

Analiza ekonomiczna dla produktu
leczniczego RoActemra®
(tocilizumab) w postaci podskórnej
w leczeniu chorych
na reumatoidalne zapalenie
stawów

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, marzec 2017



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	4
Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Analiza ekonomiczna	8
1.1. Metodyka	8
1.1.1. Cel analizy	8
1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	8
1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej	9
1.1.4. Perspektywa	10
1.1.5. Horyzont czasowy	10
1.1.6. Dyskontowanie	10
1.1.7. Technika analityczna	10
1.2. Model decyzyjny	11
1.2.1. Opis modelu	11
1.2.2. Główne założenia modelu	13
1.2.3. Walidacja modelu	14
1.3. Parametry modelu	14
1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu	14
1.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej	15
1.3.2.1. Odpowiedź na leczenie ACR 20/50/70	15
1.3.2.2. Remisja choroby DAS 28	17
1.3.3. Dane dotyczące kosztów	19
1.3.3.1. Koszt leczenia tocilizumabem	19
1.3.3.2. Koszty tocilizumabu podawanego dożylnie (TOC i.v.)	21
1.3.3.3. Koszt kwalifikacji oraz diagnostyki w ramach programu lekowego	22
1.3.3.4. Koszt podania tocilizumabu w ramach programu lekowego	22
1.3.3.5. Koszt leczenia metotreksatem	23
1.3.3.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	24
1.3.3.7. Koszty zależne od stanu zdrowia	24
1.3.3.8. Koszty opieki paliatywnej	25
1.3.4. Prawdopodobieństwa zdarzeń	25
1.3.4.1. Zmiana wartości wskaźnika HAQ	25
1.3.4.2. Czas trwania terapii biologicznej tocilizumabem i DMARDs	27
1.3.4.3. Prawdopodobieństwo zgonu	28
1.3.5. Użyteczności	29
1.4. Oszacowania, o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [35]	30
1.5. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość	31
1.6. Zestawienie parametrów wejściowych modelu	32
1.7. Zestawienie kosztów i konsekwencji	35
1.8. Wyniki analizy koszty-użyteczność	36
1.8.1. Analiza podstawowa	36
1.8.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa	37

1.9.	Przegląd analiz ekonomicznych	40
1.10.	Ograniczenia analizy	40
1.11.	Dyskusja i wnioski	42
2.	Załączniki	43
2.1.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	43
2.1.1.	<i>Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych</i>	47
2.1.2.	<i>Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu</i>	47
2.2.	Strategie wyszukiwania użyteczności	49
2.2.1.	<i>Diagram wyszukiwania użyteczności</i>	49
2.2.2.	<i>Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu</i>	50
3.	Piśmiennictwo	52
4.	Spis tabel	55
5.	Spis Wykresów i diagramów	57

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DDD	Dzienna dobową dawkę leku ustalona przez WHO
DMARDs	Leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
MTX	Metotreksat
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PDD	Najczęściej stosowana dobową dawkę leku
PICOS	Populacja (ang. Population), interwencja (ang. Intervention), komparator (ang. Comparator), wyniki zdrowotne (ang. Outcomes), typ badania (ang. Study)
TNF	Inhibitory czynnika martwicy nowotworu
TOC i.v.	Tocilizumab podawany dożylnie (rozważany komparator)
TOC s.c.	tocilizumabu podawany podskórnie (rozpatrywana interwencja)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy było przeprowadzenie oceny opłacalności stosowania produktu RoActemra® (kod EAN: 5902768001075, 162 mg tocilizumabu w ampułko-strzykawce podawany podskórnie; TOC s.c.) stosowanego 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 metotreksat (MTX) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (TNF, ang. Tumor Necrosis Factor) lub rytuksymabem (RTX), w ramach programu lekowego *B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* [33].

Metodyka i założenia

Ocenę opłacalności stosowania preparatu RoActemra® (EAN: 5902768001075) w populacji docelowej wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach porównywanych interwencji.

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego, opinii eksperta [redacted] oraz zgodnie z zaprezentowaną argumentacją przez analityków AOTMiT [2] oraz rekomendacją Prezesa AOTMiT [34] wybór tocilizumabu w postaci dożylniej (TOC i.v.), uznano jako właściwy komparator odzwierciedlający aktualną praktykę kliniczną i wskazany przez ekspertów klinicznych.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem modelu Markowa bazującego na wynikach badania randomizowanego SUMMACTA [9,8] porównującego efektywność kliniczną tocilizumabu s.c. z tocilizumabem i.v. w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie DMARDs i/lub TNF [12]. Ocena efektywności terapii w badaniu SUMMACTA [9,8] prowadzona jest w oparciu o kryteria Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR) (w badaniu poddano jedynie ocenie uzyskanie remisji choroby wg wskaźnika aktywności choroby DAS28 (<2,6) dla 24 oraz 97 tygodni obserwacji oraz SDAI tylko dla 24 tygodni obserwacji: patrz rozdział 1.3.2). Z tego względu konieczne było zastosowanie w modelu kryteriów ACR, zamiast obowiązujących w warunkach polskich kryteriów Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi (EULAR), posługujących się wartościami DAS, DAS28 oraz SDAI [5]. Brak jest jednak dobrych danych dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR [5].

- Zgodnie z wynikami analizy klinicznej [12] pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi odsetek odpowiedzi na leczenie zgodnie z ACR20, ACR50 i ACR70 był porównywalny, zarówno podczas 24, jak również 97 tygodni leczenia.
- Ponadto u podobnego odsetka pacjentów odnotowano remisję choroby wg CDAI, SDAI i kryteriów Booleana zarówno podczas 24, jak również 97 tygodni leczenia. Obliczone korzyści względne (RB) nie wykazują istotności statystycznej.
- Natomiast obliczona korzyść względna dla remisji choroby wg DAS28 w populacji ogółem podczas długiej 97 tygodniowej terapii wynosi 1,15 (95% CI: 1,002; 1,314); $p=0,047$ i jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci podskórnej [12]. Dodatkowo, obliczone korzyści względne wystąpienia remisji choroby wg DAS 28 podczas możliwie najdłuższego okresu leczenia (tj. 97 tygodni), w subpopulacjach pacjentów o masie ciała wynoszącej 60-100 kg oraz >100 kg są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych TOC s.c. [12].

Na podstawie powyższych danych analogicznie, jak autorzy pierwotnej wersji raportu [5] zdecydowano się na podejście wysoce konserwatywne (pomimo istotnych statystycznie wyników w zakresie uzyskania remisji DAS28 na korzyść pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci podskórnej) zakładające brak różnic w efektach zdrowotnych, tym samym zastosowano analizę minimalizacji kosztów (ang. *Cost Minimization Analysis*, CMA). W ramach wariantu analizy wrażliwości uwzględniono wskaźnik remisji DAS28 poprzez wprowadzenie w modelu w ramieniu TOC s.c. korekty prawdopodobieństwa wycofania z leczenia (patrz rozdział 1.3.4.2).

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) w postaci podskórnej w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Ze względu na wyraźny wpływ stosowania tocilizumabu na ograniczenie postępu choroby oszacowano prognozowaną liczbę lat życia skorygowaną o jakość, która to liczba stanowi wynik w odniesieniu do efektów zdrowotnych.

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy. Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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]. W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Wyniki analizy

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania TOC s.c. vs TOC i.v. wskazują, że stosowanie tocilizumabu w postaci podskórnej wiąże się ze zmniejszeniem wydatków [REDACTED]. Analiza z uwzględnieniem różnic w efektach zdrowotnych, w postaci remisji DAS 28 (wariant VIII analizy wrażliwości), wskazuje iż terapia TOC s.c. jest terapią dominującą, tj. opcją znacznie tańszą oraz bardziej skuteczną niż TOC i.v.

Wnioski końcowe

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla rozważanej populacji docelowej wskazują, że terapia produktem RoActemra® 162 mg jest zdecydowanie tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu ze stosowanym obecnie tocilizumabem i.v. w ramach programu lekowego. Wykonana w ramach analizy wrażliwości analiza użyteczności kosztów wykazuje, że terapia TOC s.c. jest terapią dominującą.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy było przeprowadzenie oceny opłacalności stosowania produktu RoActemra® (kod EAN: 5902768001075, 162 mg tocilizumabu w ampułko-strzykawce podawany podskórnie; TOC s.c.) stosowanego 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 metotreksat (MTX) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (TNF, ang. Tumor Necrosis Factor) lub rytuksymabem (RTX), w ramach programu lekowego *B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* [33].

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o.

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania preparatu RoActemra® (162 mg tocilizumabu roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce; opakowanie zawierające 4 ampułko-strzykawki; kod EAN: 5902768001075) w populacji docelowej chorych 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 wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. Cost-Minimization Analysis), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach porównywanych interwencji.

Populacja (P)

Zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym dla produktu leczniczego RoActemra® populację docelową stanowią osoby dorosłe 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 metotreksat (MTX) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (TNF, ang. Tumor Necrosis Factor), kwalifikujące się do leczenia w ramach programu lekowego *B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* poszerzonego o możliwość terapii TOC s.c. [33].

Ponadto zgodnie z aktualnym oraz proponowanym opisem programu lekowego [33,29] do terapii tocilizumabem kwalifikują się w szczególnych przypadkach pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych rytuksymabem: po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynującego zawierającej uzasadnienie pozytywnej kwalifikacji, określenie czasu, jaki musi upłynąć od ostatniego podania rytuksymabu oraz określenie niezbędnych badań, które muszą być wykonane przed podaniem pierwszej dawki tocilizumabu. W oparciu o opinie ekspertów AOTMiT [25] około 1% pacjentów (po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych) jest leczonych inhibitorem TNF lub tocilizumabem po niepowodzeniu terapii rytuksymabem. Na podstawie analizy problemu decyzyjnego [13] jedynym właściwym komparatorem jest tocilizumab w postaci dożylniej, dodatkowo zgodnie z wynikami analizy

klinicznej [12] w badaniu SUMMACTA [9,8] porównano efektywność kliniczną tocilizumabu s.c. (TOC s.c.) z tocilizumabem i.v. (TOC i.v.) w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie konwencjonalnymi DMARDs lub i-TNF. Obie postaci TOC podawane były w skojarzeniu z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs). Kryterium wyłączenia pacjentów z badania SUMMACTA stanowi stosowana uprzednio terapia rytuksymabem. W związku z powyższym, docelowa populacja pacjentów, w której miałyby być stosowany tocilizumab s.c. zawiera się w populacji pacjentów zdefiniowanej w obowiązującym obecnie oraz wnioskowanym programie lekowym [33,29].

Interwencja (I)

Ocenianą interwencją jest tocilizumab w dawce 162 mg podawanej podskórnie raz w tygodniu (preparat RoActemra®, 162 mg/0,9 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, opakowanie zawierające 4 ampułko-strzykawki; kod EAN: 5902768001075; TOC s.c.) 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 [33,11].

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Jedyną wskazaną przez ekspertów AOTMiT [5] (w szczególności prof. Witolda Tłustochowicza, byłego konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii) technologią medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię jest tocilizumab w postaci wlewów dożylnych (TOC i.v.). Ponadto inhibitory czynnika martwicy nowotworu (anty TNF) są lekami o innym mechanizmie działania, niż tocilizumab (anty IL6) i nie mogą być traktowane jako zamienniki, w szczególności infliksymab [5]. Pomimo iż, inhibitory TNF oraz rytuksymab znajdują się w tym samym programie lekowym wraz z tocilizumabem stosowanym dożylnie, nie stanowią one właściwego komparatora dla ocenianej interwencji [13]. Inhibitory TNF oraz rytuksymab charakteryzują się odmiennym mechanizmem działania niż przeciwciało monoklonalne blokujące receptor dla IL-6, jak również innymi kryteriami kwalifikacji pacjentów do programu lekowego (rytuksymab) [13, 29].

Na podstawie powyższych danych, analizy problemu decyzyjnego [13], opinii eksperta [REDACTED] oraz zgodnie z zaprezentowaną argumentacją przez analityków AOTMiT [5] oraz rekomendacją Prezesa AOTMiT [34] wybór tocilizumabu w postaci dożylnej (TOC i.v.), uznano jako właściwy komparator odzwierciedlający aktualną praktykę kliniczną i wskazany przez ekspertów klinicznych.

Efekty zdrowotne (O)

Ze względu na wyraźny wpływ stosowania tocilizumabu na ograniczenie postępu choroby [12] oszacowano prognozowaną liczbę lat życia skorygowaną o jakość (QALY, ang. Quality Adjusted Life-Years), która to liczba stanowi ostateczny wynik w odniesieniu do efektów zdrowotnych. Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) jest miarą efektu zdrowotnego zgodną z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [35] oraz z wytycznymi AOTMiT [1].

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Opracowanie analizy ekonomicznej de novo w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- Dostosowanie istniejącej – w przypadku gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowywanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [23,12] oraz wiarygodnej analizy ekonomicznej [5] pozytywnie zweryfikowanej przez analityków AOTMiT [2]. Model ekonomiczny został wykonany w programie TreeAge Pro® [5].

1.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy. Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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].

1.1.5. Horyzont czasowy

W niniejszej analizie przyjęto dożywny horyzont czasowy. Uznano, iż powyższy horyzont jest wystarczająco długi, by możliwa była ocena ewentualnych różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatora. Powyższe założenie jest zgodne z wytycznymi HTA [1].

1.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1]. W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie [1]: 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych. Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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] oraz z Wytycznymi HTA [1].

1.1.7. Technika analityczna

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem modelu Markowa [5] bazującego na wynikach badania randomizowanego SUMMACTA [9,8] porównującego efektywność kliniczną tocilizumabu s.c. z tocilizumabem i.v. w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie DMARDs i/lub TNF [12]. Ocena efektywności terapii w badaniu SUMMACTA [9,8] prowadzona jest w oparciu o kryteria Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR) (w badaniu poddano jedynie ocenie uzyskanie remisji choroby wg wskaźnika aktywności choroby DAS28 (<2,6) dla 24 oraz 97 tygodni obserwacji oraz SDAI tylko dla 24 tygodni obserwacji: patrz rozdziały 1.3.2.2 – 1.3.2.4). Z tego względu konieczne było zastosowanie w modelu kryteriów

ACR, zamiast obowiązujących w warunkach polskich kryteriów Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi (EULAR), posługującymi się wartościami DAS, DAS28 oraz SDAI [5].

- Zgodnie z wynikami analizy klinicznej [12] pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi odsetek odpowiedzi na leczenie zgodnie z ACR20, ACR50 i ACR70 był porównywalny, zarówno podczas 24, jak również 97 tygodni leczenia.
- Ponadto u podobnego odsetka pacjentów odnotowano remisję choroby wg CDAI, SDAI i kryteriów Booleana zarówno podczas 24, jak również 97 tygodni leczenia. Obliczone korzyści względne (RB) nie wykazują istotności statystycznej.
- Natomiast obliczona korzyść względna dla remisji choroby wg DAS28 w populacji ogółem podczas długiej 97 tygodniowej terapii wynosi 1,15 (95% CI: 1,002; 1,314); $p=0,047$ i jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci podskórnej [12]. Dodatkowo, obliczone korzyści względne wystąpienia remisji choroby wg DAS 28 podczas możliwie najdłuższego okresu leczenia (tj. 97 tygodni), w subpopulacjach pacjentów o masie ciała wynoszącej 60-100 kg oraz >100 kg są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych TOC s.c. [12].

Na podstawie powyższych danych analogicznie, jak autorzy pierwotnej wersji raportu [5] zdecydowano się na podejście wysoce konserwatywne (pomimo istotnych statystycznie wyników w zakresie uzyskania remisji DAS28 na korzyść pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci podskórnej) zakładające brak różnic w efektach zdrowotnych, tym samym zastosowano analizę minimalizacji kosztów (ang. Cost Minimization Analysis, CMA). W ramach wariantu analizy wrażliwości uwzględniono wskaźnik remisji DAS28 poprzez wprowadzenie w modelu w ramieniu TOC s.c. korekty prawdopodobieństwa wycofania z leczenia (patrz rozdział 1.3.4.2).

W celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla porównania leczenia przy użyciu produktu RoActemra® (TOC s.c.) versus przyjęty komparator (TOC i.v.) w populacji docelowej przeprowadzono:

- Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji kosztu inkrementalnego,
- Analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. Cost-Minimization Analysis), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach porównywanych interwencji

1.2. Model decyzyjny

1.2.1. Opis modelu

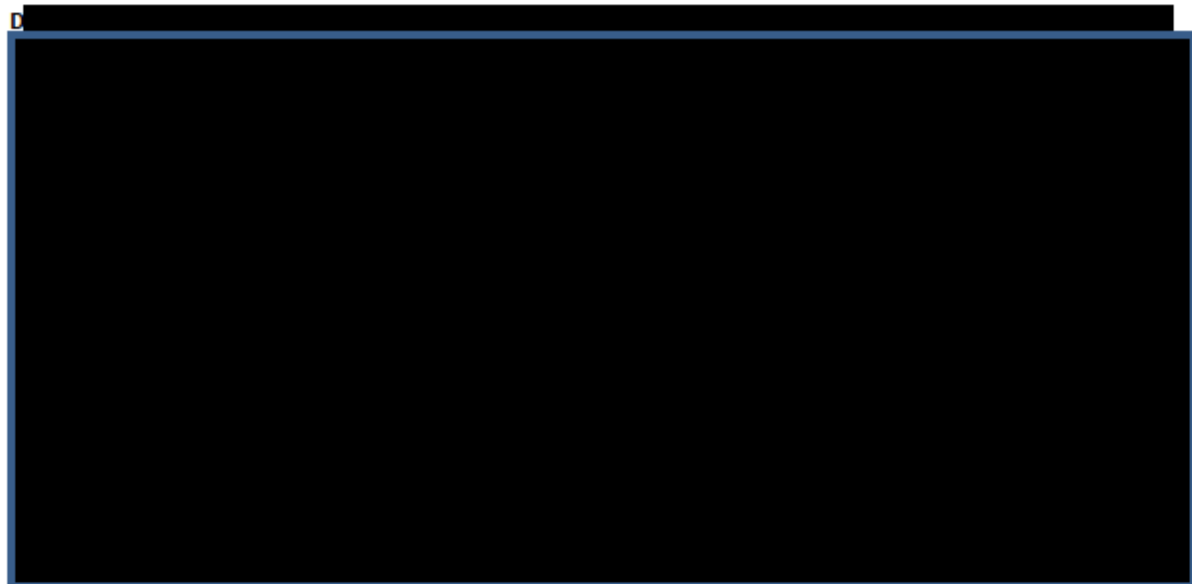
W celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej stosowania produktu RoActemra® w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARDs lub DMARDs i TNF wykorzystano model farmakoekonomiczny Markowa dostarczony przez wnioskodawcę [5]. Autorzy pierwotnej wersji analizy ekonomicznej w modelu przeprowadzili porównywanie dwóch strategii terapeutycznymi [5]:

- 1) Tocilizumab postać podskórna w skojarzeniu z metotreksatem (u części pacjentów) oraz sekwencja kolejnych rzutów hipotetycznych DMARDs (biologicznych i/lub syntetycznych);
- 2) 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 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) [9,33,29].

W modelu CMA rozważono następujące stany [5]:

- **Leczenia TOC** – 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 (patrz rozdział 1.3.3.7);
- **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.



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* [5]. 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 [5].

1.2.2. Główne 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. Poniżej przedstawiono dokonane przez autorów modelu założenia [5], umożliwiające wiarygodne przeprowadzenie analizy:

- 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 dożywno horyzont czasowy zgodny z oczekiwanym przeżyciem chorych. Długość jednego cyklu w modelu ustalono na poziomie 24 tygodni (tj. 6 miesięcy, cykl półroczny). W celu uwzględnienia faktu, że dane zdarzenie wystąpić może w każdym punkcie czasowym danego cyklu użyto korekty połowy cyklu.
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów na poziomie odpowiednio 5% i 3,5% w skali roku [1,35].
- 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 [9]. 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. [9]).
- Polskie dane kosztowe w modelu obejmują koszty tocilizumabu (sc / iv), 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 [5].
- 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 [21] oraz współczynnika inflacji [5] (patrz rozdział 1.3.3.7).
- Schemat postępowania w trakcie terapii tocilizumabem oraz dawkowanie leków biologicznych ustalony został na podstawie proponowanego projektu programu lekowego [33] oraz aktualnie obowiązującego programu lekowego *B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* [30]
- 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 [5]).
- 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 [5]).

- 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 [5])
- Długość czasu trwania terapii uwzględnionymi lekami określono w modelu za pomocą rozkładu Gomperta i Weibulla [5]. Parametry α i β dla tocilizumabu określono na podstawie badania długoterminowego Genovese 2013 [16], 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) [5].
- 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 (patrz rozdział 1.3.3.7).
- Prawdopodobieństwa zgonu chorych na RZS obliczono w oparciu o umieralność ogólną kobiet i mężczyzn, zależną od wieku, w polskiej populacji (dane GUS z 2014 roku [15]), skorygowaną o współczynnik umieralności dla chorych z RZS (Dadoun 2013 [14]).
- 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 [15], Malottki 2011 [26]).

1.2.3. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 2.1.

Przeprowadzone porównania wyników modelowania w horyzoncie 2 letnim, odpowiadającym okresowi obserwacji w badaniu klinicznym SUMMACTA [8,9] (97 tygodni \approx 2 lata) potwierdza prawidłowość przyjętych założeń (m.in. średni czas terapii tocilizumabem).

1.3. Parametry modelu

1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

Charakterystykę wyjściową pacjentów w modelu wyznaczono w oparciu o badanie SUMMACTA [9] uwzględnione w ramach analizy klinicznej [12,23] oraz polskie badanie ankietowe Niewada 2009 [31].

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów – na podstawie pierwotnej wersji raportu [5]

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Średni wiek	52 lata	

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Odsetek kobiet	82,65%	Rozkład populacji ze względu na płeć oraz wyjściowy wiek pacjentów przyjęto analogicznie jak autorzy pierwotnej wersji raportu [5] na podstawie badania SUMMACTA [9]
Wyjściowa wartość wskaźnika HAQ	1,65 (SD=0,64)	
Masa ciała	70 kg (SD=12,63 kg)	W badaniu ankietowym Niewada 2009 [31] wzięto udział 13 ośrodków, w których zgromadzono dane o 291 chorych z RZS. Średnia masa ciała pacjentów wyniosła 70 kg (SD=12,63 kg) [31], stąd analogicznie jak autorzy pierwotnej wersji raportu [5] uznano powyższe dane za optymalne.

1.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

W poniższych rozdziałach przedstawiono dane dotyczące skuteczności rozważanych opcji terapeutycznych w oparciu o wyniki analizy klinicznej [12] ze szczególnym uwzględnieniem odpowiedzi na leczenie ACR wykorzystanej w modelu ekonomicznym [5].

1.3.2.1. Odpowiedź na leczenie ACR 20/50/70

W badaniu SUMMACTA analizowano 20%, 50% i 70% poprawę zgodnie z kryteriami ACR po 24 tygodniach (faza *double blind*), jak również 97 tygodniach leczenia (faza *open label*). Badanie zaprojektowane w celu wykazania, iż badana interwencja (TOC s.c.) jest nie mniej skuteczna od komparatora (TOC i.v.) dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie ACR20. Margines porównywalności (ang. *margin*) dla pierwszorzędnego punktu końcowego: odpowiedzi na leczenie ACR20 został ustalony na poziomie 12% dla dolnej granicy przedziału ufności (moc testu 90%, test dwustronny z przedziałem ufności 95%). Wyniki dla punktu końcowego ACR podczas 24 tygodniowego okresu leczenia zostały przedstawione dla populacji ITT oraz populacji PP (*per-protocol*) czyli wszyscy pacjenci losowo przydzieleni do grup terapeutycznych z wykluczeniem tych, którzy naruszyli protokół badania. Wyniki dla punktu końcowego ACR podczas 97-tygodniowego okresu leczenia zostały przedstawione dla populacji PP, zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy zakończyli udział w pierwszym etapie leczenia (*double blind*), zostali poddani powtórnej randomizacji oraz którzy otrzymali ≥ 1 dawkę analizowanych interwencji.

Tabela 2. Wyniki skuteczności klinicznej – ACR20/50/70 po 24 i 97 tygodniach leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. [12]

ACR	Populacja	Interwencja	N	n (%)	RB* (95% CI)	% pacjentów (95% CI)	% różnica pomiędzy TOC s.c. vs TOC i.v. (95% CI)	GRADE
Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie								
ACR 20	PP	TOC s.c.	558	387* (69,4)	0,95 (0,88; 1,02)	69,4 (65,5; 73,2)	-4,0 (-9,2; 1,2)	Wysoka
		TOC i.v.	537	394* (73,4)		73,4 (69,6; 77,1)		
	ITT	TOC s.c.	631	429* (68)	1,02 (0,94; 1,10)	68 (bd)	-2,7 (-7,6; 2,2)	
		TOC i.v.	631	442* (70)		70 (bd)		
Ocena efektu leczenia: 97 tygodni*								
ACR 50	PP	TOC s.c.	521	436* (83,6)	1,00 (0,94; 1,06)		bd	Wysoka
		TOC i.v.	372	311* (83,6)				
Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie								

ACR	Populacja	Interwencja	N	n (%)	RB* (95% CI)	% pacjentów (95% CI)	% różnica pomiędzy TOC s.c. vs TOC i.v. (95% CI)	GRADE	
ACR 70	PP	TOC s.c.	558	262*(47)	0,98 (0,86, 1,11)	47 (bd)	1,8 (-7,5; 4,0)	Wysoka	
		TOC i.v.	537	258*(49)		48 (bd)			
	ITT	TOC s.c.	631	290*(46)	0,98 (0,87; 1,10)	bd		Wysoka	
		TOC i.v.	631	297*(47)					
	Ocena efektu leczenia: 97 tygodni*								
	PP	TOC s.c.	521	341* (65,4)	1,05 (0,95; 1,16)	bd		Wysoka	
		TOC i.v.	372	233* (62,5)					
	Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie								
	PP	TOC s.c.	558	134*(24)	0,89 (0,73; 1,09)	24 (bd)	3,8 (-9,0; 1,3)	Wysoka	
		TOC i.v.	537	145*(27)		27 (bd)			
	ITT	TOC s.c.	631	151*(24)	0,89 (0,73; 1,07)	bd		Wysoka	
		TOC i.v.	631	170*(27)					
Ocena efektu leczenia: 97 tygodni*									
PP	TOC s.c.	521	233* (44,8)	1,07 (0,92; 1,24)	bd		Wysoka		
	TOC i.v.	372	156* (42,0)						

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; *Dane dotyczą 24-tyg. okresu *double blind* oraz 72-tyg. okresu *extension* (łącznie 97 tygodni);

¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym;

³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

Pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi odsetek odpowiedzi na leczenie zgodnie z ACR20, ACR50 i ACR70 był porównywalny, zarówno podczas 24., jak również 97 tygodni leczenia. Obliczona przez autorów badania *SUMMACTA* różnica w odsetku pacjentów z odpowiedzią ACR20/50/70 pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi podczas 24 tygodni leczenia nie wykazała istotności statystycznej. Również obliczone korzyści względne dla ww. punktów końcowych nie wykazały znamienności statystycznej.

W przypadku głównego punktu końcowego ACR20 dla populacji PP podczas 24 tygodni leczenia została spełniona hipoteza *non-inferiority*, gdyż dolna granica przedziału dla różnicy w odsetku pacjentów z ACR20 pomiędzy TOC s.c. vs TOC i.v. nie przekracza wartości marginesu porównywalności wynoszącej 12%. Zatem można stwierdzić, iż TOC s.c. jest lekiem o „nie mniejszej” skuteczności w porównaniu do TOC i.v. Analiza ITT dla punktu końcowego odpowiedź na leczenie: ACR20 wykazała podobne wyniki.

Pomiędzy porównywanymi opcjami interwencyjnymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia odpowiedzi na leczenie wg ACR20/50/70 podczas dłuższego, 97-tygodniowego okresu leczenia.

Ponadto, przeprowadzona analiza *post-hoc* w podgrupach pacjentów ze względu na masę ciała (<60 kg, 60-100 kg, >100 kg) nie wykazała istotnych różnic w częstości występowania ACR20/50/70 pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (24 tygodnie leczenia).

1.3.2.2. Remisja choroby DAS 28

Szczegółowe dane dotyczące remisji choroby wg wskaźnika DAS 28 (< 2,6) w populacji ogółem, zarówno podczas 24 oraz 97 tygodni obserwacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Wyniki skuteczności klinicznej - remisja choroby wg wskaźnika DAS 28 (<2,6) po 24 oraz 97 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. [12]

Remisja	Populacja	Interwencja	N	n (%)	RB* (95% CI)	% pacjentów (95% CI)	% różnica pomiędzy TOC s.c. vs TOC i.v. (95% CI)
Ogółem	Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie						
	PP	TOC s.c.	558	212*(38)	1,06 (0,91; 1,23)	38 (bd)	0,9 (5,0; 6,8)
		TOC i.v.	537	193*(36)		37 (bd)	
	Ocena efektu leczenia: 97 tygodni [§]						
	PP	TOC s.c.	521	278* (53,4)	1,15 (1,002; 1,314) ^{*,§}		
		TOC i.v.	372	173* (46,4)			
ITT	TOC s.c.	631	337* (53,4)	1,15 (1,03; 1,29) ^{*,§,§§}			
	TOC i.v.	631	293* (46,4)				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; [§]Dane dotyczą 24-tyg. okresu *double blind* oraz 72-tyg. okresu *extension* (łącznie 97 tygodni); [^] wartość p= 0,047; [§]Obliczony parametr NNT wynosi 15 (95% CI: 8; 461); ^{§§} Obliczony parametr NNT wynosi 15 (95% CI: 9; 69); ^{§§§}Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ^{§§§§} Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ^{§§§§§} Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ^{§§§§§§} Wykazanie zależności efektu od dawki; ^{§§§§§§§} Niezgodność definicji punktu końcowego

Obliczona korzyść względna dla analizowanego punktu końcowego DAS28 podczas 24 tygodni leczenia nie wykazuje znamienności statystycznej wyników. Ponadto, obliczona przez autorów badania SUMMACTA % różnica pomiędzy TOC s.c. vs TOC i.v. nie wykazała dla analizowanego punktu końcowego (DAS28) istotności statystycznej wyników.

Korzyść względna dla punktu końcowego remisja choroby wg wskaźnika DAS 28 podczas 97 tygodni leczenia wynosi 1,15 (95% CI: 1,002; 1,314), co oznacza, iż prawdopodobieństwo wystąpienia remisji choroby wg wskaźnika DAS 28 wśród pacjentów leczonych TOC s.c. jest o 15% wyższe od tego prawdopodobieństwa w grupie TOC i.v.. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych TOC w postaci podskórnej (p= 0,047).

Wartość parametru NNT wynosi 15 (95% CI: 8; 461), co oznacza, iż lecząc 15 pacjentów TOC s.c. zamiast TOC i.v. przez 97 tygodni należy spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku wystąpienia remisji choroby.

1.3.2.3. Remisja choroby wg DAS 28 w subpopulacjach pacjentów

Autorzy badania SUMMACTA analizowali częstość występowania remisji choroby wg DAS 28, w subpopulacjach pacjentów w zależności od masy ciała:

- < 60 kg;
- 60-100 kg;
- > 100 kg

W analizie uwzględniono dane dotyczące subpopulacji dla możliwie najdłuższego okresu obserwacji, wynoszącego 97 tygodni.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Wyniki skuteczności klinicznej – wskaźnik remisji choroby wg DAS 28 w zależności od wagi ciała pacjentów po 97 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. [12]

Remisja	Subpopulacja	Interwencja	N	n (%)	RB* (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
DAS 28	< 60 kg	TOC s.c.	106	49*(46,2) [§]	0,83 (0,62; 1,10)	-	Wysoka
		TOC i.v.	73	41*(56,3) [§]			
	60-100 kg	TOC s.c.	306	170*(55,7) [§]	1,20 (1,003; 1,44) [^]	11 (6; 229)	Wysoka
		TOC i.v.	199	92*(46,2) [§]			
	>100 mg	TOC s.c.	34	19*(56,0) [§]	2,11 (1,12; 3,98) ^{^^}	4 (2; 15)	Wysoka
		TOC i.v.	34	9*(26,6) [§]			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; [§] Dane odczytano z wykresu; [^]Obliczona wartość p= 0,046; ^{^^} Obliczona wartość p= 0,021; [‡]Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ^² Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym; ^³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana; ^⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki; ^⁵Niezgodność definicji punktu końcowego

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania remisji choroby wg DAS 28, wśród pacjentów z masą ciała poniżej 60 kg.

Obliczone korzyści względne wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów z masą ciała wynoszącą od 60 do 100 kg, jak również wśród pacjentów powyżej 100 kg, leczonych TOC s.c. w porównaniu z TOC i.v. są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych podskórnie postacią tocilizumabu.

1.3.2.4. Remisja choroby wg wskaźników SDAI, CDAI i kryteriów Booleana

W tabeli poniżej przedstawiono ocenę remisji choroby przy pomocy innych wskaźników aktywności choroby (CDAI, SDAI, kryteria Booleana) po 24 oraz 97 tygodniach leczenia.

Tabela 5. Wyniki skuteczności klinicznej – wskaźnik remisji choroby wg CDAI, SDAI, kryteria Booleana po 24. oraz 97 tyg. leczenia; TOC s.c. vs TOC i.v. [12]

Remisja choroby	Populacja	Interwencja	N	n (%)	RB* (95% CI)	GRADE	
SDAI	Ocena efektu leczenia: 24 tygodnie						
	PP	TOC s.c.	558	89*(16)	0,94 (0,72; 1,23)	Wysoka	
		TOC i.v.	537	91*(17)			
	CDAI	PP	TOC s.c.	558	78*(14)	0,93 (0,70; 1,24)	Wysoka
TOC i.v.			537	81*(15)			
CDAI	PP	Ocena efektu leczenia: 97 tygodni ^⁴					Wysoka
		TOC s.c.	448	122* (27,2)	1,13 (0,88; 1,45)		

[Redacted table content]

[Redacted table content]

1.3.3.2. Koszty tocilizumabu podawanego dożylnie (TOC i.v.)

Koszt leczenia tocilizumabem podawanym dożylnie wyznaczono w oparciu o koszt refundowanych w ramach programu lekowego *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* leków zawierających tocilizumab [30].

Tabela 9 Koszt tocilizumabu i.v.

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie (EAN)	Cena zbytu netto (ex-factory) [PLN/op.]	Urzędowa cena zbytu [PLN/op.]	Cena hurtowa/ wysokość limitu [PLN/op.]	Koszt z persp. NFZ [PLN/mg]
RoActemra®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol. a 10 ml; (5909990678259)	1 300,00	1 404,00	1 474,20/ 1 474,20	7,3710
RoActemra®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol. a 20 ml; (5909990678266)	2 600,00	2 808,00	2 948,40/ 2 948,40	7,3710
RoActemra®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol. a 4 ml; (5909990678273)	520,00	561,60	589,68/ 589,68	7,3710

[Redacted table content]

1.3.3.3. Koszt kwalifikacji oraz diagnostyki w ramach programu lekowego

Zgodnie z zarządzeniem Nr 66/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) kwalifikacja oraz weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych rozliczana jest w ramach świadczenia 5.08.07.0000006 *Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych*, natomiast diagnostyka w programie lekowym rozlicza się ryczałtem rocznym w ramach świadczenia 5.08.08.0000042 *Diagnostyka w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* [40]. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany średni koszt kwalifikacji oraz diagnostyki w programie przy uwzględnieniu ceny punktu rozliczeniowego zgodnie z informatorem o umowach NFZ na poziomie 52,00 PLN [20].

Tabela 11. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego

Nazwa świadczenia (kod)	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
<i>Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych (5.08.07.0000006)</i>	6,25		325,00 (=6,25 x 52,00)
<i>Diagnostyka w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (5.08.08.0000042)</i>	14,4 (ryczałt roczny)	52,00	748,80 (=14,4 x 52,00)

1.3.3.4. Koszt podania tocilizumabu w ramach programu lekowego

TOC s.c.

Zgodnie z charakterystyka produktu leczniczego RoActemra® (kod EAN: 5902768001075, 162 mg tocilizumabu w ampułko-strzykawce) leczenie tocilizumabem w postaci podskórnej powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów [11]. Po właściwym przeszkoleniu z zakresu techniki wstrzyknięć pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt RoActemra®, jeśli lekarz uzna to za właściwe [11].

w modelu CMA uwzględniono jedną wizytę ambulatoryjną (związana z wydaniem leku oraz ewentualnym przeszkoleniem pacjenta) co 3 miesiące. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany średni koszt na cykl (tj. 6 miesięcy) w modelu związany z podaniem tocilizumabu w postaci podskórnej. Średnią cenę punktu przyjęto zgodnie z informatorem o umowach NFZ na poziomie 52,00 PLN [20].

Tabela 12. Koszt podania tocilizumabu w postaci podskórnej (wnioskowana technologia medyczna)

Nazwa świadczenia (kod)	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Liczba wizyt / cykl	Koszt podania TOC s.c. / cykl [PLN]
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)	2	52,00	104,00 (=2 x 52,00)	2	208,00 (=104,00 x 2)

TOC i.v.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego RoActemra® postać dożylna (20 mg/ml) [10] po rozcieńczeniu produkt należy podawać chorym na RZS we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę (wlew powinien zostać przeprowadzony przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

W tabeli poniżej oszacowano średni koszt podania TOC i.v. na cykl w modelu (tj. 6 miesięcy).

Tabela 13. Koszt podania tocilizumabu w postaci dożylnej (wnioskowana technologia medyczna)

Nazwa świadczenia (kod)	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Liczba podań / cykl	Koszt podania TOC i.v. / cykl [PLN]
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000003)	9	52,00	468,00 (=9 x 52,00)	6	2 808,00 (=468,00 x 6)

1.3.3.5. Koszt leczenia metotreksatem

Leczenie tocilizumabem wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. Jednak w przypadku niemożności podania metotreksatu, tocilizumab może być podany jako monoterapia [11,29,10,33]. Interwencje oceniane w badaniu SUMMACTA [9] (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.

Do oszacowania kosztów wybrano najniższy koszt za 1 mg z perspektywy NFZ (z perspektywy pacjenta koszt w przeliczeniu za mg wynosi 0,043 PLN dla wszystkich preparatów).

Tabela 14. Koszt jednostkowy (mg) metotreksatu w oparciu o aktualne obwieszczenie MZ [30]

Nazwa, postać i dawka leku oraz zawartość opakowania (EAN)	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Koszt refundacji NFZ / opakowanie [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN / 1 mg]*	
				Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Metotab, tabl., 10 mg, 100 tabl. (5909991064303)	77,47	77,47	34,80	0,0348	0,0775

* Koszt jednostkowy obliczono, jako iloraz odpowiednio kosztu refundacji NFZ / ceny detalicznej za opakowanie leku oraz liczby miligramów metotreksatu w opakowaniu (tj. 1000 mg = 10 mg x 100 tabletek)

Zgodnie z zapisami aktualnego oraz proponowanego programu lekowego tocilizumab należy podawać w maksymalnej zalecanej lub tolerowanej przez chorego dawce [30,33]. W ramach niniejszej analizy analogicznie, jak autorzy wcześniejszej wersji raportu zdecydowano się na uwzględnienie dawki na poziomie 25 mg/tydzień w oparciu o zapisy obowiązujące w 2014 roku [28,5]. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany koszt tygodniowej terapii metotreksatem z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Tabela 15. Koszt leczenia metotreksatem

Nazwa, postać i dawka leku oraz zawartość opakowania (EAN)	Koszt jednostkowy [PLN / 1 mg]*		Koszt leczenia metotreksatem / tydzień [PLN]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Metotab, tabl., 10 mg; 100 tabl. (5909991064303)	0,0348	0,0775	0,87 (=0,0348 x 25)	1,94 (=0,0775 x 25)

Przyjęto, że nie wszyscy pacjenci będą stosowali metotreksat w skojarzeniu z tocilizumabem (w wyjątkowych sytuacjach tocilizumab może być podany jako monoterapia [30,33]). Koszt stosowania metotreksatu obliczono na podstawie odsetków pacjentów otrzymujących metotreksat w badaniu SUMMACTA [9] (79,7% w grupie TOC s.c. oraz 81,5% w grupie TOC i.v.).

1.3.3.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego RoActemra [11] profil bezpieczeństwa określony dla tocilizumabu podawanego podskórnie był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa dla tocilizumabu podawanego dożylnie. Nie odnotowano żadnych nowych lub nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych [11]. Wyższą częstość reakcji w miejscu iniekcji obserwowano w ramieniu TOC s.c. w porównaniu do placebo podawanego również w postaci podskórnej [11]. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (jak rumień, świąd, ból i krwiak) miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Większość z nich ustępowała bez leczenia i bez konieczności odstawienia leku [11], stąd analogicznie jak autorzy pierwotnej wersji analizy z uwagi na porównywalny profil bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu podskórnie oraz dożylnie oraz charakter reakcji w miejscu wstrzyknięcia TOC s.c. niewymagających leczenia zdecydowano się nie uwzględniać tej kategorii kosztów, jako kosztów nieróżniących.

1.3.3.7. 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 [5].

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* [21], w której na podstawie badania ankietowego, przeprowadzonego wśród pacjentów z różnym stopniem nasilenia RZS, oszacowano zależność wielkości zużycia zasobów od wartości HAQ:

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

Ponieważ analiza *Kaczor 2007* [21] została opublikowana w 2007 roku, konieczne było przeskalowanie współczynników powyższego równania o współczynnik inflacji określony dla lat 2008-2015. Z tablic wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych zamieszczonych na stronie Głównego Urzędu Statystycznego (GUS wskaźnik w grudniu 2015 roku oraz w grudniu 2014 roku [18]) wyznaczono wzrost cen opłat związanych ze zdrowiem. Wartość tego wskaźnika przypadająca na lata 2008-2015 wynoszącą 23,08%, obliczono według standardowego wzoru na skumulowaną inflację:

$$\text{Inflacja}_{skum_2008_2015} = (1 + \text{Inflacja}_{2008}) \times (1 + \text{Inflacja}_{2009}) \times \dots \times (1 + \text{Inflacja}_{2015}) - 1,$$

gdzie *Inflacja₂₀₀₈*, *Inflacja₂₀₀₉*, ..., *Inflacja₂₀₁₅* to wskaźniki cen towarów i usług w danym roku (patrz Tabela 16; indeks dolny wskazuje na rok).

Tabela 16 Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych - zdrowie

Parametr	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	łącznie
Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych - zdrowie	3,4%	3,2%	2,9%	4,5%	3,2%	1,8%	0,2%	1,9%	23,08%

1.3.3.8. 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).



1.3.4. Prawdopodobieństwa zdarzeń

W poniższych rozdziałach przedstawiono prawdopodobieństwa poszczególnych zdarzeń wykorzystanych w modelu CMA.

1.3.4.1. 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 [5].

W modelu wskaźnik niepełnosprawności HAQ „aktualizowany” jest w odstępach sześciomiesięcznych [5]. Początkowa zmiana oraz długofalowy wzrost wartości wskaźnika HAQ są określone za pomocą dwóch oddzielnych funkcji, ponieważ po rozpoczęciu leczenia może wystąpić nagle poprawa stanu zdrowia, po której następuje utrzymanie się na tym poziomie aktywności choroby [5].

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 [5]. 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.* oraz *i.v.* Średnią procentową zmianę HAQ obliczono w zależności od poziomu uzyskanej odpowiedzi na leczenie (*SUMMACTA* [9]). Poziom redukcji HAQ jest bowiem silnie skorelowany z poziomem odpowiedzi na leczenie, ponieważ kwestionariusz niepełnosprawności HAQ jest jedną ze składowych odpowiedzi w skali ACR [5]. W modelu wykorzystano dane na podstawie raportu oceniającego tocilizumab postać dożylna przygotowanego na zlecenie NIHR HTA (*Meads 2009* [27]). 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* [27] dla populacji pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie DMARDs (DMARD-IR) lub TNF (TNF-IR). Wielkość zmiany wartości HAQ wykorzystanych w analizie *Meads 2009* [27] 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 17 Zmiana wartości wskaźnika HAQ w zależności od odpowiedzi na leczenie – na podstawie Meads 2009 [27]

Parametr	Zmiana wartości HAQ		
	Wartość średnia*	Wartość dla populacji DMARDs-IR	Wartość dla populacji TNF IR
Brak ACR 20	-0,12	-0,14	-0,10
ACR 20	-0,42	-0,44	-0,40
ACR 50	-0,67	-0,67	-0,67
ACR 70	-0,94	-0,92	-0,95

* Obliczono, jako średnia z wartości dla populacji DMARDs-IR oraz TNF IR

Odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR (ACR 20, ACR 50, ACR 70) dla tocilizumabu zaczerpnięto z badania *SUMMACTA* [9]. 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 [5]. 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 18 Odsetki odpowiedzi na leczenie dla tocilizumabu (ACR 20, ACR 50, ACR 70) w badaniu *SUMMACTA* [9] – na podstawie analizy klinicznej [12]

Parametr	Odpowiedź na leczenie		
	Wartość średnia	Wartość dla populacji TOC s.c.	Wartość dla populacji TOC i.v.
ACR 20	0,69	0,68	0,70
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* [15]. 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 19 Odsetki odpowiedzi na leczenie dla leków DMARDs (ACR 20, ACR 50, ACR 70)

Parametr	Odpowiedź na leczenie		
	Wartość średnia	Wartość dla populacji TNF-IR	Wartość dla populacji TNF-IR
ACR 20	0,45	0,46	0,43
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 (patrz rozdział 1.3.5).

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 [5]. Wartość ta została uzyskana przez autorów modelu [5] dla tocilizumabu iv 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 [5]. Pominęto 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 [5]. Ponieważ niedostępne były dane dla horyzontu dłuższego niż 2,5 roku, przyjęto, że po 132 tygodniu wartość HAQ nie zmienia się oraz że średni okres terapii tocilizumabem wyniesie 5 lat [5]. Następnie dokonano korekty obliczając jednolitą wartość zmiany HAQ w ciągu jednego cyklu uwzględniając 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 [5].

DMARDs

Założono brak zwiększenia wartości wskaźnika niepełnosprawności HAQ (tj. utrzymanie się wstępnej odpowiedzi na leczenie) w dłuższym horyzoncie czasowym podczas terapii DMARDs [5].

Opieka paliatywna

Średnią zmianę wartości wskaźnika HAQ u pacjentów nie leczonych aktywnie lekami biologicznymi na poziomie 0,05/cykl załaczono z publikacji *Diamantopoulos 2012* [15] oraz *Meuds 2009* [27]. Obie analizy dotyczyły oceny opłacalności zastosowania tocilizumabu podawanego dożylnie w analizowanej populacji pacjentów z RZS, stąd w modelu zdecydowano się wykorzystać te wartości [5].

1.3.4.2. 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 [5,29]. Jednak z uwagi na brak polskich danych, które wskazywałyby na średnią długość leczenia tocilizumabem (lek został objęty refundacją w 2013 roku) w celu wyznaczenia czasu trwania terapii tocilizumabem wykorzystano dane z badań klinicznych [5]. W analizie wykorzystano dane z publikacji *Genovese 2013* [16], 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 autorzy pierwotnej analizy czytali z wykresu (krzywe *Kaplana-Meiera*) dane o wycofaniu pacjentów z powodu różnych przyczyn (tj. działań niepożądanych, nieadekwatnej odpowiedzi, zgonu, innych) z wykorzystaniem programu *Engauge Digitizer* [5]. Następnie do krzywej *Kaplana-Meiera* dopasowano krzywą parametryczną *Gomperta* [5]. Dopasowanie zostało przeprowadzone metodą regresji nieliniowej z wykorzystaniem narzędzia „*Solver*” dostępnego w programie *Excel* [5]. Metoda regresji nieliniowej polegała na takim doborze (z wykorzystaniem narzędzia „*Solver*”) parametrów krzywych parametrycznych, aby suma kwadratów różnic pomiędzy wartością z krzywej *Kaplana-Meiera* i wartością z krzywej parametrycznej dla każdego punktu, dla którego dokonano czytania z wykresu, była minimalna [5].

Tabela 20 Parametry krzywej parametrycznej Gompertza dopasowanej do krzywej Kaplana-Meiera z badania Genovese 2013 [16]

Parametr	Wzór	Parametr α^*	Parametr β^*
Rozkład Gompertza	$e^{-\frac{1}{\beta}e^{\alpha}(e^{\beta t}-1)}$	0,10	0,01

*parametry obliczone z wykorzystaniem narzędzia Solver przez autorów pierwotnej wersji raportu [5]

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 [16], w którym w populacji pacjentów leczonych tocilizumabem 16% wycofało się z powodu bezpieczeństwa (głównie zdarzeń niepożądanych), a 4,3% z powodu braku skuteczności (co stanowi 13,83% wszystkich wycofań = obliczono, jako iloraz 4,3% oraz łącznego odsetka wycofań 31,1%).



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 21 Parametry krzywej parametrycznej Weibulla - czas trwania leczenia DMARDs

Parametr	Wzór	Parametr α^*	Parametr β^*
Rozkład Weibulla	$e^{-\left(\frac{t}{\beta}\right)^{\alpha}}$	2,68	0,8

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 [22], 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.

1.3.4.3. Prawdopodobieństwo zgonu

Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych (niezwiązanych z postępem choroby) oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego na temat śmiertelności w populacji ogólnej przedstawionych w Tablicach Trwania Życia w 2014 roku [4]. Tablice zawierają prawdopodobieństwa zgonu w ciągu roku (niezależnie

od przyczyny) w określonym wieku (od 0 do 100 lat), z uwzględnieniem płci. W analizie wykorzystano wartości skorygowane o standaryzowany współczynnik śmiertelności (SMR, ang. *standardized mortality ratio*) dla chorych z RZS. Oparto się na danych z publikacji *Dadoun 2013* [14]. Badanie to miało na celu ocenę śmiertelność 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.

1.3.5. Użyteczności

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności we wspomnianej analizie są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years* - QALY) [1]. Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, zaś 0-zgon.

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 [5]. Przeprowadzono aktualizację wyszukiwania wykonanego przez autorów pierwotnej wersji analizy w bazie medycznej *Medline* przez *PubMed*, CRD oraz bazie *Cost-Effectiveness Analysis Registry* [5]. Szczegóły kwerend oraz opis selekcji badań przedstawiono w rozdziale 1.1.

Do przeglądu włączono publikacje opisujące wartości użyteczności stanów zdrowia w 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* [15], *Malotki 2011* [26]) przyjęto zależność między wagami użyteczności i wskaźnikiem HAQ opisaną równaniem [5]:

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

Z uwagi na rozważanie w ramach niniejszego raportu analizę minimalizacji kosztów uwzględnienie odmiennych równań dla wskaźnika użyteczności nie wpływa na koszty rozważanych terapii i tym samym nie zmienia wnioskowania, stąd zdecydowano się na odstąpienie od badania zmienności rozważanego parametru. Ponadto równania liniowe (w analizie wrażliwości uwzględniono w pierwotnej wersji analizy równania liniowe [5]) nie są optymalnym dopasowaniem uzależniającym wartość użyteczności od wskaźnika HAQ [15].

1.4. Oszacowania, o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [35]

Zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji* [33], jeżeli analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zachodzą powyższe okoliczności, gdyż zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne SUMMACTA [9,8] dowodzące wyższości analizowanej interwencji nad technologią medyczną stanowiącą komparator (refundowany tocilizumab i.v.; TOC i.v.) w zakresie uzyskania remisji choroby DAS28 podczas 97 tygodniowego okresu obserwacji [12]:

Remisja choroby DAS 28 [12]

Szczegółowe dane dotyczące remisji choroby wg wskaźnika DAS 28 (< 2,6) w populacji ogółem podczas 97 tygodni obserwacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Wyniki skuteczności klinicznej - remisja choroby wg wskaźnika DAS 28 (<2,6) po 97 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA)

Populacja	Interwencja	N	n (%)	RB* (95% CI)	% pacjentów (95% CI)	% różnica pomiędzy TOC s.c. vs TOC i.v. (95% CI)
Ocena efektu leczenia: 97 tygodni[†]						
PP	TOC s.c.	521	278* (53,4)	1,15 (1,002; 1,314) ^{‡§}	-	
	TOC i.v.	372	173* (46,4)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; [†]Dane dotyczą 24-tyg. okresu double blind oraz 72-tyg. okresu extension (łącznie 97 tygodni); [‡]wartość p= 0,047; [§]Obliczony parametr NNT wynosi 15 (95% CI: 8; 461);

Korzyść względna dla punktu końcowego remisja choroby wg wskaźnika DAS 28 podczas 97 tygodni leczenia wynosi 1,15 (95% CI: 1,002; 1,314), co oznacza, iż prawdopodobieństwo wystąpienia remisji choroby wg wskaźnika DAS 28 wśród pacjentów leczonych TOC s.c. jest o 15% wyższe od tego prawdopodobieństwa w grupie TOC i.v.. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych TOC w postaci podskórnej (p= 0,047).

Wartość parametru NNT wynosi 15 (95% CI: 8; 461), co oznacza, iż lecząc 15 pacjentów TOC s.c. zamiast TOC i.v. przez 97 tygodni należy spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku wystąpienia remisji choroby.

Remisja choroby wg DAS 28 w subpopulacjach pacjentów [12]

Autorzy badania SUMMACTA analizowali częstość występowania remisji choroby wg DAS 28, w subpopulacjach pacjentów w zależności od masy ciała:

- < 60 kg;
- 60-100 kg;
- > 100 kg

W analizie uwzględniono dane dotyczące subpopulacji dla możliwie najdłuższego okresu obserwacji, wynoszącego 97 tygodni.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Wyniki skuteczności klinicznej – wskaźnik remisji choroby wg DAS 28 w zależności od wagi ciała pacjentów po 97 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA)

Remisja	Subpopulacja	Interwencja	N	n (%)	RB* (95% CI)	NNT (95% CI)
DAS 28	< 60 kg	TOC s.c.	106	49*(46,2) [§]	0,83 (0,62; 1,10)	-
		TOC i.v.	73	41*(56,3) [§]		
	60-100 kg	TOC s.c.	306	170*(55,7) [§]	1,20 (1,003; 1,44) [^]	11 (6; 229)
		TOC i.v.	199	92*(46,2) [§]		
	>100 mg	TOC s.c.	34	19*(56,0) [§]	2,11 (1,12; 3,98) ^{^^}	4 (2; 15)
		TOC i.v.	34	9*(26,6) [§]		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; [§] Dane odczytano z wykresu; [^]Obliczona wartość $p=0,046$; ^{^^} Obliczona wartość $p=0,021$;

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania remisji choroby wg DAS 28, wśród pacjentów z masą ciała poniżej 60 kg.

Obliczone korzyści względne wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów z masą ciała wynoszącą od 60 do 100 kg, jak również wśród pacjentów powyżej 100 kg, leczonych TOC s.c. w porównaniu z TOC i.v. są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych podskórną postacią tocilizumabu.

1.5. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [38] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat.

W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014 [29] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 43 334 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy 130 002 PLN/QALY (=3 × 43 334 PLN).

1.6. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Tabela 24. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ* [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ* [PLN]	Komentarz / uzasadnienie za kresu zmienności w analizie wrażliwości
Parametry kosztowe			
Koszty metotreksatu/tydzień	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty kwalifikacji do programu lekowego	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty diagnostyki i monitorowania/rok	748,80	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Koszty podania TOC s.c./cykl	208,00	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Koszty podania TOC i.v./cykl	2 808,00	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Koszty zależne od stanu zdrowia (uśrednione koszty DMARDs w zależności od HAQ)	Koszt całkowity = $4\ 263,56 - 1\ 653,90 \times \text{HAQ}^3 + 6\ 398,72 \times \text{HAQ}^2 - 4\ 577,30 \times \text{HAQ}$	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Koszty opieki paliatywnej	Koszt całkowity = $4\ 263,56 - 1\ 653,90 \times 3^3 + 6\ 398,72 \times 3^2 - 4\ 577,30 \times 3$	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Parametry dotyczące skuteczności / prawdopodobieństwa zdarzeń			
Odpowiedź ACR TOC (20, 50, 70)	(0,69; 0,47; 0,26)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Odpowiedź ACR DMARDs (20, 50, 70)	(0,45; 0,23; 0,11)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Zmiana HAQ (brak ACR20; ACR20; ACR50; ACR 70)	(-0,12; -0,42; -0,67; -0,94)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Progresa HAQ TOC	-0,0088	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) w postaci podskórnej w leczeniu podskórnej w postaci podskórnej w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ* [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ* [PLN]	Komentarz / uzasadnienie za kresu zmienności w analizie wrażliwości
Progresa HAQ, DMARDs	0,00	Nie dotyczy	
Progresa HAQ, leczenie paliatywne	0,03/cykl	Nie dotyczy	
Wycofanie z leczenia TOC	rozkład Gompertza (parametr $\alpha=0,10$; parametr $\beta=0,01$)	Nie dotyczy	Z uwagi na przyjęcie konserwatywnego założenia o braku różnic pomiędzy rozważanymi opjami terapeutycznymi parametry dotyczące skuteczności są identyczne w obu ramionach w modelu CMA (TOC s.c. oraz TOC l.v.), stąd analogicznie jak a autorzy pierwotnej wersji raportu nie zdecydowano się na rozpatrywanie zmiany poszczególnych parametrów. Wyjątek stanowi parametr „Wycofanie z leczenia TOC” – w ramach wariantu analizy wrażliwości uwzględniono wskaźnik remisji DAS28 poprzez wprowadzenie w modelu w ramieniu TOC s.c. korekty prawdopodobieństwa wycofania z leczenia (patrz rozdział 1.3.4.2)
Odsetek wycofań z powodu braku skuteczności TOC	4,3%	Nie dotyczy	
Odsetek wycofań z powodu działań niepożądanych TOC	16%	Nie dotyczy	
Wycofanie z leczenia DMARDs	rozkład Weibulla (parametr skali=2,68; parametr kształtu 0,80)	Nie dotyczy	
Odsetek wycofań z powodu braku skuteczności DMARDs	33%	Nie dotyczy	
Odsetek pacjentów stosujących metotreksat	79,7% w grupie TOC s.c. oraz 81,5% w grupie TOC l.v.	80,60% w grupie TOC l.v.	W oparciu o badanie SUMMAMCTA [8] / Średnia ważona liczebnością populacji w oparciu o badanie SUMMAMCTA [8]
Użyteczność stanów zdrowia			
Użyteczność	0,82 – 0,11 x HAQ – 0,07 x HAQ ²	Nie dotyczy	Z uwagi na rozważanie w ramach niniejszego raportu analizę minimalizacji kosztów uwzględnienie odmiennych równań dla wskaźnika użyteczności nie wpływa na koszty rozważanych terapii i tym samym nie zmienia wnioskowania, stąd zdecydowano się na odwołanie od badania zmienności rozważanego parametru (patrz rozdział 1.3.5)
Pozostałe parametry			
Średni wiek (lata)	52 lata		
Odsetek kobiet	82,65 %	Nie dotyczy (wartość z badania klinicznego)	Rozkład populacji ze względu na płeć oraz wyjściowy wiek pacjentów przyjęto analogicznie jak autorzy pierwotnej wersji raportu [5] na podstawie badania SUMMAMCTA [9] (patrz rozdział 1.3.1)
Wyjściowe wartości HAQ	Rozkład normalny ze średnią 1,65 i odchyleniem standardowym 0,64		
Masa ciała	70 kg (SD=12,63 kg) Rozkład normalny	73,82 kg (SD=18,99 kg) Rozkład normalny	W badaniu ankietowym Niewada 2009 [31] wzięło udział 13 ośrodków, w których zgromadzono dane o 291 chorych z RZS. Średnia masa ciała pacjentów wyniosła 70 kg (SD=12,63 kg) [31], stąd analogicznie jak autorzy pierwotnej wersji raportu [5] uznano powyższe dane za optymalne / Waga pacjentów stosujących TOC l.v. z badanie SUMMAMCTA [9]
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 na poziomie 18 miesięcy	Wg programu lekowego „Czas leczenia w programie”; „2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu nie może być dłuższy niż 18 miesięcy, z zastrzeżeniem ust. 5. pkt. 1 w części dotyczącej RZS niniejszego programu”, stąd zdecydowano się na rozpatrzenie ograniczenia 18 miesięcznego leczenia tocilizumabem

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) w postaci podskórnej w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ* [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ* [PLN]	Komentarz /uzasadnienie za kresu zmienności w analizie wrażliwości
Stoпа dyskontowa	Koszty 5%, efekty 3,5%	Koszty 0%, efekty 0%	Na podstawie Wytycznych [1] i Rozporządzenia w sprawie minimalnych [35] / Na podstawie Wytycznych [1]
Horyzont czasowy w modelu	Dożywotni	2 lata (zgodny z badaniem klinicznym)	W ramach analizy wrażliwości rozważono horyzont czasowy odpowiadający czasowi trwania badania SUMMACTA [9,8]
Próg opłacalności	130 002 PLN/QALY	Nie dotyczy	Na podstawie zapisów Ustawy o refundacji [38] /Wartość ustalona urzędowo

* Koszt z perspektywy wspólnej, jest tożsamy z kosztem z perspektywy budżetu NFZ (z wyjątkiem kosztu metotretksatu)

że terapia produktem RoActemra® 162 mg jest zdecydowanie tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu ze stosowanym obecnie tocilizumabem i.v. w ramach programu lekowego.

1.8.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany następujących zmiennych w modelu na wyniki analizy (wariant I to wyniki analizy podstawowej):

- I. Analiza podstawowa
- II. Masa ciała pacjentów zgodna z badaniem SUMMACTA [9] – 73,82 kg (SD=18,99 kg)
- III. Identyfikacja pacjentów (80,60% w TOC s.c. oraz TOC i.v.) stosujących metotreksat
- IV. Każdorazowe podanie TOC s.c. w ramach wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu lekowego
- V. Czas trwania leczenia tocilizumabem w ramach programu lekowego na poziomie 18 miesięcy
- VI. Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych;
- VII. Horyzont czasowy zgodny z badaniem SUMMACTA [8] – 2 lata
- VIII. Uwzględnienie remisji w skali DAS28 w modelu (patrz rozdział 1.3.2.2 oraz 1.3.4.2)

Ponadto oszacowano tzw. „progową cenę zbytu netto” przy której różnica pomiędzy kosztem leczenia TOC s.c., a kosztem terapii TOC i.v. jest równa zero (0,00 PLN). Z uwagi na przyjętą technikę analityczną (CMA) nie rozpatrywano analizy probabilistycznej.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na stabilność oszacowań w modelu CMA (patrz tabela poniżej): terapia z użyciem TOC s.c. jest strategią znacznie tańszą, niż leczenie tocilizumabem dożylnym (TOC i.v.) w ramach programu lekowego.

W przypadku uwzględnienia remisji DAS28 w modelu (wariant VIII analizy wrażliwości) terapia z udziałem TOC s.c. staje się strategią dominującą (tj. opcja znacznie tańsza oraz bardziej skuteczna niż TOC i.v.). Ponadto wyznaczono „progową cenę zbytu” określającą poziom ceny zbytu netto wnioskowanej technologii przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu o którym mowa w art. 12 pkt.13 ustawy refundacyjnej [38] (patrz rozdział 1.5).

1.9. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania tocilizumabu w postaci podskórnej.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową tocilizumabu w postaci podskórnej, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),
- EMBASE,

oraz medyczne serwisy internetowe:

- CRD (Centre for Reviews and Dissemination)
- Cost-Effectiveness Analysis Registry,
- NIHR (National Institute for Health Research).

Wyszukiwanie zakończono dnia 25.08.2016 r.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zastosowane w bazach zamieszczono w załączniku (Rozdział 2.1). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.1. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano dwie publikacje Batticciotto 2016 [3] oraz Tonaka_2016 [37] oceniające opłacalność stosowania m.in. tocilizumabu w postaci podskórnej u chorych z RZS w porównaniu z odpowiednio inhibitorami anty-TNF oraz z metotreksatem.

1.10. Ograniczenia analizy

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem modelu Markowa bazującego na wynikach badania randomizowanego porównującego efektywność kliniczną tocilizumabu s.c. z tocilizumabem i.v. w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie DMARDs i/lub TNF [12]. Obie postaci podawane były w skojarzeniu z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) [12]. Model

stanowi pewne uproszczenie rzeczywistości i w sposób przybliżony prognozuje rozwój RZS. Niniejsza analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników:

- Ocena efektywności terapii w badaniu SUMMACTA [9,8] prowadzona jest w oparciu o kryteria Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR) (w badaniu poddano jedynie ocenie uzyskanie remisji choroby wg wskaźnika aktywności choroby DAS28 (<2,6) dla 24 oraz 97 tygodni obserwacji oraz SDAI tylko dla 24 tygodni obserwacji: patrz rozdział 1.3.2). Z tego względu konieczne było zastosowanie w modelu kryteriów ACR, zamiast obowiązujących w warunkach polskich kryteriów Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi (EULAR), posługującymi się wartościami DAS, DAS28 oraz SDAI [5]. Brak jest jednak dobrych danych dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR [5].
 - Zgodnie z wynikami analizy klinicznej [12] pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi odsetek odpowiedzi na leczenie zgodnie z ACR20, ACR50 i ACR70 był porównywalny, zarówno podczas 24, jak również 97 tygodni leczenia.
 - Ponadto u podobnego odsetka pacjentów odnotowano remisję choroby wg CDAI, SDAI i kryteriów Booleana zarówno podczas 24, jak również 97 tygodni leczenia. Obliczone korzyści względne (RB) nie wykazują istotności statystycznej.
 - Natomiast obliczona korzyść względna dla remisji choroby wg DAS28 w populacji ogółem podczas dłuższej 97 tygodniowej terapii wynosi 1,15 (95% CI: 1,002; 1,314); $p=0,047$ i jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci podskórnej [12]. Dodatkowo, obliczone korzyści względne wystąpienia remisji choroby wg DAS 28 podczas możliwie najdłuższego okresu leczenia (tj. 97 tygodni), w subpopulacjach pacjentów o masie ciała wynoszącej 60-100 kg oraz >100 kg są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych TOC s.c. [12].

Na podstawie powyższych danych analogicznie, jak autorzy pierwotnej wersji raportu [5] zdecydowano się na podejście wysoce konserwatywne zakładające (pomimo istotnych statystycznie wyników w zakresie uzyskania remisji DAS28 na korzyść pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci podskórnej; patrz rozdziały 1.3.2.2 – 1.3.2.3) brak różnic w efektach zdrowotnych, tym samym zastosowano analizę minimalizacji kosztów (ang. Cost Minimization Analysis, CMA).

- Powyższe założenie jest jednym z podstawowych ograniczeń niniejszej analizy ekonomicznej, gdyż potencjalnie w przypadku rozpatrzenia różnic w zakresie uzyskiwania odpowiedzi na terapię interwencja (TOC s.c.) mogłaby stać się terapią dominującą (tj. opcja tańsza oraz bardziej skuteczna) względem komparatora (TOC i.v.) – patrz rozdział 1.8.2 (Tabela 27)
- Analiza efektów zdrowotnych, rozważanych w niniejszym opracowaniu opierała się na wynikach jednego badania klinicznego. Należy jednak zwrócić uwagę, iż dane wykorzystane w analizie, pochodzące z badania SUMMACTA [9,8] 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.
- 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 [5].

1.11. Dyskusja i wnioski

Walidacja oszacowań

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną oszacowań poprzez wprowadzanie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania tocilizumabu postaci podskórnej. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano dwie prace wskazujące, że leczenie tocilizumabem jest najtańszą opcją terapeutyczną.

Wnioski końcowe

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla rozważanej populacji docelowej wskazują, że terapia produktem RoActemra® 162 mg jest zdecydowanie tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu ze stosowanym obecnie tocilizumabem i.v. w ramach programu lekowego.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania tocilizumabu w postaci podskórnej w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. 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 25.08.2016r.

Tabela 28. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 25.08.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	tocilizumab	1 638
#2	"tocilizumab" [Supplementary Concept]	951
#3	monoclonal antibody, MRA	1 638
#4	atilizumab	1 653
#5	Actemra	1 638
#6	RoActemra®	8
#7	Chugai brand of tocilizumab	0
#8	actemra 200	14
#9	r1569	6
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	1 659
#11	Arthritis, Rheumatoid	128 802
#12	"Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]	99 634
#13	rheumatoid arthritis	128 802
#14	reumatoid arthritis	12
#15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	128 807
#16	#10 AND #15	966
#17	(economic[Title/Abstract] OR economics[Title/Abstract] OR economic[Title/Abstract] OR pharmaco-economic[Title/Abstract] OR pharmaco-economic*[Title/Abstract] OR "cost effectiveness"[Title/Abstract] OR "cost utility"[Title/Abstract] OR "cost minimization"[Title/Abstract] OR "cost consequences"[Title/Abstract] OR "cost benefit"[Title/Abstract] OR "cost analysis"[Title/Abstract] OR "costs analysis"[Title/Abstract])	223 076
#18	#16 and #17	32
#19	#18 from 2014	19

Tabela 29. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (data 25.08.2016).

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	tocilizumab	281
#2	monoclonal antibody, MRA	8
#3	atlizumab	6
#4	Actemra	9
#5	RoActemra®	7
#6	Chugai brand of tocilizumab	0
#7	actemra 200	2
#8	r1569	0
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	289
#10	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid]	4 480
#11	Arthritis, Rheumatoid	8 648
#12	rheumatoid arthritis	8 648
#13	reumatoid arthritis	48
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	8 816
#15	#9 AND #14	235
#16	Publication from 2014	74 (w tym 3 TA i 2 Economic)
#17	economic or economics or economic or pharmacoeconomic or pharmacoeconomic* or "cost effectiveness" or "cost utility" or "cost minimization" or "cost consequences" or "cost benefit" or "cost analysis" or "costs analysis"	46 847
#18	#15 and #16	16
#19	#18 from 2017	7

Tabela 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (data 25.08.2016r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	(tocilizumab)	40
#2	(monoclonal antibody, MRA)	0
#3	(atlizumab)	0
#4	(Actemra)	3
#5	(RoActemra®)	5
#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	40
#10	(Arthritis, Rheumatoid)	0
#11	MeSH DESCRIPTOR Arthritis, Rheumatoid	530
#12	(rheumatoid arthritis)	812

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) w postaci podskórnej w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#13	(reumatoid arthritis)	0
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	870
#15	#9 AND #14	33
#16	#15 from 2014	6

Tabela 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CEA Registry (data 25.08.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	tocilizumab	4
#2	monoclonal AND antibody, AND mra	0
#3	atilizumab	0
#4	actemra	0
#5	RoActemra®	0
#6	r1569	0
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	4
#8	#7 From 2014	2

Tabela 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase (data 25.08.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	'tocilizumab'/exp	6 039
#2	tocilizumab	6 167
#3	monoclonal AND antibody, AND mra	55
#4	atilizumab	443
#5	actemra	384
#6	RoActemra®	168
#7	chugai AND brand AND of AND tocilizumab	0
#8	actemra AND 200	5
#9	r1569	9
#10	#1 OR #2 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	6 189
#11	'rheumatoid arthritis'/exp	173 182
#12	reumatoid AND arthritis	308
#13	rheumatoid AND arthritis	188 528
#14	#11 OR #12 OR #13	190 434
#15	#10 AND #14	4 315
	From 2014	1 608
#16	economic OR economics OR economic OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic* OR "cost effectiveness" OR "cost utility" OR "cost minimization" OR "cost consequences" OR "cost benefit" OR "cost analysis" OR "costs analysis"	756,780
#17	#15 AND #16	348
#18	#17 From 2014	134

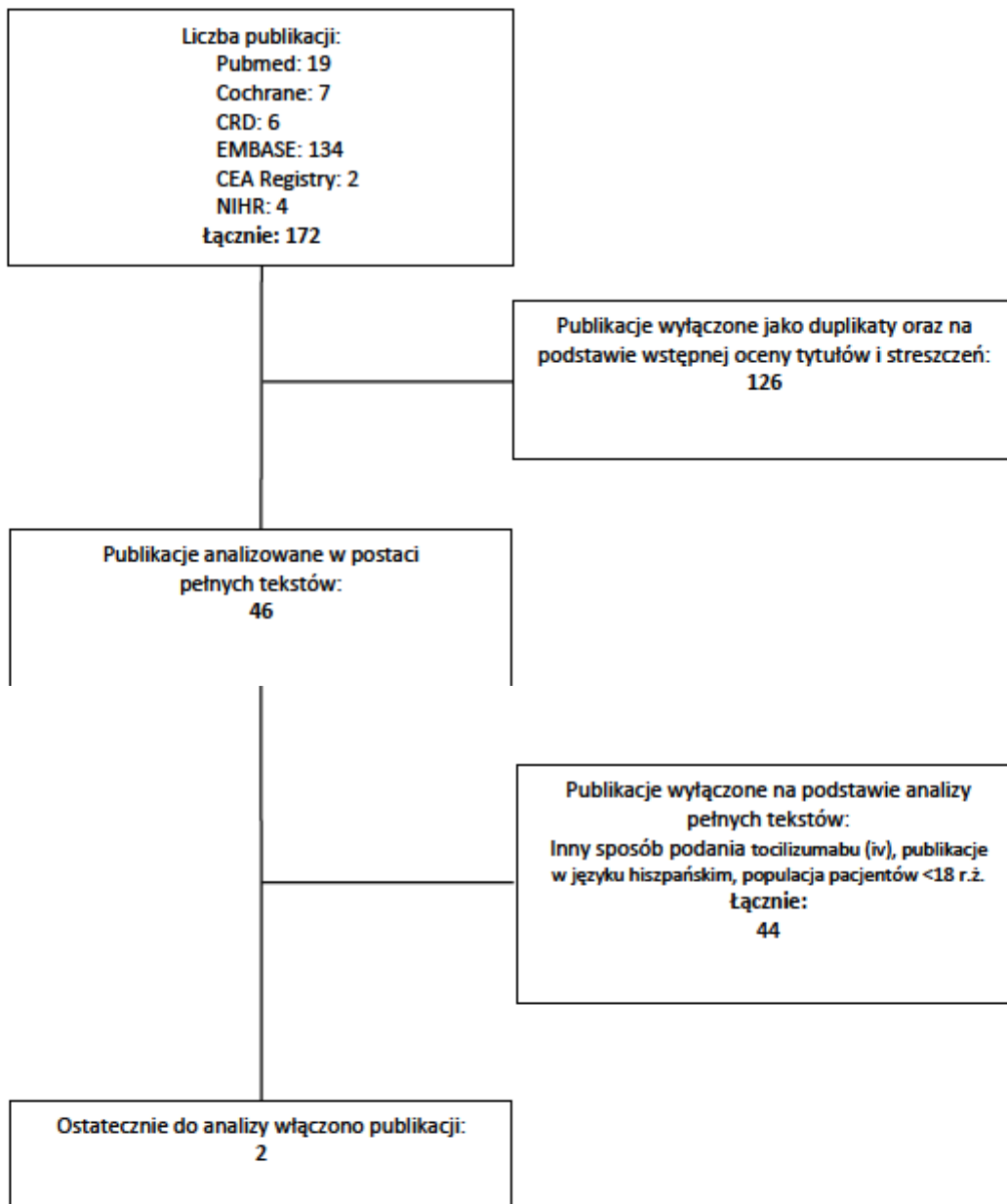
Tabela 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie NIHR (data 25.08.2014 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	tocilizumab	4

2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Poniżej przedstawiono charakterystykę zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

Tabela 34. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
<i>Batticciotto 2016 [3]</i>	
Interwencje	Adalimumab (ADA), etanercept (ETN), certolizumab pegol (CTZ), and tocilizumab (TCZ) zarówno w postaci podskórnej jak i infuzji dożylna.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) w postaci podskórnej w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych	
Populacja	Populacja dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z nietoleracją lub nieskutecznością na leczenie metotreksatem
Technika analityczna Horyzont	Porównanie kosztów i efektów dla wymienionych środków biologicznych. Wyniki przedstawione w formie NNT (numer needed to treat, liczba pacjentów, których trzeba poddać interwencji aby przez 6 miesięcy zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu) interwencja vs placebo. Horyzont 6 miesięcy
Kraj Waluta Perspektywa	Włochy /€/płatnika publicznego
Składowe kosztów	Bezpośrednie koszty medyczne, w tym koszty terapii, podania leków i monitorowania.
Wyniki	Koszty 6-miesięcznej terapii: TCZ (iv): €7130.83 TCZ sc: €6887.61, ETN sc: €6402.19 ADA sc: €6698.84. TCZ sc posiada najniższą cenę za NNT.
Tonaka_2016 [37]	
Interwencje	Ocenianą interwencją było podanie jednej z opcji leków bDMARDs (biological disease modifying antirheumatic drugs): adalimumab, etanercept, infliksymab, z lub bez tocilizumabu. Grupę kontrolną stanowili pacjenci leczeni metotreksatem. Pacjenci otrzymywali tocilizumab zarówno w postaci podskórnej jak i infuzji dożyłnej.
Populacja	Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów
Technika analityczna Horyzont	Analiza efektywności kosztowej(CEA)
Kraj Waluta Perspektywa	Japonia/ US \$/społeczna
Składowe kosztów	Bezpośrednie koszty medyczne oraz niemedyczne, koszty związane z leczeniem bDMARD
Wyniki	Porównanie: bDMARDs + tocilizumab vs MTX: \$38 179 bDMARDs bez tocilizumabu vs MTX \$48 855

2.2.Strategie wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

Tabela 35. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 25.08.2016 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
1	Arthritis, Rheumatoid	128 802
2	"Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]	99 634
3	rheumatoid arthritis	128 802
4	reumatoid arthritis	12
5	RA	769 824
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	857 593
7	„ACR50” OR „ACR20” OR „ACR” OR „DAS28” OR „Health assessment questionnaire” OR „HAQ”	14 269
8	„HUI3” OR „HUI2” OR „HUI” OR „SF-36” OR „EQ-5D” OR „quality of life” OR „utility”	395 100
9	#6 and #7 and #8	835
10	#9 and („EQ 5D” OR EuroQol OR EuroQol OR “short form 36” OR SF36 OR “SF 36” OR HUI OR “health utility index” OR “standard gamble” OR SG OR “time trade off” OR TTO) AND (QoL OR “Quality of Life” OR QALY OR “Quality Adjusted Life Years” OR HRQOL OR “health related quality of life” OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR “cost utility”)	295
11	#10 From 2014/05/01	61

Tabela 36 Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (data 8.05.2014 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	rheumatoid arthritis	812
#2	RA	1 060
#3	#1 OR #2	1 674
#4	(ACR50) OR (ACR20) OR (ACR) OR (DAS28) OR (Health assessment questionnaire) OR (HAQ)	235
#5	(HUI3) OR (HUI2) OR (HUI) OR (SF-36) OR (EQ-5D) OR (quality of life) OR (utility)	11 596
#6	#3 AND #4 AND #5	75
#7	#7 from 2014	4

Tabela 37. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry (wyszukiwanie zakończone 25.08.2016 r.)

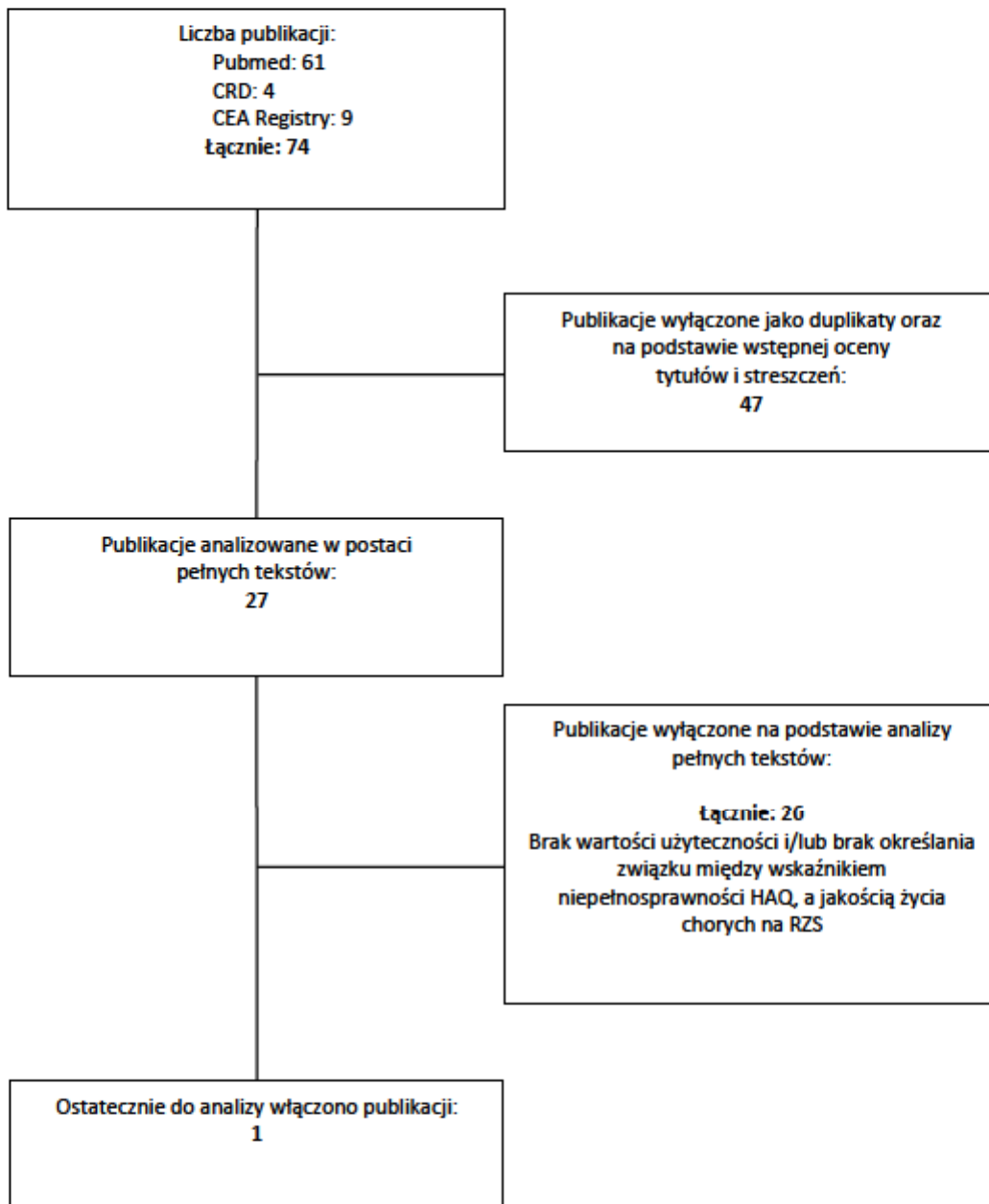
Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników (liczba publikacji)
#1	rheumatoid arthritis	79
#2	#1 from 2014	9

* 9 publikacji z 2014 roku (pozostałe publikacja z lat wcześniejszych)

2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



2.2.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 38. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu

Publikacja	Cel	Metodyka	Wyniki (użyteczności)
Pennington 2014 [32]	Oceń wpływ przyjęcia różnych algorytmów mapujących wskaźnik HAQ na wartości	Dostosowano model ekonomiczny do przyjęcia różnych algorytmów mapujących HAQ do użyteczności	Autorzy opracowania zidentyfikowali 24 różne algorytmy wykorzystywane w analizach ekonomicznych. W mapowaniu wykorzystywano wartość HAQ, płeć, wiek oraz poziom bólu wśród pacjentów z RZS. Poziom współczynnik ICUR dla rytuksymabu wahał się w zakresie 18, 407 £/QALY do 32 039 £/QALY, co w

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) w postaci podskórnej w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Publikacja	Cel	Metodyka	Wyniki (użyteczności)
	użyteczności na wyniki w modelu ekonomicznym (CEA)	oraz przeprowadzono wyszukiwanie wykorzystywanych algorytmów w analizach ekonomicznych	sposób jednoznaczny wskazuje na możliwość zmiany decyzji refundacyjnej w przypadku doboru różnych algorytmów mapujących.

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016
2. Analiza weryfikacyjna AOTMiT: Nr: AOTM-OT-4351-28/2014; *Wniosek o objęcie refundacją leku RoActemra® (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”*
3. Batticciotto A., Ravasio R., Riva M., Sarzi-Puttini P.; ; Efficacy and Treatment Costs of Monotherapy with bDMARDs in the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Patients Intolerant to or Inappropriate to Continue Treatment with Methotrexate; ; *Advances in Therapy*; 33; 8; 1360-1373; 2016
4. Baza Demografia GUA; Tablice trwania życia 1990-2014; [data dostępu 22-08-2016] <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx>
5. [Redacted]
6. [Redacted]
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., Efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional DMARDs in patients with RA at week 97 (SUMMACTA). *Ann Rheum Dis* 2016;75:68-74 doi:10.1136/annrheumdis-2015-207281
9. 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.
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra® postać dożylna (tocilizumab)
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra® postać podskórna (tocilizumab)
12. [Redacted]
13. [Redacted]
14. Dadoun S., Zeboulon-Ktorza N., Combescure 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>
15. 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.
16. 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.
17. Głuszko P., Filipowicz-Sosnowska A., Ttustochowicz W. Reumatoidalne zapalenie stawów. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. *Reumatologia* 2012; 50, 2: 83–90.
18. GUS; Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2015 roku oraz w grudniu 2014 roku; http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2015-roku,2_49.html [data dostępu 25-08-2016]
19. 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.
20. Informator o umowach NFZ; <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Search.aspx?OW=01>

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) w postaci podskórnej w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

21. 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.
22. 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.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
25. Leki: adalimumab, infliksymab, golimumab, certolizumab, etanercept, rytuksymab, tocilizumab dostępne w ramach programu lekowego dotyczącego m.in. reumatoidalnego zapalenia stawów Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego; Raport Nr: AOTMiT-OT-434-10/2015
26. Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, 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 Technol Assess* 2011;15(14).
27. Meads C, Jit M, Tsourapas A, Ashfaq K, Connock M, Fry-Smith A, Jobanputra P. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. A single technology appraisal. West Midlands, Health Technology Assessment Collaboration. 2009.
28. 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>
29. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014; *Monitor Polski* 2016 poz. 1030 <http://www.monitorpolski.gov.pl/MP/2016/1030>
30. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.17)
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; Warszawa 2009
32. Pennington B., Davis S., Mapping from the Health Assessment Questionnaire to the EQ-5D: the impact of different algorithms on cost-effectiveness results. *Value Health*. 2014 Dec;17(8):762-71. doi: 10.1016/j.jval.2014.11.002.
- [REDACTED]
34. Rekomendacja nr 236/2014 z dnia 14 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strz., w ramach programu lekowego „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”
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.
36. Stevenson MD, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens JW, Wailoo A, Hernandez M, Paisley S, Williams K, Scott D, Young A. 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 disease-modifying anti-rheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*; 2013
37. Tanaka E., Inoue E., Yamaguchi R., Shimizu Y., Kobayashi A., Sugimoto N., Hoshi D., Shidara K., Sato E., Seto Y., Nakajima A., Momohara S., Taniguchi A., Yamanaka H.; ; Pharmacoeconomic analysis of biological disease modifying

antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis based on real-world data from the IORRA observational cohort study in Japan; ; Modern Rheumatology; 1-10; 2016

38. 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.).
39. WHO ATC/DDD Index 2016; http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [data dostępu 05-09-2016]
40. Zarządzenie Nr 66/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów – na podstawie pierwotnej wersji raportu [5].....	14
Tabela 2. Wyniki skuteczności klinicznej – ACR20/50/70 po 24 i 97 tygodniach leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. [12].....	15
Tabela 3. Wyniki skuteczności klinicznej - remisja choroby wg wskaźnika DAS 28 (<2,6) po 24 oraz 97 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. [12].....	17
Tabela 4. Wyniki skuteczności klinicznej –wskaźnik remisji choroby wg DAS 28 w zależności od wagi ciała pacjentów po 97 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. [12]	18
Tabela 5. Wyniki skuteczności klinicznej – wskaźnik remisji choroby wg CDAI, SDAI, kryteria Booleana po 24. oraz 97 tyg. leczenia; TOC s.c. vs TOC i.v. [12]	18
.....	19
.....	20
.....	21
Tabela 9 Koszt tocilizumabu i.v.	21
.....	22
Tabela 11. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego	22
Tabela 12. Koszt podania tocilizumabu w postaci podskórnej (wnioskowana technologia medyczna).....	23
Tabela 13. Koszt podania tocilizumabu w postaci dożylniej (wnioskowana technologia medyczna).....	23
Tabela 14. Koszt jednostkowy (mg) metotreksatu w oparciu o aktualne obwieszczenie MZ [30]	23
Tabela 15. Koszt leczenia metotreksatem	24
Tabela 16 Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych - zdrowie	25
Tabela 17 Zmiana wartości wskaźnika HAQ w zależności od odpowiedzi na leczenie – na podstawie Meads 2009 [27]	26
Tabela 18 Odsetki odpowiedzi na leczenie dla tocilizumabu (ACR 20, ACR 50, ACR 70) w badaniu SUMMACTA [9] – na podstawie analizy klinicznej [12]	26
Tabela 19 Odsetki odpowiedzi na leczenie dla leków DMARDs (ACR 20, ACR 50, ACR 70)	26
Tabela 20 Parametry krzywej parametrycznej Gomperta dopasowanej do krzywej Kaplana-Meiera z badania Genovese 2013 [16]	28
Tabela 21 Parametry krzywej parametrycznej Weibulla - czas trwania leczenia DMARDs	28
Tabela 22. Wyniki skuteczności klinicznej - remisja choroby wg wskaźnika DAS 28 (<2,6) po 97 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA).....	30
Tabela 23. Wyniki skuteczności klinicznej –wskaźnik remisji choroby wg DAS 28 w zależności od wagi ciała pacjentów po 97 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA)	31
Tabela 24. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu.....	32
.....	35
Tabela 26. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla dożywnotnego horyzontu czasowego dla TOC s.c. vs TOC i.v.....	36
.....	38
Tabela 28. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 25.08.2016 r.).....	43
Tabela 29. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (data 25.08.2016).	44
Tabela 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (data 25.08.2016r.).....	44
Tabela 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CEA Registry (data 25.08.2016 r.)	45
Tabela 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase (data 25.08.2016 r.).....	45

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) w postaci podskórnej w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Tabela 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie NIHR (data 25.08.2014 r.)	46
Tabela 34. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu	47
Tabela 35. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 25.08.2016 r.)	49
Tabela 36. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (data 8.05.2014 r.)	49
Tabela 37. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry (wyszukiwanie zakończone 25.08.2016 r.)	49
Tabela 38. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu	50

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

D [REDACTED]	12
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	47
Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności	50