 8% stawkę podatku VAT obowiązującą od stycznia 2011 roku [28] oraz urzędową marżę hurtową obowiązującą od roku 2014 w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu [37].

Tabela 1 Kalkulacja ceny hurtowej leku RoActemra®

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena zbytu netto (ex-factory) [PLN/op.]	Urzędowa cena zbytu [PLN/op.]	Cena hurtowa/ wysokość limitu [PLN/op.]	Koszt z persp. NFZ [PLN/mg]*	Źródła danych
Tocilizumab s.c.					
RoActemra®, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 162 mg/0,9 ml, 4 amp.-strz.					{firma Ziećająca, 28, 29, 37}
Tocilizumab i.v.					
RoActemra®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiole. a 10 ml	1 542,06	1 665,42	1 748,69/ 1 748,69	8,74	
RoActemra®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiole. a 20 ml	3 084,11	3 330,84	3 497,38/ 3 497,38	8,74	{28, 29, 37}
RoActemra®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiole. a 4 ml	616,82	666,17	699,48/ 699,48	8,74	

op – opakowanie; persp. – perspektywa; *koszt jednakowy dla perspektywy NFZ I wspólnej

Leczenie tocilizumabem powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów [9, 10]. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, dawkowaniem z projektu programu lekowego oraz dawkowaniem z obecnego programu lekowego [9, 10, 29, 33] zalecana dawka tocilizumabu podawana w postaci wlewu dożylnego to 8 mg/kg masy ciała (m.c.) podawana co 4 tygodnie, natomiast w postaci podskórnej 162 mg podawana raz w tygodniu.

Tabela 2 Kalkulacja kosztów tocilizumabu s.c. oraz i.v.

Parametr	Tocilizumab s.c.	Tocilizumab i.v.
Koszt jednostkowy tocilizumabu [PLN/mg]	■	8,74
Zalecane dawkowanie	162 mg podskórnie	8 mg/kg m.c. dożylnie
Masa ciała* [kg]	-	70
Zużycie leku (dawka jednorazowa) [mg]	162	560
Częstość podania	raz w tygodniu	raz na 4 tygodnie
Koszt dawki [PLN]	■	4 896,33

*przy założeniu masy ciała pacjenta na podstawie badania ankietowego [31] (rozdział 8.3.1.1)

7.2. Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego dla RZS

Pacjent jest kwalifikowany do programu i kolejnych linii leczenia biologicznego przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [29]. Badania wykonywane przy kwalifikacji do programu lekowego rozliczane są w ramach świadczenia „Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych (5.08.07.0000006)” z Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe) [39]. Wykaz badań wykonywanych przy kwalifikacji do programu zamieszczono w załączniku 15.3.

Postać tocilizumabu, której dotyczy analiza (162 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 4 amp.-strz.) podaje się poprzez wstrzyknięcie podskórne. Według instrukcji dotyczącej przygotowania i wstrzykiwania tocilizumabu lekarz udziela pacjentowi informacji dotyczącej techniki samodzielnego wykonania wstrzykiwania przed użyciem leku RoActemra® po raz pierwszy [9]. W związku z tym do kosztów leczenia doliczono koszt związany z przeszkoleniem chorego odnośnie do samodzielnego podawania leku. W przypadku leków biologicznych podawanych podskórnie, koszt administracji leku obliczany jest jako jednorazowe świadczenie związane z przeszkoleniem chorego (dotyczące samodzielnej aplikacji leku). Takie założenie ma zastosowanie również w innych analizach ekonomicznych dotyczących leczenia RZS (m.in. *Bansback* 2005 [4]). Ustalono (wg opinii eksperta medycznego), że pacjenci instruowani są jak przygotować i podawać zastrzyk w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu terapeutycznego (5.08.07.0000004)” [39]. W analizie wrażliwości natomiast testowano każdorazowe podanie tocilizumabu s.c. w ramach świadczenia

„przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)”. W ramach tego świadczenia wydawany jest również lek pacjentom raz na 3 miesiące (zgodnie z informacjami od eksperta medycznego nie ma innej możliwości rozliczenia wydania leku jak w ramach świadczenia "przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)").

Dożylny wlew preparatu *RoActemra*[®] (koncentrat do sporządzenia roztworu infuzyjnego) trwający 1 godzinę, powinien zostać przeprowadzony przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów [10, 29]. Przyjęto, że każdorazowe podanie tocilizumabu *i.v.* wymaga jednodniowej hospitalizacji pacjenta na oddziale reumatologicznym („hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000003)” [39].

Powyższe założenia zostały również potwierdzone opinią eksperta medycznego (██████████).

W przypadku programów lekowych koszty badań diagnostycznych realizowanych w danym programie rozlicza się ryczałtem [37], w ramach świadczenia „diagnostyka w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (5.08.08.0000052)” [40]. Szczegółowy opis monitorowania leczenia w ramach programu lekowego przedstawiono w załączniku 15.4.

Tabela 3 Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego

Element kosztów	Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa [pkt]	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródła danych
Kwalifikacja do programu lekowego	Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych (5.08.07.0000006)	6,25	52,00	325,00	[19, 39]
Podanie tocilizumabu (postać podskórna)	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)	2	52,00	104,00	[19, 39]
Podanie tocilizumabu (postać dożylna)	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000003)	9	52,00	468,00	[19, 39]
Diagnostyka i monitorowanie programu lekowego	Diagnostyka w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (5.08.08.0000052)	14,4	52	748,80	[19, 40]

* średnia cena punktu ze wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie leczenia szpitalnego [19]

7.3. Koszty pozostałych leków

Leczenie tocilizumabem wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. Jednak w przypadku niemożności podania metotreksatu, tocilizumab może być podany jako monoterapia [9, 10, 29, 33]. Interwencje oceniane w badaniu SUMMACTA [8] (włączonego do analizy efektywności klinicznej) podawane są w skojarzeniu z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (około 80% pacjentów przyjmowało MTX), reszta pacjentów otrzymywała tocilizumab w monoterapii. Zgodnie z opinią eksperta medycznego () założono, iż metotreksat w terapii skojarzonej z tocilizumabem podawany jest w formie doustnej i finansowany jest w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Metotreksat w formie podskórnej jest finansowany w ramach programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o dużej i umiarkowanej aktywności choroby lekami modyfikującymi przebieg choroby (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” oraz w ramach leków dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym z odpłatnością ryczałtową pacjenta (postać podskórna i doustna) [29]. Szczegółową charakterystykę preparatów zawierających metotreksat w formie doustnej zamieszczono w załączniku 15.2 (Tabela 29). Do oszacowania kosztów wybrano najniższy koszt z perspektywy NFZ (z perspektywy pacjenta jednakowy koszt w przeliczeniu za mg dla wszystkich preparatów).

Tabela 4 Koszty jednostkowe metotreksatu

Nazwa substancji czynnej/ nazwa handlowa, dawka, postać, opakowanie	Droga podania	Koszt jednostkowy [PLN/1 mg]		Źródła danych
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Metotreksat/ Trexan, tabl., 10 mg., 100 tabl. (1 poj.po 100 szt)	doustna	0,037	0,079	[29]

Zgodnie z zapisami w programie lekowym dla RZS metotreksat (w formie doustnej lub podskórnej) należy podawać w dawce 25 mg/tydzień, jeżeli taka dawka jest tolerowana [29].

Tabela 5 Kalkulacja kosztów metotreksatu

Substancja czynna	Dawkowanie	Koszt jednostkowy [PLN/1.mg]		Koszt dawki tygodniowej [PLN]		Źródła danych
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Metotreksat	25 mg/tydzień	0,037	0,079	0,92	1,98	[29]

Koszt tygodniowej dawki metotreksatu wynosi 0,92 PLN z perspektywy NFZ oraz 1,98 z perspektywy wspólnej.

Przyjęto, że nie wszyscy pacjenci będą stosowali metotreksat w skojarzeniu z tocilizumabem (w przypadku niemożności podania metotreksatu, tocilizumab może być podany jako monoterapia [29, 33]). Koszt stosowania metotreksatu obliczono na podstawie odsetków pacjentów otrzymujących metostreksat w badaniu *SUMMACTA* [8] (79,7% w grupie TOC s.c. oraz 81,5% w grupie TOC *i.v.*).

7.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z ChPL profil bezpieczeństwa i immunogenność TOC s.c. była porównywalna z TOC *i.v.* Nie odnotowano żadnych nowych lub nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych. Wyższą częstość reakcji w miejscu iniekcji obserwowano w ramieniu TOC s.c. w porównaniu do placebo podawanego również w postaci podskórnej. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa oparta na 2 randomizowanych próbach klinicznych wykazała, iż częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w obu analizowanych badaniach była niska. Najczęściej odnotowywano zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zakażenia górnych dróg oddechowych) oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (wzrost poziomu ALAT i ASPAT) [27]. Zdarzenia niepożądane, które raportowano w badaniach były w większości łagodne lub umiarkowane. Z tego względu oraz z uwagi na charakter analizowanych zdarzeń niepożądanych i ich trudny w uchwyceniu wpływ na koszty terapii zdecydowano się nie uwzględniać tej kategorii kosztów w analizie. Ponadto profil bezpieczeństwa terapii TOC s.c. jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa terapii TOC *i.v.*, a zatem koszty leczenia zdarzeń niepożądanych należą do kosztów nieróżniących.

7.5. Koszty zależne od stanu zdrowia

W przypadku terapii na RZS sekwencja kolejnych leków zależy głównie od lekarza prowadzącego oraz wysokości kontraktów z NFZ w ośrodkach oferujących programy lekowe na RZS, a zatem ciężko jest przewidzieć, jakie leki zostaną wybrane. Z tego względu w analizie koszty, w ramieniu hipotetycznych DMARDs (biologicznych i/lub syntetycznych) w modelu, zostały oszacowane z uwzględnieniem zależności wielkości zużycia zasobów od stanu niepełnosprawności chorego według skali HAQ.

Koszty zależne od stanu zdrowia (obejmujące koszty hipotetycznych DMARDs, leczenia towarzyszącego (np. NLPZ), zabiegów specjalistycznych, pobytu w szpitalu, wizyt ambulatoryjnych i domowych oraz rehabilitacji) zostały określone w oparciu o polską publikację *Kaczor 2007* [20], w której na podstawie badania ankietowego, przeprowadzonego wśród pacjentów z różnym stopniem nasilenia RZS, oszacowano zależność wielkości zużycia zasobów od wartości HAQ:

$$\text{koszt całkowity} = 4\,263,56 - 1\,653,90 \times a^3 + 6\,398,72 \times a^2 - 4\,577,30 \times a,$$

gdzie a – wartość wskaźnika HAQ.

Ponieważ analiza *Kaczor 2007* [20] została opublikowana w 2007 roku, konieczne było przeskalowanie współczynników powyższego równania o współczynnik inflacji określony dla lat 2008-2013. Z tablic wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych zamieszczonych na stronie Głównego Urzędu Statystycznego (GUS [16]) wyznaczono wzrost cen opłat związanych ze zdrowiem. Wartość tego wskaźnika przypadająca na lata 2008-2013 wynosi 20,55% (szczegóły Tabela 30).

7.6. Koszty opieki paliatywnej

Z powodu braku oszacowań polskich kosztów opieki paliatywnej w przebiegu RZS po niepowodzeniu leczenia biologicznego, w analizie podstawowej założono, że koszty te równe są kosztom ponoszonym w grupie chorych o najwyższej wartości wskaźnika niepełnosprawności HAQ (tj. dla HAQ=3).

Powyższe założenie zostało potwierdzone przez eksperta medycznego (██████████), według którego koszty terapii paliatywnej chorych na RZS są takie same jak chorych z najwyższą wartością wskaźnika niepełnosprawności.

8. Modelowanie

8.1. Opis modelu

W celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej tocilizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARDs lub DMARDs i TNF skonstruowano model farmakoeconomiczny Markowa z horyzontem czasowym zgodnym z dalszym przeżyciem pacjentów. Porównywanymi strategiami terapeutycznymi w modelu były:

- Tocilizumab postać podskórna w skojarzeniu z metotreksatem (u części pacjentów) oraz sekwencja kolejnych rzutów hipotetycznych DMARDs (biologicznych i/lub syntetycznych);
- Tocilizumab postać dożylna w skojarzeniu z metotreksatem (u części pacjentów) oraz sekwencja kolejnych rzutów hipotetycznych DMARDs (biologicznych i/lub syntetycznych).

Długość jednego cyklu w modelu (częstość zmian stanu chorego) ustalono na poziomie 24 tygodni (tj. 6 miesięcy, cykl półroczny). Okres ten jest zgodny z okresem, po którym oceniano odpowiedź na leczenie w badaniach klinicznych oraz jest zgodny z okresem, po którym w dłuższym horyzoncie monitoruje się wyniki terapii (co każde 180 dni) [8, 33].

W modelu rozważono następujące stany:

- Leczenie tocilizumabem (z podziałem na okres pierwszych 6 miesięcy leczenia oraz kolejne półroczne okresy w przypadku kontynuacji terapii) – pacjent otrzymuje terapię tocilizumabem s.c. lub i.v. łącznie z metotreksatem, do momentu wycofania z terapii biologicznej (m.in. z powodu osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby) lub zgonu;
- DMARDs (z podziałem na okres pierwszych 6 miesięcy leczenia nowym DMARDs w sekwencji oraz kolejne półroczne okresy terapii) – chory otrzymuje standardową farmakoterapię składającą się z kolejnych rzutów leczenia DMARDs; założono sekwencję trzech hipotetycznych DMARDs (biologicznych i/lub syntetycznych zgodnie z wytycznymi NICE dotyczącymi terapii chorych na RZS przedstawionymi w analizie *Stevenson 2013* [36]) o uśrednionym koszcie zależnym od stanu niepełnosprawności chorego według skali HAQ (rozdział 7.5);

- Leczenie paliatywne – po niepowodzeniu leczenia trzema kolejnymi DMARDs następuje przejście do tego stanu (założenie sekwencji trzech kolejnych hipotetycznych DMARDs zaczerpnięto z analizy Stevenson 2013 [36]);
- Zgon – stan pochłaniający.

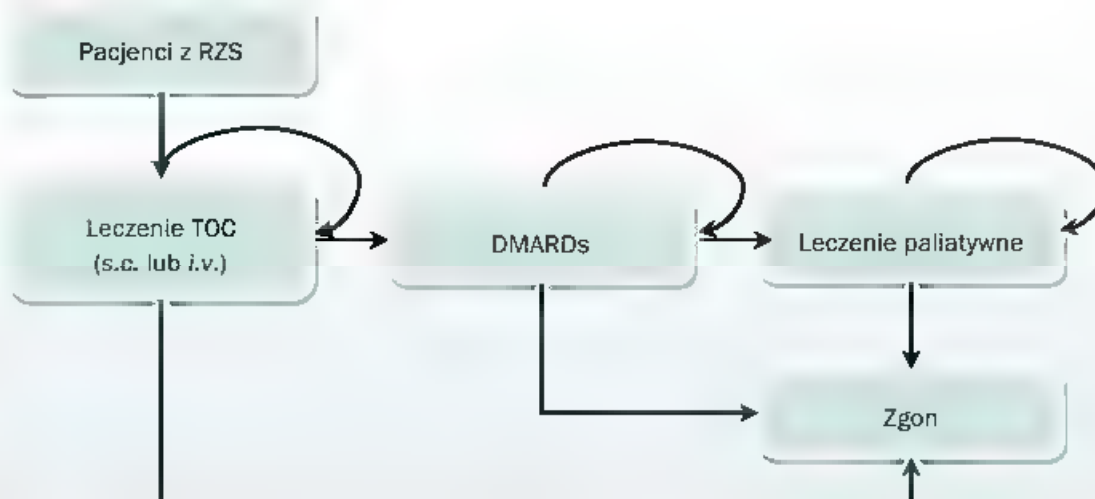


Diagram 1 Struktura modelu farmakoekonomicznego

W celu uwzględnienia zróżnicowania w charakterystyce wyjściowej populacji (m.in. pod względem wieku, płci, wyjściowej wartości HAQ), skonstruowany model opiera się na tzw. symulacji indywidualnej (mikrosymulacji) metodą *Monte Carlo*. W ramach mikrosymulacji przeprowadzono 10 000 „prób” symulujących naturalny przebieg choroby u indywidualnego pacjenta z określoną (losowo) na starcie charakterystyką wyjściową uwzględniającą podstawowe czynniki ryzyka. Uśredniając wyniki (koszty i efekty) z dużej ilości prób uzyskuje się – z dobrym przybliżeniem – wynik w łącznej populacji chorych. Zastosowanie symulacji *Monte Carlo* zamiast standardowej analizy kohortowej opartej na założeniu homogenicznej, „uśrednionej” populacji, było w tym przypadku szczególnie wskazane z uwagi na istotny związek między indywidualnymi czynnikami ryzyka a prawdopodobieństwami przejść w modelu.

Zgodnie z §5 ust. 2 pkt. 7 Rozporządzenia o wymaganiach minimalnych [35] skonstruowany model ekonomiczny umożliwia powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.

8.2. Założenia modelu

Jednym z głównych zadań przy konstruowaniu modelu jest oszacowanie prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń istotnych klinicznie dla rozważanego problemu decyzyjnego w okresie długoletnim, na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych obejmujących krótki horyzont czasowy. Podejście takie wymaga dokonania pewnych założeń, które umożliwią wiarygodne przeprowadzenie analizy.

Założenia ogólne:

- Skonstruowany model przebiegu RZS opiera się na tzw. symulacji indywidualnej (mikrosymulacji) metodą *Monte Carlo*, w ramach której przeprowadzono 10 000 „prób” symulujących naturalny przebieg choroby u indywidualnego pacjenta z określoną (losowo) na starcie charakterystyką wyjściową uwzględniającą podstawowe czynniki ryzyka.
- W analizie podstawowej przyjęto dożywni horyzont czasowy zgodny z oczekiwanym przeżyciem chorych. Długość jednego cyklu w modelu ustalono na poziomie 24 tygodni (tj. 6 miesięcy, cykl półroczny).
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów na poziomie odpowiednio 5% i 3,5% w skali roku.
- W celu uwzględnienia faktu, że dane zdarzenie wystąpić może w każdym punkcie czasowym danego cyklu użyto korekty połowy cyklu.

Założenia dotyczące charakterystyki pacjentów

- Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARDs lub DMARDs i TNF.
- Populacja w modelu definiowana jest za pomocą: wieku, płci oraz wartości HAQ, w oparciu o badanie *SUMMACTA* [8]. Masę ciała pacjentów stosujących tocilizumab *i.v.* zaczerpnięto z badania ankietowego [31].
- Metotreksat w skojarzeniu z tocilizumabem jest stosowany u części pacjentów (79,7% w grupie TOC *s.c.* oraz 81,5% w grupie TOC *i.v.* [8]).

Założenia dotyczące kosztów leczenia:

- Polskie dane kosztowe w modelu obejmują koszty tocilizumabu (*s.c.*, *i.v.*), koszty metotreksatu, pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego (kwalifikacji do leczenia, podania leku, diagnostyki i monitorowania), koszty zależne od stanu zdrowia (obejmujące koszty hipotetycznych DMARDs, leczenia towarzyszącego (np. NLPZ), zabiegów

specjalistycznych, pobytu w szpitalu, wizyt ambulatoryjnych i domowych oraz rehabilitacji) oraz koszty opieki paliatywnej.

- Koszty w ramieniu hipotetycznych DMARDs (biologicznych i/lub syntetycznych) zostały oszacowane z uwzględnieniem zależności wielkości zużycia zasobów od wskaźnika HAQ na podstawie polskiej publikacji *Kaczor 2007* [20] oraz współczynnika inflacji (rozdział 7.5).
- Schemat postępowania w trakcie terapii tocilizumabem oraz dawkowanie leków biologicznych ustalony został na podstawie projektu PL oraz aktualnego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)” [29, 33].
- Założono, że koszty opieki paliatywnej w przebiegu RZS po niepowodzeniu leczenia biologicznego równe są kosztom ponoszonym w grupie chorych o najwyższej wartości wskaźnika niepełnosprawności HAQ (założenie potwierdzone opinią eksperta medycznego).

Założenia dotyczące efektów zdrowotnych:

- Skuteczność ocenianych interwencji określano zgodnie z kryteriami ACR (20%, 50% i 70% poprawa w skali ACR). Prawdopodobieństwa uzyskania poszczególnych odpowiedzi w skali ACR w badanej populacji oszacowano na podstawie danych z badania klinicznego *SUMMACTA* [8].
- Za pomocą stopnia niepełnosprawności HAQ modelowano naturalny przebieg choroby (roczną progresję wskaźnika HAQ przyjęto w oparciu o odnalezione źródła danych – rozdział 15.6).
- Wartość rocznej progresji tego parametru u pacjentów, którzy kontynuują leczenie biologiczne (po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na podjętą terapię w momencie oceny jej efektywności) oszacowano w oparciu o zgromadzone badania epidemiologiczne.
- Długość czasu trwania terapii uwzględnionymi lekami określono w modelu za pomocą rozkładu *Gompertza* i *Weibulla*. Parametry α i β dla tocilizumabu określono na podstawie badania długoterminowego *Genovese 2013* [14], dla hipotetycznych DMARDs parametry rozkładu *Weibulla* zaczerpnięto z analizy *Brennan 2007* [7].
- Dla każdej grupy założono, że w okresie pierwszych 6 miesięcy pacjenci wycofują się z powodu braku skuteczności lub z innych przyczyn (przede wszystkim z powodu działań niepożądanych), z tym że wycofania z powodu braku skuteczności dotyczą jedynie pacjentów którzy nie osiągnęli minimalnej odpowiedzi na leczenie (ACR 20).
- Wybór terapii w praktyce zależy od lekarza oraz wysokości kontraktów w danym ośrodku, z tego względu po leczeniu tocilizumabem założono

sekwencję trzech hipotetycznych DMARDs (biologicznych i/lub syntetycznych zgodnie z wytycznymi NICE dotyczącymi terapii chorych na RZS przedstawionymi w analizie *Stevenson 2013* [36]) o uśrednionym koszcie zależnym od stanu niepełnosprawności chorego według skali HAQ (rozdział 7.5).

- Prawdopodobieństwa zgonu chorych na RZS obliczono w oparciu o umieralność ogólną kobiet i mężczyzn, zależną od wieku, w polskiej populacji (dane GUS z 2012 roku [15]), skorygowaną o współczynnik umieralności dla chorych z RZS (*Dadoun 2013* [12]).
- Użyteczności stanów zdrowia ustalono w oparciu o zależność liniową między wagami użyteczności i wskaźnikiem HAQ, zgodnie z praktyką stosowaną w wielu analizach ekonomicznych dotyczących tego zagadnienia (m.in. *Stevenson 2013* [36], *Diamantopoulos 2012* [13], *Malottki 2011* [22]).

8.3. Parametry i dane wejściowe modelu

8.3.1. Parametry efektywności klinicznej

8.3.1.1. Charakterystyka wyjściowa populacji

Wiek wyjściowy oraz płeć

Rozkład populacji ze względu na płeć oraz wyjściowy wiek pacjentów zaczerpnięto z badania *SUMMACTA* [8].

Tabela 6 Wyjściowy wiek pacjentów oraz rozkład płci

Parametr	TOC s.c.	TOC Lv.	Średnia ważona	Źródła danych
Liczba pacjentów	558	537	-	[8]
Średni wiek	52,4	52,5	52,45-52	
Liczba kobiet	461	444	-	
Odsetek kobiet	82,62%	82,68%	82,65%	

Masa ciała

Masa ciała nie stanowi czynnika ryzyka mającego wpływ na skuteczność terapii ani na prawdopodobieństwa przejść w modelu. Jednak jej wyznaczenie było konieczne do obliczenia kosztu leczenia tocilizumabem podawanym dożylnie z uwagi na zależne od wagi pacjenta dawkowanie tego leku.

W oparciu o „Opracowanie wyników ankiety przeprowadzonej w ośrodkach uczestniczących w „Ewidencji pacjentów w terapii biologicznej reumatoidalnego zapalenia stawów” w Polsce [31] w analizie założono średnią masę ciała pacjenta z reumatoidalnym zapaleniem stawów stosującego tocilizumab *i.v.* równą 70 kg. Zmienność masy ciała określono przy założeniu rozkładu normalnego ze średnią 70 kg i odchyleniem standardowym $SD=12,63$ kg (SD , ang. *standard deviation*).

Wskaźnik HAQ

Kwestionariusz oceny stanu zdrowia HAQ (ang. *Health Assessment Questionnaire*) jest cenną metodą oceny wyników leczenia chorych na RZS. Za pomocą kwestionariusza HAQ można mierzyć niepełnosprawność, samopoczucie, niepożądane skutki działania leków; poniesione koszty, trudności z wykonywaniem czynności dnia codziennego w ostatnim tygodniu poprzedzającym badanie, a także oceniać codzienną aktywność chorych w zakresie 8 czynności i stopień dysfunkcji każdej z nich w skali 3-stopniowej. Ponadto ten kwestionariusz charakteryzuje się wysoką powtarzalnością, niezależnie od zastosowanej wersji językowej, a wyniki uzyskane na jego podstawie wykazują znaczną zgodność z tradycyjnymi metodami pomiaru wyników leczenia w RZS [32]. Średnia wartość wskaźnika HAQ u chorych na RZS wzrasta z czasem trwania choroby. W badaniach prospektywnych wykazano związek pomiędzy gorszą oceną jakości życia mierzoną kwestionariuszem HAQ i zaawansowaniem zmian w badaniu radiologicznym [32].

Początkowy rozkład wartości wskaźnika niepełnosprawności HAQ zaczerpnięto z badania SUMMACTA [8] (na podstawie charakterystyki wyjściowej populacji leczonych tocilizumabem), włączonego do przeglądu systematycznego [27]. Oszacowana średnia (ważona liczebnością pacjentów) wartość początkowa wskaźnika HAQ w badaniu SUMMACTA równa jest 1,65. Założono rozkład normalny ze średnią 1,65 i odchyleniem standardowym 0,64 (oszacowanym na podstawie dostępnych danych).

Tabela 7 Wyjściowe wartości wskaźnika niepełnosprawności HAQ w badaniu SUMMACTA [8]

Badanie	Interwencja	Liczba pacjentów	Średnia liczba punktów w skali HAQ DI	SD
SUMMACTA [2]	TOC s.c.	558	1,6	0,62
	TOC <i>i.v.</i>	537	1,7	0,65
Średnia			1,65	0,64*

*obliczono na podstawie dostępnych danych

8.3.1.2. Zmiana wartości wskaźnika HAQ

W większości badań klinicznych dotyczących RZS główną i często jedyną miarą jakości życia pacjentów jest wskaźnik niepełnosprawności HAQ. Kwestionariusz HAQ, początkowo stworzony do pomiaru upośledzenia fizycznego oraz oceny bólu, okazał się w znacznej mierze powiązany z wieloma uniwersalnymi i charakterystycznymi miarami stosowanymi do oceny jakości życia chorych na RZS [32].

W modelu wskaźnik niepełnosprawności HAQ „aktualizowany” jest w odstępach sześciomiesięcznych. Początkowa zmiana oraz długofalowy wzrost wartości wskaźnika HAQ są określone za pomocą dwóch oddzielnych funkcji, ponieważ po rozpoczęciu leczenia może wystąpić nagła poprawa stanu zdrowia, po której następuje utrzymanie się na tym poziomie aktywności choroby.

Zmiana wartości wskaźnika HAQ w wyniku wstępnej odpowiedzi na leczenie

Aby wymodelować naturalny przebieg choroby u pacjentów z RZS po podjęciu terapii biologicznej należy określić zależność występującą między procentową poprawą mierzoną w skali ACR (ang. *American College of Rheumatology*) obrazującą skuteczność leczenia, a zmianą wartości HAQ uzyskaną w wyniku podjętej terapii w skali ACR. Redukcję HAQ w okresie pierwszych sześciu miesięcy terapii oszacowano w oparciu o odsetki chorych, którzy wykazują 20%, 50% oraz 70% (ACR 20, ACR 50, ACR 70) poprawę zgodnie z siedmioma klinicznymi i laboratoryjnymi parametrami aktywności choroby opracowanymi przez ACR dla tocilizumabu s.c. i i.v. Średnią procentową zmianę HAQ obliczono w zależności od poziomu uzyskanej odpowiedzi na leczenie, zaczerpniętej z badania klinicznego SUMMACTA [8]. Poziom redukcji HAQ jest bowiem silnie skorelowany z poziomem odpowiedzi na leczenie, ponieważ kwestionariusz niepełnosprawności HAQ jest jedną ze składowych odpowiedzi w skali ACR. W celu identyfikacji powyższej zależności przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie *Medline* przez *PubMed* (strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 15.6) oraz przeszukano referencje odnalezionych publikacji. W modelu wykorzystano dane na podstawie raportu oceniającego tocilizumab postać dożylna przygotowanego na zlecenie NIHR HTA (*Meads 2009* [23]). Założono, że średnie zmiany wartości HAQ związane z poszczególnymi odpowiedziami ACR (brak ACR 20, ACR 20, ACR 50 oraz ACR 70) są równe średnim wartościom podanym w raporcie *Meads 2009* [23] dla populacji pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie DMARDs (DMARD-IR) lub TNF (TNF-IR). Wielkość zmiany wartości HAQ wykorzystanych w analizie *Meads 2009* [23] dla populacji DMARDs obliczono na podstawie analizy danych z badań klinicznych *OPTION*, *TOWARD* oraz *LITHE*, natomiast dla populacji TNF-IR - na podstawie danych z badania *RADIATE*.

Tabela 8 Zmiana wartości wskaźnika HAQ w zależności od odpowiedzi na leczenie

Parametr	Zmiana wartości HAQ			Źródła danych
	Wartość średnia	Wartość dla populacji DMARDs-IR	Wartość dla populacji TNF IR	
brak ACR 20	-0,12	-0,14	-0,10	[23]
ACR 20	-0,42	-0,44	-0,40	
ACR 50	-0,67	-0,67	-0,67	
ACR 70	-0,94	-0,92	-0,95	

Odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR (ACR 20, ACR 50, ACR 70) dla tocilizumabu zaczerpnięto z badania SUMMACTA [8]. Ponieważ w badaniu SUMMACTA w porównywanych grupach TOC s.c. i TOC i.v. odsetki te były zbliżone, prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie w modelu, oszacowano jako średnie ważone wielkością populacji pacjentów biorących udział w badaniu.

Także w przypadku braku uzyskania odpowiedzi na poziomie ACR20 następuje poprawa stanu zdrowia, tj. zmniejszenie wartości HAQ. Wynika to z faktu, że stosowanie leku może skutkować odpowiedzią na poziomie niższym niż 20%, ale wciąż korzystnym z punktu widzenia klinicznego.

Tabela 9 Odsetki odpowiedzi na leczenie dla tocilizumabu (ACR 20, ACR 50, ACR 70)

Parametr	Odpowiedź na leczenie			Źródła danych
	Wartość średnia	Wartość dla populacji TOC s.c.	Wartość dla populacji TOC i.v.	
ACR 20	0,69	0,68	0,70	[8]
ACR 50	0,47	0,46	0,47	
ACR 70	0,26	0,24	0,27	

Prawdopodobieństwa odpowiedzi zgodnie z kryteriami *American College of Rheumatology* (ACR) dla leków DMARDs zaczerpnięto z analizy *Diamantopoulos 2012* [13]. W modelu przyjęto uśrednione odsetki odpowiedzi na leczenia dla grupy pacjentów stosujących biologiczne DMARDs (rytuksymab, abatacept) z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie TNF (TNF-IR).

Tabela 10 Odsetki odpowiedzi na leczenie dla leków DMARDs (ACR 20, ACR 50, ACR 70)

Parametr	Odpowiedź na leczenie			Źródła danych
	Wartość średnia	Wartość dla populacji TNF-IR	Wartość dla populacji TNF-IR	
ACR 20	0,45	0,46	0,43	[13]
ACR 50	0,23	0,23	0,22	
ACR 70	0,11	0,14	0,08	

Długookresowa zmiana wartości wskaźnika HAQ

Reumatoidalne zapalenie stawów charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem przeważnie symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych, prowadzącą do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci [17].

Nie zidentyfikowano danych dotyczących bezpośredniego wpływu stosowanej terapii na użyteczność stanu zdrowia w dłuższym horyzoncie czasowym. Z tego względu w analizie wykorzystano pochodzące z literatury oszacowania dotyczące zmiany (progresji) wskaźnika HAQ w czasie, które w modelu przeliczono na użyteczności (szczegóły rozdział 8.3.1.4).

Tocilizumab

Założono, że średnia zmiana HAQ w każdym cyklu w czasie stosowania tocilizumabu s.c. będzie taka jak dla tocilizumabu i.v. stosowanego w pierwszej linii w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii tj. -0,0088. Wartość ta została uzyskana przez autorów modelu dla tocilizumabu i.v. na podstawie analizy danych zebranych w ramach badań klinicznych *OPTION*, *TOWARD* i *LITHE*. Na podstawie danych dotyczących wartości HAQ w tygodniach 24-132 oszacowano średnią zmianę HAQ w ciągu pół roku na poziomie -0,0198 z błędem estymacji 0,00432. Pominięto pierwsze 24 tygodnie obserwacji ze względu na fakt, że zmiany HAQ w tym okresie są uwzględnione poprzez częstość odpowiedzi wg ACR i wpływ tej odpowiedzi na poziom HAQ. Ponieważ niedostępne były dane dla horyzontu dłuższego niż 2,5 roku, przyjęto, że po 132 tygodniu wartość HAQ nie zmienia się (na podstawie wytycznych NICE dla innych leków TNF-alfa [26]) oraz że średni okres terapii tocilizumabem wyniesie 5 lat. Następnie dokonano korekty obliczając jednolitą wartość zmiany HAQ w ciągu jednego cyklu uwzględniającą ten początkowy spadek wartości HAQ i jej stabilizację, co w konsekwencji dało średnią zmianę HAQ w jednym cyklu w okresie pięciu lat na poziomie -0,0088. Powyższe

założenia są identyczne z tymi przyjętymi w analizie ekonomicznej dla tocilizumabu *i.v.* ocenianej przez AOTM w 2012 roku¹.

DMARDs

Założono brak zwiększenia wartości wskaźnika niepełnosprawności HAQ (tj. utrzymanie się wstępnej odpowiedzi na leczenie) w dłuższym horyzoncie czasowym podczas terapii DMARDs. Zgodnie z wytycznymi NICE [25, 26] niewiele jest wiarygodnych danych, które określałyby długoterminową progresję choroby podczas leczenia biologicznego.

Opieka paliatywna

Średnią zmianę wartości wskaźnika HAQ u pacjentów nie leczonych aktywnie lekami biologicznymi na poziomie 0,03/cykl zaczerpnięto z publikacji *Diamantopoulos 2012* [13] oraz *Meads 2009* [23]. Obie analizy dotyczyły oceny opłacalności zastosowania tocilizumabu podawanego dożylnie w analizowanej populacji pacjentów z RZS, stąd w modelu zdecydowano wykorzystać te wartości.

8.3.1.3. Czas trwania terapii biologicznej tocilizumabem i DMARDs

Tocilizumab

W badaniach klinicznych, warunki stosowania tocilizumabu są odmienne od kryteriów włączenia/zakończenia i ponownego leczenia biologicznego w ramach programu lekowego, jaki obowiązuje w Polsce. Jednak z uwagi na brak polskich danych, które wskazywałyby na średnią długość leczenia tocilizumabem (lek został objęty refundacją dopiero w 2013 roku) w celu wyznaczenia czasu trwania terapii tocilizumabem wykorzystano dane z badań klinicznych. W bazie medycznej *Medline* przez *PubMed* (strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 15.6) przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie celem identyfikacji danych do oszacowania długości czasu trwania terapii tocilizumabem. W analizie wykorzystano dane z publikacji *Genovese 2013* [14], w której oceniano długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo tocilizumabu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w horyzoncie 4,6 lat.

W celu wyznaczenia czasu trwania terapii tocilizumabem dla ustalonych cykli modelu sczytano z wykresu (krzywe *Kapłana-Meiera*) dane o wycofaniu pacjentów z powodu różnych przyczyn (tj. działań niepożądanych, nieadekwatnej odpowiedzi, zgonu, innych) z wykorzystaniem programu *Engauge Digitizer*. Następnie do krzywej *Kapłana-Meiera* dopasowano krzywą

¹ <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2012/zlecenie-052-2012>

parametryczną Gompertza. Dopasowanie zostało przeprowadzone metodą regresji nieliniowej z wykorzystaniem narzędzia „Solver” dostępnego w programie Excel. Metoda regresji nieliniowej polegała na takim doborze (z wykorzystaniem narzędzia „Solver”) parametrów krzywych parametrycznych, aby suma kwadratów różnic pomiędzy wartością z krzywej *Kapłana-Meiera* i wartością z krzywej parametrycznej dla każdego punktu, dla którego dokonano sczytania z wykresu, była minimalna.

Tabela 11 Parametry krzywej parametrycznej Gompertza dopasowanej do krzywej *Kapłana-Meiera* z badania *Genovese 2013* [8]

Parametr	Wzór	Parametr α^*	Parametr β^*	Źródła danych
Rozkład Gompertza	$e^{-\frac{1}{\beta}e^{\alpha}(e^{\beta t}-1)}$	0,10	0,01	krzywa <i>Kapłana-Meiera</i> [8]

*parametry obliczone z wykorzystaniem narzędzia Solver

Założono, że w okresie pierwszych 6 miesięcy pacjenci wycofują się z powodu braku skuteczności lub z innych przyczyn (przede wszystkim z powodu działań niepożądanych), z tym że wycofania z powodu braku skuteczności dotyczą jedynie pacjentów którzy nie osiągnęli minimalnej odpowiedzi na leczenie (ACR 20). Odsetek rezygnacji z powodu braku skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii spośród wszystkich wycofań zaczerpnięto z badania *Genovese 2013* [14], w którym w populacji pacjentów leczonych tocilizumabem 16% wycofało się z powodu bezpieczeństwa (głównie zdarzeń niepożądanych), a 4,3% z powodu braku skuteczności.

DMARDs

Czas do wycofania z leczenia DMARDs został zaczerpnięty z analizy *Brennan 2007* [7], w której parametry rozkładu *Weibulla* oszacowano na podstawie metaanalizy badań dla różnych DMARDs.

Tabela 12 Parametry krzywej parametrycznej *Weibulla* - czas trwania leczenia DMARDs

Parametr	Wzór	Parametr α^*	Parametr β^*	Źródła danych
Rozkład <i>Weibulla</i>	$e^{-\left(\frac{t}{\beta}\right)^{\alpha}}$	2,68	0,8	[7]

Analogicznie jak dla tocilizumabu założono, że w okresie pierwszych 6 miesięcy pacjenci wycofują się z powodu braku skuteczności lub z innych przyczyn (przede wszystkim z powodu działań niepożądanych), z tym, że wycofania z powodu braku skuteczności dotyczą jedynie pacjentów którzy nie osiągnęli minimalnej odpowiedzi na leczenie (ACR 20). Odsetek rezygnacji z powodu braku skuteczności spośród wszystkich wycofań (33%) zaczerpnięto

z badania *Kievit 2008* [21], w którym w populacji pacjentów leczonych inhibitorem TNF-alfa 33% chorych wycofało się z powodu braku skuteczności leczenia.

Następnie prawdopodobieństwa wycofania z leczenia tocilizumabem/DMARDs w modelu obliczono według wzoru:

$$P_{wycofania} = 1 - \frac{S(t+1)}{S(t)}$$

gdzie t oznacza kolejny cykl modelu.

8.3.1.4. Użyteczności

W celu oszacowania ilości lat życia skorygowanych o jakość (QALY) przy zastosowaniu porównywanych strategii leczenia, w analizie określono związek między wskaźnikiem niepełnosprawności HAQ a jakością życia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Przeprowadzono wyszukiwanie w bazie medycznej *Medline* przez *PubMed*, CRD oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry* [5]. Opis procesu wyszukiwania oraz diagram opisujący wyniki zamieszczono w rozdziale 11.

Próbowano odnaleźć wartości użyteczności stanów zdrowia modelu wyznaczone najbardziej pożądaną metodą *EQ-5D*, rekomendowaną przez *NICE* oraz zgodną z wytycznymi AOTM [1]. Odnaleziono szereg publikacji zawierających wzór na wyrażenie użyteczności w zależności od wartości HAQ w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia DMARDs lub inhibitorami TNF. W oparciu o praktykę stosowaną w wielu analizach ekonomicznych dotyczących leczenia RZS (m.in. *Stevenson 2013* [36], *Diamantopoulos 2012* [13], *Malottki 2011* [22]) przyjęto zależność liniową między wagami użyteczności i wskaźnikiem HAQ opisaną równaniem:

$$\text{użyteczność}_{EQ-5D} = 0,82 - 0,11 \times \text{HAQ} - 0,07 \times \text{HAQ}^2.$$

Odnaleziono również inne postacie funkcyjne, które wykorzystano w analizie wrażliwości tj.:

- użyteczność = $0,86 - 0,20 \times \text{HAQ}$, które przypisuje najwyższe wartości użyteczności [6];
- użyteczność = $0,76 - 0,28 \times \text{HAQ} + 0,05 \times F$, które przypisuje najniższe wartości użyteczności (F to zmienna 0-1 przyjmująca wartość 1 dla kobiet) [4];

- użyteczność = $0,862 - 0,327 \times \text{HAQ}$, które najsilniej uzależnia użyteczność związaną ze zdrowiem od wartości HAQ (największy co do modułu współczynnik nachylenia) [11].

8.3.1.5. Śmiertelność

Chorzy z reumatoidalnym zapaleniem stawów żyją około 7 lat krócej niż populacja ogólna, głównie z powodu częstszego i wcześniejszego występowania chorób układu sercowo-naczyniowego, które stanowią najczęstszą przyczynę zgonów [18].

Prawdopodobieństwa zgonu chorych na RZS obliczono w oparciu o umieralność ogólną kobiet i mężczyzn, zależną od wieku, w polskiej populacji (dane Głównego Urzędu Statystycznego za 2012 rok [15]), skorygowaną o standaryzowany współczynnik śmiertelności (SMR, ang. *standardized mortality ratio*) dla chorych z RZS. W celu odnalezienia danych dotyczących SMR pacjentów z RZS przeszukano publikacje w bazie *Medline* przez *PubMed*. Oparto się na danych z publikacji *Dadoun 2013* [12]. Badanie to miało na celu ocenę śmiertelności związanej z RZS w ciągu ostatnich 50 lat. Przeprowadzono przegląd systematyczny, a następnie metaanalizę dostępnych danych. Wartość SMR (wynik metaanalizy 8 badań) w zależności od osiągniętej wartości wskaźnika niepełnosprawności HAQ wyniósł 1,47 ($SMR = 1,47^{HAQ}$).

W modelu roczne prawdopodobieństwo zgonu uzależnione od rozkładu płci i wieku pacjenta przeliczone zostało na cykl (6 miesięcy) przy wykorzystaniu standardowej formuły:

$$p = 1 - (1 - p_{\text{zgonu/rok GUS}})^{\frac{\text{długość cyklu}}{12}}$$

skorygowanej o współczynnik umieralności dla chorych na RZS wynoszący 1,47 za każdą dodatkową jednostkę HAQ.

8.3.2. Parametry kosztowe

Szczegółową kalkulację uwzględnionych w analizie kosztów zamieszczono w rozdziale 7 „Ocena kosztów”. Zestawienie parametrów kosztowych wprowadzanych do modelu przedstawiono w rozdziale 8.3.3.

8.3.3. Zestawienie parametrów modelu

Tabelaryczne zestawienie uwzględnionych w modelu ekonomicznym parametrów dotyczących efektów oraz kosztów w przypadku leczenia dorosłych pacjentów z RZS przedstawiono poniżej. Długość cyklu w modelu ustalono na poziomie 24 tygodni (tj. 6 miesięcy, cykl półroczny).

Tabela 13 Zestawienie parametrów modelu

Parametr	TOC s.c.	TOC i.v.	Źródła danych/szczegóły
Charakterystyka pacjentów			
Średni wiek (lata)		52	[8]/ Tabela 6
Odsetek kobiet (%)		82,65	[8]/ Tabela 6
Wyjściowa wartość HAQ		1,65	[8]/ Tabela 7
Masa ciała (kg)	nd	70	[31]/ str. 28-29
Efektywność kliniczna			
Odpowiedź ACR TOC (20, 50, 70)		(0,69; 0,47; 0,26)	[8]/ Tabela 9
Odpowiedź ACR DMARDs (20, 50, 70)		(0,45; 0,23; 0,11)	[13]/ Tabela 10
Zmiana HAQ (brak ACR20; ACR20; ACR50; ACR 70)		(-0,12; -0,42; -0,67; -0,94)	[23]/ Tabela 8
Progresja HAQ TOC		-0,0088	[25]/ str. 32
Progresja HAQ DMARDs		0,00	[25]/ str. 33
Progresja HAQ leczenie paliatywne		0,03/cykl	[13, 23]/ str. 33
Wycofanie z leczenia TOC		rozkład Gompertza (parametr $\alpha=0,10$; parametr $\beta=0,01$)	[14]/ Tabela 11
Odsetek wycofań z powodu braku skuteczności TOC		4,3%	[14]/ str. 34
Odsetek wycofań z powodu działań niepożądanych TOC		16%	[14]/ str. 34
Wycofanie z leczenia DMARDs		rozkład Weibulla (parametr skali=2,68; parametr kształtu 0,80)	[7]/ Tabela 12
Odsetek wycofań z powodu braku skuteczności DMARDs		33%	[21]/ str. 34
Użyteczność		$0,82-0,11x \text{ HAQ}-0,07 x \text{ HAQ}^2$	[13, 22, 36]

Parametr	TOC s.c.	TOC l.v.	Źródła danych/szczegóły
SMR	1,47		[12]
Koszty {PLN}			
Koszty tocilizumabu*/cykl	[REDACTED]	29 378,01 (=4 896,33*6)	[firma Zlecająca, 28, 29, 37]/ Tabela 2
Koszty metotreksatu/cykl z perspektywy NFZ	17,60 (=0,797*0,92*24)	18,00 (=0,815*0,92*24)	[29]/ Tabela 5
Koszty metotreksatu*/cykl z perspektywy wspólnej	37,87 (=0,797*1,98*24)	38,73 (=0,815*1,98*24)	[29]/ Tabela 5
Koszty kwalifikacji do programu lekowego**	325,00	325,00	[19, 39]/ Tabela 3
Koszty podania/cykl	208,00* (=2*104,00)	2 808,00 (=6*468,00)	[19, 39]/ Tabela 3
Koszty diagnostyki i monitorowania/cykl	374,40 (=748,80/2)	374,40 (=748,80/2)	[19, 40]/ Tabela 3
Koszty zależne od stanu zdrowia (uśrednione koszty DMARDs w zależności od HAQ)	(4263,56-1653,90*HAQ^3+6398,72*HAQ^2-4577,30*HAQ)*(1+0,2055)		[16, 20]/ Tabela 30; rozdział 7.5
Koszty opieki paliatywnej	(4263,56-1653,90*3^3+6398,72*3^2-4577,30*3)*(1+0,2055)		[16, 20, opinia eksperta]/ Tabela 30; rozdział 7.5
Dyskontowanie			
Efekty	0,035		[1, 35]/ rozdział 5.5
Koszty	0,05		[1, 35]/ rozdział 5.5

nd – nie dotyczy; * koszty tocilizumabu s.c. i l.v. obliczono dla roku 2015 (założono, że tocilizumab s.c. ma być finansowany od stycznia 2015 roku); **koszt doliczany w modelu na początku terapii; *w ramach świadczenia związanego z podaniem leku podskórnego wydawany jest również pacjentom lek raz na 3 miesiące (4 razy w ciągu roku); *koszt stosowania metotreksatu obliczono na podstawie odsetków pacjentów otrzymujących metotreksat w badaniu SUMMACTA [8] (79,7% w grupie TOC s.c. oraz 81,5% w grupie TOC l.v.).

8.4. Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Model został systematycznie testowany (poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu). Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania tocilizumabu postać podskórna w leczeniu RZS. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnej publikacji, która oceniałaby tocilizumab postać podskórna (wszystkie analizy dotyczyły tocilizumabu podawanego w postaci dożylniej).

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność tocilizumabu postać podskórna.

9. Przedstawienie wyników analizy ekonomicznej

9.1. Analiza koszty-konsekwencje

W tabelach poniżej zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARDs (w tym MTX) lub inhibitorami TNF.

Przedstawione informacje dotyczą kosztów ponoszonych z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ), z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) oraz estymowanej efektywności praktycznej zastosowania tocilizumabu s.c. oraz tocilizumabu i.v. w analizowanym wskazaniu.

Tabela 14 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie konsekwencji zdrowotnych

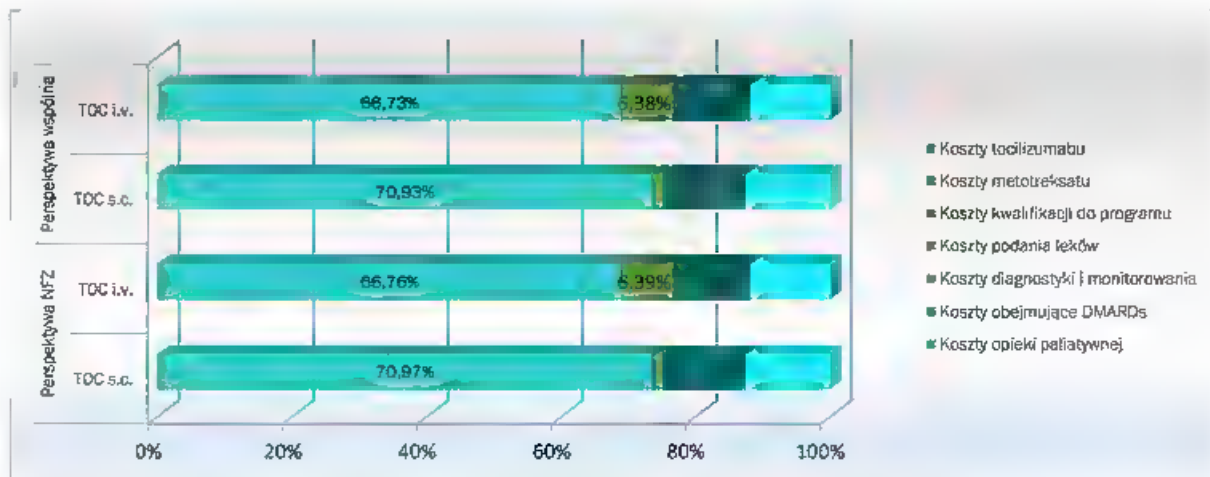
Efekt zdrowotny	TOC s.c.	TOC i.v.
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	9,94	9,94

Tabela 15 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów

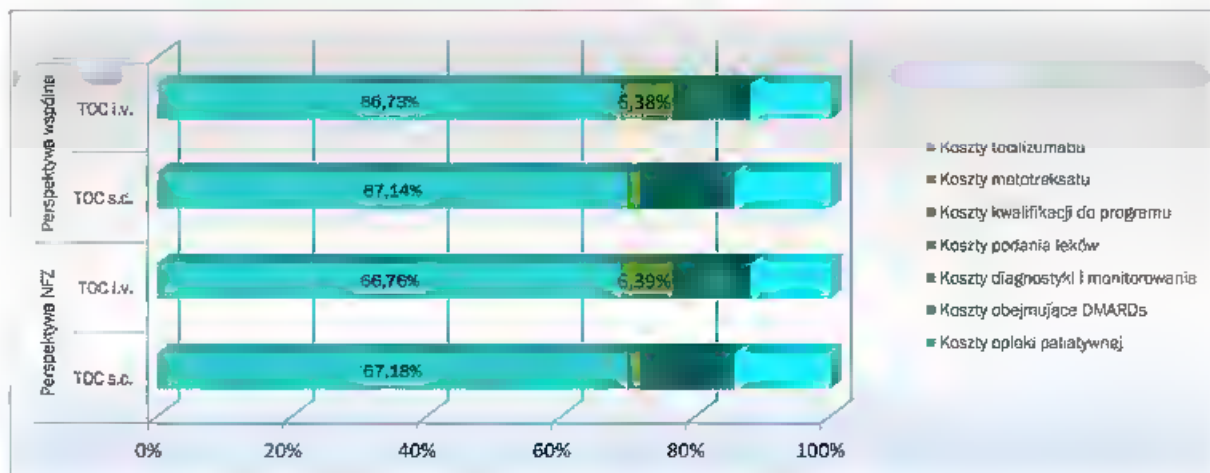
Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	TOC s.c.	TOC i.v.	TOC s.c.	TOC i.v.
Koszty leku biologicznego	██████████	230 362,05	██████████	230 362,05
Koszty TOC z uwzględnieniem RSS	██████████	230 362,05	██████████	230 362,05
Koszty metotreksatu	138,10	141,22	297,22	303,93
Koszty kwalifikacji do programu	325,00	325,00	325,00	325,00
Koszty podania leków	1 632,31	22 036,23	1 632,31	22 036,23
Koszty diagnostyki i monitorowania	2 938,16	2 938,16	2 938,16	2 938,16
Koszty obejmujące DMARDs	39 052,98	39 052,98	39 052,98	39 052,98
Koszty opieki paliatywnej	50 222,23	50 222,23	50 222,23	50 222,23

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	TOC s.c.	TOC i.v.	TOC s.c.	TOC i.v.
Koszty łącznie bez uwzględnienia RSS	██████████	345 077,88	██████████	345 240,59
Koszty łącznie z uwzględnieniem RSS	██████████	345 077,88	██████████	345 240,59

Poniżej przedstawiono w formie graficznej procentowy udział poszczególnych składowych kosztów uwzględnionych schematów leczenia RZS z perspektywy NFZ oraz wspólnej.



Wykres 1 Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów bez uwzględnienia RSS



Wykres 2 Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów z uwzględnieniem RSS

9.2. Analiza podstawowa wraz z analizą progową

Oszacowania kosztów i efektów zdrowotnych oraz współczynnika koszty-użyteczność dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej tj. horyzoncie dożywotnym.

Współczynnik CUR, wyrażający koszt zyskania lat życia skorygowanych o jakość przy zastosowaniu TOC s.c. lub TOC i.v., obliczono według następującej formuły:

$$CUR = \text{Koszt}_{\text{interwencj}} / \text{Efekt}_{\text{interwencj}}$$

Wyniki przedstawiono bez i z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

9.2.1. Wyniki bez uwzględnienia RSS

Wyniki przedstawione w poniższej tabeli dotyczą rozpatrywanego opakowania leku Roactemra® (opakowanie 162 mg/ 0,9 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 4 amp.-strz.) bez uwzględnienia RSS.

Tabela 16 Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	TOC s.c.	TOC i.v.	TOC s.c.	TOC i.v.
Koszty całkowite [PLN]	██████████	345 077,88	██████████	345 240,59
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████		██████████	
Efekt [QALY]	9,94	9,94	9,94	9,94
Efekt inkrementalny [QALY]		0,00		0,00
Współczynnik koszty/użyteczność [PLN/QALY] CUR	██████████	██████████	██████████	██████████
Cena zbytu netto TOC s.c.* /opakowanie, przy której różnica kosztów TOC s.c. vs kosztów TOC i.v. jest równa zero		██████████		██████████

* cena zbytu netto za opakowanie Roactemra® 162 mg/0,9 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 4 amp.-strz.

W dożywotnym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta z RZS w przypadku zastosowania TOC s.c. oraz TOC i.v. uzyskuje się efekt zdrowotny

Tabela 18 Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	TOC s.c.	TOC i.v.	TOC s.c.	TOC i.v.
Koszty całkowite [PLN]	██████████	345 077,88	██████████	345 240,59
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████		██████████	
Efekt [QALY]	9,94	9,94	9,94	9,94
Efekt inkrementalny [QALY]		0,00		0,00
Współczynnik kosztów/użyteczność [PLN/QALY]	██████████	██████████	██████████	██████████
Cena zbytu netto TOC s.c.* /opakowanie, przy której różnica kosztów TOC s.c. vs kosztów TOC i.v. jest równa zero	██████████		██████████	

* cena zbytu netto za opakowanie RoActemra® 162 mg/0,9 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 4 amp.-strz.

W dożywotnym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta z RZS w przypadku zastosowania TOC s.c. oraz TOC i.v. uzyskuje się efekt zdrowotny w wysokości 9,94 QALY (brak różnic w wynikach zdrowotnych porównywanych terapii).

Całkowite koszty leczenia TOC s.c. z uwzględnieniem RSS wynoszą odpowiednio ██████████ z perspektywy NFZ/wspólnej w przeliczeniu na jednego pacjenta i są ██████████ odpowiednio o ██████████ od kosztów leczenia TOC i.v. z perspektywy NFZ/wspólnej (345 077,88 PLN/ 345 240,59 PLN).

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że tocilizumab podawany podskórnie jest strategią tańszą oraz tak samo efektywną w porównaniu z tocilizumabem podawanym dożylnie.

10. Analiza wrażliwości

10.1. Analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej oraz wielokierunkowej analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy. Oceniano wyniki analizy minimalizacji kosztów w związku ze zmianami głównie parametrów kosztowych oraz użyteczności.

10.1.1. Założenia

W poniższej tabeli przedstawiono w formie tabelarycznej zestawienie parametrów wraz z określeniem zakresu zmienności wartości oraz wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów.

Tabela 19 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów

Parametr	Wartość/założenie		Źródło /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Masa ciała	70 kg (SD=12,63 kg) Rozkład normalny	73,82 kg (SD=18,99 kg) Rozkład normalny	Opracowanie „Ewidencja pacjentów w terapii biologicznej reumatoidalnego zapalenia stawów” w Polsce [26]/ Waga pacjentów stosujących TOC i.v. z badanie SUMMACTA [8].
Odsetek pacjentów stosujących metotreksat	79,7% w grupie TOC s.c. 81,5% w grupie TOC i.v.	80,60% w grupie TOC s.c. oraz w grupie TOC i.v.	W oparciu o badanie SUMMACTA [8]/ Średnia ważona liczebnością populacji w oparciu o badanie SUMMACTA [8].
Podanie tocilizumabu s.c.	Jednorazowe przeszkolenie chorego odnośnie do samodzielnego podawania leku podskórnie w ramach świadczenie „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)”, w ramach tego świadczenia wydawany jest również lek raz na 3 miesiące	Każdorazowe podanie tocilizumabu s.c. w ramach świadczenie „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)”	Według instrukcji dotyczącej przygotowania i wstrzykiwania tocilizumabu lekarz udziela pacjentowi informacji dotyczącej techniki samodzielnego wykonania wstrzykiwania [7] oraz opinia eksperta medycznego./ Założenie własne w celu zbadania wpływu parametru na wyniki.

Parametr	Wartość/założenie		Źródło /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Limit czasu leczenia w PL	Czas trwania terapii biologicznej tocilizumabem w oparciu o Genovese 2013 [14].	Maksymalny czas trwania leczenia tocilizumabem w ramach programu lekowego: 3 i 5 lat.	Wg programu lekowego „Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu (kryteria zakończenia udziału w programie terapii biologicznej lub zakończenia udziału w danej linii leczenia terapii biologicznej) określają czas leczenia w programie”./ Założenia własne w celu zbadania wpływu parametru na wyniki.
Koszty leczenia w zależności od stanu zdrowia	$(4263,56 - 1653,90 * HAQ^3 + 6398,72 * HAQ^2 - 4577,30 * HAQ) * (1 + 0,2055)$	$\pm 30\%$	W oparciu o Kaczor 2007 [17] oraz współczynnik inflacji określony dla lat 2008-2013./ Deterministyczna analiza wrażliwości: szeroki zakres zmienności w celu zbadania wpływu parametru na wyniki.
Wartość początkowa wskaźnika HAQ	Rozkład normalny ze średnią 1,65 i odchyleniem standardowym 0,64.	$\pm SD (1,01; 2,29)$	W oparciu o badanie SUMMACTA [8]./ Kalkulacja wartości w oparciu o odchylenie standardowe.
Długookresowa zmiana wartości HAQ	Średnia zmiana HAQ w każdym cyklu -0,0088.	Brak zwiększenia wartości wskaźnika niepełnosprawności HAQ.	Założono, że w czasie stosowania TOC s.c. zmiana HAQ będzie taka jak dla TOC i.v. stosowanego w pierwszej linii w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii./ Zgodnie z wytycznymi NICE [25, 26] niewiele jest wiarygodnych danych, które określałyby długoterminową progresję choroby podczas leczenia biologicznego.
Minimalna użyteczność	$0,82 - 0,11x HAQ - 0,07 x HAQ^2$	$0,76 - 0,28 * HAQ + 0,05 * F$, (F-zmienna 0-1 przyjmująca wartość 1 dla kobiet)	W oparciu o praktykę stosowaną w wielu analizach ekonomicznych dotyczących leczenia RZS (m.in. Stevenson 2013 [30], Diamantopoulos 2012 [10], Malotki 2011 [19])./ Najmniejsze wartości HRQoL opisane równaniem w oparciu o analizę Bansback 2004 [4].
Maksymalna użyteczność	$0,82 - 0,11x HAQ - 0,07 x HAQ^2$	$0,86 - 0,20 * HAQ$	W oparciu o praktykę stosowaną w wielu analizach ekonomicznych dotyczących leczenia RZS (m.in. Stevenson 2013 [30], Diamantopoulos 2012 [10], Malotki 2011 [19])./ Najwyższe wartości HRQoL opisane równaniem w oparciu o analizę Brennan 2004 [6].

Parametr	Wartość/założenie		Źródło /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Użyteczność najsilniej związana z HAQ	0,82-0,11x HAQ-0,07 x HAQ ²	0,862-0,327*HAQ	W oparciu o praktykę stosowaną w wielu analizach ekonomicznych dotyczących leczenia RZS (m.in. Stevenson 2013 [30], Diamantopoulos 2012 [10], Malottki 2011 [19])./ Najsilniejszy wpływ HAQ na HRQoL w oparciu o analizę Chen 2006 [11].
Roczne stopy dyskontowe:	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	<ul style="list-style-type: none"> ▪ koszty 0%, wyniki 0% ▪ koszty 5%, wyniki 0% ▪ koszty 5%, wyniki 5% 	Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych [35] i Wytyczne AOTM [1]./ Wytyczne AOTM [1].
Horyzont analizy	Dożywni. Analiza dodatkowa dla horyzontu badań klinicznych.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 5 lat. ▪ 10 lat 	Założenia własne zgodne z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [35] i Wytycznymi AOTM [1]./ Założenia własne w celu zbadania wpływu parametru na wyniki.

SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation).

10.1.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS wraz z analizą progową

Analiza wrażliwości bez uwzględnienia RSS pokazuje stabilność wyników analizy podstawowej. Przy założeniu zmiany wszystkich parametrów badanych w analizie wrażliwości terapia TOC s.c. pozostaje tańsza i równie skuteczna w porównaniu z terapią TOC i.v. z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Największą zmianę wartości współczynników CUR obserwowano przy założeniu stopy dyskontowej 5% dla kosztów i 0% dla efektów (obniżenie współczynników CUR o 33%, 33% odpowiednio dla TOC s.c. oraz TOC i.v. z perspektywy NFZ i wspólnej) oraz krótszego 5-letniego horyzontu czasowego (wzrost współczynników CUR o 99%, 102% odpowiednio dla TOC s.c. i TOC i.v. z perspektywy NFZ oraz wspólnej).

Tabela 20 Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS wraz z analizą progową – perspektywa NFZ

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	CUR [PLN/QALY]		Zmiana CUR w stosunku do analizy podstawowej		Cena zbytku netto TOC s.c.* Łopakowanie, przy której przy różnicy kosztów TOC s.c. i TOC l.v. jest równe zero
	TOC s.c.	TOC l.v.	TOC s.c.	TOC l.v.			TOC s.c.	TOC l.v.	TOC s.c.	TOC l.v.	
Stan podstawowy	345 077,88	345 077,88	9,94	9,94	0,00	0,00	-	-	-	-	345 077,88
Masa ciała z badanie SUMMACYA [6]	357 565,26	357 565,26	9,94	9,94	0,00	0,00	0%	4%	0%	4%	357 565,26
Jednakiowy odsetek stosujących MITX	345 076,32	345 076,32	9,94	9,94	0,00	0,00	0%	0%	0%	0%	345 076,32
Każdorazowe podanie tocilizumabu s.c. w ramach świadczenia 5:08.07.0000004	345 077,88	345 077,88	9,94	9,94	0,00	0,00	6%	0%	6%	0%	345 077,88
Limit czasu leczenia w PL – 3 lata	256 355,78	256 355,78	9,62	9,62	0,00	0,00	-22%	-23%	-22%	-23%	256 355,78
Limit czasu leczenia w PL – 5 lat	295 344,41	295 344,41	9,76	9,76	0,00	0,00	-12%	-13%	-12%	-13%	295 344,41
Minimalne koszty leczenia zależne od stanu zdrowia	333 361,99	333 361,99	9,94	9,94	0,00	0,00	-4%	-3%	-4%	-3%	333 361,99
Maksymalne koszty leczenia zależne od stanu zdrowia	356 793,78	356 793,78	9,94	9,94	0,00	0,00	4%	3%	4%	3%	356 793,78
Minimalna wartość początkowa wskaźnika HAQ	345 948,16	345 948,16	11,33	11,33	0,00	0,00	-12%	-12%	-12%	-12%	345 948,16

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	CUR [PLN/QALY]		Zmiana CUR w stosunku do analizy podstawowej		Cena zbytu netto TOC s.c.* / opakowanie, przy której przy której różnica kosztów TOC s.c. vs kosztów TOC i.v. jest równa zero
	TOC s.c.	TOC i.v.	TOC s.c.	TOC i.v.			TOC s.c.	TOC i.v.	TOC s.c.	TOC i.v.	
Maksymalna wartość początkowa wskaźnika HAQ	█	344 942,11	8,50	8,50	█	0,00	█	█	17%	17%	█
Brak długookresowej zmiany wartości HAQ dla TOC	█	344 160,13	9,68	9,68	█	0,00	█	█	2%	2%	█
Minimalna użyteczność	█	345 077,88	8,68	8,68	█	0,00	█	█	15%	15%	█
Maksymalna użyteczność	█	345 077,88	10,84	10,84	█	0,00	█	█	-8%	-8%	█
Użyteczność najsilniej związana z HAQ	█	345 077,88	8,95	8,95	█	0,00	█	█	11%	11%	█
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	489 440,59	14,95	14,95	█	0,00	█	█	-5%	-6%	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	345 077,88	14,95	14,95	█	0,00	█	█	-33%	-33%	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	345 077,88	8,58	8,58	█	0,00	█	█	16%	16%	█
Horyzont czasowy 5 lat	█	208 533,54	2,98	2,98	█	0,00	█	█	99%	102%	█
Horyzont czasowy 10 lat	█	281 548,39	5,46	5,46	█	0,00	█	█	47%	48%	█

opak. - opakowanie! * cena jednokwowa dla opakowania: Roactemra®, 162 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 4 amp.-strz.

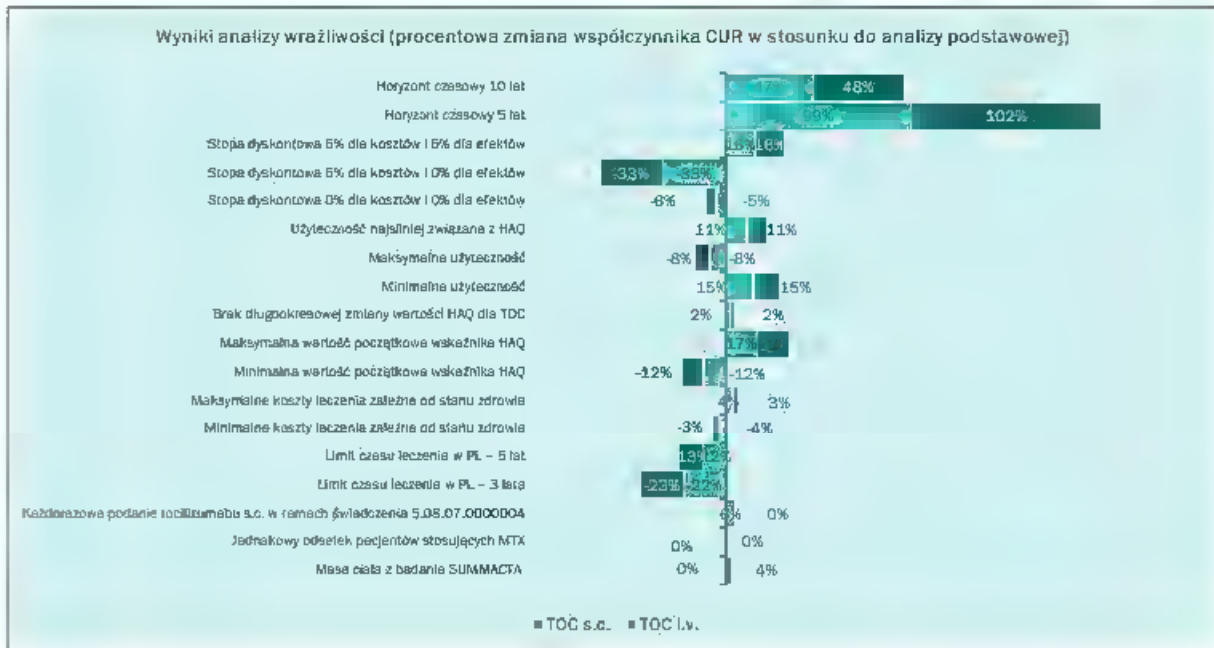
Tabela 21 Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS wraz z analizą progową – perspektywa wspólna

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	CUR [PLN/QALY]		Zmiana CUR w stosunku do analizy podstawowej		Cena zbytku netto TOC s.c.* /opakowanie, przy której różnica kosztów TOC s.c./s kosztów TOC i/v jest równa zero
	TOC s.c.	TOC i/v	TOC s.c.	TOC i/v			TOC s.c.	TOC i/v	TOC s.c.	TOC i/v	
Start podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Masa ciała z badaniem: SUMMACYA [8]	■	345 240,59	9,94	9,94	■	0,00	■	■	0%	4%	■
Jedynakowy odsetek stosujących MTX pacjentów	■	345 237,24	9,94	9,94	■	0,00	■	■	0%	0%	■
Każdorazowe podanie s.c. w ramach świadczenia 5,08;07;00000004	■	345 240,59	9,94	9,94	■	0,00	■	■	6%	0%	■
Limit czasu leczenia w PL – 3 lata	■	256 453,42	9,62	9,62	■	0,00	■	■	-22%	-23%	■
Limit czasu leczenia w PL – 5 lat	■	295 470,98	9,76	9,76	■	0,00	■	■	-12%	-13%	■
Minimalne koszty leczenia zależne od stanu zdrowia	■	333 524,70	9,94	9,94	■	0,00	■	■	-4%	-3%	■
Maksymalne koszty leczenia zależne od stanu zdrowia	■	356 956,49	9,94	9,94	■	0,00	■	■	4%	3%	■
Minimalna wartość wskaźnika HAQ	■	346 111,38	11,33	11,33	■	0,00	■	■	-12%	-12%	■

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	CUR [PLN/QALY]		Zmiana CUR w stosunku do analizy podstawowej		Cena zbytu netto TOC s.c.* / opakowanie, przy której przy której różnica kosztów TOC s.c. vs kosztów TOC i.v. jest równa zero
	TOC s.c.	TOC i.v.	TOC s.c.	TOC i.v.			TOC s.c.	TOC i.v.	TOC s.c.	TOC i.v.	
Maksymalna wartość wskaźnika HAQ	█	345 104,03	8,50	8,50	█	0,00	█	█	17%	17%	█
Brak długookresowej zmiany wartości HAQ dla TOC	█	344 322,66	9,68	9,68	█	0,00	█	█	2%	2%	█
Minimalna użyteczność	█	345 240,59	8,68	8,68	█	0,00	█	█	15%	15%	█
Maksymalna użyteczność	█	345 240,59	10,84	10,84	█	0,00	█	█	-8%	-8%	█
Użyteczność najsilniej związana z HAQ	█	345 240,59	8,95	8,95	█	0,00	█	█	11%	11%	█
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	489 635,87	14,95	14,95	█	0,00	█	█	-5%	-6%	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	345 240,59	14,95	14,95	█	0,00	█	█	-33%	-33%	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	345 240,59	8,58	8,58	█	0,00	█	█	16%	16%	█
Horyzont czasowy 5 lat	█	208 657,19	2,98	2,98	█	0,00	█	█	99%	102%	█
Horyzont czasowy 10 lat	█	281 703,02	5,46	5,46	█	0,00	█	█	47%	48%	█

opak. - opakowanie! * cena jednokwowa dla opakowanie: Roactemra®, 162 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 4 amp.-strz.

Graficzną interpretację wyników analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS z perspektywy NFZ oraz wspólnej przedstawia poniższy wykres.



Wykres 3 Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS z perspektywy NFZ oraz wspólnej

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej w horyzoncie 2-letnim zgodnym z horyzontem badania SUMMACTA [8] bez uwzględnienia RSS.

Tabela 22 Wyniki analizy dodatkowej zgodnej z horyzontem badania SUMMACTA [8] bez uwzględnienia RSS

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	TOC s.c.	TOC i.v.	TOC s.c.	TOC i.v.
Koszty całkowite [PLN]	████████	111 538,16	████████	111 607,37
Koszt inkrementalny [PLN]	████████	████████	████████	████████
Efekt (QALY)	1,21	1,21	1,21	1,21
Efekt inkrementalny [QALY]	0,00	0,00	0,00	0,00
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	████████	████████	████████	████████
Cena zbytu netto TOC s.c.* /opakowania, przy której różnica kosztów TOC s.c. vs kosztów TOC i.v. jest równa zero.	████████	████████	████████	████████

* cena zbytu netto jednakowa dla opakowania RoActemra® 162 mg/0,9 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 4 amp. strz.

Wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej w 2-letnim horyzoncie czasowym bez uwzględnienia RSS wykazały, że leczenie z udziałem TOC s.c. jest tańsze oraz tak samo efektywne w porównaniu z TOC i.v.

10.1.3. Wyniki z uwzględnieniem RSS wraz z analizą progową

Analiza wrażliwości z uwzględnieniem RSS pokazuje stabilność wyników analizy podstawowej. Przy założeniu zmiany wszystkich parametrów badanych w analizie wrażliwości terapia TOC s.c. pozostaje tańsza i równie skuteczna w porównaniu z terapią TOC i.v. z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Największą zmianę wartości współczynników CUR obserwowano przy założeniu stopy dyskontowej 5% dla kosztów i 0% dla efektów (obniżenie współczynników CUR o 33%, 33% odpowiednio dla TOC s.c. oraz TOC i.v. z perspektywy NFZ i wspólnej) oraz krótszego 5-letniego horyzontu czasowego (wzrost współczynników CUR o 99%, 102% odpowiednio dla TOC s.c. i TOC i.v. z perspektywy NFZ oraz wspólnej).

Tabela 23 Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS wraz z analizą progową – perspektywa NFZ

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	CUR [PLN/QALY]		Zmiana CUR w stosunku do analizy podstawowej		Cena zbytku netto TOC s.c.* Łopakowanie, przy której przy której różnica kosztów TOC s.c. i kosztów TOC l.v. jest równa zero.
	TOC s.c.	TOC l.v.	TOC s.c.	TOC l.v.			TOC s.c.	TOC l.v.	TOC s.c.	TOC l.v.	
Stan podstawowy	345 077,88	345 077,88	9,94	9,94	0,00	0,00	-	-	-	-	345 077,88
Masa ciała z badanie SUMMACYA [6]	357 565,26	345 076,32	9,94	9,94	0,00	0,00	0%	4%	0%	4%	345 076,32
Jednynkowy odsetek stosujących MITX	345 076,32	345 076,32	9,94	9,94	0,00	0,00	0%	0%	0%	0%	345 076,32
Każdorazowe podanie tocilizumabu s.c. w ramach świadczenia 5:08.07.0000004	345 077,88	345 077,88	9,94	9,94	0,00	0,00	6%	0%	6%	0%	345 077,88
Limit czasu leczenia w PL - 3 lata	256 355,78	256 355,78	9,62	9,62	0,00	0,00	-20%	-23%	-20%	-23%	256 355,78
Limit czasu leczenia w PL - 5 lat	295 344,41	295 344,41	9,76	9,76	0,00	0,00	-11%	-13%	-11%	-13%	295 344,41
Minimalne koszty leczenia zależne od stanu zdrowia	333 361,99	333 361,99	9,94	9,94	0,00	0,00	-4%	-3%	-4%	-3%	333 361,99
Maksymalne koszty leczenia zależne od stanu zdrowia	356 793,78	356 793,78	9,94	9,94	0,00	0,00	4%	3%	4%	3%	356 793,78
Minimalna wartość początkowa wskaźnika HAQ	345 948,16	345 948,16	11,33	11,33	0,00	0,00	-12%	-12%	-12%	-12%	345 948,16

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	CUR [PLN/QALY]		Zmiana CUR w stosunku do analizy podstawowej		Cena zbytu netto TOC s.c.* / opakowanie, przy której przy której różnica kosztów TOC s.c. vs kosztów TOC i.v. jest równa zero
	TOC s.c.	TOC i.v.	TOC s.c.	TOC i.v.			TOC s.c.	TOC i.v.	TOC s.c.	TOC i.v.	
Maksymalna wartość początkowa wskaźnika HAQ	█	344 942,11	8,50	8,50	█	0,00	█	█	17%	17%	█
Brak długookresowej zmiany wartości HAQ dla TOC	█	344 160,13	9,68	9,68	█	0,00	█	█	2%	2%	█
Minimalna użyteczność	█	345 077,88	8,68	8,68	█	0,00	█	█	15%	15%	█
Maksymalna użyteczność	█	345 077,88	10,84	10,84	█	0,00	█	█	-8%	-8%	█
Użyteczność najsilniej związana z HAQ	█	345 077,88	8,95	8,95	█	0,00	█	█	11%	11%	█
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	█	489 440,59	14,95	14,95	█	0,00	█	█	-3%	-6%	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	█	345 077,88	14,95	14,95	█	0,00	█	█	-33%	-33%	█
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	█	345 077,88	8,58	8,58	█	0,00	█	█	16%	16%	█
Horyzont czasowy 5 lat	█	208 533,54	2,98	2,98	█	0,00	█	█	92%	102%	█
Horyzont czasowy 10 lat	█	281 548,39	5,46	5,46	█	0,00	█	█	43%	48%	█

opak. - opakowanie! * cena jednokwowa dla opakowania: Roactemra®, 162 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 4 amp.-strz.

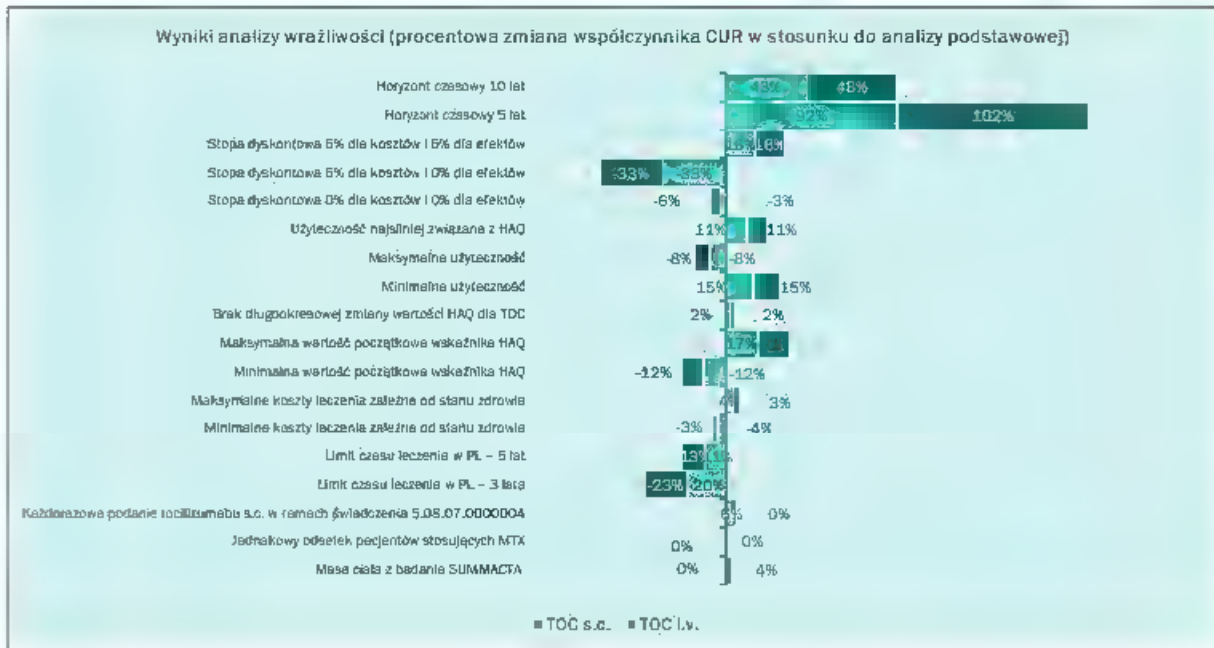
Tabela 24 Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS wraz z analizą progową – perspektywa wspólna

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	CUR [PLN/QALY]		Zróżnicowanie CUR w stosunku do analizy podstawowej		Gene zbytu netto TOC s.c.* /opakowanie, przy której różnica kosztów TOC s.c. vs kosztów TOC l.v. jest równa zero
	TOC s.c.	TOC l.v.	TOC s.c.	TOC l.v.			TOC s.c.	TOC l.v.	TOC s.c.	TOC l.v.	
Start podstawowy	■	345 240,59	9,94	9,94	■	0,00	■	■	-	-	■
Masa ciała z badanie: SUMMACTA [g]	■	367 727,97	9,94	9,94	■	0,00	■	■	0%	4%	■
Jednakiowy odsetek pacjentów stosujących MTX	■	345 237,24	9,94	9,94	■	0,00	■	■	0%	0%	■
Każdorazowe podanie tocilizumabu s.c. w ramach świadczenia 5,08,07,00000004	■	345 240,59	9,94	9,94	■	0,00	■	■	6%	0%	■
Limit czasu leczenia w PL – 3 lata	■	256 453,42	9,62	9,62	■	0,00	■	■	-20%	-23%	■
Limit czasu leczenia w PL – 5 lat	■	295 470,98	9,76	9,76	■	0,00	■	■	-11%	-13%	■
Minimalne koszty leczenia zależne od stanu zdrowia	■	333 524,70	9,94	9,94	■	0,00	■	■	-4%	-3%	■
Maksymalne koszty leczenia zależne od stanu zdrowia	■	356 956,49	9,94	9,94	■	0,00	■	■	4%	3%	■
Minimalna wartość początkowa wskaźnika HAQ	■	346 111,38	11,33	11,33	■	0,00	■	■	-12%	-12%	■

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	CUR [PLW/QALY]		Zmiana CUR w stosunku do analizy podstawowej		Cena zbytu netto TOC s.c.* Popakowanie, przy której różnica kosztów TOC s.c. vs kosztów TOC l.v. jest równa zero
	TOC s.c.	TOC l.v.	TOC s.c.	TOC l.v.			TOC s.c.	TOC l.v.	TOC s.c.	TOC l.v.	
Maksymalna wartość wskaźnika HAQ	345 104,03	345 104,03	8,50	8,50	0,00	0,00	17%	17%	17%		
Brak długokresowej wartości HAQ dla TOC	344 322,66	344 322,66	9,68	9,68	0,00	0,00	2%	2%	2%		
Minimalna użyteczność	345 240,59	345 240,59	8,68	8,68	0,00	0,00	15%	15%	15%		
Maksymalna użyteczność	345 240,59	345 240,59	10,84	10,84	0,00	0,00	-8%	-8%	-8%		
Użyteczność: najsilniej związana z HAQ	345 240,59	345 240,59	8,95	8,95	0,00	0,00	11%	11%	11%		
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów	489 635,67	489 635,67	14,95	14,95	0,00	0,00	-3%	-6%	-3%		
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów	345 240,59	345 240,59	14,95	14,95	0,00	0,00	-33%	-33%	-33%		
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów	345 240,59	345 240,59	8,58	8,58	0,00	0,00	16%	16%	16%		
Horizont czasowy 5 lat	208 657,19	208 657,19	2,98	2,98	0,00	0,00	92%	102%	92%		
Horizont czasowy 10 lat	281 703,02	281 703,02	5,46	5,46	0,00	0,00	43%	48%	43%		

opak. - opakowanie! * cena jednokowa dla opakowanie! Roactemra®, 162 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 4 amp.-strz.

Graficzną interpretację wyników analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ oraz wspólnej przedstawia poniższy wykres.



Wykres 4 Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ oraz wspólnej

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej w horyzoncie 2-letnim zgodnym z horyzontem badania SUMMACTA [8] z uwzględnieniem RSS.

Tabela 25 Wyniki analizy dodatkowej zgodnej z horyzontem badania SUMMACTA [8] z uwzględnieniem RSS

Parametr	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]	
	TOC s.c.	TOC i.v.	TOC s.c.	TOC i.v.
Koszty całkowite [PLN]	█	111 538,16	█	111 607,37
Koszt inkrementalny [PLN]	█	█	█	█
Efekt (QALY)	1,21	1,21	1,21	1,21
Efekt inkrementalny [QALY]	0,00		0,00	
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]	█	█	█	█
Cena zbytu netto TOC s.c.* /opakowania, przy której różnica kosztów TOC s.c. vs kosztów TOC i.v. jest równa zero.	█		█	

* cena zbytu netto jednakowa dla opakowania RoActemra® 162 mg/0,9 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 4 amp. strz.

Wyniki analizy dodatkowej przeprowadzonej w 2-letnim horyzoncie czasowym z uwzględnieniem RSS wykazały, że leczenie z udziałem TOC s.c. jest tańsze oraz tak samo efektywne w porównaniu z TOC i.v.

10.2. Analiza scenariuszy skrajnych

10.2.1. Założenia

Analiza scenariuszy skrajnych miała charakter wielowymiarowej analizy wrażliwości. Rozważono wpływ jednoczesnej zmiany krytycznych wartości parametrów modelu, przy których następuje zmniejszenie („scenariusz optymistyczny”) oraz zwiększenie („scenariusz pesymistyczny”) wartości współczynnika koszty-żyteczność (CUR).

Rozważanymi parametrami w analizie scenariuszy skrajnych były:

W scenariuszu optymistycznym:

- Limit czasu leczenia w programie lekowym – 3 lata;
- Minimalna wartość początkowa wskaźnika HAQ (1,01);
- Maksymalna użyteczność ($0,86 - 0,20 * HAQ$);
- Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów.

W scenariuszu pesymistycznym:

- Maksymalna wartość początkowa wskaźnika HAQ (2,29);
- Brak długookresowej zmiany wartości HAQ dla TOC;
- Minimalna użyteczność ($0,76 - 0,28 * HAQ + 0,05 * F$);
- Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów.

10.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS wraz z analizą progową

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej dla porównania TOC s.c. versus TOC i.v. dla rozważanej populacji pacjentów bez uwzględnienia RSS z perspektywy NFZ oraz wspólnej zestawiono w poniższej tabeli.

Analiza wartości skrajnych bez uwzględnienia RSS wykazała, że terapia TOC s.c. przy założeniach scenariusza optymistycznego i scenariusza pesymistycznego pozostaje tańsza i równie skuteczna w porównaniu z terapią TOC i.v. z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Tabela 26 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [PLN]	CUR		Cena zbytku netto TOC s.c.* /opakowanie, przy której różnica kosztów TOC s.c. vs kosztów TOC l.v. jest równa zero
	TOC s.c.	TOC l.v.	TOC l.v.	TOC l.v.			TOC s.c.	TOC l.v.	
Perspektywa NFZ									
Scenariusz podstawowy	<input type="text" value=""/>	345 077,88	9,94	9,94	<input type="text" value=""/>	0,00	<input type="text" value=""/>	<input type="text" value=""/>	<input type="text" value=""/>
Scenariusz optymistyczny	<input type="text" value=""/>	256 288,82	17,71	17,71	<input type="text" value=""/>	0,00	<input type="text" value=""/>	<input type="text" value=""/>	<input type="text" value=""/>
Scenariusz pesymistyczny	<input type="text" value=""/>	344 563,07	6,20	6,20	<input type="text" value=""/>	0,00	<input type="text" value=""/>	<input type="text" value=""/>	<input type="text" value=""/>
Perspektywa wspólna									
Scenariusz podstawowy	<input type="text" value=""/>	345 240,59	9,94	9,94	<input type="text" value=""/>	0,00	<input type="text" value=""/>	<input type="text" value=""/>	<input type="text" value=""/>
Scenariusz optymistyczny	<input type="text" value=""/>	256 386,63	17,71	17,71	<input type="text" value=""/>	0,00	<input type="text" value=""/>	<input type="text" value=""/>	<input type="text" value=""/>
Scenariusz pesymistyczny	<input type="text" value=""/>	344 724,95	6,20	6,20	<input type="text" value=""/>	0,00	<input type="text" value=""/>	<input type="text" value=""/>	<input type="text" value=""/>

10.2.3. Wyniki z uwzględnieniem RSS wraz z analizą progową

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej dla porównania TOC s.c. versus TOC i.v. dla rozważanej populacji pacjentów z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ oraz wspólnej zestawiono w poniższej tabeli.

Analiza wartości skrajnych z uwzględnieniem RSS wykazała, że terapia TOC s.c. przy założeniach scenariusza optymistycznego i scenariusza pesymistycznego pozostaje tańsza i równie skuteczna w porównaniu z terapią TOC i.v. z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Tabela 27 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS

Parametr	Koszty [PLN]		Efekty [QALY]		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [PLN]	CUR		Cena zbytku netto TOC s.c.* /opakowanie, przy której różnica kosztów TOC s.c. vs kosztów TOC l.v. jest równa zero
	TOC s.c.	TOC l.v.	TOC l.v.	TOC l.v.			TOC s.c.	TOC l.v.	
Perspektywa NFZ									
Scenariusz podstawowy		345 077,88	9,94	9,94		0,00			
Scenariusz optymistyczny		256 288,82	17,71	17,71		0,00			
Scenariusz pesymistyczny		344 563,07	6,20	6,20		0,00			
Perspektywa wspólna									
Scenariusz podstawowy		345 240,59	9,94	9,94		0,00			
Scenariusz optymistyczny		256 386,63	17,71	17,71		0,00			
Scenariusz pesymistyczny		344 724,95	6,20	6,20		0,00			

11. Przegląd analiz ekonomicznych i użyteczności

11.1. Źródła danych

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oraz użyteczności w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Wyszukiwanie obejmowało publikacje w języku: polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

11.1.1. Analizy ekonomiczne

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w załączniku 15.1.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne oraz serwisy internetowe:

- ❖ MEDLINE (przez PubMed),
- ❖ EMBASE,
- ❖ Cochrane Library,
- ❖ Center for Review and Dissemination (CRD),
- ❖ Cost-Effectiveness Analysis Registry,
- ❖ NIHR (National Institute for Health Research).

Wyszukiwanie zakończono dnia 12.05.2014 r.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy zgodne ze schematem PICOS.

Tabela 28 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy

Parametr	Analizy ekonomiczne
Kryteria włączenia	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Dorośli pacjenci z RZS o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARDs (w tym terapii metotreksatem) lub inhibitorami TNF. <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Tocilizumab w postaci podskórnej (s.c.) podawany w skojarzeniu lub w monoterapii w dawce 162 mg raz w tygodniu. <p>Komparator:</p> <p>Nie zastosowano ograniczeń.</p>

Parametr	Analizy ekonomiczne
	<p>Rodzaj badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ analizy koszty użyteczność (CUA), analizy koszty efektywność (CEA) <p>Do analizy włączano badania opublikowane w postaci pełnotekstowej.</p> <p>Filtry: Językowe: angielski, polski, niemiecki, francuski</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ LYG ❖ QALY
Kryteria wykluczenia	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ populacja pacjentów z RZS nie zgodna ze wskazaniem zawartym we wniosku o refundację (program lekowy) <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ tocilizumab podawany w innej dawce niż zgodnie z zarejestrowaną (np. 2 razy w tygodniu), tocilizumab podawany w postaci wlewów dożylnych; ❖ niezgodny z praktyką kliniczną. <p>Rodzaj badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ publikacja w języku innym niż predefiniowane ❖ publikacje w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze

11.1.2. Użyteczności

Strategie wyszukiwania użyteczności w poszczególnych bazach medycznych zamieszczono w załączniku 15.8.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne:

- ❖ *Cost-Effectiveness Analysis Registry*,
- ❖ *MEDLINE* (przez *PubMed*),
- ❖ *Center for Review and Dissemination (CRD)*.

Wyszukiwanie zakończono dnia 08.05.2014 r.

Wyszukiwanie ukierunkowano na badania zawierające wzór na wyrażenie użyteczności w zależności od wartości HAQ w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia DMARDs lub inhibitorami TNF.

11.2. Etapy selekcji publikacji

Proces selekcji publikacji przebiegał etapowo. Pierwszy etap – obejmował selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji.

11.3. Zidentyfikowane badania

11.3.1. Analizy ekonomiczne

W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zidentyfikowano łącznie 3 523 abstraktów, wśród których 14 publikacji analizowano w postaci pełnych tekstów. Ostatecznie do analizy nie włączono żadnej publikacji z uwagi na nieadekwatną interwencję (wszystkie analizy dotyczyły tocilizumabu podawanego w postaci dożylniej, nie odnaleziono analiz dotyczących tocilizumabu podawanego podskórnym). Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia, zostały przedstawione na diagramie poniżej.

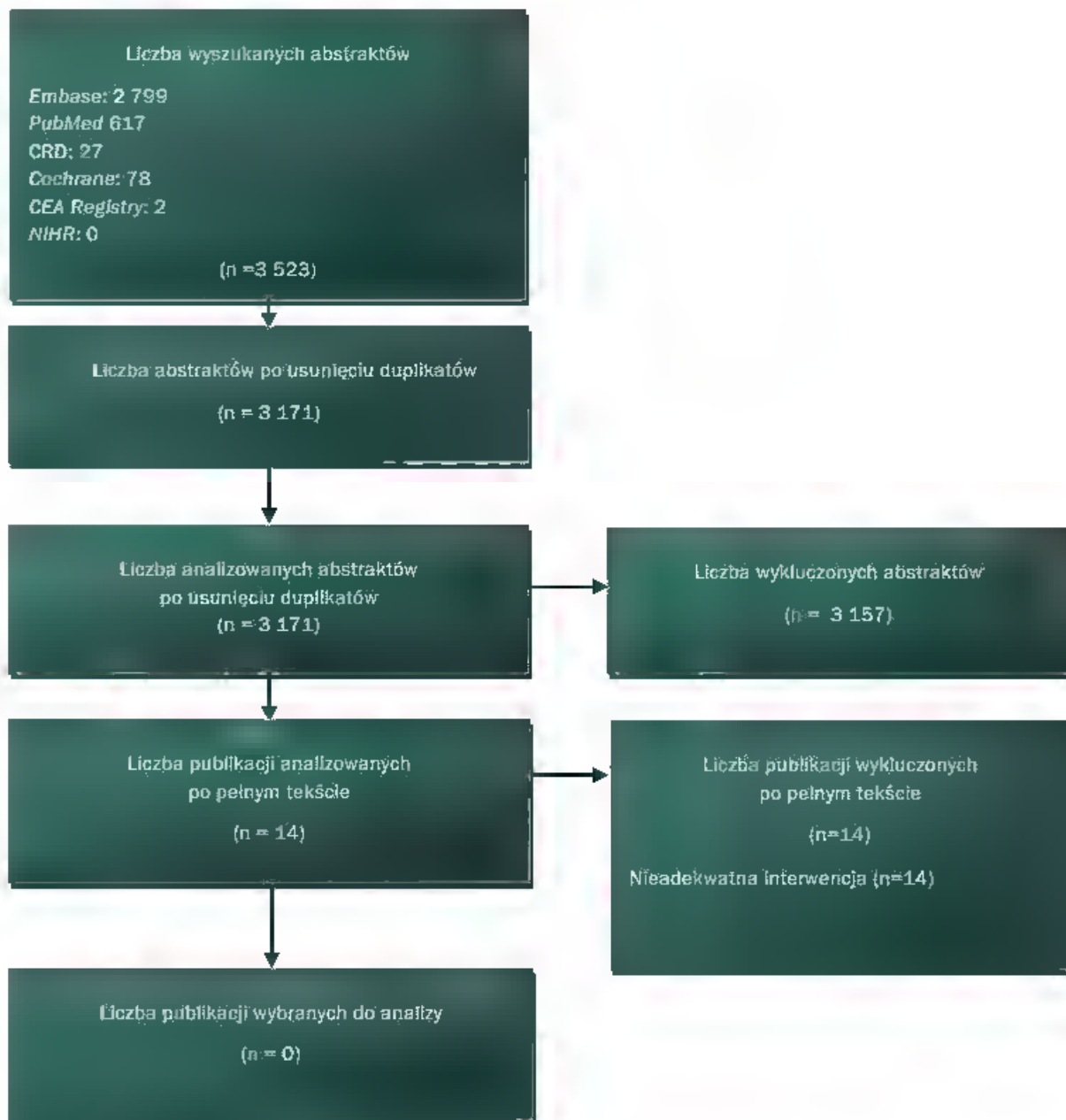


Diagram 2 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z zaleceniami PRISMA [24]

11.3.2. Użyteczności

W procesie wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia zidentyfikowano łącznie 762 abstraktów, wśród których 3 publikacje spełniały kryteria włączenia do analizy. Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia pozostałych, zostały przedstawione na diagramie PRISMA.

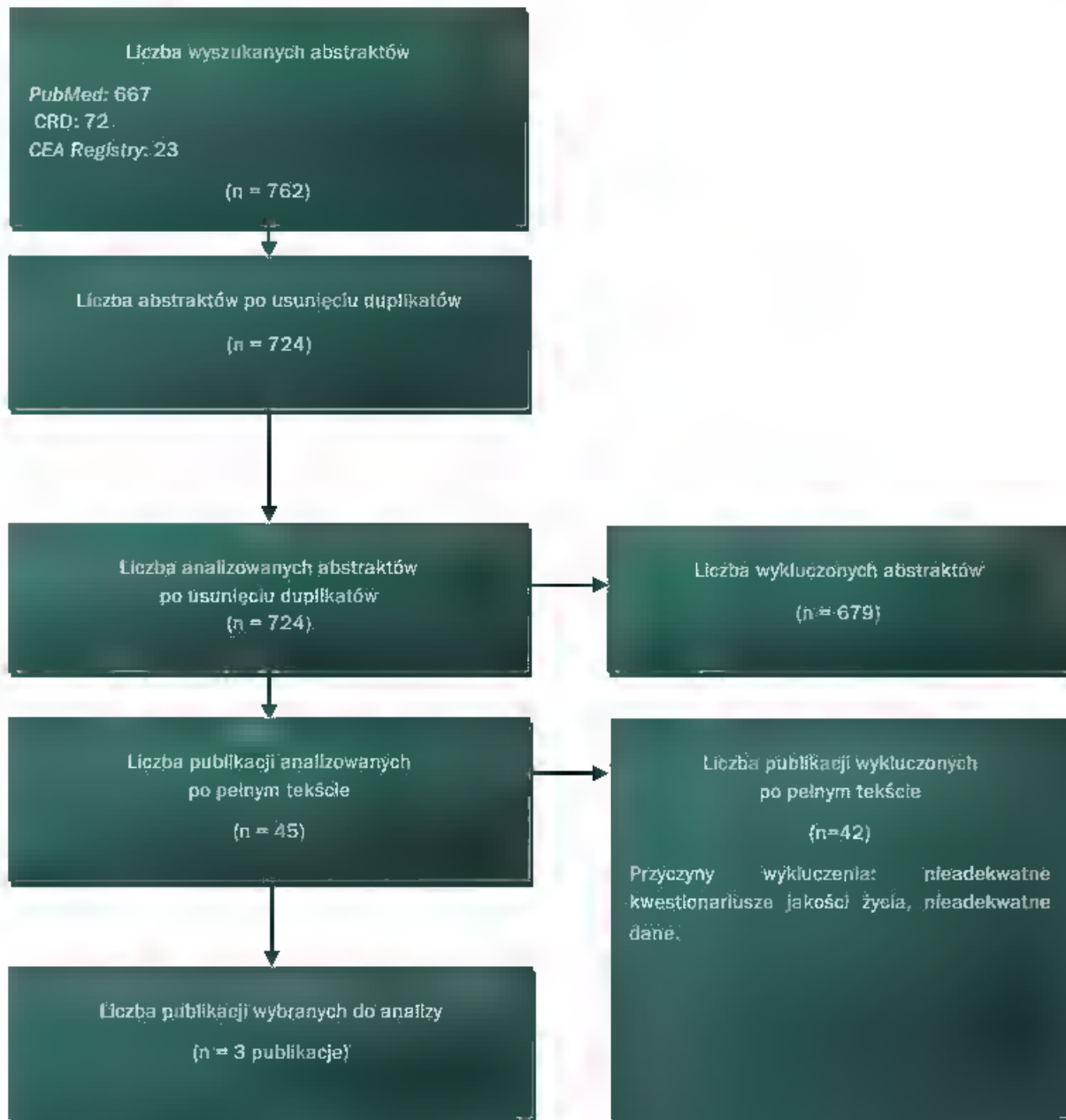


Diagram 3 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji badań użyteczności zgodnie z zaleceniami PRISMA [24]

12. Ograniczenia

Wśród najważniejszych ograniczeń analizy należy wymienić:

- ❖ Analiza efektów zdrowotnych, rozważanych w niniejszym opracowaniu opierała się na wynikach jednego badania klinicznego. Wykorzystanie danych tylko z jednego źródła, może niekiedy prowadzić do wniosków obarczonych znacznym błędem. Należy jednak zwrócić uwagę, iż dane wykorzystane w analizie, pochodzące z badania *SUMMACTA* [8] odnoszą się do populacji docelowej zgodnej z projektem programu lekowego [33] ($DAS28 > 5,1$). Przedstawiono zatem wyniki zdrowotne dla populacji, która najbardziej skorzysta z leczenia preparatem *Roactemra*[®] postacią podskórna.
- ❖ Ocena efektywności terapii w badaniu *SUMMACTA* [8] prowadzona jest w oparciu o kryteria Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR) (w badaniu poddano ocenie jedynie uzyskanie remisji choroby wg wskaźnika aktywności choroby DAS28 ($< 2,6$)). Z tego względu konieczne było ich zastosowanie w modelu, zamiast obowiązujących w warunkach polskich kryteriów Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi (EULAR), posługujących się wartościami DAS i DAS28. Wzajemna relacja kryteriów ACR i EULAR nie jest jednak znana. Brak jest jednak dobrych danych dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR.
- ❖ Interwencje oceniane w badaniu *SUMMACTA* [8] włączonego do analizy efektywności klinicznej [27] podawane są w skojarzeniu z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (w tym ponad 80% pacjentów przyjmowało MTX). Zgodnie z zapisem programu lekowego tocilizumab wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. Jednak w przypadku niemożności podania metotreksatu, tocilizumab może być podany jako monoterapia. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badania, w którym tocilizumab byłby podawany w monoterapii. Odnalezione badanie MUSASHI [30] oceniało tocilizumab podawany w postaci podskórnej w dawce 162 mg podawany co 2 tygodnie. Ww. próba kliniczna nie została uwzględniona w analizie efektywności klinicznej ze względu na niezgodny schemat podawania z zarejestrowanym wskazaniem: tocilizumab w postaci podskórnej w dawce 162 mg podawany raz w tygodniu.
- ❖ Użycie wskaźnika HAQ jako miary jakości życia pacjentów; w świetle niedostatecznych danych o jakości życia mierzonej narzędziami pomiaru jakości życia zależnej od zdrowia w badaniach klinicznych, obliczenie

użyteczności metodami regresji w zależności od wartości HAQ jest jednak standardowym postępowaniem w analizach ekonomicznych na świecie [36, 13, 22].

- ❖ Wybór terapii w praktyce zależy od lekarza oraz wysokości kontraktów, z tego względu po leczeniu tocilizumabem założono sekwencję trzech hipotetycznych DMARDs (biologicznych i/lub syntetycznych zgodnie z wytycznymi NICE dotyczącymi terapii chorych na RZS przedstawionymi w analizie *Stevenson 2013* [36]) o uśrednionym koszcie zależnym od stanu niepełnosprawności chorego według skali HAQ (rozdział 7.5). Koszty zależne od stanu zdrowia (obejmujące hipotetyczne DMARDs) zaczerpnięto z publikacji *Kaczor 2007* [20], w której przedstawiono zależność wielkości zużycia zasobów od wskaźnika HAQ. Biorąc, zatem pod uwagę perspektywę niniejszej analizy (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia) koszty te mogą być obarczone pewnym błędem. Ciężko jest jednak przewidzieć, jaką sekwencję kolejnych leków wybierze lekarz prowadzący, tym bardziej utrudnione jest skalkulowanie kosztów rzeczywistych związanych z dalszym leczeniem pacjentów z RZS.

13. Dyskusja

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona w celu zbadania opłacalności stosowania tocilizumabu s.c. w porównaniu z tocilizumabem *i.v.* W tym celu posłużono się modelowaniem przebiegu choroby w dożywotnim horyzoncie. Skonstruowany model farmakoekonomiczny opiera się na symulacji indywidualnej (mikrosymulacji) z użyciem technik *Monte Carlo*. Zastosowanie symulacji „na poziomie pacjenta” zamiast standardowej analizy kohortowej opartej na założeniu homogenicznej populacji, pozwala uwzględnić wpływ indywidualnych czynników (np. charakterystyki pacjentów, historii choroby) na przebieg choroby, a w konsekwencji na koszty i efekty. Metody symulacji indywidualnej mają szczególne zastosowanie w modelowaniu historii reumatoidalnego zapalenia stawów, gdzie kluczowy parametr, jaki stanowi zmiana wskaźnika HAQ w czasie, jest trudny do oszacowania w modelach kohortowych.

Podsumowanie wyników

W dożywotnim horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta z RZS w przypadku zastosowania TOC s.c. oraz TOC *i.v.* uzyskuje się efekt zdrowotny w wysokości 9,94 QALY (brak różnic w wynikach zdrowotnych porównywanych terapii).

Całkowite koszty leczenia TOC s.c. bez uwzględnienia RSS wynoszą odpowiednio [redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej w przeliczeniu na jednego pacjenta i są [redacted] odpowiednio o [redacted] od kosztów leczenia TOC *i.v.* z perspektywy NFZ/wspólnej (345 077,88 PLN/ 345 240,59 PLN).

Całkowite koszty leczenia TOC s.c. z uwzględnieniem RSS wynoszą odpowiednio [redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej w przeliczeniu na jednego pacjenta i są [redacted] odpowiednio o [redacted] od kosztów leczenia TOC *i.v.* z perspektywy NFZ/wspólnej (345 077,88 PLN/ 345 240,59 PLN).

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że tocilizumab podawany podskórnie jest strategią tańszą oraz tak samo efektywną w porównaniu z tocilizumabem podawanym dożylnie w populacji pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARDs lub inhibitorami TNF.

Finansowanie tocilizumabu w podaniu podskórnym w leczeniu RZS w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu

agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”, przyczyni się do obniżenia kosztów leczenia z punktu widzenia płatnika publicznego, oszczędności czasu związanego z podaniem leku oraz umożliwi jego podawanie samodzielnie przez chorego.

Dyskusja z innymi analizami ekonomicznymi

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w zakresie analiz ekonomicznych dotyczących leczenia RZS tocilizumabem podawanym podskórnym, nie odnaleziono publikacji przedstawiających model dla rozważanego zagadnienia, z którym byłaby możliwość porównania wyników uzyskanych w niniejszej analizie.

14. Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej należy stwierdzić, że zastosowanie tocilizumabu s.c. jest opłacalne kosztowo w porównaniu z tocilizumabem *i.v.*, a efekty porównywanych terapii są jednakowe. Obliczone współczynniki koszty-użyteczność (CUR) dla porównywanych interwencji wynosiły [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej dla tocilizumabu s.c. bez uwzględnienia RSS, [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej dla tocilizumabu s.c. z uwzględnieniem RSS oraz [REDACTED] z perspektywy NFZ/wspólnej dla tocilizumabu *i.v.*

Refundacja tocilizumabu w podaniu podskórnym w leczeniu RZS przyczyni się więc do obniżenia kosztów leczenia z punktu widzenia płatnika publicznego oraz da pacjentowi możliwość wyboru drogi podania leku (podskórnie lub dożylnie), która mu najbardziej odpowiada.

Przeprowadzone obliczenia wskazują, że produkt leczniczy Roactemra® postać podskórna jest kosztowo opłacalną terapią w porównaniu do tocilizumabu *i.v.* w leczeniu pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARDs lub inhibitorami TNF.

15. Załączniki

15.1. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach

Poniżej przedstawiono ocenę zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia 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 [35].

Parametr	Komentarz
Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach (§ 5. ust. 10):	
▪ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 5.3
▪ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 5.3
Analiza ekonomiczna zawiera (§ 5. ust. 1)	
1) analizę podstawową	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9.2
2) analizę wrażliwości	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku;	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 11
▪ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych (§ 5. ust. 12);	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 15.7
▪ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 5. ust. 12).	<input checked="" type="checkbox"/> Diagram 2
Analiza podstawowa zawiera (§ 5. ust. 2)	
1. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku z wyszczególnieniem:	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9.1 (Tabela 14, Tabela 15)
▪ oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii;	<input checked="" type="checkbox"/>
▪ oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii.	<input checked="" type="checkbox"/>

Parametr	Komentarz
2. Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (bądź kosztu uzyskania dodatkowego roku życia), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowana technologia.	<input type="checkbox"/> Nie dotyczy, CMA
3. Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (bądź koszt uzyskania dodatkowego roku życia (ICUR/ICER)) jest równy wysokości progu opłacalności (111 381 PLN).	<input type="checkbox"/> Nie dotyczy, CMA
4. Zestawienia tabelaryczne wartości na podstawie, których dokonano oszacowań o których mowa w pkt. 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Tabela 1- Tabela 13
5. Wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 5 Rozdział 8.2
6. Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań o których mowa w pkt. 1, 2 i 3.	<input checked="" type="checkbox"/> Plik Roactemra s.c. trex
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w pkt 2. (§ 5. ust. 3)	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9.2 (Tabela 16)
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 3. (§ 5. ust. 4)	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9.2 (Tabela 16)
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka oszacowania i kalkulacje o których mowa w pkt. 1, 2 i 3 powinny być przedstawione w dwóch wariantach (§ 5. ust. 5): ▪ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu RS; ▪ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu RS).	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9.2.2 <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 9.2.1
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera (§ 5. ust. 6): 1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia; 2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych; 3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Nie dotyczy <input type="checkbox"/>
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w pkt. 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (§ 5. ust. 7).	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 5.5

Parametr	Komentarz
<p>Jeżeli wartości w analizie ekonomicznej obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5. ust. 8). Do przeglądów stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych; opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu. 	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 11; <input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 15.8 <input checked="" type="checkbox"/> Diagram 3
Analiza wrażliwości zawiera (§ 5. ust. 9):	
7. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt. 4.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10.1.1
8. Uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt. 7.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10.1.1
9. Oszacowania, o których mowa w pkt. 1, 2 i 3, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt. 7, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 10.1.2
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-3, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej (§ 5. ust. 11).	<input checked="" type="checkbox"/> Horyzont dożywni, rozdział 9.2
Analiza musi zawierać:	
1) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; (§ 8. ust. 1)	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 18
2) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. (§ 8. ust. 2)	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 18 i 19

15.2. Refundowane preparaty zawierające metotreksat w postaci doustnej

Metotreksat w formie doustnej znajduje się na liście leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym w ramach grupy limitowej 120.1 „Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego” i jest finansowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym w leczeniu RZS).

Tabela 29 Charakterystyka refundowanych preparatów zawierających metotreksat w postaci doustnej (tabletki)

Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość dopłaty z perspektywy pacjenta [PLN]	Kwota refundacji NFZ [PLN]	Koszt za mg z perspektywy pacjenta [PLN]
Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg; 50 tabl. 5909990453726	120.1*	11,54	11,54	5,33	6,21	0,043
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg; 50 tabl. 5909990453825	120.1*	21,89	21,89	10,67	11,22	0,043
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg; 50 tabl. 5909990453924	120.1*	41,57	41,57	21,33	20,24	0,043
Trexan, tabl., 2,5 mg; 100 tabl. (but.); 5909990111619	120.1*	21,9	21,9	10,67	11,23	0,043
Trexan, tabl., 10 mg; 100 tabl. (1 poj.po100 szt); 5909990730346	120.1*	79,33	79,33	42,67	36,66	0,043

*120.1. Lek przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego

15.3. Badania wykonywane przy kwalifikacji do programu

W ramach kwalifikacji świadczeniobiorcy do udziału w programie „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)” konieczne jest wykonanie następujących badań (zgodnie z załącznikiem B.45. do Obwieszczenia MZ [10]):

- 1) czynnik reumatoidalny w surowicy – u pacjentów z RZS;
- 2) morfologia krwi; w przypadku terapii tocilizumabem wykonuje się morfologię krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych, a w przypadku terapii certolizumabem pegol wykonuje się morfologię krwi z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych oraz limfocytów;
- 3) płytki krwi (PLT);
- 4) odczyn Biernackiego (OB);
- 5) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);

- 6) aminotransferaza alaninowa (AIAT);
- 7) stężenie kreatyniny w surowicy;
- 8) stężenie białka C reaktywnego (CRP);
- 9) badanie ogólne moczu;
- 10) próba tuberkulinowa lub Quantiferon test;
- 11) obecność antygenu HBS;
- 12) przeciwciała anty HCV;
- 13) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/AbCombo);
- 14) stężenie elektrolitów w surowicy;
- 15) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją);
- 16) EKG z opisem;
- 17) dwukrotne obliczenie wartości wskaźnika DAS 28 lub DAS w RZS, w odstępie 1 miesiąca; ostatnie oznaczenie nie wcześniej niż dwa tygodnie przed podaniem pierwszej dawki leku;
- 18) u kobiet zaleca się wykonanie mammografii lub USG piersi;
- 19) u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem oznacza się profil lipidów: stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów.

15.4. Monitorowanie leczenia

Zgodnie z załącznikiem B.45. do Obwieszczenia MZ [10]) w celu monitorowania leczenia w ramach programu „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”, wykonuje się nie rzadziej, niż w wyznaczonych terminach następujące badania:

1) u pacjentów z RZS po 90 dniach (+/- 14 dni) od podania pierwszej dawki terapii pierwszoliniowej należy oznaczyć:

- a) morfologię krwi;
- b) odczyn Biernackiego (OB);
- c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);
- d) stężenie kreatyniny w surowicy oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS.

W przypadku kontynuowania terapii wszystkie wymienione powyżej badania należy powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (+/- 14 dni). Co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG i RTG klatki piersiowej.

2) u pacjentów z RZS w przypadku zastosowania terapii drugiej linii po kolejnych 90 dniach (+/- 14 dni) od podania pierwszej dawki leku drugiej linii należy oznaczyć:

- a) morfologię krwi;
- b) odczyn Biernackiego (OB);
- c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);
- d) stężenie kreatyniny w surowicy oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS.

W przypadku kontynuowania terapii badania należy powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (+/- 14 dni). Co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG i RTG klatki piersiowej.

3) W przypadku zastosowania tocilizumabu w terapii pierwszej lub kolejnej linii leczenia biologicznego niezależnie od powyższych oceniających poprawę należy wykonać:

Nie później niż po 60 dniach (+/- 14 dni), 120 dniach (+/- 14 dni) i 180 dniach (+/- 14dni) od podania pierwszej dawki w terapii kolejnej linii tocilizumabem należy oznaczyć:

- a) aktywność AspAT i AlAT;
- b) profil lipidów: stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów;
- c) morfologię krwi z rozmazem;
- d) płytki krwi (PLT).

W przypadku kontynuowania terapii aktywność AspAt i AlAT należy powtarzać nie rzadziej niż po kolejnych 90 dniach (\pm 14 dni). Pozostałe wymienione powyżej badania należy powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (+/- 14 dni). Co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG i RTG klatki piersiowej.

15.5. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych

W tabeli poniżej przedstawiono wzrost opłat związanych ze zdrowiem w latach 2008-2013. Wskaźniki te zostały wykorzystane w modelu do oszacowania zależności wielkości zużycia zasobów od wartości HAQ wyrażonych równaniem:

$$\text{koszt} = 4\,263,56 - 1\,653,90 \times \text{HAQ}^3 + 6\,398,72 \times \text{HAQ}^2 - 4\,577,30 \times \text{HAQ}$$

Tabela 30 Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych - zdrowie

Parametr	2008	2009	2010	2011	2012	2013	łącznie
Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych - zdrowie	3,4%	3,2%	2,9%	4,5%	3,2%	1,8%	20,55%*
Źródła danych	GUS [16]						

* skalkulowano według wzoru na skumulowaną inflację po n-latach: $\text{Inflacja}_n = ((1 + \text{Inflacja}_1/100) \times (1 + \text{inflacja}_2/100) \times \dots \times (1 + \text{inflacja}_n/100) - 1) \times 100\%$

15.6. Strategie wyszukiwania kluczowych danych wejściowych modelu

W celu identyfikacji kluczowych danych wejściowych modelu ekonomicznego przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie *Medline* przez *PubMed*.

Na podstawie tytułów oraz abstraktów dokonano wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych, a następnie przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Przeprowadzono również przeszukanie biorąc pod uwagę cytowane źródła danych, które nie zostały odnalezione we wcześniejszych etapach wyszukiwania.

Zmiana wartości HAQ w skali ACR

Poszukiwanym parametrem była relacja wartości HAQ z kryteriami oceny efektywności terapii ACR.

Tabela 31 Strategia wyszukiwania danych dotyczących zmiany wartości HAQ zgodnie z kryteriami ACR w bazie *Medline* przez *PubMed* (data wyszukiwania 5.05.2014 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	RA	708 387
#2	rheumatoid arthritis	117 177
#3	#1 OR #2	790 059
#4	ACR	5 901
#5	American College of Rheumatology	4 082
#6	#4 OR #5	8 585
#7	HAQ	3 271
#8	health assessment questionnaire	53 333
#9	#7 OR #8	55 184
#10	#6 OR #9	63 250
#11	(correlation OR relationship OR association)	2 296 926
#12	#3 AND #10 AND #11	1 549

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 1 549 publikacji. W modelu wykorzystano dane z raportu oceniającego tocilizumab postać dożylna przygotowanego na zlecenie NIHR HTA (Meads 2009 [14]).

Tabela 32 Charakterystyka badania uwzględnionego dla zmiany wartości HAQ zgodnie z kryteriami ACR

Badanie	Cel badania	Populacja	Kraj/waluta/ perspektywa	Technika analityczna/ horyzont/ dyskontowanie	Wyniki
Meads:2009 [14]	Ocena efektywności klinicznej i kosztowej tocilizumabu podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) we wskazaniu rejestracyjnym (leczenie umiarkowanego do ciężkiego reumatoidalnego zapalenia stawów).	Pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego RZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD-IR) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (TNF-IR).	Wielka Brytania/£ /płatnika publicznego (NHS)	CUA/dożywni/ 3,5% dla kosztów i efektów	Dodanie tocilizumabu do standardowego schematu leczenia dla wskazanych pacjentów jest kosztowo efektywne (ICUR wynosi £20,000/QALY dla populacji DMARD-IR i około £22,000/QALY dla populacji TNF-IR)

Czas trwania terapii

Poszukiwanym parametrem były dane dotyczące czasu trwania terapii u pacjentów z RZS leczonych tocilizumabem.

Tabela 33 Strategia wyszukiwania danych dotyczących czasu trwania terapii w bazie Medline przez PubMed (data wyszukiwania 5.05.2014 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	RA	708 387
#2	rheumatoid arthritis	117 177
#3	#1 OR #2	790 059
#4	tocilizumab or actemra or roactemra	982
#5	#3 AND #4	631

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 631 publikacji. W modelu wykorzystano dane z publikacji Genovese 2013 [14].

Tabela 34 Charakterystyka badania uwzględnionego dla czasu trwania terapii tocilizumabem

Badanie	Metodyka badania	Łączność próby	Cel badania	Populacja
Genovese 2013 [8]	Opracowanie wtórne (5 badań RCT).	4 211	Ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu podawanego dożylnie.	Pacjenci z RZS.

Standaryzowany współczynnik umieralności (SMR)

Poszukiwanym parametrem był standaryzowany współczynnik umieralności na reumatoidalne zapalenie stawów.

Tabela 35 Strategia wyszukiwania danych dotyczących SMR w bazie Medline przez PubMed (data wyszukiwania 5.05.2014 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Łiczba wyników
#1	RA	708 387
#2	rheumatoid arthritis	117 177
#3	#1 OR #2	790 059
#4	standardized mortality rates	12 264
#5	standardized mortality ratios	2 193
#6	standardized mortality ratio	3 165
#7	standardized mortality	12 264
#8	SMR	3 837
#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	14 393
#10	#3 AND #9	379

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 379 publikacji. W modelu wykorzystano dane z publikacji *Dadoun 2013* [12].

Tabela 36 Charakterystyka badania uwzględnionego dla parametru SMR

Badanie	Metodyka badania	Łączność próby	Cel badania	Populacja
<i>Dadoun 2013</i> [6]	Przegląd systematyczny (11 badań przeprowadzonych w latach 1955-1995)	51 819	Ocena śmiertelności wyrażonej współczynnikiem IMR, SMR	Pacjenci z RZS

15.7. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

Tabela 37 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (data 8.05.2014 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	tocilizumab	982
#2	"tocilizumab" [Supplementary Concept]	569
#3	monoclonal antibody, MRA	982
#4	atlizumab	994
#5	Actemra	982
#6	roActemra	6
#7	Chugai brand of tocilizumab	982
#8	actemra 200	5
#9	r1569	5
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	999
#11	Arthritis, Rheumatoid	117 227
#12	"Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]	91 485
#13	rheumatoid arthritis	117 227
#14	reumatoid arthritis	11
#15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	117 232
#16	#10 AND #15	617

Tabela 38 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (data 08.05.2014 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	tocilizumab	81
#2	monoclonal antibody, MRA	8
#3	atlizumab	5
#4	Actemra	6

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#5	roActemra	4
#6	Chugai brand of tocilizumab	0
#7	actemra 200	0
#8	r1569	0
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	90
#10	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid]	4 108
#11	Arthritis, Rheumatoid	6 847
#12	rheumatoid arthritis	6 847
#13	reumatoid arthritis	40
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	6 851
#15	#9 AND #14	78

Tabela 39 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (data 8.05.2014 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1.	(tocilizumab)	29
#2.	(monoclonal antibody, MRA)	0
#3	(atlizumab)	0
#4	(Actemra)	1
#5	(roActemra)	2
#6	(Chugai brand of tocilizumab)	0
#7	(actemra 200)	0
#8	(r1569)	0
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	29
#10	(Arthritis, Rheumatoid)	0
#11	MeSH DESCRIPTOR Arthritis, Rheumatoid	504

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#12	(rheumatoid arthritis)	752
#13	(reumatoid arthritis)	0
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	802
#15	#9 AND #14	27

Tabela 40 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase (data 12.05.2014 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	'tocilizumab'/exp	3 673
#2	tocilizumab	3 747
#3	monoclonal AND antibody. AND mra	53
#4	atlizumab	444
#5	actemra	314
#6	roactemra	125
#7	chugai AND brand AND of AND tocilizumab	0
#8	actemra AND 200	5
#9	r1569	8
#10	#1 OR #2 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	3 808
#11	'rheumatoid arthritis'/exp	149 057
#12	reumatoid AND arthritis	297
#13	rheumatoid AND arthritis	162 538
#14	#11 OR #12 OR #13	163 980
#15	#10 AND #14	2 799

Tabela 41 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CEA Registry (data 8.05.2014 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	tocilizumab	2

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#2	monoclonal AND antibody, AND imra	0
#3	atlizumab	0
#4	actemra	0
#5	roactemra	0
#6	r1569	0
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2

Tabela 42 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie NIHR (data 8.05.2014 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	tocilizumab	0

15.8. Strategie wyszukiwania użyteczności

Tabela 43 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed (data 8.05.2014 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Arthritis, Rheumatoid	117 227
#2	"Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]	91 485
#3	rheumatoid arthritis	117 227
#4	reumatoid arthritis	11
#5	RA	790 332
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	782 007
#7	„ACR50” OR „ACR20” OR „ACR” OR „DAS28” OR „Health assessment questionnaire” OR „HAQ”	11 383
#8	„HUI3” OR „HUI2” OR „HUI” OR „SF-36” OR „EQ-5D” OR „quality of life” OR „utility”	317 630
#9	#6 AND #7 AND #8	667

Tabela 44 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (data 8.05.2014 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	rheumatoid arthritis	752
#2	RA	945
#3	#1 OR #2	1 512
#4	„ACR50” OR „ACR20” OR „ACR” OR „DAS28” OR „Health assessment questionnaire” OR „HAQ”	214
#5	„HUI3” OR „HUI2” OR „HUI” OR „SF-36” OR „EQ-5D” OR „quality of life” OR „utility”	10 557
#6	#3 AND #4 AND #5	72

Tabela 45 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry (data 08.05.2014 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników (utility weight)
#1	rheumatoid arthritis	201

16. Spis tabel

Tabela 1 Kalkulacja ceny hurtowej leku <i>RoActemra</i> [®]	19
Tabela 2 Kalkulacja kosztów tocilizumabu s.c. oraz i.v.....	20
Tabela 3 Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego.....	21
Tabela 4 Koszty jednostkowe metotreksatu.....	22
Tabela 5 Kalkulacja kosztów metotreksatu.....	23
Tabela 6 Wyjściowy wiek pacjentów oraz rozkład płci.....	29
Tabela 7 Wyjściowe wartości wskaźnika niepełnosprawności HAQ w badaniu <i>SUMMACTA</i> [8].....	30
Tabela 8 Zmiana wartości wskaźnika HAQ w zależności od odpowiedzi na leczenie.....	32
Tabela 9 Odsetki odpowiedzi na leczenie dla tocilizumabu (ACR 20, ACR 50, ACR 70).....	32
Tabela 10 Odsetki odpowiedzi na leczenie dla leków DMARDs (ACR 20, ACR 50, ACR 70).....	33
Tabela 11 Parametry krzywej parametrycznej <i>Gomperta</i> dopasowanej do krzywej <i>Kaplana-Meiera</i> z badania <i>Genovese 2013</i> [8].....	35
Tabela 12 Parametry krzywej parametrycznej <i>Weibulla</i> - czas trwania leczenia DMARDs.....	35
Tabela 13 Zestawienie parametrów modelu.....	38
Tabela 14 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie konsekwencji zdrowotnych.....	41
Tabela 15 Wyniki analizy koszty-konsekwencje – zestawienie kosztów.....	41
Tabela 16 Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS.....	43
Tabela 17 Wartość refundacji NFZ za opakowanie produktu <i>RoActemra</i> [®] w ramach programu lekowego przy uwzględnieniu RSS.....	44
Tabela 18 Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS.....	45
Tabela 19 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów.....	46
Tabela 20 Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS wraz z analizą progową – perspektywa NFZ.....	49
Tabela 21 Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS wraz z analizą progową – perspektywa wspólna.....	51
Tabela 22 Wyniki analizy dodatkowej zgodnej z horyzontem badania <i>SUMMACTA</i> [8] bez uwzględnienia RSS.....	53
Tabela 23 Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS wraz z analizą progową – perspektywa NFZ.....	55
Tabela 24 Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS wraz z analizą progową – perspektywa wspólna.....	57
Tabela 25 Wyniki analizy dodatkowej zgodnej z horyzontem badania <i>SUMMACTA</i> [8] z uwzględnieniem RSS.....	59
Tabela 26 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS.....	61
Tabela 27 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS.....	63
Tabela 28 Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do analizy.....	64
Tabela 29 Charakterystyka refundowanych preparatów zawierających metotreksat w postaci doustnej (tabletki).....	77
Tabela 30 Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych - zdrowie.....	79
Tabela 31 Strategia wyszukiwania danych dotyczących zmiany wartości HAQ zgodnie z kryteriami ACR w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (data wyszukiwania 5.05.2014 r.).....	80
Tabela 32 Charakterystyka badania uwzględnionego dla zmiany wartości HAQ zgodnie z kryteriami ACR.....	81

Tabela 33 Strategia wyszukiwania danych dotyczących czasu trwania terapii w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (data wyszukiwania 5.05.2014 r.)	81
Tabela 34 Charakterystyka badania uwzględnionego dla czasu trwania terapii tocilizumabem	82
Tabela 35 Strategia wyszukiwania danych dotyczących SMR w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (data wyszukiwania 5.05.2014 r.)	82
Tabela 36 Charakterystyka badania uwzględnionego dla parametru SMR	82
Tabela 37 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>PubMed</i> (data 8.05.2014 r.)	83
Tabela 38 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i> (data 08.05.2014 r.)	83
Tabela 39 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CRD</i> (data 8.05.2014 r.)	84
Tabela 40 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Embase</i> (data 12.05.2014 r.)	85
Tabela 41 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CEA Registry</i> (data 8.05.2014 r.)	85
Tabela 42 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>NIHR</i> (data 8.05.2014 r.)	86
Tabela 43 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>PubMed</i> (data 8.05.2014 r.)	86
Tabela 44 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CRD</i> (data 8.05.2014 r.)	87
Tabela 45 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CEA Registry</i> (data 08.05.2014 r.)	87

17. Spis diagramów i wykresów

Diagram 1 Struktura modelu farmakoekonomicznego	26
Diagram 2 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z zaleceniami PRISMA [24].....	67
Diagram 3 Diagram QUOROM opisujący proces selekcji badań użyteczności zgodnie z zaleceniami PRISMA [24]	68
Wykres 1 Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów bez uwzględnienia RSS	42
Wykres 2 Struktura kosztów w analizowanej populacji pacjentów z uwzględnieniem RSS	42
Wykres 3 Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS z perspektywy NFZ oraz wspólnej.....	53
Wykres 4 Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ oraz wspólnej	59

18. Referencje

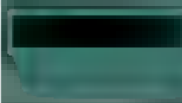


1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)): http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Informacja w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość: <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=779>
3. ATC/DDD Index 201: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
4. Bansback N., Brennan A., Ghatnekar O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2005 July; 64(7): 995–1002.
5. Baza Cost-Effectiveness Analysis Registry (ostatni dostęp 08.05.2014 r.): <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>
6. Brennan A., Bansback N., Reynolds A., Conway P. Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *Rheumatology* 2004;43:62–72.
7. Brennan A., Bansback N., Nixon R., et al. Modelling the cost effectiveness of TNF- α antagonists in the management of rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Registry. *Rheumatology* 2007;46:1345–1354.
8. Burmester G.R., Rubbert-Roth A., Cantagrel A., et al. A randomized, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). *Ann Rheum Dis* 2014;73:69–74. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203523.
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra® *postać podskórna* (tocilizumab). Materiały dostarczone przez Złeceniodawcę.
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra® *postać dożylna* (tocilizumab): http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf
11. Chen Y.-F., Jobanputra P., Barton P., et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technology Assessment* (Winchester, England). 2006; 10(42):iii-iv, xi-xiii, 1-229. http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/data/assets/pdf_file/0008/65168/FullReport-hta10420.pdf
12. Dadoun S., Zebouion-Ktorza N., Combescurie C., et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2013 Jan;80(1):29-33. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.02.005. Epub 2012 Mar 27 (abstrakt): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22459416>
13. Diamantopoulos A., Benucci M., Capri S., et al. Economic evaluation of tocilizumab combination in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in Italy. *J Med Econ.* 2012;15(3):576-85. doi: 10.3111/13696998.2012.665110. Epub 2012 Mar 9.
14. Genovese M.C., Rubbert-Roth A., Smolen J.S., et al. Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. *J Rheumatol.* 2013 Jun;40(6):768-80. doi: 10.3899/jrheum.120687. Epub 2013 Mar 1.
15. Główny Urząd Statystyczny, GUS. Tablice trwania życia 2012 rok: http://www.stat.gov.pl/gus/5840_894_PLK_HTML.htm
16. Główny Urząd Statystyczny, GUS: Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2008-2013. <http://www.stat.gov.pl>
17. Głuszko P., Filipowicz-Sosnowska A., Tlustochowicz W. Reumatoidalne zapalenie stawów. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. *Reumatologia* 2012; 50, 2: 83–90.

18. Ignaczak E., Ignaczak P., Buczkowski K., Jeka S. Rola lekarza rodzinnego w diagnostyce i opiece nad pacjentem z reumatoidalnym zapaleniem stawów. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2012, tom 6, nr 4, 168–174.
19. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2014 (stan na 10.04.2014 r.): <http://www.nfz.gov.pl/>
20. Kaczor M.P., Wójcik R. Analiza opłacalności stosowania inhibitorów TNF- α w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów w warunkach polskich. *Reumatologia* 2007; 45, 5: 268–275.
21. Kievit W., Adang E.M., Fransen J. The effectiveness and medication costs of three anti-TNF agents(alpha) in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1229-1234 doi:10.1136/ard.2007.083675.
22. Malottki K., Barton P., Tsourapas A., et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2011; Vol. 15: No. 14 ISSN 1366-5278.
23. Meads C., Jit M., Tsourapas A., et al. Evidence Review Group Report. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12033/45575/45575.pdf>
24. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(6). http://www.google.pl/uri?sa=t&rct=i&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CDIOFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.plosntds.org%2Farticle%2FfetchSingleRepresentation.action%3Furi%3Dinfo%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.002147.s001&ei=mvS0UqH3GdCVhOeAm4CwBA&usq=AFOjCNEQ-pXB7KoPyMaaFtDMnaov5hAemw&sig2=ELA60CvJL6YJSjd_IStwVA&bvm=bv.58187178.d.ZG4
25. NICE technology appraisal guidance. Rheumatoid arthritis - tocilizumab (rapid review TA198) (TA247). <http://www.nice.org.uk/Search.do?x=0&y=0&searchText=tocilizumab&newsearch=true>
26. NICE technology appraisal guidance. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis (TA130): <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11867/37914/37914.pdf>
27. NUEVOHTA. Analiza efektywności klinicznej tocilizumabu s.c. (RoActemra®) w leczeniu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Kraków 2014 (praca niepublikowana).
28. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.
29. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53): <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
30. Ogata A., Tanimura K., Sugimoto T., et al. Phase III Study of the Efficacy and Safety of Subcutaneous Versus Intravenous Tocilizumab Monotherapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research* Vol. 66, No. 3, March 2014, pp 344–354.
31. Opracowanie wyników ankiety przeprowadzonej w ośrodkach uczestniczących w „Ewidencji pacjentów w terapii biologicznej reumatoidalnego zapalenia stawów” w Polsce Raport podstawowy. Opracowanie raportu – M. Niewada, M. Jakubczyk na podstawie przygotowanych przez firmę *HumanGraph Sp. z o.o.* wyników opracowania statystycznego. http://www.nursing.com.pl/plk/raport_ewidencja_pacjentow.pdf
32. Prajs K. Jakość życia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w odniesieniu do sprawności fizycznej i stanu psychicznego. *Annales Academiae Medicae Stetinensis, Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie* 2007, 53, 2, 72–82. http://www.pum.edu.pl/data/assets/pdf_file/0013/13306/3479_11.pdf
33. Projekt programu lekowego: „LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ICD-10: M 05, M 06)” dostarczony przez firmę Zlecającą (Roche) z dn. 12.11. 2013 r.
34. Ramiro S., Gaujoux-Viala C. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:529–535.

35. 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. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
36. Stevenson M., Archer R., Tosh J., et al. Technology Assessment Report commissioned by the NIHR HTA Programme on behalf of the National Institute for Health and Clinical Excellence Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs and after the failure of conventional diseasemodifying anti-rheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess.
37. 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 późn. zm.
38. Wolfe F., Michaud K. The loss of health status in rheumatoid arthritis and the effect of biologic therapy: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):R35. doi: 10.1186/ar2944. Epub 2010 Mar 2.
39. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) („Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)”).
40. Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) („Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych”).
41. Załącznik nr 16 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku („Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym”): http://www.nfz-lodz.pl/attachments/3379_Leczenie%20RZS%20i%20MIZS%20o%20przebiegu%20agresywnym.pdf

19. Wkład pracy

Lista osób zaangażowanych w tworzenie opracowania

	Analiza ekonomiczna. Przegląd analiz ekonomicznych i użyteczności.
	Analiza ekonomiczna Modelowanie.
	Konsultacje merytoryczne dotyczące praktyki leczenia RZS w Polsce.

Data zakończenia analizy: 14.05.2014 r.