



IGNORANTIA NOCET

Humira[®] (adalimumab) w leczeniu chorych
na reumatoidalne zapalenie stawów
o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie
terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg
choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu
terapii metotreksatem)

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.2

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

Przygotowano dla:
AbbVie Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 2.02.2018 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

2 lutego roku analiza została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.1.2018.JM.KP.ALW.4. Pierwotnie analiza została zakończona 5.01.2018 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola jakości ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	8
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	12
2. Strategia analityczna.....	13
3. Perspektywa	13
4. Horyzont czasowy	14
5. Technika analityczna.....	14
6. Modelowanie.....	15
6.1. Podstawowe parametry demograficzne.....	15
6.2. Struktura modelu.....	16
6.3. Ścieżki leczenia uwzględnione w analizie.....	19
6.4. Modelowanie aktywności choroby.....	23
6.4.1. Początkowe wartości DAS 28.....	24
6.4.2. Efekty zdrowotne poszczególnych technologii medycznych uwzględnionych w analizie.....	26
6.4.3. Czas leczenia w programie lekowym.....	29
6.4.4. Czas leczenia csDMARDs	31
6.5. Czas pozostawania w remisji lub niskiej aktywności choroby	34
6.6. Prawdopodobieństwo zgonu	36
6.7. Dyskontowanie.....	37

6.8. Jakość życia.....	38
6.8.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej.....	38
6.8.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w <i>Analizie klinicznej</i>	38
6.8.3. Jakość życia w modelu.....	38
6.9. Walidacja modelu.....	46
6.9.1. Walidacja wewnętrzna.....	47
6.9.1. Walidacja zewnętrzna	51
6.9.2. Walidacja konwergencji.....	52
7. Analiza kosztów.....	54
7.1. Koszt leków.....	55
7.1.1. Adalimumab	55
7.1.2. csDMARDs	56
7.1.3. bDMARDs.....	57
7.1.4. Dawkowanie leków.....	58
7.1.5. Koszt terapii w przeliczeniu na cykl	60
7.2. Koszty kwalifikacji do Programu lekowego	61
7.3. Koszt leczenia po niepowodzeniu leków biologicznych	62
7.4. Koszty monitorowania	62
7.5. Koszt podania leków	63
7.6. Koszt działań niepożądanych.....	64

8. Założenia i dane wejściowe	65
9. Wyniki analizy.....	67
9.1. Analiza kosztów-użyteczności.....	67
9.2. Analiza kosztów i konsekwencji.....	69
10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	70
11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	107
12. Analiza progowa.....	111
13. Ograniczenia i założenia	135
14. Podsumowanie i wnioski końcowe	137
15. Dyskusja	137
16. Załączniki	139
16.1. Porównanie DAS 28-ESR i DAS 28-CRP	139
16.2. Efekty zdrowotne.....	142
16.3. Alternatywna wycena kosztu kwalifikacji do <i>Programu lekowego</i>	143
16.4. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	144
16.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	144
16.4.2. Strategia wyszukiwania	145
16.4.3. Selekcja badań.....	146
16.4.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	148
16.4.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	148

16.5. Dodatkowe obliczenia na podstawie badań do oceny jakości życia	156
16.5.1. Badania, w których przedstawiono współczynniki korelacji pomiędzy EQ-5D i DAS 28	157
16.5.2. Badania, w których dokonano równoległych w czasie pomiarów EQ-5D oraz DAS 28	158
16.6. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	159
16.6.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	160
16.6.2. Strategia wyszukiwania	160
16.6.3. Selekcja badań.....	162
16.6.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	164
16.6.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	164
16.7. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej	167
16.8. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	168
17. Spis tabel	172
18. Spis rysunków	178
19. Bibliografia.....	179

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADA	adalimumab
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWW	wielokierunkowa analiza wrażliwości
BSC	ang. <i>best supportive care</i>
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CER	Certolizumab
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CZN	cena zbytu netto
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ETA	Etanercept
GOL	Golimumab
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
INF	Infliksymab
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PKB	Produkt Krajowy Brutto
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
RTX	Rytuksymab
TOC	Tocilizumab
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce adalimumabu (Humira®) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) w ramach programu lekowego.

METODYKA

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

W analizie porównano adalimumab stosowany w skojarzeniu z metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby dopuszczonymi w Programie lekowym (ADA+csDMARDs) z komparatorem (csDMARDs), wybranym zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), tj. lekami modyfikującymi przebieg choroby (csDMARDs – ang. *conventional, synthetic disease modifying antirheumatic drugs*).


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



Medycznych (zwanych dalej *Wytycznymi AOTMiT*) dodatkowo opracowano analizę kosztów - konsekwencji.

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Odnaleziono badania, w których bezpośrednio porównano ADA+csDMARDs vs. csDMARDs.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) wykorzystano model wykonany *de novo*. W modelu tym uwzględniono dane kosztowe oraz technologie medyczne odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Do wyznaczenia QALY skorzystano z danych o użyteczności stanów zdrowia oszacowanych za pomocą metod zalecanych w *Wytycznych AOTMiT*.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenia Ministra z 21 grudnia 2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*). Cenę jednostkową leku Humira® uzyskano z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*.

W obliczeniach analizy uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*), w ramach 



Wydatki płatnika publicznego przedstawiono w związku z tym w dwóch wersjach: bez i z uwzględnieniem proponowanego przez Podmiot RSS.

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

W analizie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

1. koszty leków;
2. koszty kwalifikacji do Programu lekowego;
3. koszt leczenia po niepowodzeniu leków biologicznych;
4. koszty podania leków;

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

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

WYNIKI

Średnia długość życia chorych skorygowana jego jakością w uwzględnionym horyzoncie czasowym oszacowana w modelu wynosi 8,09 QALY w ramieniu ADA + csDMARDs oraz 6,86 QALY w ramieniu csDMARDs.

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego w ramieniu ADA + csDMARDs przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) wynosi [REDACTED] [REDACTED] bez uwzględnienia RSS), a w ramieniu csDMARDs [REDACTED] Różnica w kosztach wynosi [REDACTED] [REDACTED] bez uwzględnienia RSS).

W przypadku stosowania ADA + csDMARDs inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) [REDACTED] [REDACTED]

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla ADA + csDMARDs, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora jest równy założonemu progowi opłacalności, [REDACTED] [REDACTED]

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony z perspektywy wspólnej na leczenie jednego chorego w ramieniu ADA + csDMARDs przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) wynosi [REDACTED], a w ramieniu csDMARDs [REDACTED]. Różnica w kosztach wynosi [REDACTED]

W przypadku stosowania ADA + csDMARDs inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) wynosi [REDACTED]

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla ADA + csDMARDs, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora jest równy założonemu progowi opłacalności wynosi [REDACTED]

Wynik porównania cechuje się umiarkowaną wrażliwością na zmianę stóp dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie ADA + csDMARDs zamiast csDMARDs jest kosztowo-efektywne w analizowanej populacji docelowej ponieważ wskaźnik ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności. Wyniki uzyskane w analizie podstawowej są stabilne co wykazano w analizie wrażliwości dla rozpatrywanych scenariuszy i zakresów zmienności większości kluczowych parametrów. Chorzy stosujący adalimumab uzyskują wyższą liczbę skorygowanych jakością lat życia od chorych leczonych konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. Koszty wnioskowanej terapii są wyższe od kosztów terapii alternatywnej. Wnioski z niniejszej analizy są spójne z wnioskami odnalezionych analiz ekonomicznych wykonanych za granicą.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce adalimumabu (nazwa handlowa Humira®) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej), finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego. Obecnie adalimumab nie jest finansowany przez płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu

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

Populacja:

- ⊕ chorzy w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej);

Interwencja:

- ⊕ adalimumab – ADA + csDMARDs.

Komparator:

- ⊕ leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *disease modifying antirheumatic drugs*) – csDMARDs.

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
 - ⊙ efekty zdrowotne mierzone za pomocą liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY¹).

¹ ang. *quality adjusted life-years*

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) [23].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [23]. W dokumencie tym jako komparator dla technologii ADA+csDMARDs wskazano leki modyfikujące przebieg choroby – csDMARDs.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na modelu wykonanym de novo, w którym uwzględniono dane kosztowe oraz komparator właściwe dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Uwzględniono w nim wyniki porównania dla adalimumabu stosowanego wspólnie z metotreksatem (ADA + csDMARDs) względem leczenia modyfikującego przebieg choroby (csDMARDs) stosowanego obecnie w Polsce u dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej). Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [23] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia (rozdział 16.1).

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

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań (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), dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [80])
- oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [65].

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych* (AOTMIT) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [2, 65].

Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia oceniono, że krzywa przeżycia jest wygasająca w horyzoncie 30,5 lat, który odpowiada 122 cyklom modelowania. Odsetek chorych dożywających 30,5 lat w modelu wynosi 5%. W związku z powyższym w analizie podstawowej uwzględniono horyzont czasowy równy 122 cyklom modelowania.

5. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności**

(CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*² (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [65, 78].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi AOTMIT* [2, 65], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

6. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania ADA + csDMARDs vs. csDMARDs w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano model ekonomiczny opracowany *de novo*, będący modelem drzewa decyzyjnego uwzględniającym elementy modelu Markova.

6.1. Podstawowe parametry demograficzne

Kobiety chorują na RZS 2-3 razy częściej niż mężczyźni (*Jura-Półtorak 2011* [39]). W związku z powyższym udział kobiet w populacji RZS wynosi od 67% do 75%. W związku z powyższym w analizie podstawowej uwzględniono udział kobiet wynoszący 71% (średnia arytmetyczna).

Zgodnie z danymi z Ogólnopolskiego programu profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania reumatoidalnego zapalenia stawów [60] (dalej *Programu profilaktycznego*) szczyt zachorowania przypada na 4-5 dekadę życia, jednakże zachorować można w każdym wieku. W badaniu *Kennedy 2014* byli uwzględnieni pacjenci w wieku od 18 do 75 roku życia. Przeciętny wiek pacjentów w badaniu wyniósł 50,1 lat (odchylenie standardowe 13,3) [41].

² Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

W tabeli poniżej przedstawiono parametry demograficzne uwzględnione w analizie ekonomicznej.

Tabela 1.
Parametry demograficzne

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek kobiet	71%	Jura-Półtorak 2011
Początkowy wiek w modelu	50	Kennedy 2014

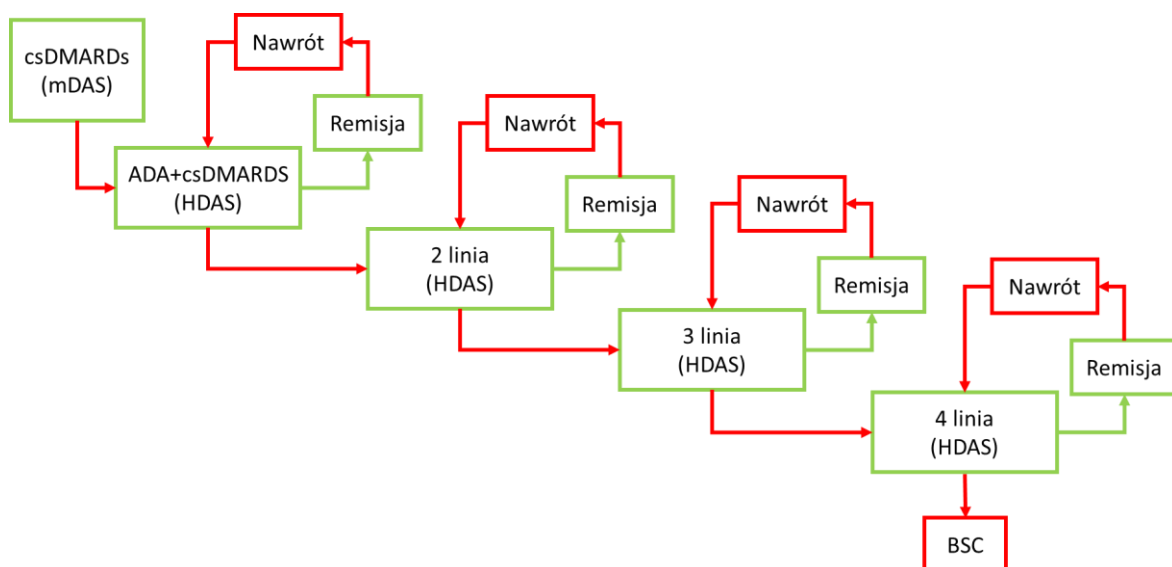
6.2. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [2]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych pomiędzy dwoma ramionami leczenia i inkrementalnych wartości QALY.

Obecną praktykę kliniczną (ramię csDMARDs) w analizowanym wskazaniu prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura ramienia csDMARDs



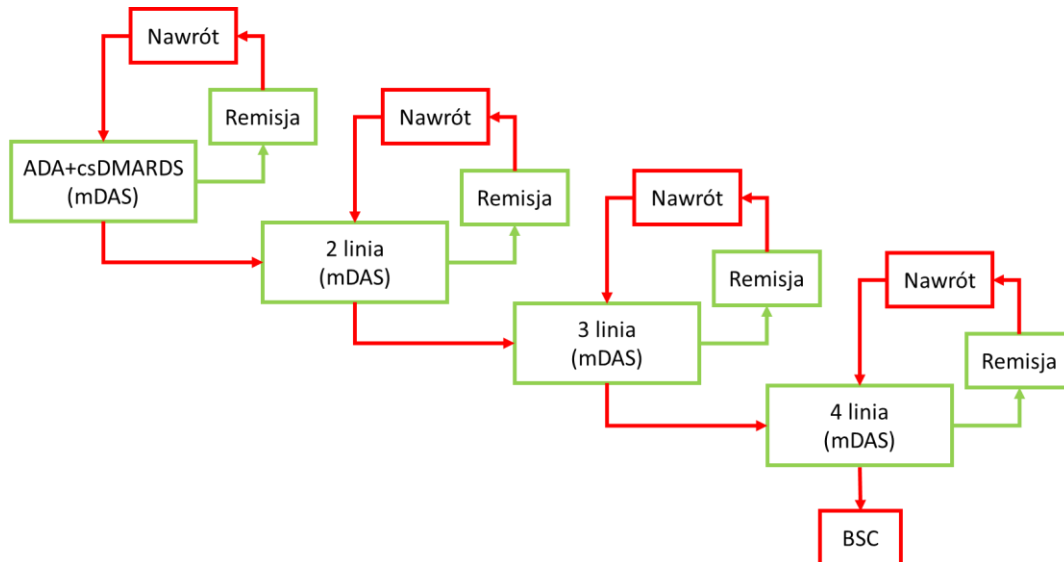
W ramieniu csDMARDs uwzględniono, że chory z umiarkowaną aktywnością choroby (mDAS³) kontynuuje leczenie z zastosowaniem syntetycznych leków modyfikujących przebieg do czasu stwierdzenia ciężkiej aktywności choroby (HDAS⁴), definiowanej jako wynik DAS 28 powyżej 5,1. Wówczas pacjent, kwalifikuje się do obecnego programu lekowego B.33. i kontynuuje leczenie zgodnie z zapisami programu. Pacjent może stosować substancję aktywną w ramach programu lekowego przez maksymalnie 18 miesięcy. W przypadku wystąpienia nawrotu w trakcie remisji chory ponownie kwalifikuje się do programu lekowego do leczenia lekiem, który stosował ostatnio. Powyższe założenia wynikają bezpośrednio z kryteriów kwalifikacji, określenia czasu leczenia oraz wykluczenia z programu lekowego B.33. W ramach programu lekowego pacjent może otrzymać maksymalnie 5 linii leczenia, pod warunkiem, że przyczyną zmiany co najmniej jednego leku jest wystąpienie działań niepożądanych, uniemożliwiających kontynuację leczenia. W sytuacji gdy przyczyną zmiany leków stosowanych w programie jest stwierdzenie nieskuteczności, wówczas pacjent może zastosować wyłącznie 4 leki. W analizie podstawowej uwzględniono konserwatywnie, że pacjent otrzymuje kolejno 2 leki z grupy inhibitorów TNF α (przy czym pierwszym lekiem jest adalimumab), następnie tocilizumab i ostatecznie rytuksymab. Po stwierdzeniu nieskuteczności 4 leków biologicznych w ramach programu lekowego chory będzie stosować wyłącznie BSC. W analizie wrażliwości testowano wpływ zmiany kolejności leków stosowanych w ramach programu lekowego oraz uwzględnienie piątej linii w ramach programu lekowego. Dodatkowo w dowolnym momencie może nastąpić zgon chorego (nie przedstawiono na rysunku, w celu uproszczenia ilustracji).

Strukturę ramienia technologii wnioskowanej (ADA + csDMARDs) prezentuje rysunek poniżej.

³ ang. *moderate disease activity score*

⁴ ang. *high disease activity score*

Rysunek 2.
Struktura ramienia ADA+csDMARDs



W ramieniu ADA + csDMARDs uwzględniono, że chory z umiarkowaną aktywnością choroby rozpoczyna leczenie od adalimumabu w programie lekowym. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie w ciągu stosowania adalimumabu oceniany jest stopień aktywności choroby a następnie podejmowana decyzja o dalszym leczeniu. Zgodnie z projektem *Programu lekowego* w przypadku chorych z umiarkowaną aktywnością choroby, wykluczenie następuje w przypadku utrzymywania się DAS 28 na poziomie powyżej 3,2 (tzn. umiarkowanej lub wysokiej aktywności choroby) po 3 miesiącach terapii. W przypadku stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie chory zakwalifikuje się do zmiany leku w ramach programu lekowego na 2 linię leczenia biologicznego, bez konieczności spełnienia kryterium kwalifikacji odnoszących się do stopnia aktywności choroby. W efekcie na drugą linię zakwalifikują się pacjenci z umiarkowaną lub wysoką postacią choroby.

W związku z powyższym główną różnicą pomiędzy rozpatrywanymi strategiami terapeutycznymi jest fakt, że w ramieniu interwencji ADA+csDMARDs:

- ⊕ w pierwszej linii leczenia znajdują się chorzy z umiarkowaną aktywnością choroby,
- ⊕ w drugiej i kolejnych liniach znajdują się pacjenci z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby (co na rysunku przedstawiającym strukturę ramienia oznaczono skrótem mDAS),

natomiast w csDMARDs, leki biologiczne zarówno w pierwszej jak i kolejnych stosują tylko pacjenci z wysoką aktywnością choroby.

Dalsza ścieżka leczenia chorego przebiega analogicznie do ramienia komparatora.

W modelu przyjęto długość cyklu równą trzy miesiące (kwartał) ponieważ, cykl kwartalny odpowiada okresowi obserwacji w badaniu klinicznym, z którego zaczerpnięto efekty zdrowotne do porównania ADA+csDMARDs vs csDMARDs (patrz rozdział 16.2) a także, okresowi oceny skuteczności leczenia w *Programie lekowym*.

6.3. Ścieżki leczenia uwzględnione w analizie

Obecnie chorzy z umiarkowaną postacią RZS nie mają zapewnionego dostępu do leczenia biologicznego, jednak każdy pacjent z RZS narażony jest na ryzyko wzrostu aktywności choroby. W związku z powyższym w modelu zaistniała konieczność uwzględnienia leków biologicznych w kolejnych liniach leczenia. Obecnie w programie lekowym refundowane są następujące leki biologiczne:

- ⊗ Inhibitory TNF α :
 - ⊗ adalimumab,
 - ⊗ etanercept,
 - ⊗ infliksymab,
 - ⊗ golimumab,
 - ⊗ certolizumab pegol,
- ⊗ tocilizumab,
- ⊗ rytuksymab.

W ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż pięciu leków biologicznych, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF α w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF α , jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądanych. W związku z powyższym pacjent może otrzymać:

- ⊗ 4 leki biologiczne, jeżeli stwierdzono nieskuteczność dwóch pierwszych inhibitorów TNF α ,

- ⊕ 5 leków biologicznych, jeżeli stwierdzono niepowodzenia lub nietolerancję jednego z dwóch pierwszych inhibitorów TNFα.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów stosujących leki biologiczne na koniec IV kwartału 2016 roku oraz II kwartału 2017 roku w ramach programu lekowego B.33. *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* z kwartalnych sprawozdań NFZ [77, 76].

Tabela 2.
Liczba pacjentów objętych programem lekowym B.33. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

Substancja czynna	Liczba pacjentów na koniec IV kwartału 2016	Liczba pacjentów na koniec II kwartału 2017
Adalimumab	1301	1 166
Etanercept	1423	1 272
Infliksymab	129	114
Rytuksymab	404	284
Certolizumab pegol	365	314
Tocilizumab	1038	1 042
Golimumab	279	264

Należy jednak podkreślić, że powyższe zestawienie zawiera zarówno dorosłych chorujących na RZS jak i dzieci chorujące na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS). Leki, które są dopuszczone do stosowania u dzieci to adalimumab, etanercept i tocilizumab. Na podstawie protokołów zespołu koordynującego ds. chorób reumatycznych oszacowano, że ok. 86% pacjentów w programie B.33. ma RZS (patrz *Analiza Wpływu na Budżet* [6]). W tabeli poniżej przedstawiono przybliżoną liczbę chorych z RZS stosujących poszczególne leki, przy założeniu, że odsetek RZS jest stały.

Tabela 3.
Szacunkowa liczba pacjentów z RZS objętych programem lekowym B.33.

Substancja czynna	Liczba pacjentów na koniec IV kwartału 2016	Liczba pacjentów na koniec II kwartału 2017
Adalimumab	1143	1024
Etanercept	1250	1117
Infliksymab	129	114
Rytuksymab	404	284
Certolizumab pegol	365	314

Substancja czynna	Liczba pacjentów na koniec IV kwartału 2016	Liczba pacjentów na koniec II kwartału 2017
Tocilizumab	912	915
Golimumab	279	264

Z powyższej tabeli wynika, że najczęściej stosowanym lekiem w ramach *Programu lekowego* w 2016 roku oraz w II połowie 2017 roku był etanercept a następnie adalimumab. Szczególną uwagę, należy zwrócić na wyraźną dominację tych leków w grupie inhibitorów TNF α : stosowane są przez ponad 3 razy więcej pacjentów niż infliksymab, certolizumab pegol i golimumab łącznie. Na trzecim miejscu pod względem liczby chorych stosujących substancję plasuje się tocilizumab. Powyższe zestawienie sugeruje, że adalimumab i etanercept są stosowane jako leki pierwszoliniowe, tj. takie od których rozpoczyna się leczenie. W przypadku adalimumabu przyczyną dużego rozpowszechnienia jest najprawdopodobniej wysoka skuteczność oraz udowodnione działanie systemowe na wiele chorób współtowarzyszących np. zapalenie błony naczyniowej oka (patrz *Chpl Humira*® [13]). W przypadku etanerceptu czynnikiem decydującym może być stosunkowo niska cena terapii (patrz rozdział 7.1.5.2). Najprawdopodobniej pozostałe leki z grupy inhibitorów TNF α , tj. infliksymab, golimumab i certolizumab pegol stosowane są w drugiej linii po niepowodzeniu etanerceptu lub adalimumabu, o czym świadczy mniejsza liczba chorych stosujących te leki. Należy także zwrócić uwagę, że pacjenci po niepowodzeniu adalimumabu w pierwszej linii mogą otrzymać etanercept w drugiej linii leczenia (i *vice versa*) prawdopodobnie jednak będzie to rzadko spotykana sytuacja. Ponadto już w drugiej linii może być także zastosowany tocilizumab, jednak jest on najdroższym lekiem biologicznym dostępnym w programie (patrz rozdział 7.1.5.2), dlatego prawdopodobnie będzie on stosowany w późniejszych liniach.

W związku z tym, że adalimumab będzie zgodnie z projektem *Programu lekowego* jedynym lekiem stosowanym w RZS o umiarkowanej aktywności w analizie podstawowej przyjęto że będzie on zastosowany w pierwszej linii leczenia w ramach programu lekowego w ramieniu ADA + csDMARDs. Analogiczne założenie przyjęto, w ramieniu csDMARDs w stosunku do chorych, u których dojdzie do nasilenia aktywności choroby (DAS 28 przekroczy 5,1).

W drugiej linii leczenia przyjęto, że pacjenci otrzymają certolizumab pegol ponieważ stosuje go więcej pacjentów niż infliksymab lub golimumab.

W trzeciej linii leczenia przyjęto, że pacjenci otrzymają tocilizumab.

Rytuksymab będzie najprawdopodobniej stosowany w ostatniej linii leczenia, ze względu na zapisy *programu lekowego*, które ograniczają możliwość podania tocilizumabu i inhibitorów TNF α alfa po niepowodzeniu rytuksymabu:

- ⊗ *Kwalifikacja do terapii inhibitorem TNF α po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.*
- ⊗ *Kwalifikacja do terapii tocilizumabem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.*

W tabeli poniżej przedstawiono możliwe sekwencje stosowania leków biologicznych w ramach *Programu lekowego*.

Tabela 4.
Ścieżki leczenia uwzględnione w analizie ekonomicznej

Wariant	1 linia leczenia	2 linia leczenia	3 linia leczenia	4 linia leczenia	5 linia leczenia
Wariant I	ADA	CER	TOC	RTX	N.D.
Wariant II	ADA	ETA	TOC	RTX	N.D.
Wariant III	ADA	INF	TOC	RTX	N.D.
Wariant IV	ADA	GOL	TOC	RTX	N.D.
Wariant V	ADA	TOC	ETA	RTX	N.D.
Wariant VI	ADA	TOC	CER	RTX	N.D.
Wariant VII	ADA	TOC	INF	RTX	N.D.
Wariant VIII	ADA	TOC	GOL	RTX	N.D.
Wariant IX	ADA	ETA	INF	TOC	RTX
Wariant X	ADA	ETA	GOL	TOC	RTX
Wariant XI	ADA	ETA	CER	TOC	RTX
Wariant XII	ADA	INF	ETA	TOC	RTX
Wariant XIII	ADA	INF	GOL	TOC	RTX
Wariant XIV	ADA	INF	CER	TOC	RTX
Wariant XV	ADA	GOL	ETA	TOC	RTX
Wariant XVI	ADA	GOL	INF	TOC	RTX
Wariant XVII	ADA	GOL	CER	TOC	RTX
Wariant XVIII	ADA	CER	ETA	TOC	RTX
Wariant XIX	ADA	CER	INF	TOC	RTX
Wariant XX	ADA	CER	GOL	TOC	RTX

ADA – adalimumab, ETA – etanercept, INF – infliksymab, GOL – golimumab, CER – certolizumab pegol, TOC – tocilizumab, RTX – rytuksymab, N.D. – nie dotyczy

W analizie ekonomicznej uwzględniono i testowano 20 możliwych sekwencji leków biologicznych, przy czym wynik analizy podstawowej wykonano w oparciu o wariant I, jako najbardziej prawdopodobny zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym na początku niniejszego rozdziału, a pozostałe ścieżki leczenia testowano w ramach analizy wrażliwości.

W sekwencjach I-VIII chory otrzyma 4 leki biologiczne, w tym dwa z grupy inhibitorów TNF α , co obrazuje sytuację, w której przerwanie stosowania obu leków nastąpiło po stwierdzeniu nieskuteczności terapii.

W sekwencji IX-XX otrzyma 5 leków biologicznych w tym trzy z grupy inhibitorów TNF α . Zastosowanie trzeciego inhibitora TNF α w programach lekowych dotyczących leczenia RZS możliwe jest tylko i wyłącznie w przypadku, kiedy przyczyną odstawienia pierwszego i/lub drugiego leku z tej grupy u danego pacjenta były objawy nietolerancji i/lub działania niepożądane, których w opinii lekarza prowadzącego na podstawie dostępnej wiedzy medycznej można uniknąć stosując inny lek z grupy inhibitorów TNF α .

Ponadto, w analizie uwzględniono, że kolejne leki biologiczne są stosowane łącznie z lekami csDMARDs zgodnie z opisem programu lekowego: metotreksatem, sulfasalazyną lub leflunomidem.

6.4. Modelowanie aktywności choroby

Aktywność choroby modelowano na podstawie wyniku w skali DAS 28. Wynik DAS 28 znajduje w przedziale od 0 do 9,4 a w badaniach klinicznych dla tego punktu końcowego raportowano wartość średnią oraz odchylenie standardowe [23, 24]. W związku z powyższym przyjęto, że wynik DAS 28 pochodzi z rozkładu normalnego obciętego o dziedzinie będącej przedziałem od 0 do 9,4. Prawdopodobieństwo, że wynik DAS 28 jest mniejszy od dowolnej liczby x z rozkładu normalnego obciętego dane jest wzorem:

$$P(DAS\ 28 < x | DAS\ 28 > 0 \wedge DAS\ 28 < 9,4) = \frac{\phi\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right) - \phi\left(\frac{0-\mu}{\sigma}\right)}{\phi\left(\frac{9,4-\mu}{\sigma}\right) - \phi\left(\frac{0-\mu}{\sigma}\right)}$$

Gdzie:

μ – wartość oczekiwana wyniku DAS 28

σ – odchylenie standardowe wyniku DAS 28

Wartość oczekiwaną wyniku DAS 28 obliczono jako sumę początkowego DAS 28 oraz efektu zdrowotnego terapii ($\Delta DAS28_{technologii}$). Ponieważ efekt zdrowotny jest zmienną losową przyjęto, że odchylenie standardowe wyniku DAS 28 jest równe odchyleniu standardowemu efektu zdrowotnego.

$$\mu = DAS28_{początkowe} + \Delta DAS28_{technologii}$$

$$\sigma = \sigma_{technologii}$$

W analizie przyjęto, że początkowe DAS 28 zależy od linii leczenia na której znajduje się pacjent (uwzględniono, że u pacjentów w późniejszych liniach leczenia DAS 28 jest wyższe), natomiast efekty zdrowotne poszczególnych technologii medycznych przyjęto na podstawie badań klinicznych.

6.4.1. Początkowe wartości DAS 28

Dla każdej linii leczenia uwzględnionej w analizie przyjęto początkową wartość DAS 28 na podstawie programu lekowego oraz odnalezionych badań klinicznych. W związku z faktem, że w badaniu *Kennedy 2014* [41] w którym oceniono skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z komparatorem korzystano z miary DAS 28-ESR początkowe wartości DAS 28 przedstawione w tabeli poniżej również reprezentują wartość DAS 28-ESR.

Tabela 5.
Początkowa wartość DAS 28 w poszczególnych stanach w modelu

Linia leczenia	csDMARDs	ADA+csDMARDs
csDMARDs	4,15	n.d.
ADA+csDMARDs (mDAS)	n.d.	4,15
ADA+csDMARDs (hDAS)	5,28	n.d.
2 linia leczenia: CER (hDAS / mDAS)	4,30	4,21
3 linia leczenia: TOC (hDAS / mDAS)	4,31	4,22
4 linia leczenia: RTX (hDAS / mDAS)	4,41	4,32

Linia leczenia	csDMARDs	ADA+csDMARDs
5 linia leczenia (tylko w analizie wrażliwości)	4,42	4,33
Niepowodzenie leczenia w programie lekowym (BSC)	5,28	5,28

Wszyscy chorzy rozpoczynają leczenie w stanie umiarkowanej aktywności choroby (zgodnie z wnioskowanym wskazaniem) dla którego wartość DAS 28 jest większa od 3,2 i mniejsza lub równa 5,1. W związku z powyższym w analizie podstawowej przyjęto, że w stanach csDMARDs oraz ADA+csDMARDs (mDAS) początkowa wartość DAS 28 wynosi 4,15 (środek przedziału). W analizie wrażliwości testowano alternatywne początkowe wartości DAS 28:

- ⊗ 3,21 (minimalnie większa wartość dolnej granicy przedziału),
- ⊗ 5,1 (górną granicę przedziału).

W ramieniu komparatora do programu lekowego mogą zakwalifikować się jedynie pacjenci z wysoką aktywnością choroby, w związku z czym początkową wartość DAS 28 w trakcie leczenia biologicznego (hDAS: ADA+csDMARDs) oszacowano jako średnią ważoną z początkowego DAS 28 w badaniach *Chatzidionysiou 2013* [20], *Kekow 2012* [40], *Schiff 2014* [68], *Ogata 2017* [58], *Torrente-Segarra 2015* [75] oraz *Finckh 2007* [25]. Jako wagi do wyznaczenia średniej wykorzystano liczebność prób w badaniach.

W ramieniu technologii wnioskowanej zgodnie z projektem *Programu lekowego* pacjenci przeleczeni adalimumabem, u których stwierdzono brak odpowiedzi na leczenie będą mogli zakwalifikować się do kolejnej linii leczenia biologicznego, bez konieczności spełnienia kryterium aktywności choroby. Oznacza to, że pacjenci z umiarkowaną postacią choroby będą mogli stosować leki biologiczne w drugiej i kolejnych liniach leczenia. Przyjęto konserwatywnie, że wskaźnik DAS 28 będzie wzrastać z każdą kolejną linią. Początkową wartość DAS 28 w kolejnych liniach leczenia uzależniono od skuteczności technologii stosowanej na poprzedniej linii (tzn. **Tabela 5** prezentuje tylko wartości z analizy podstawowej), korzystając ze wzoru:

$$DAS28_{i+1} = \frac{mDAS_i}{mDAS_i + hDAS_i} \cdot DAS28_i + \frac{hDAS_i}{mDAS_i + hDAS_i} \cdot 5,28$$

Gdzie:

$mDAS_i$ – odsetek pacjentów z umiarkowaną aktywnością choroby w *i-tej linii leczenia*

$hDAS_i$ – odsetek pacjentów z wysoką aktywnością choroby w *i-tej linii leczenia*

Innymi słowy początkowy DAS 28 w *i+1-ej linii leczenia* jest średnią ważoną z początkowego DAS28 w poprzedniej *linii leczenia* oraz DAS 28 odpowiadającego wysokiej aktywności choroby.

Analogicznie wyznaczono w ramieniu komparatora (co jest podejściem konserwatywnym). Ponadto, sposób testowania DAS 28 w kolejnych liniach leczenia testowano w analizie wrażliwości.

Na koniec przyjęto, że początkowy DAS 28 po niepowodzeniu wszystkich linii leczenia w *Programie lekowym* odpowiada wysokiej aktywności choroby i jest jednakowy dla obu ramion co jest założeniem konserwatywnym.

W publikacji *Schiff 2014* DAS 28 obliczono a podstawie badania wysokości białka C-reaktywnego w krwi (CRP) (tzw. DAS 28-CRP). W rozdziale 16.1 przedstawiono wyniki badań, w których porównano obie metody pomiaru. Udowodniono w nich że wskaźnik DAS 28-ESR charakteryzuje się bardzo silną korelacją liniową względem DAS 28-CRP oraz jest przeciętnie wyższy o od 0,4 do 0,6 punktu. W związku z powyższym do wyznaczenia początkowej wartości zastosowano korektę DAS 28 z tej publikacji opisaną szczegółowo w rozdziale 6.8.3.1.

6.4.2. Efekty zdrowotne poszczególnych technologii medycznych uwzględnionych w analizie

Efekty zdrowotne czyli wielkość oczekiwanej zmiany DAS 28 oraz odchylenie standardowe dla ADA + csDMARDs ($mDAS$) oraz csDMARDs przyjęto na podstawie porównania bezpośredniego z publikacji *Kennedy 2014* [41] uwzględnionej w *Analizie klinicznej* [24]. Ponadto, przyjęto że efekt zdrowotny ADA + csDMARDs ($hDAS$) będzie taki sam jak ADA + csDMARDs ($mDAS$).

Efekty zdrowotne pozostałych technologii medycznych: ETA, INF, GOL, CER, TOC, RTX oszacowano na podstawie publikacji: *Chatzidionysiou 2013* [20], *Gomez-Reino 2012* [30],

Kekow 2012 [40], Isozaki 2016 [36], Jeffery 2017 [38], Mourao 2017 [50], Provan 2015 [64], Schiff 2014 [68], Ogata 2017 [58], Torrente-Segarra 2015 [75] oraz Finckh 2007 [25].

Dane z wyżej wymienionych publikacji przedstawiono w załączniku 16.2.

W publikacjach tych oceniano skuteczność technologii w populacji chorych na RZS wcześniej nieleczonych lekami biologicznymi oraz w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym inhibitorem TNF- α dla poszczególnych technologii medycznych, a także w niektórych z badań nie określono kryteriów włączenia i wykluczenia dotyczących wcześniejszego leczenia lekami biologicznymi.

W tabeli poniżej przedstawioną łączną liczbę chorych stosujących technologie medyczne z dodatkowych badań z podziałem na populację leczoną w badaniu.

Tabela 6.
Łączna liczba pacjentów w badaniach

Technologia medyczna	Brak danych o wcześniejszym leczeniu	Chorzy wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi	Chorzy po niepowodzeniu co najmniej jednego leku anty-TNF α	Ogółem
ADA+csDMARDs	0	84	0	84
csDMARDs	0	43	0	43
ETA	11	0	206	217
INF	11	0	0	11
GOL	7	109	0	116
CER	0	0	27	27
TOC	0	20	43	63
RTX	24	0	484	508

Zgodnie z projektem programu lekowego ADA+csDMARDs oraz csDMARDs będą stosowane w pierwszej linii leczenia w modelu w związku z czym ich skuteczność modelowano na podstawie badań przeprowadzonych w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych lekami biologicznymi.

W przypadku ETA, CER, TOC oraz RTX efekty zdrowotne wyznaczono wyłącznie na podstawie publikacji dotyczących populacji chorych po niepowodzeniu co najmniej jednego leku anty-TNF α . Jest to uzasadnione tym, że są to leki stosowane w drugiej linii leczenia lub kolejnych.

Technologie INF oraz GOL również będą stosowane w drugiej i kolejnych liniach leczenia jednakże nie odnaleziono badań dla tych leków przeprowadzonych w populacji chorych po niepowodzeniu leków z grupy anty-TNF α w związku z czym modelowanie efektów zdrowotnych oparto o dane z pozostałych badań, tzn. najlepsze dostępne dane. Założenie to nie ma wpływu na wynik analizy podstawowej (uwzględnione w analizie podstawowej technologie dodatkowe to CER, TOC i RTX).

Następnie wyznaczono przeciętny efekt zdrowotny oraz odchylenie standardowe za pomocą średniej ważonej, przy czym wagi są określone na podstawie liczby chorych biorących udział w poszczególnych badaniach (łącną liczbę chorych w badaniach przedstawia Tabela 6). Wyniki obliczeń przedstawiono w poniższej tabeli:

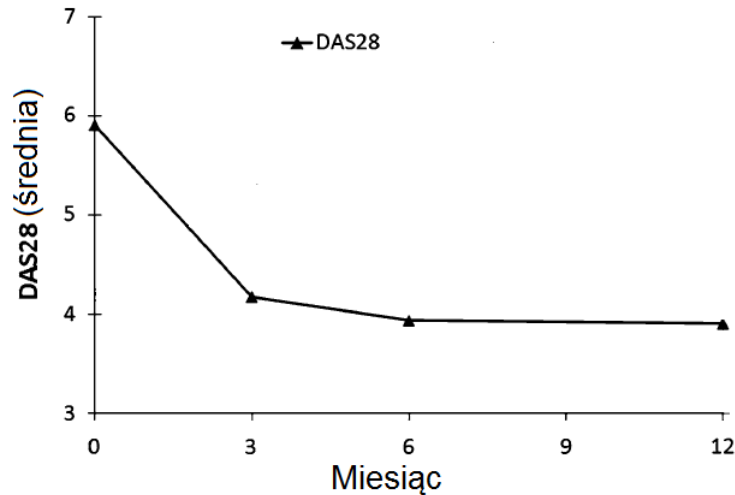
Tabela 7.
Przeciętny efekt zdrowotny

Technologia medyczna	Brak danych o wcześniejszym leczeniu (SD)	Wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi (SD)	Po niepowodzeniu TNF (SD)	Ogółem (SD)
ADA+csDMARDs	n.d.	-2,52 (1,43)	n.d.	-2,52 (1,43)
csDMARDs	n.d.	-1,36 (1,03)	n.d.	-1,36 (1,03)
ETA	-1,80 (1,31)	n.d.	-1,36 (1,03)	-1,38 (0,98)
INF	-1,59 (1,12)	n.d.	n.d.	-1,59 (1,12)
GOL	-2,80 (1,40)	-2,00 (1,17)	n.d.	-2,05 (1,10)
CER	n.d.	n.d.	-1,60 (1,20)	-1,60 (1,20)
TOC	n.d.	-2,20 (0,20)	-2,10 (1,50)	-2,13 (1,03)
RTX	-0,80 (0,90)	n.d.	-1,59 (0,81)	-1,55 (0,77)

Jako ograniczenie powyższych obliczeń należy wskazać, różnice w okresie oceny efektu zdrowotnego w poszczególnych badaniach (patrz Tabela 49). Efekt zdrowotny dla ADA+csDMARDs oraz csDMARDs został oceniony w horyzoncie 3 miesięcy, jednak w badaniach dla leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia najczęściej oceniano efekty zdrowotne po 6 miesiącach. Na podstawie analizy danych z publikacji *Kleinert 2012* [44], *Kekow 2012* [40], *Finckh 2007* [25] oraz *Detert 2017* [21]. uznano, że największy efekt zdrowotny w postaci redukcji DAS 28 uwidacznia się po pierwszych trzech miesiącach terapii i w kolejnych miesiącach należy oczekiwać, że będzie on na tym samym poziomie lub nawet nieznacznie niższym. Poniżej przedstawiono wykres prezentujący zmianę wyniku DAS 28 u chorych leczonych ADA+csDMARDs w horyzoncie 12 miesięcy z badania *Kleinert 2012*.

Rysunek 3.

Zmiana wyniku DAS w horyzoncie 12 miesięcy w badaniu Kleinert 2012



Z powyższego wykresu wynika, że ocena efektu zdrowotnego ADA + csDMARDs w czasie 3 miesięcy jest wystarczająca do oceny skuteczności terapii. Na podstawie danych odczytanych z wykresu oceniono, że pomiędzy trzecim a szóstym miesiącem DAS 28 ulega zmianie o jedynie 5,5% a następnie jest na stałym poziomie. Oznacza to, że ewentualne porównanie danych z okresów 3 miesięcy i 6 miesięcy powinno być konserwatywne w stosunku do danych z krótszego okresu.

6.4.3. Czas leczenia w programie lekowym

Długość leczenia lekami bDMARDs modelowano w oparciu o następujące kryteria wyłączenia z Programu lekowego:

1. nie stwierdzenie po 3 miesiącach (± 14 dni) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem $DAS\ 28 \leq 5,1$ albo $DAS \leq 3,7$, albo $SDAI \leq 26$;
2. nie stwierdzenie po 6 miesiącach (± 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe. Miernikiem niskiej aktywności choroby jest $DAS\ 28 \leq 3,2$ albo $DAS \leq 2,4$, albo $SDAI \leq 11$. Miernikiem remisji jest wartość $DAS\ 28 \leq 2,6$ albo $DAS \leq 1,6$, albo $SDAI \leq 3,3$;

3. *utrzymywanie się przez okres 12-15 miesięcy remisji lub niskiej aktywności choroby - jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe w ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną przy jej pierwszym podawaniu;*

Wykorzystując wzór podany w rozdziale 6.4, początkowe wartości DAS 28 (Tabela 5) oraz efekty zdrowotne (patrz Tabela 7) oszacowano odsetek chorych w remisji (tzn. prawdopodobieństwo, że $DAS\ 28 < 2,6$), z niską aktywnością choroby ($2,6 \leq DAS\ 28 < 3,2$), z umiarkowaną aktywnością choroby ($3,2 \leq DAS\ 28 < 5,1$) oraz z wysoką aktywnością choroby ($DAS\ 28 \geq 5,1$). W tabeli poniżej przedstawiono przykładowe obliczenia dla ADA+csDMARDs. Kolorami oznaczono przyczyny wykluczania pacjentów z programu lekowego w kolumnie *odsetek chorych wykluczonych*. Przyjęto, że przerwanie stosowania aktualnie stosowanego leku bDMARDs w programie lekowym następuje, w przypadku utrzymywania się:

- ⊗ wysokiej aktywności choroby po 3 miesiącach (■),
- ⊗ umiarkowanej lub wysokiej aktywnością po 6 miesiącach leczenia (■),
- ⊗ remisji po 15 miesiącach, jeżeli remisja wystąpiła już po 3 miesiącach (■),
- ⊗ remisji po 18 miesiącach pozostali pacjenci (■).

Tabela 8.
Obliczenia czasu stosowania ADA+csDMARDs w Programie lekowym

Cykl	DAS 28	SD	RDAS	LDAS	MDAS	HDAS	Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie	Odsetek chorych wykluczonych
1	4,15	0	0%	0%	100%	0%	100,0%	0%
2	1,63	1,43	71,5%	12,9%	14,7%	0,9%	99,1%	0,9%
3	1,63	1,43	71,5%	12,9%	14,7%	0,9%	84,4%	14,7%
4	1,63	1,43	71,5%	12,9%	14,7%	0,9%	84,4%	0%
5	1,63	1,43	71,5%	12,9%	14,7%	0,9%	84,4%	0%
6	1,63	1,43	71,5%	12,9%	14,7%	0,9%	12,9%	71,5%
7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	12,9%

RDAS – remisja, LDAS – niska aktywność choroby, MDAS – umiarkowana aktywność choroby, HDAS – wysoka aktywność choroby

Wykluczenie następuje zawsze na początku cyklu, co oznacza, że pacjenci wykluczeni w 2. cyklu stosowali ADA + csDMARDs przez dokładnie 3 miesiące, pacjenci wykluczeni w 3.

cyklu stosowali ADA + csDMARDs przez dokładnie 6 miesięcy i analogicznie w pozostałych cyklach.

Analogiczne obliczenia wykonano dla pozostałych technologii medycznych uwzględnionych w analizie ekonomicznej.

6.4.4. Czas leczenia csDMARDs

Różnica w stosunku do leczenia biologicznego polega na tym, że csDMARDs nie są stosowane w programie lekowym w związku z czym pacjenci nie podlegają kryteriom wykluczenia i mogą kontynuować leczenie bez ograniczeń. W analizie przyjęto, że pacjenci stosujący csDMARDs będą kontynuować leczenie do momentu spełnienia przez nich po raz pierwszy obecnych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, tzn. do wystąpienia wysokiej aktywności choroby.

W celu oszacowania czasu do wystąpienia wysokiej aktywności choroby oszacowano najpierw odsetek pacjentów z RDAS, LDAS, MDAS i HDAS w grupie osób leczonych csDMARDs. Analogicznie jak w przypadku leków biologicznych wykorzystano rozkład normalny oraz efekty zdrowotne terapii a następnie modelowano prawdopodobieństwo wzrostu lub spadku aktywności choroby w czasie. W tabeli poniżej przedstawiono rozkład aktywności choroby w grupie chorych z umiarkowaną aktywnością choroby po 3 miesiącach stosowania csDMARDs.

Tabela 9.
Rozkład aktywności choroby po 3 miesiącach stosowania csDMARDs

Cykl	DAS 28	SD	RDAS	LDAS	MDAS	HDAS
1	4,15	0,00	0%	0%	100%	0%
2	2,61	1,34	31,0%	4,2%	48,0%	16,9%

Dane z publikacji *Kiely 2011* [42] wskazują, że aktywność choroby u pacjentów stosujących csDMARDs ulega zmianie w czasie. W badaniu tym wykazano, długookresowa odpowiedź na leczenie csDMARDs jest związana ze stopniem aktywności choroby w pierwszym roku. Wyniki badania wskazują m.in. że chorzy z DAS 28 > 3,2 (MDAS lub HDAS) mają niższe prawdopodobieństwo zmniejszenia aktywności choroby, natomiast chorzy z DAS 28 < 3,2 (RDAS lub LDAS) mają niższe prawdopodobieństwo wzrostu aktywności choroby. W tabeli poniżej przedstawiono odsetek chorych w badaniu, którzy osiągnęli DAS 28 poniżej 3,2 oraz

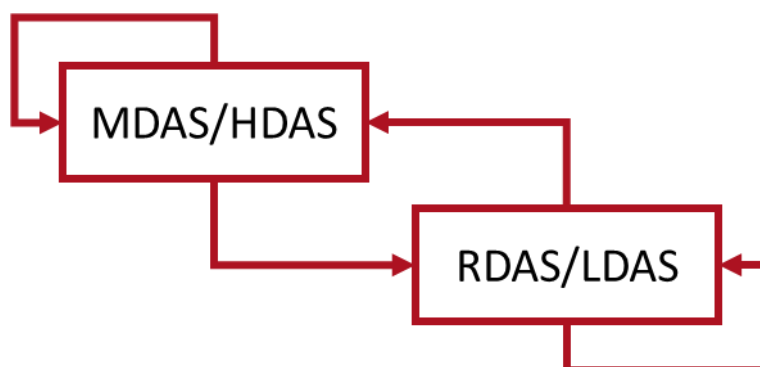
powyżej 3,2 po 2 latach i po 3 latach stosowania csDMARDs w zależności od aktywności choroby w pierwszym roku.

Tabela 10.
Prawdopodobieństwo zmiany stopnia aktywności choroby u chorych stosujących csDMARDs

Okres obserwacji	DAS 28	RDAS lub LDAS w pierwszym roku	MDAS lub HDAS w pierwszym roku
W drugim roku	Poniżej 3,2	74%	22%
	Powyżej 3,2	26%	78%
W trzecim roku	Poniżej 3,2	71%	29%
	Powyżej 3,2	29%	71%
Średnia	Poniżej 3,2	73%	26%
	Powyżej 3,2	27%	74%

Z powyższej tabeli wynika, że pacjenci którzy rozpoczynają leczenie z umiarkowaną chorobą po dwóch latach terapii csDMARDs osiągną DAS 28 poniżej 3,2 z prawdopodobieństwem wynoszącym 22% oraz DAS 28 powyżej 3,2 z prawdopodobieństwem wynoszącym 78%. Odsetki te ulegają niewielkiej zmianie po 3 latach terapii (odpowiednio 29% i 71%) co wskazuje na możliwość poprawy aktywności choroby u niektórych pacjentów. W związku z powyższym aktywność choroby u pacjentów stosujących csDMARDs w długim okresie zamodelowano stosując zagnieżdżony model Markowa („mini-model”), z cyklem równym 1 rok oraz prawdopodobieństwami średnimi przejścia z badania *Kiely 2011* (patrz Tabela 10). Strukturę „mini-modelu” przedstawia rysunek poniżej:

Rysunek 4.
Struktura modelu wykorzystanego do modelowania aktywności choroby w ramieniu csDMARDs w długim okresie



Początkowy rozkład stanów zdrowia określono na podstawie skuteczności csDMARDs po 3 miesiącach (patrz Tabela 9). Ponadto, na tej samej podstawie wyznaczono odsetek chorych z remisją w grupie chorych z DAS 28 < 3,2 oraz odsetek chorych z umiarkowaną aktywnością choroby w grupie chorych z DAS 28 > 3,2. W tabeli poniżej przedstawiono parametry „mini-modelu”:

Tabela 11.
Parametry modelu wykorzystanego do modelowania aktywności choroby w ramieniu csDMARDs w długim okresie

Parametr	Wartość	Uzasadnienie i źródło
Odsetek chorych z RDAS/LDAS w pierwszym roku	35,2%	Tabela 9, RDAS+LDAS w drugim cyklu
Odsetek chorych RDAS w grupie RDAS/LDAS	73,1%	Tabela 9, proporcja RDAS do RDAS+LDAS w drugim cyklu
Odsetek chorych MDAS w grupie MDAS/HDAS	90,4%	Tabela 9, proporcja MDAS do MDAS+HDAS w drugim cyklu
Prawdopodobieństwo przejścia z RDAS/LDAS do MDAS/HDAS	27%	Kiely 2011 [42]
Prawdopodobieństwo przejścia z MDAS/HDAS do RDAS/LDAS	26%	Kiely 2011 [42]

Wykorzystując powyższe dane ułożono następujące równania „mini-modelu”:

$$RDAS_{t+1} = 73,1\% \cdot ((RDAS_t + LDAS_t) \cdot 73\% + MDAS_t \cdot 26\%)$$

$$LDAS_{t+1} = 26,9\% \cdot ((RDAS_t + LDAS_t) \cdot 73\% + MDAS_t \cdot 26\%)$$

$$MDAS_{t+1} = 90,4\% \cdot ((RDAS_t + LDAS_t) \cdot 27\% + MDAS_t \cdot 74\%)$$

$$HDAS_{t+1} = 9,6\% \cdot ((RDAS_t + LDAS_t) \cdot 27\% + MDAS_t \cdot 74\%)$$

Gdzie t oznacza rok terapii. Użyte w powyższych równaniach wartości nie wskazane w tabeli powyżej stanowią dopełnienia pozostałych parametrów do jedności⁵.

W każdym cyklu chorzy z HDAS przestają stosować csDMARDs i kwalifikują się do Programu lekowego na 1 linię w ramieniu csDMARDs (patrz Rysunek 1) oraz na 2 linię w

⁵ np. 26,9% = 100% - 73,1%

ramieniu

ADA+csDMARDs

(patrz

Rysunek 2). Liczbę pacjentów kwalifikujących się do *Programu lekowego* na cykl wyznaczono dzieląc $HDAS_{t+1}$ przez 4 (liczba cykli w roku).

6.5. Czas pozostawania w remisji lub niskiej aktywności choroby

Czas pozostawania w remisji lub niskiej aktywności choroby, (zwany w skrócie czasem do nawrotu) jest modelowany na podstawie badania *Brocq 2009* [7]. W badaniu obserwowano 304 pacjentów chorych na RZS w ciągu jednego roku. Za pomocą oprogramowania Engauge odczytano dane dotyczące remisji chorych w poszczególnych miesiącach w ciągu roku. Na podstawie danych odczytanych z wykresu oszacowano parametry wybranych rozkładów i wykonano prognozy na kolejne lata:

- ⊗ Rozkład Weibulla;
- ⊗ Rozkład log-logistyczny;
- ⊗ Rozkład wykładniczy;
- ⊗ Rozkład log-normalny.

Równania opisujące powyższe rozkłady przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 12.
Parametryczne rozkłady prawdopodobieństwa

Funkcja przeżycia	Równanie
Rozkład Weibulla	$exp[-(\lambda t)^k]$
Rozkład log-normalny	$1 - \Phi\left(\frac{\ln(t) - \lambda}{k}\right)$
Rozkład log-logistyczny	$\frac{1}{1 + kt^\lambda}$
Rozkład wykładniczy	$exp[-kt]$

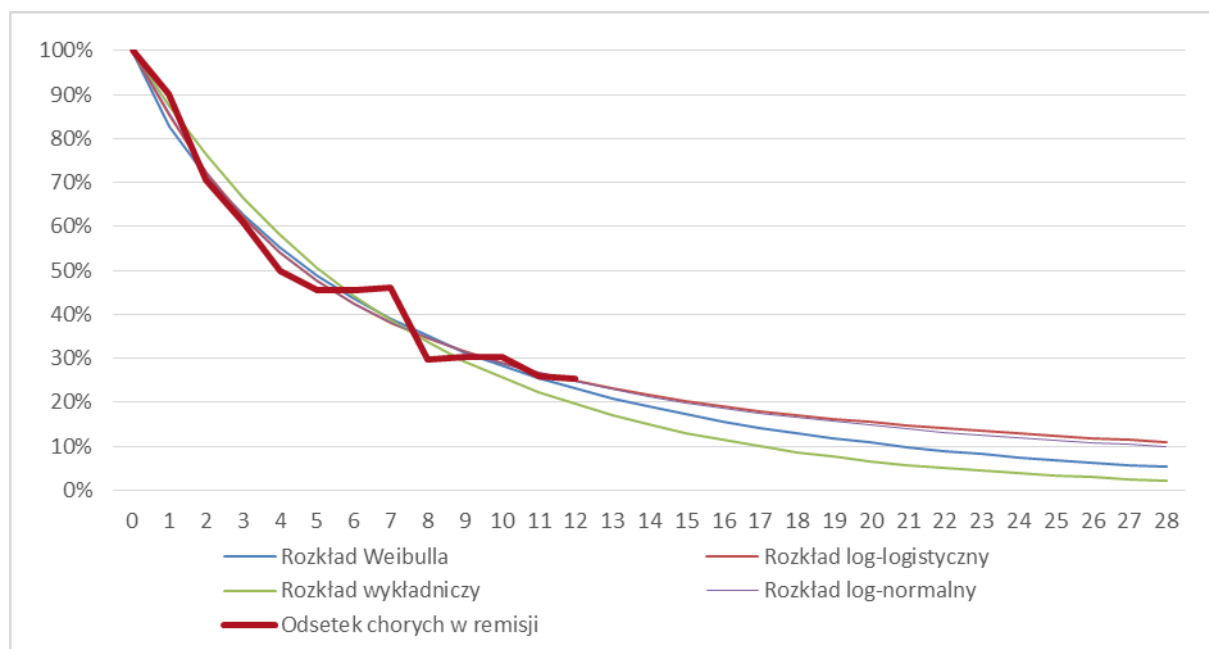
Parametry poszczególnych rozkładów danych empirycznych oszacowano za pomocą metody najmniejszych kwadratów korzystając z dodatku Solver. Ocenę jakości dopasowania rozkładów przeprowadzono na podstawie MSE (błądu średniokwadratowego). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Ocena prognozy ex-post.

Rozkład	Lambda	k	MSE
Rozkład Weibulla	0,19	0,82	0,145%
Rozkład log-logistyczny	1,16	0,17	0,112%
Rozkład wykładniczy	n.d.	0,14	3,016%
Rozkład log-normalny	0,66	0,61	0,105%

Rozkład log-normalny ma najmniejszy błąd dopasowania do danych, a więc został on przyjęty do analizy podstawowej. Na poniższym rysunku przedstawiono ekstrapolowane krzywe czasu do nawrotu.

Rysunek 5.
Czas do nawrotu choroby



Powyższy wykres pokazuje, że prognozy wykonane za pomocą ekstrapolacji poszczególnych krzywych są do siebie zbliżone. Niemniej jednak w analizie wrażliwości

testowano alternatywne scenariusze w których czas do nawrotu modelowano w oparciu o rozkład Weibulla oraz rozkład wykładniczy.

6.6. Prawdopodobieństwo zgonu

Prawdopodobieństwo zgonu oszacowano na podstawie tablic trwania życia za rok 2015 z *Bazy demografia* [28] Głównego Urzędu Statystycznego oraz danych z *Programu profilaktycznego* [60].

Z *Bazy demografia* zaczerpnięto prawdopodobieństwa zgonu w populacji generalnej (q_{GEN}) dla mężczyzn i kobiet i wyznaczono przeciętne ryzyko zgonu wykorzystując odsetek kobiet w grupie chorych (patrz Tabela 1).

W *Programie profilaktycznym* podano, że umieralność chorych na RZS jest większa niż w populacji ogólnej. Współczynnik hazardu chorych z umiarkowaną aktywnością choroby wynosi:

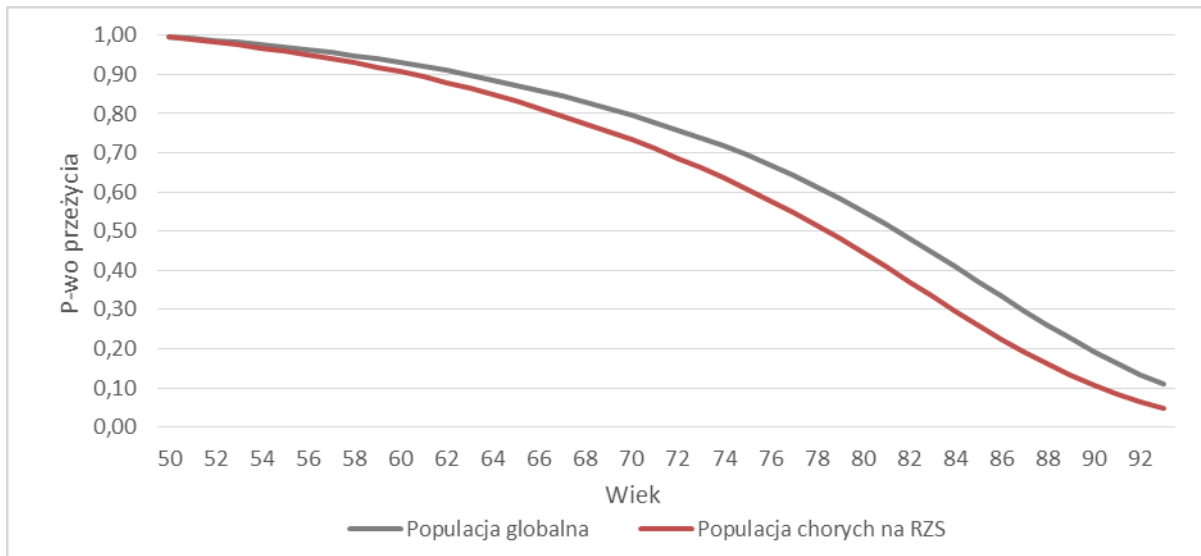
- ⊗ 1,29 gdy DAS 28 znajduje się w przedziale 3,2 do 4,1
- ⊗ 1,42 gdy DAS 28 znajduje się w przedziale 4,1 do 5,1

W związku z powyższym w analizie przyjęto, że współczynnik hazardu (dalej HR - ang. *hazard ratio*) dla osób chorych RZS o umiarkowanej aktywności choroby wynosi 1,36. Prawdopodobieństwo zgonu w ciągu roku chorych na schizofrenię (q) wyznaczono za pomocą wzoru:

$$q_{SCH} = 1 - (1 - q_{GEN})^{HR}$$

Uwzględniając wiek początkowy chorych w modelu (patrz Tabela 1) wyznaczono krzywą przeżycia całkowitego w populacji generalnej oraz w populacji chorych na RZS. Zestawienie obu krzywych przedstawiono na wykresie poniżej.

Rysunek 6.
Przeżycie całkowite chorych z RZS oraz osób z populacji generalnej w tym samym wieku



6.7. Dyskontowanie

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

Zgodnie z *Wytycznymi AOTM* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [2].

6.8. Jakość życia

6.8.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej

W wykonanym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia odnaleziono ostatecznie 13 publikacji raportujących dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym. Badania te opisano w rozdziale 16.4.5.

6.8.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w Analizie klinicznej

W przeglądzie systematycznym wykonanym w *Analizie klinicznej* nie odnaleziono badań, w których oceniano jakość życia chorych.

6.8.3. Jakość życia w modelu

Stany uwzględnione w modelu wykorzystanym w analizie wskazano w rozdziale 6.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) i AOTMiT skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [52]. EQ-5D jest europejskim kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

Ze względu na uwzględnienie w analizie punktu końcowego DAS 28 w ramach przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia poszukiwano publikacji zawierających użyteczności w stanach określonych za pomocą skali DAS 28 lub umożliwiających

odtworzenie zależności pomiędzy EQ-5D a DAS 28, na przykład za pomocą wskaźników korelacji lub regresji liniowej. Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 13 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Ariza-Ariza 2006* [4], *Gaujoux-Viala 2011* [27], *Salaffi 2011* [66], *Standfield 2010* [73], *Kim 2016* [43], *Inotai 2011* [34], *Hoshi 2015* [32], *Adams 2010* [1], *Linde 2013* [49], *Kontodimopoulos 2013* [47], *Linde 2010* [48], *Nair 2016* [51], *Alemao 2016* [3]. Publikacje te opisano w rozdziale 16.4.5.

Na podstawie 13 zakwalifikowanych publikacji otrzymano łącznie 19 metod oceny zależności pomiędzy EQ-5D a DAS 28 (w niektórych publikacjach przedstawiono dane umożliwiające oszacowanie użyteczności kilkoma metodami). Tak duża liczba danych wymaga uzasadniania wyboru użyteczności do analizy ekonomicznej. W tym celu podzielono dostępne metody ze względu na rodzaj danych wykorzystanych do oceny zależności pomiędzy EQ-5D a DAS 28 na 4 kategorie. Tabela poniżej zawiera charakterystykę poszczególnych metod:

Tabela 14.
Wpływ DAS 28 na EQ-5D

Kategoria	Rodzaj danych	Metody oceny zależności pomiędzy EQ-5D i DAS 28
Publikacje zawierające oszacowania przeciętnych wartości EQ-5D dla określonych przedziałów DAS 28,	Przeciętny wynik EQ-5D w stanach: remisja choroby, niska aktywność choroby, umiarkowana aktywność choroby oraz wysoka aktywność choroby określonych za pomocą skali DAS 28.	<i>Hoshi 2015, Linde 2010, Salaffi 2011 (2), Gaujoux-viala 2011 (2), Alemao 2016</i>
Publikacje zawierające kompletne oszacowania parametrów modelu regresji liniowej EQ-5D w zależności od DAS 28,	Oszacowania parametrów modelu regresji oszacowanie użyteczności jest możliwe poprzez podstawienie do modelu przeciętnych wartości odpowiednich zmiennych objaśniających.	<i>Adams 2010, Model tobitowy (Kim 2016), Nair 2015, Model liniowy (Kim 2016), Model TPM (Kim 2016)</i>

Kategoria	Rodzaj danych	Metody oceny zależności pomiędzy EQ-5D i DAS 28
Publikacje, w których przedstawiono współczynniki korelacji pomiędzy EQ-5D i DAS 28,	Współczynniki korelacji pomiędzy EQ-5D i DAS 28, umożliwiające obliczenie nachylenia (<i>b</i>) krzywej regresji postaci: $EQ-5D = a + b \cdot DAS28$ (patrz rozdział 16.5.1)	<i>Intoai 2011 (1), Intoai 2011 (2), Ariza-Ariza 2006, Gaujouxviala 2011 (1), Salaffi 2011 (1), Stanfield 2010</i>
Badania, w których dokonano równoległych w czasie pomiarów EQ-5D oraz DAS 28.	Dane umożliwiające oszacowanie wartości parametrów krzywej regresji w postaci: $EQ-5D = a + b \cdot DAS28$ (patrz rozdział 16.5.2)	<i>Kontodimopoulos 2012, Linde 2013 (appendix), Linde 2013</i>

W ramach wstępnej analizy danych za pomocą każdej z dostępnych metod wyznaczono wartość EQ-5D w zależności od DAS 28 w przedziale od 0 do 9,4 a następnie dla każdej z otrzymanych w ten sposób funkcji wyznaczono współczynnik kierunkowy prostej (nachylenie) EQ-5D względem DAS 28, który reprezentuje to o ile zmienia się EQ-5D pod wpływem jednostkowej zmiany DAS 28.

W przypadku publikacji, w których przedstawiono jakość życia w stanach: remisja, niska, umiarkowana i wysoka aktywność choroby dla celów porównawczych, oszacowano nachylenie prostej przebiegającej przez punkty oddzielające stan remisji od niskiej aktywności oraz stan umiarkowanej aktywności od wysokiej aktywności, ze wzoru:

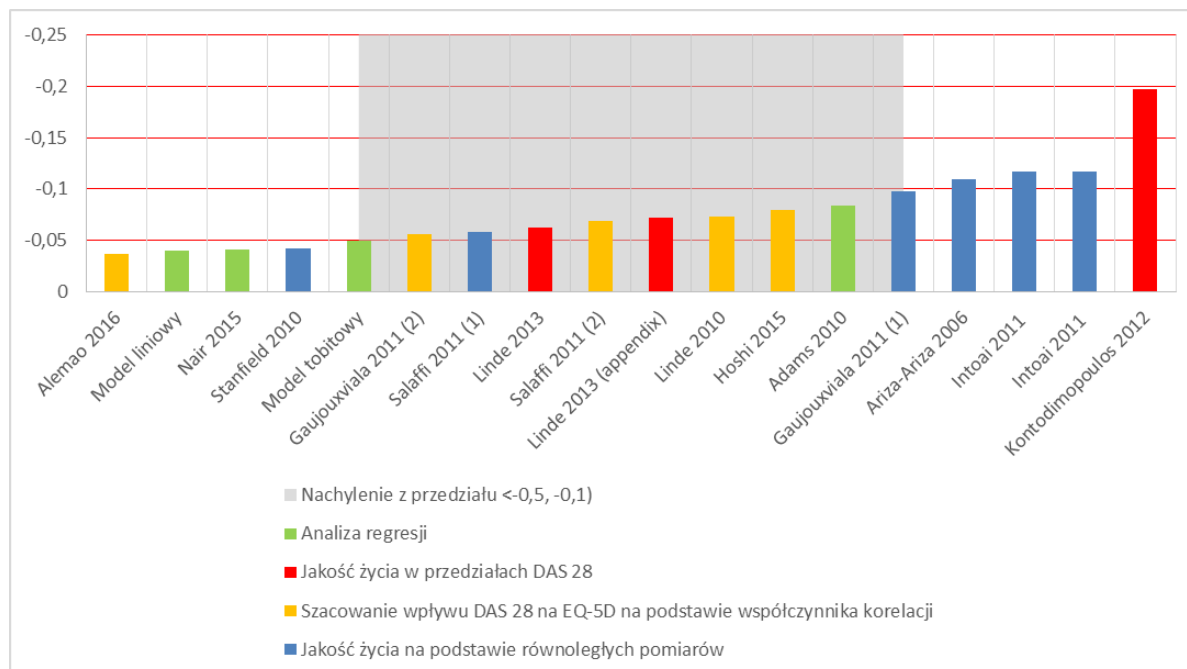
$$\frac{\frac{U_H - U_M}{2} - \frac{U_L - U_R}{2}}{5,1 - 2,6}$$

Gdzie:

U_R, U_L, U_M, U_H – przeciętna wartość EQ-5D w stanie odpowiednio: remisja, niska aktywność choroby, umiarkowana aktywności choroby oraz wysoka aktywność choroby.

Rysunek poniżej przedstawia współczynniki kierunkowe poszczególnych metod. Im mniejszy jest współczynnik kierunkowy tym mniejszy wpływ zmiany DAS 28 na jakość życia.

Rysunek 7.
EQ-5D w zależności od DAS 28 – zestawienie metod estymacji



Na podstawie wykresu można ocenić, że wpływ jednostkowej zmiany DAS 28 powoduje zmianę EQ-5D o od -0,03 do -0,2. Powyższy wykres pokazuje także, że najwięcej odnalezionych metod (łącznie 10) charakteryzuje się nachyleniem z przedziału od -0,05 do -0,1 (na wykresie oznaczone szarym tłem). Ponadto w tej grupie znajdują się metody zaliczające się do wszystkich wyróżnionych kategorii. Można zatem przypuszczać, że wybór jednej z tych metod będzie charakteryzować się największym prawdopodobieństwem odwzorowania prawdziwej zależności pomiędzy EQ-5D i DAS 28. W związku z powyższym do analizy podstawowej wybrano z oznaczonego przedziału metodę, której nachylenie względem DAS 28 jest najniższe (podejście konserwatywne), czyli *Model tobitowy* z publikacji *Kim 2016*. Ponadto w analizie wrażliwości uwzględniono po jednej metodzie o najniższym współczynniku kierunkowym z pozostałych kategorii, tzn:

- ⊗ *Gaujoux-viala 2011 (2)*,
- ⊗ *Salaffi 2011 (1)*,
- ⊗ *Linde 2013*.

6.8.3.1. Metody mapowania DAS 28 na EQ-5D uwzględnione w analizie ekonomicznej

Model tobitowy

Model tobitowy został przedstawiony w publikacji *Kim 2016*, którą opisano w rozdziale 0. Model tobitowy dany jest równaniami:

$$EQ-5D = \begin{cases} 1 & \Leftrightarrow f(DAS28) > 1 \\ f(DAS28) & \Leftrightarrow f(DAS28) \leq 1 \end{cases}$$

$$f(DAS28) = 1,04 - 0,26 \cdot HAQ - 0,05 \cdot DAS28$$

Jak widać z powyższego równania model tobitowy wykorzystuje dwie zmienne HAQ oraz DAS 28. Obie te zmienne zostały ocenione w ramach *Analizy klinicznej*.

Wartość HAQ przyjęto z badania *Pincus 2008* [61] dla ramion csDMARDs oraz ADA+csDMARDs. Tabela poniżej prezentuje wartości uwzględnione w modelu:

Tabela 15.
Wartość HAQ do oceny jakości życia

Okres obserwacji (tyg.)	ADA+csDMARDS	csDMARDS
0	1,4	1,4
24	0,9	1,2

Ponadto, przyjęto że w trakcie leczenia pozostałymi lekami biologicznymi HAQ jest takie samo jak w ramieniu ADA+csDMARDS. Należy zwrócić uwagę, że powyższe założenie ma jedynie charakter techniczny, tzn. umożliwia wyznaczenia użyteczności w stanach zdrowia, leki biologiczne nie stanowią komparatorów w populacji docelowej w niniejszej analizie.

Wartość DAS 28 wyznaczono niezależnie dla każdej technologii medycznej w każdej linii leczenia pomniejszając początkową wartość DAS 28 przedstawioną w rozdziale 6.4.1 o wielkość efektów zdrowotnych przedstawionych w rozdziale 6.4.2. Ponadto w związku z faktem, że w publikacji *Kim 2016* korzystano z DAS 28-CRP zastosowano korektę jakości życia ze względu na sposób pomiaru DAS 28, którą szczegółowo opisano w rozdziale 6.8.3.2.

Gaujoux-viala 2011 (2)

Badanie *Gaujoux-Viala 2011* [27] opisano w rozdziale 16.4.5.2. W tej metodzie wykorzystano jakość życia odpowiadającą stanom zdefiniowanym za pomocą skali DAS 28 (patrz **W** badaniu *Gaujoux-Viala 2011* wzięło udział 813 pacjentów cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów. Celem badania było porównanie kwestionariusza EQ-5D i SF-6D oraz zbadanie ich relacji ze zmiennymi klinicznymi. Wynik kwestionariusza EQ-5D wyniósł średnio $0,52 \pm 0,31$. W poniższych tabelach przedstawiono szacowane wartości EQ-5D w poszczególnych stanach aktywności choroby według DA S28 oraz współczynnik korelacji dla tych przedziałów.

Tabela 52). Wyznaczono nachylenie prostej przebiegającej przez punkty oddzielające stan remisji od niskiej aktywności oraz stan umiarkowanej aktywności od wysokiej aktywności, korzystając ze wzoru opisanego w rozdziale 6.8.3 i wykorzystano je do modelowania liniowej zależności pomiędzy EQ-5D a DAS 28. We wszystkich badaniach, w których mapowano DAS 28 na EQ-5D stosowano model liniowy [51, 1,43], dlatego uznano, że taka relacja będzie wiarygodnie odzwierciedlać zmiany stanu zdrowia w analizowanym problemie zdrowotnym. Poniższe równanie wykorzystano w analizie:

$$EQ-5D = 0,887 - 0,0562 \cdot DAS28$$

Stała, którą interpretowana jest jako jakość życia chorych u których DAS 28 wynosi 0 w niniejszym równaniu została zaczerpnięta z publikacji Adams 2010 [1]. Jest to wartość nieznacznie niższa od wartości EQ-5D osób w wieku 45-54 lat w Polsce wynoszącego 0,898 według najnowszego pomiaru EQ-5D w populacji generalnej *Golicki 2017* [31].

Salaffi 2011 (1)

Publikację *Salaffi 2011* [66] opisano w rozdziale 16.4.5.3. W niniejszej analizie wykorzystano współczynnik korelacji pomiędzy EQ-5D a DAS 28 w celu odtworzenia liniowej zależności pomiędzy tymi zmiennymi. Poniższe równanie wykorzystano w analizie:

$$EQ-5D = 0,887 - 0,059 \cdot DAS28$$

Sposób oszacowania nachylenia prostej za pomocą współczynnika korelacji opisano szczegółowo w rozdziale 16.5.1.

Linde 2013

Publikację *Linde 2013* [49] opisano w rozdziale 16.4.5.9. W publikacji tej przedstawiono wyniki pomiarów EQ-5D oraz DAS 28 dokonanych w równoległych przedziałach czasowych. Wykorzystując dane z publikacji odtworzono zależność liniową pomiędzy obiema zmiennymi, reprezentowaną przez poniższe równanie, które następnie wykorzystano w analizie:

$$EQ-5D = 0,9337 - 0,068 \cdot DAS28$$

Sposób oszacowania parametrów powyższego równania opisano w rozdziale 16.5.2.

6.8.3.2. Korekta jakości życia ze względu na sposób pomiaru DAS 28

W publikacjach spotyka się dwie różne metody obliczania wskaźnika DAS 28. Pierwsza metoda polega na wyznaczeniu DAS 28 na podstawie pomiaru drogi opadania krwinek czerwonych w niekrzepnącej krwi w ciągu 1 godziny (ang. ESR), stąd DAS 28 wyznaczony tą metodą oznacza się DAS 28-ESR. Druga metoda polega na obliczeniu DAS 28 na podstawie wysokości białka C-reaktywnego w krwi (CRP), stąd DAS 28 wyznaczony tą metodą oznacza się DAS 28-CRP. W rozdziale 16.1 przedstawiono wyniki badań, w których

porównano obie metody pomiaru. Udowodniono w nich, że wskaźnik DAS 28-ESR charakteryzuje się bardzo silną korelacją liniową względem DAS 28-CRP oraz jest przeciętnie wyższy o od 0,4 do 0,6 (średnio 0,52⁶) punktu. W związku z powyższym metoda pomiaru DAS 28 zastosowana w badaniu do jakości życia może mieć wpływ na wartość użyteczność. W związku z tym, że we wszystkich badaniach do oceny jakości życia DAS 28 charakteryzował się ujemną relacją z EQ-5D, można wnioskować, że użyteczność w stanach zdrowia wyznaczona na podstawie DAS 28-ESR będzie niższa od użyteczności wyznaczonej na podstawie DAS 28-CRP.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie metod pomiaru DAS 28 w badaniach do oceny jakości życia.

Tabela 16.
Sposób oceny DAS 28 w poszczególnych badaniach do oceny jakości życia

Metoda oceny użyteczności	Metoda oceny DAS 28
Adams 2010	CRP
Alemao 2016	CRP
Ariza-Ariza 2006	b.d.
Gaujouxviala 2011 (1)	b.d.
Gaujouxviala 2011 (2)	b.d.
Hoshi 2015	b.d.
Intoi 2011	b.d.
Intoi 2011	b.d.
Kontodimopoulos 2012	ESR
Linde 2010	CRP
Linde 2013	CRP
Linde 2013 (appendix)	CRP
Model liniowy (Kim 2016)	CRP
Model tobitowy (Kim 2016)	CRP
Model TPM (Kim 2016)	CRP
Nair 2015	ESR
Salaffi 2011 (1)	b.d.
Salaffi 2011 (2)	b.d.

⁶ Średnia arytmetyczna przeciętnej różnicy pomiędzy DAS 28-ESR i DAS 28-CRP w badaniach (patrz Tabela 48)

Metoda oceny użyteczności	Metoda oceny DAS 28
Stanfield 2010	ESR

Powyższa tabela pokazuje, że w większości badań, w których oceniono jakość życia stosowano DAS 28-CRP, który przyjmuje przeciętnie niższe wartości od DAS 28-ESR. DAS 28-CRP zastosowano w szczególności w modelu tobitowym wykorzystanym w analizie podstawowej oraz publikacji *Linde 2013* zastosowanej w analizie wrażliwości.

W związku z faktem, że w badaniu *Kennedy 2014* [41] w którym oceniono skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z komparatorem korzystano z miary DAS 28-ESR początkowe wartości DAS 28 przedstawione w rozdziale 6.4.1 również reprezentują wartość DAS 28-ESR. Oznacza to, że podstawienie tych wartości do modelu tobitowego, w który oszacowano w oparciu o DAS 28-CRP skutkować będzie zaniżeniem jakości życia w stanach zdrowia.

Do obliczenia jakości życia za pomocą metod korzystających z DAS 28-CRP (patrz **Tabela 16**) wykorzystano następującą korektę:

$$DAS\ 28_{CRP} = DAS\ 28_{ESR} - 0,52$$

W przypadku publikacji w których nie podano informacji o tym, jaką stosowano metodę pomiaru DAS 28 przyjęto, że wartości reprezentują DAS 28-ESR. Jest to podejście konserwatywne, ponieważ metoda ta daje niższe użyteczności co przekłada się na niższą liczbę QALY uzyskaną z przez chorych.

6.8.3.3. Podsumowanie użyteczności uwzględnionych w analizie ekonomicznej

W tabeli poniżej przedstawiono użyteczności wykorzystane w analizie ekonomicznej w ramieniu csDMARDs:

Tabela 17.

Użyteczności w stanach uwzględnionych w analizie podstawowej w ramieniu csDMARDs w przeliczeniu na cykl

cykl	csDMARDs	ADA+csDMARDs(HDAS)	TOC	RTX	CER
cykl 1	0,12	0,11	0,11	0,11	0,11

cykl	csDMARDs	ADA+csDMARDs(HDAS)	TOC	RTX	CER
cykl 2	0,15	0,17	0,17	0,16	0,16
cykl 3	0,15	0,17	0,17	0,16	0,16
cykl 4	0,15	0,17	0,17	0,16	0,16
cykl 5	0,15	0,17	0,17	0,16	0,16
cykl 6	0,15	0,17	0,17	0,16	0,16
sukces leczenia*	0,15	0,17	0,17	0,16	0,16
niepowodzenie leczenia	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11

*dla csDMARDs sukces leczenia oznacza po prostu 7 i kolejne cykle leczenia

W tabeli poniżej przedstawiono użyteczności wykorzystane w analizie ekonomicznej w ramieniu ADA+csDMARDs:

Tabela 18.

Użyteczności w stanach uwzględnionych w analizie podstawowej w ramieniu ADA+csDMARDs w przeliczeniu na cykl

cykl	csDMARDs	ADA+csDMARDs(MDAS)	TOC	RTX	CER
cykl 1	0,12	0,12	0,11	0,11	0,11
cykl 2	0,15	0,19	0,17	0,16	0,16
cykl 3	0,15	0,19	0,17	0,16	0,16
cykl 4	0,15	0,19	0,17	0,16	0,16
cykl 5	0,15	0,19	0,17	0,16	0,16
cykl 6	0,15	0,19	0,17	0,16	0,16
sukces leczenia*	0,15	0,19	0,17	0,16	0,16
niepowodzenie leczenia	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11

*dla csDMARDs sukces leczenia oznacza po prostu 7 i kolejne cykle leczenia

6.9. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu składającą się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

W ramach walidacji wewnętrznej, każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów.

Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.

Walidacja zewnętrzna polegała na ocenie zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

W celu dokonania walidacji konwergencji podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego.

6.9.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry nieuwzględnione w analizie wrażliwości i wielokierunkowej analizie wrażliwości) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (całkowity koszt różniący / ICER / QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Wyniki walidacji wewnętrznej

Parametr	Wartość z analizy podstawowej	Wartość nowa (testowana)	Zmiana całkowitego kosztu różniącego w ramieniu ADA+csDMARDs (PLN)	Zmiana całkowitego kosztu różniącego w ramieniu csDMARDs (PLN)	Zmiana QALY w ramieniu ADA+csDMARDs	Zmiana QALY w ramieniu csDMARDs	Czy wynik jest oczekiwa-ny?
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██
Koszt ADA ponoszony w pierwszym cyklu	12 229,45 PLN	0,00 PLN	spadek	spadek	bez zmian	bez zmian	Tak
Koszt ETA ponoszony w pierwszym cyklu	12 003,18 PLN	0,00 PLN	bez zmian	bez zmian	bez zmian	bez zmian	Tak
Koszt INF ponoszony w pierwszym cyklu	12 415,93 PLN	0,00 PLN	bez zmian	bez zmian	bez zmian	bez zmian	Tak
Koszt GOL ponoszony w pierwszym cyklu	12 299,41 PLN	0,00 PLN	bez zmian	bez zmian	bez zmian	bez zmian	Tak
Koszt TOC ponoszony w pierwszym cyklu	33 612,99 PLN	0,00 PLN	spadek	spadek	bez zmian	bez zmian	Tak
Koszt RTX ponoszony w pierwszym cyklu	23 907,45 PLN	0,00 PLN	spadek	spadek	bez zmian	bez zmian	Tak
Koszt CER ponoszony w pierwszym cyklu	21 152,58 PLN	0,00 PLN	spadek	Spadek	bez zmian	bez zmian	Tak

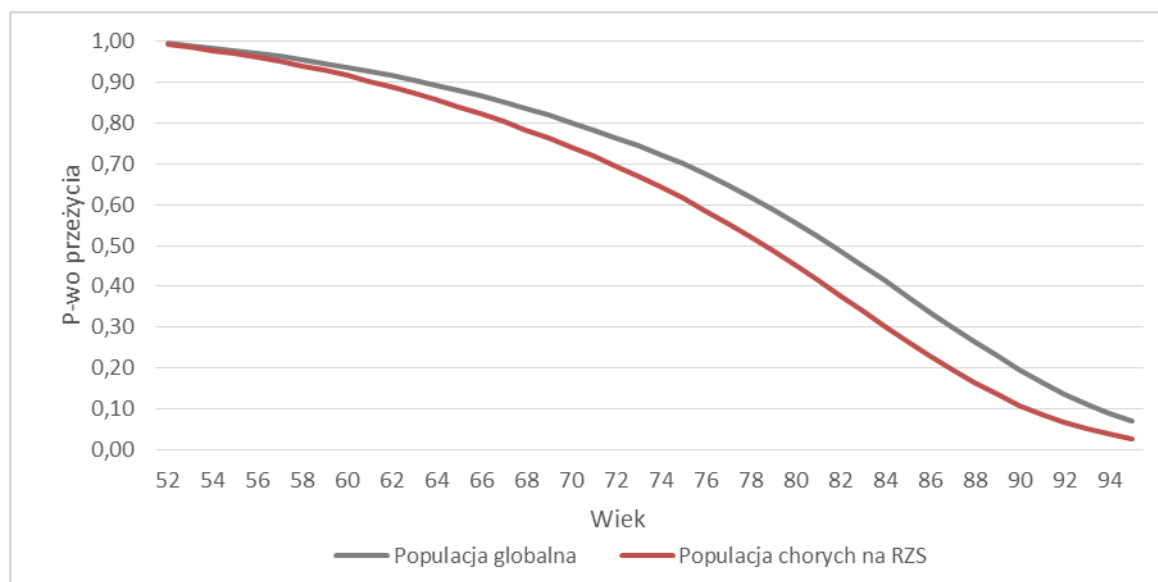
Parametr	Wartość z analizy podstawowej	Wartość nowa (testowana)	Zmiana całkowitego kosztu różniącego w ramieniu ADA+csDMARDs (PLN)	Zmiana całkowitego kosztu różniącego w ramieniu csDMARDs (PLN)	Zmiana QALY w ramieniu ADA+csDMARDs	Zmiana QALY w ramieniu csDMARDs	Czy wynik jest oczekiwa-ny?
Efekt zdrowotny ADA+csDMARDs po 3 miesiącach	-2,52	0,00	spadek	Wzrost	spadek	spadek	Tak
Efekt zdrowotny csDMARDs po 3 miesiącach	-1,54	0,00	wzrost	Wzrost	wzrost	wzrost	Tak

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono cztery równania:

- ⊗ odsetek chorych w ramieniu bDMARDs w stanie remisji + odsetek chorych w stanie niskiej aktywności + odsetek chorych z umiarkowaną aktywnością + odsetek chorych z wysoką aktywnością = 1;
- ⊗ odsetek chorych kwalifikujących się do Programu lekowego + odsetek chorych leczonych BSC = 1;
- ⊗ odsetek aktywnych chorych w Programie lekowym + odsetek pacjentów wykluczonych z programu lekowego po minimum 12 miesiącach w remisji lub 15 miesiącach niskiej aktywności choroby + odsetek pacjentów trafiających na kolejną linię leczenia = 1;
- ⊗ odsetek aktywnych chorych w Programie lekowym + odsetek pacjentów wykluczonych z programu lekowego po minimum 12 miesiącach w remisji lub 15 miesiącach niskiej aktywności choroby + odsetek pacjentów leczonych BSC + odsetek chorych trafiających na kolejną linię leczenia;

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione. Kolejnym etapem jest to sprawdzenie dopasowania opracowanej krzywej przeżycia chorych na RZS do danych populacji globalnej.

Rysunek 8.
Krzywa przeżycia chorych na RZS



Jak wynika z powyższego rysunku, chorzy na RZS z prawdopodobieństwem 0,45 dożywają do 80 roku życia, natomiast prawdopodobieństwo dożycia tego wieku według danych GUS [28] wynosi 0,55. Po przekroczeniu 90 roku życia ryzyko zgonu w populacji chorych na RZS jest dwa razy większe niż w przypadku populacji globalnej, co jest zgodne z *Ogólnopolskim programem profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania reumatoidalnego zapalenia stawów* oraz ogólnodostępną wiedzą medyczną. Na przykład w publikacji *Dixon 2010* [22] mierzono ryzyko zgonu chorych na podstawie wskaźnika HR (*ang. Hazard Ratio*), który wynosił 2,28 (95% CI: 1,64 – 3,15) w przeliczeniu na 10 lat. Natomiast w publikacjach *Koduri 2010* [45] oraz *Solomon 2011* [72] HR wynosił odpowiednio 1,04 (95% CI: 1,01 – 1,08) oraz 1,04 (95% CI: 1,01 – 1,07) na rok. Przyjęty w modelu wskaźnik HR jest równy 1,36.

6.9.1. Walidacja zewnętrzna

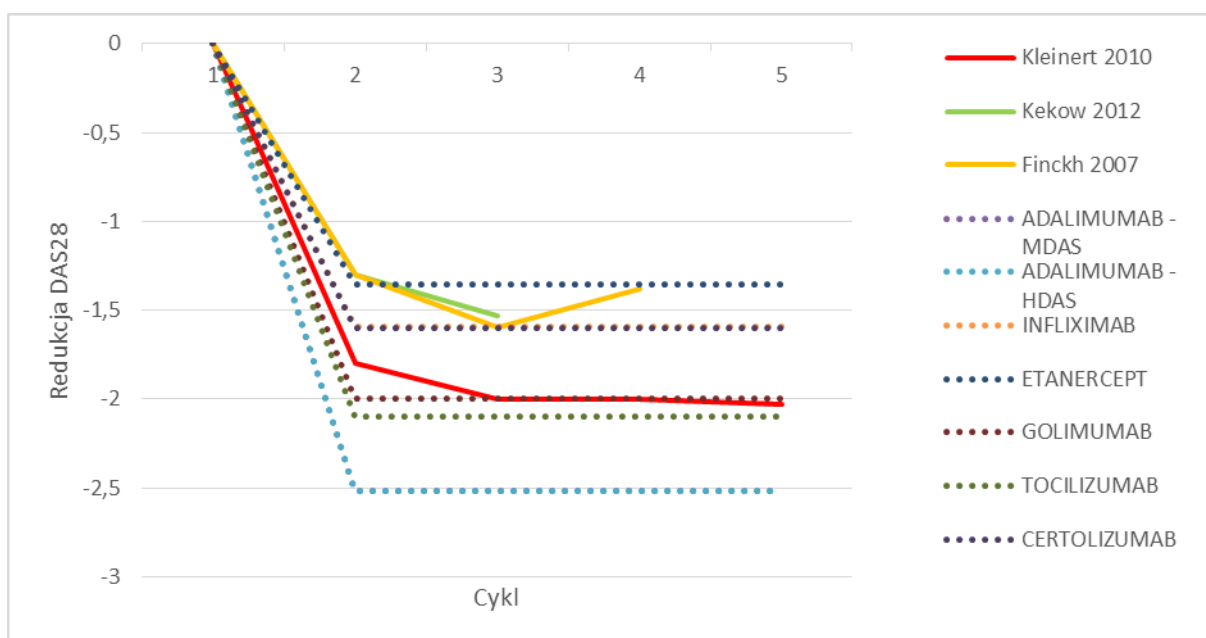
W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

Walidacja zewnętrzna w przypadku niniejszej analizy obejmuje weryfikację tezy, że przyjęty sposób modelowania skuteczności leczenia pozwala na uzyskanie wyniku zgodnego

z ogólnodostępną wiedzą medyczną opisaną w badaniach naukowych. Ponadto w ramach walidacji zewnętrznej stwierdzono, iż przyjęte w modelu założenia dotyczące modelowania skuteczności leczenia są konserwatywne.

Sposób oraz uzasadnienie wyboru metody modelowania efektów zdrowotnych opisano w rozdziale 6.8.3. Poniższy wykres przedstawia porównanie sposobu modelowania efektów zdrowotnych z danymi z badań: *Kleinert 2010*, *Kekow 2012* oraz *Finckh 2007*.

Rysunek 9.
Porównania modelowanych efektów zdrowotnych z danymi empirycznymi



Jak widać na powyższym rysunku, modelowany efekt zdrowotny przeważnie utrzymuje się po 6 miesiącach (na koniec drugiego cyklu) i później, w stosunku do danych z okresu 3 miesięcznego (na koniec pierwszego cyklu). Natomiast w tym okresie we wszystkich badaniach zaobserwowano obniżkę DAS 28, a więc można uznać że przyjęte w modelu założenia dotyczące modelowania skuteczności leczenia są konserwatywne.

6.9.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 4 publikacje: *Jansen 2017* [37], *Sioni 2012* [70],

Stephens 2017 [74], *Bansback 2005* [5]. Szczegółowy opis wraz z wynikami odnalezionych badań jest przedstawiony w rozdziale 16.6.5.

Analiza ekonomiczna w publikacji *Bansback 2005* była opracowana w Szwecji oraz ma podobną strukturę do niniejszej analizy: w procesie leczenia uwzględniono podobne leki biologiczne (ADA, ETA, INF, ETA) oraz identyczny horyzont czasowy (dożywotni). Natomiast różni się sposobem modelowania jakości życia i kryteriami odpowiedzi na leczenie: QALY jest obliczane na podstawie zależności pomiędzy HAQ-DI i HUI-3, oraz jako kryterium odpowiedzi na leczenie wzięto ACR50.

Analiza ekonomiczna *Jansen 2017* jest opracowana z perspektywy wspólnej w Stanach Zjednoczonych. Różnica pomiędzy tą publikacją a niniejszą analizą ekonomiczną wynika ze sposobu modelowania jakości życia: odpowiedź na leczenie jest mierzona według ACR/EULAR, natomiast jakość życia modelowana na podstawie HAQ. Dodatkowo w tej publikacji uwzględniono kategorię kosztów utraconej produktywności, których nie uwzględniono w niniejszej analizie.

Publikacja *Sioni 2012* jest modelem ekonomicznym opracowanym w Finlandii z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej. Wspólną cechą pomiędzy tą publikacją a niniejszą analizą jest przede wszystkim identyczna struktura modelu (chorzy po wyczerpaniu wszystkich możliwych bDMARDs stosując BSC) oraz podobny wybór leków (TOC, ADA, ETA, INF, RIT, MTX). Natomiast różni się sposobem modelowania jakości życia.

W badaniu *Stephens 2017* przedstawiono model ekonomiczny opracowany na podstawie praktyki klinicznej w Wielkiej Brytanii. Model ten, podobnie jak inne modele opisywane w tym rozdziale, jest zbudowany w analogiczny sposób do modelu niniejszej analizy ekonomicznej. W tej analizie modelowano jakość życia oraz odpowiedź na leczenie za pomocą DAS 28, ACR oraz HAQ, co jest częściowo podobnie do niniejszej analizy ekonomicznej.

Jak wynika z powyższego, modele ekonomiczne opracowane zagranicą mogą się różnić w zależności od istniejącej praktyki klinicznej w danym kraju, niemniej jednak na ogół są do siebie podobne. Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej są zbliżone do wyników przedstawionych w publikacjach *Sioni 2012* oraz *Stephens 2017*, a więc można uznać, że przyjęte w modelu założenia są spójne ze standardami analiz ekonomicznych opracowanych za granicą.

7. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie ekonomicznej rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie najistotniejszych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych: koszt leku, koszt podania leku, koszt monitorowania, koszt kwalifikacji do programu lekowego oraz koszt leczenia działań niepożądanych.

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia, w analizie z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszty leków biologicznych i konwencjonalnych;
- ⊗ koszty przepisania i podania leku;
- ⊗ koszty diagnostyki i monitorowania;
- ⊗ koszty kwalifikacji do programu lekowego.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

Wycenę zużycia zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) dokonano na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ, aktualnego *Komunikatu DGL w sprawie wartości refundacji cen leków* oraz *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*. Cenę jednostkową adalimumabu określono na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [54] oraz na podstawie danych dostarczonych przez Zamawiającego.

7.1. Koszt leków

7.1.1. Adalimumab

Obecnie wskazanie refundacyjne adalimumabu obejmuje chorych na RZS z wysoką aktywnością choroby, natomiast nie obejmuje dla chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby.

Analiza została przeprowadzona w oparciu o cenę jednostkową adalimumabu określoną na podstawie aktualnego *Obwieszczenia Ministra Zdrowia* [54]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* [78] wyznaczono cenę zbytu netto, cenę hurtową oraz wysokość limitu finansowania leku biorąc pod uwagę finansowanie w istniejącej grupie limitowej (uzasadnienie w rozdziale 16.7.). Ceny leku Humira® została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Charakterystyka kosztowa preparatu Humira® (PLN)

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

CH – cena hurtowa
CZN – cena zbytu netto
UCZ – urzędowa cena zbytu

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

Tabela 21.
Charakterystyka kosztowa preparatu Humira® (PLN) w wersji z RSS

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

7.1.2. csDMARDs

W skład grupy csDMARDs wchodzi następujące substancje:

- ⊗ metotreksat,
- ⊗ sulfasalazyna,
- ⊗ chlorochina,
- ⊗ leflunomid.

Uzasadnienie wyboru danej grupy komparatorów znajduje się w *Analizie Problemu decyzyjnego* [23]. Koszt za miligram leków z grupy csDMARDs obliczono na podstawie danych refundacyjnych NFZ (w perspektywie płatnika publicznego) oraz oficjalnych cen detalicznych (w perspektywie wspólnej) z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [54]. Powyższe założenie uzasadnione jest obniżką cen oficjalnych niektórych leków (np. metotreksatu) w Obwieszczeniu MZ w sprawie wykazu leków refundowanych z dnia 28 sierpnia 2017 r. w stosunku do poprzedniego obwieszczenia z dnia 27 czerwca 2017 r. [56,55]. W konsekwencji tych zmian, ceny oficjalne są niższe od cen wynikających z historycznych danych refundacyjnych (patrz Tabela 22). Ceny jednostkowe substancji przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 22.
Ceny csDMARDs w przeliczeniu na miligram (PLN)

Substancja	Droga podania	Perspektywa płatnika publicznego (PLN)		Perspektywa wspólna (PLN)
		dane refundacyjne	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych	
metotreksat	i.v.	2,7999	2,7149	2,7607
metotreksat	p.o.	0,0237	0,0199	0,0484
sulfasalazyna	p.o.	0,0010	0,0010	0,0012
leflunomid	p.o.	0,1911	0,1910	0,1974
chlorochina	p,o,	0,0018	0,0018	0,0026

7.1.3. bDMARDs

Zgodnie z Programem lekowym B.33, w skład grupy bDMARDs wchodzi następujące substancje:

- ⊗ etanercept,
- ⊗ infliksymab,
- ⊗ golimumab,
- ⊗ tocilizumab,
- ⊗ rytuksymab,
- ⊗ certolizumab.

Koszt za miligram leków z grupy bDMARDs obliczono na podstawie danych refundacyjnych NFZ oraz *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [54] z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. W analizie podstawowej uwzględniono koszty wyznaczone na podstawie danych refundacyjnych. Ceny jednostkowe substancji przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 23.
Ceny bDMARDs w przeliczeniu na miligram (PLN)

Substancja	Droga podania	Dane refundacyjne NFZ	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych
Etanercept	i.v.	13,97	15,73
Infliksymab	i.v.	11,24	15,08
Golimumab	i.v.	66,99	77,63
Tocilizumab	i.v.	11,24	15,08
Rytuksymab	i.v.	8,72	11,75
Certolizumab	i.v.	5,26	10,56

7.1.4. Dawkowanie leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Dawkowanie określono na podstawie charakterystyk produktów leczniczych (Chpl). W tabeli poniżej przedstawiono założenia dotyczące dawkowania.

Tabela 24.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

Substancja	zalecany schemat dawkowania	Dawka początkowa (mg)	Dawka jednorazowa (mg)	Dawka w remisji (mg)	Długość cyklu dawkowania (dni)	Źródło
Adalimumab	1x40 mg / 2 tygodnie	n.d.	40	n.d.	14	Chpl Humira® [13]
Metotreksat i.v.	Dawka początkowa: 7,5 mg raz na tydzień, max. 25 mg raz na tydzień	7,5	13,75	10,00	7	Chpl Ebetrexat® [11], Santos-Moreno 2014 [67]
Metotreksat p.o.	7,5 - 15 mg raz na tydzień, max 20 mg	7,5	11,25	10,00	7	Chpl Trexan® [19], Santos-Moreno 2014 [67]
Sulfasalazyna	Zalecane dawkowanie 1-3 g na dobę	n.d.	2000	1000	1	Chpl Salazopyrin® [17], Santos-Moreno 2014 [67]
Leflunomid	Jednorazowa dawka początkowa 100 mg, zalecana dawka podtrzymująca 10-20 mg na dobę	100	15	10	1	Chpl Arava® [8], Santos-Moreno 2014 [67]
Chlorochina	250 mg na dobę	n.d.	250	125	1	Chpl Arechin® [9], Santos-Moreno 2014 [67]
Etanercept	Zalecana dawka 25 mg 2 razy w tygodniu lub 50 mg tygodniowo	50,00	50,00	n.d.	7	Chpl Enbrel® [12]
Infliksymab	3 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Kolejne infuzje w dawce 3 mg/kg mc. podawane są po 2 i 6 tygodniach od	652,50	217,50	n.d.	56	Chpl Remicade® [15]

Substancja	zalecany schemat dawkowania	Dawka początkowa (mg)	Dawka jednorazowa (mg)	Dawka w remisji (mg)	Długość cyklu dawkowania (dni)	Źródło
	pierwszej infuzji, a następnie co 8 tygodni.					
Golimumab	50 mg raz w miesiącu	50,00	50,00	n.d.	30	<i>Chpl Simponi</i> ® [18]
Tocilizumab*	Podskórnice: 162 mg raz w tygodniu Dożylnie: 8 mg/kg m.c. raz na 4 tygodnie	Podskórnice: 162,00 Dożylnie: 580,00	Podskórnice: 162,00 Dożylnie: 580,00	n.d.	Podskórnice: 7 Dożylnie: 28	<i>Chpl RoActemra</i> ® [16]
Rytuksymab	1000 mg na początku terapii oraz 1000 mg po dwóch tyg. Kolejne podanie możliwe po 16-24 tyg.	2000,00	0,00	n.d.	137	<i>Chpl MabThera</i> ® [14]
Certolizumab	1200 mg na początku terapii (po 400 mg w tygodniach 0, 2 i 4), a następnie 200 mg co 2 tygodni.	1200,00	200,00	n.d.	14	<i>Chpl Cizima</i> ® [10]

*zgodnie z uwagami AOTMiT w piśmie z dnia 26.01.2018 w analizie podstawowej uwzględniono dawkowanie tocilizumabu w postaci dożylniej

7.1.5. Koszt terapii w przeliczeniu na cykl

7.1.5.1. Koszt leczenia lekami z grupy csDMARDs

Uwzględniając ceny jednostkowe leków (patrz **Tabela 22**) oraz dawkowanie (patrz **Tabela 24**) wyznaczono koszt terapii lekami z grupy csDMARDs.

Tabela 25.

Koszt terapii csDMARDs w przeliczeniu na cykl

Substancja	Perspektywa płatnika publicznego (PLN)			Perspektywa wspólna (PLN)		
	Pierwszy cykl	Kolejne cykle	Po uzyskaniu remisji	Pierwszy cykl	Kolejne cykle	Po uzyskaniu remisji
metotreksat i.v.	484,71	502,21	365,24	477,92	495,17	354,14
metotreksat p.o.	3,39	3,48	3,10	6,92	7,10	2,59
sulfasalazyna p.o.	180,90	180,90	90,45	219,49	219,49	89,88
leflunomid p.o.	277,94	261,70	174,46	287,11	270,34	174,44
chlorochina p.o.	41,59	41,59	20,80	59,23	59,23	20,73
Przeciętny koszt ważony udziałem w rynku	138,41	137,69	77,99	160,42	159,67	77,10

Należy zwrócić uwagę, że koszty terapii zostały podzielone na trzy grupy: koszty w pierwszym cyklu, koszty w kolejnych cyklach (drugim i kolejnym) oraz koszty po uzyskaniu remisji. Koszty pierwszego i kolejnych cykli obliczone są na podstawie specyfikacji dawkowania poszczególnych leków zawartej w odpowiednich Chpl, natomiast koszty po uzyskaniu remisji są obliczone na podstawie danych z publikacji naukowych (patrz **Tabela 24**, źródła). Przeciętny koszt poszczególnych substancji zawartych w powyższej tabeli obliczony został uwzględniając udziały w rynku według aktualnych danych refundacyjnych NFZ z okresu styczeń – wrzesień 2017 [46].

Ponadto, w analizie uwzględniono, że powyższe koszty będą także ponoszone po niepowodzeniu leczenia lekami biologicznymi stosowanymi w *Programie lekowym*.

7.1.5.2. Koszt leków stosowanych w Programie lekowym

Uwzględniając ceny jednostkowe oraz dawkowanie leków (patrz **Tabela 23**, **Tabela 24**) wyznaczono koszt terapii lekami z grupy bDMARDs. W poniższej tabeli przedstawiono koszty stosowania leków biologicznych w przeliczeniu na cykl:

Tabela 26.
Koszt terapii bDMARDs w przeliczeniu na cykl

Etanercept	9114,43	9114,43	9114,43	9114,43
Infliksymab	8873,58	3985,33	8873,58	3985,33
Golimumab	10048,75	10048,75	10048,75	10048,75
Tocilizumab	21255,12	21255,12	21255,12	21255,12
Rytuksymab	17446,49	0,00*	17446,49	0,00*
Certolizumab	10020,24	6863,37	10020,24	6863,37

*Ze względu na specyfikę dawkowania rytuksymabu w modelu uwzględniono możliwość powtórnego podania dawki początkowej po drugim cyklu (po 6 mies.) w przypadku niezyskania niskiej aktywności choroby. Ryzyko powtórnego podania rytuksymabu jest wynikiem obliczeń dotyczących skuteczności (patrz rozdział 6.4) i wynosi 68,7%.

7.2. Koszty kwalifikacji do Programu lekowego

Koszt kwalifikacji do programu lekowego przyjęto na podstawie *Zarządzeniem Nr 114/2017/DGL Prezesa NFZ*. W tabeli poniżej przedstawiono koszt kwalifikacji uwzględniony w analizie:

Tabela 27.
Koszt kwalifikacji do Programu lekowego

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa
5.08.07.0000006	kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych	338,00

Przyjęto, że koszt ten zostanie poniesiony tylko raz przy rozpoczęciu leczenia adalimumabem, zgodnie z zapisem programu lekowego:

„Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.” [54].

Ponadto w analizie wrażliwości uwzględniono alternatywny koszt kwalifikacji wyceniony na podstawie cen poszczególnych badań. Alternatywną wycenę przedstawiono w rozdziale 16.3.

7.3. Koszt leczenia po niepowodzeniu leków biologicznych

Zgodnie ze schematem modelu opisanym w rozdziałach 6.1-6.3 po stwierdzeniu nieskuteczności 4 leków biologicznych w ramach programu lekowego chory będzie stosować wyłącznie BSC, tj. leki z grupy csDMARDs. Przyjęto, że koszt stosowania BSC jest równy przeciętnemu kosztowi stosowania csDMARDs w drugiej i kolejnej linii leczenia (patrz Tabela 25) powiększonemu o koszt monitorowania csDMARDs (patrz rozdział 7.4). Koszty leków wchodzących w skład BSC zostały szczegółowo opisane w rozdziale 7.1.2.

7.4. Koszty monitorowania

W analizie przyjęto, że monitorowanie w *Programie lekowym* będzie rozliczane za pomocą ryczałtu za diagnostykę. Aktualnie w Polsce w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*, adalimumab i pozostałe leki otrzymywać mogą wyłącznie chorzy z dużą aktywnością choroby. Zgodnie z *Zarządzeniem Nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 r.* [82], w programie lekowym B.33. ryczałt roczny wynosi 778,75 PLN. Na tej podstawie obliczono koszt monitorowania w czasie stosowania leków z *Programu lekowego* na cykl. Wyniki przedstawiono w tabeli Tabela 30.

Koszt monitorowania w czasie stosowania csDMARDs został obliczony na podstawie publikacji *Głuszko 2012* [29], która wskazuje, że wizyty kontrolne w rozpatrywanej jednostce chorobowej powinny odbywać się raz na 1-3 miesięcy (średnio co 2 mies.) do czasu uzyskania remisji oraz co 3-4 miesiące (średnio co 3,5 mies.) w przypadku stabilnej remisji. W modelu przyjęto, iż jednostkowy koszt wizyty kontrolnej jest równy kosztowi aktualnej

wyceny Świadczenia specjalistycznego 2-go typu W12. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 26 lipca 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [81] koszt tego świadczenia wynosi 65,00 PLN. Na podstawie powyższych danych obliczono koszt monitorowania leczenia w czasie stosowania csDMARDs, wyniki przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Koszt monitorowania

Kategoria kosztowa	Koszt w ramieniu ADA+csDMARDs w cyklu		Koszt w ramieniu csDMARDs w cyklu	
	do uzyskania remisji	po uzyskaniu remisji	do uzyskania remisji	po uzyskaniu remisji
Koszt monitorowania	194,69	194,69	97,50	55,71

Powyższe koszty monitorowania (właściwe dla csDMARDs) są także ponoszone po niepowodzeniu leczenia lekami biologicznymi.

7.5. Koszt podania leków

Koszt podania leków wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 r. [82] oraz Informatora o umowach NFZ [33].

Adalimumab podawany jest we wstrzyknięciach podskórnych. Przyjęto więc, że podanie leku odbywać się będzie w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, według którego jednorazowy koszt podania adalimumabu wynosi 108,16 PLN. Przyjęto, że koszt jednorazowego podania wszystkich leków biologicznych będzie jednakowy. Uwzględniając dawkowanie opisane w rozdziale 7.1.4 wyznaczono koszt podania poszczególnych leków biologicznych. Koszty podania przedstawia tabela poniżej.

Tabela 29.
Koszt podania leków biologicznych

Koszt w cyklu	Koszt w cyklu
ADA	705,45
ETA	1410,91

INF	176,36
GOL	324,48
TOC	1410,91
RTX	72,11
CER	705,45

Pozostałe leki uwzględnione w analizie są podawane doustnie oprócz metotreksatu, który może być podawany zarówno doustnie jak i podskórnie. Wersja w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce może być podawana przez samych pacjentów⁷, a więc nie generuje dodatkowych kosztów. Ze względu na to obliczono, że koszt podania leków z grupy csDMARDs wynosi 0,00 PLN.

7.6. Koszt działań niepożądanych

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Humira®* wśród działań niepożądanych wymieniono takie jak:

- ⊗ Czynna gruźlica;
- ⊗ Ciężkie zakażenia (posocznica i zakażenia oportunistyczne);
- ⊗ Umiarkowana i ciężka niewydajność serca.

Na podstawie danych zawartych w *Rozdziale 3.9. Analizy klinicznej* można stwierdzić, iż występowanie wyżej wymienionych działań niepożądanych zdarza się dość rzadko w praktyce klinicznej i nie są one istotne statystycznie. Na poniższym wykresie przedstawione wyniki AKL:

Tabela 7.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+ csDMARDs	PLC+ csDMARDs	OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
----------------------	---------------	------------------	---------------	---------------	-------------	-------------	----

⁷ Zgodnie z *Charakterystyką produktu lekowego Ebetrexat®* [11] chory przed rozpoczęciem przyjmowania leku powinien zostać poinformowany że produkt leczniczy należy stosować raz w tygodniu, a nie codziennie. Notowano przypadki zgonu, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku na skutek omyłkowego podawania codziennej tygodniowej dawki metotreksatu. Zapisy te świadczą, że lek jest aplikowany przez pacjentów samodzielnie.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Okres obserwacji	ADA+ csDMARDs		PLC+ csDMARDs		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
ALTARA (Kennedy 2014)	Zakażenie powstałe w czasie trwania leczenia o ≥ 3 . stopniu nasilenia	ok. 12 tyg.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,51 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
	Gruźlica	ok. 12 tyg.	1 (1,2)	85	0 (0,0)	43	4,51 (0,07; 285,88)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
STAR (Furst 2003)	Reaktywacja gruźlicy lub zakażenia oportunistyczne	24 tyg.	0 (0,0)	318	0 (0,0)	318	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE

Zgodnie z tym, w modelu zostało przyjęte założenie, iż ewentualny koszt działań niepożądanych wynosi 0,00 PLN. Analogiczne założenia przyjęto odnośnie kosztów pozostałych leków biologicznych stosowanych w ramach *Programu lekowego*. Jest to dopuszczalne ze względu na to iż nie są one bezpośrednimi komparatorami w populacji docelowej i będą miały mniejszy wpływ na wyniki analizy (stosowane są w obu ramionach dlatego inkrementalnie wpływ ewentualnych działań niepożądanych będzie niewielki). W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym koszt działań niepożądanych leków biologicznych wynosi 1000 PLN na kwartał (4000 PLN na rok). Jest to arbitralna kwota, która obrazuje nieprawdopodobnie wysoki koszt działań niepożądanych na chorego. W analizie wrażliwości wykazano, że przyjęcie tak wysokiego kosztu nie ma wpływu na wnioskowanie (współczynnik ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności).

8. Założenia i dane wejściowe

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

Do analizie podstawowej w modelu zostały wprowadzone następujące parametry:

Tabela 30.
Parametry modelu

Parametr AE	analiza podstawowa	źródło
Ogólne		
Stopa dyskonta kosztów	5,00%	Wytyczne AOTMiT [2]
Stopa dyskonta efektów zdrowotnych	3,50%	Wytyczne AOTMiT [2]
Długość cyklu (w przeliczeniu na rok)	0,25	n.d.
Długość roku (dni)	365,25	Założenie
Liczba cykli w modelu	115	Założenie
Próg opłacalności	134 514,00	Ustawa o refundacji
Dane demograficzne		
Masa ciała	72,50	Odgen 2004 [59]
Odsetek kobiet	71%	Jura-Póttorak 2011 [39]
Współczynnik ryzyka zgonu HR chorych na RZS względem populacji generalnej	1,36	Ogólnopolski program profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania reumatoidalnego zapalenia stawów [62]
Tablice trwania życia	2015 rok	GUS [28]
Skuteczność terapii		
Ścieżka leczenia w analizie podstawowej	ADA→CER→TOC→RTX.	Program lekowy, Kwartalne sprawozdanie NFZ [77, 76].
Początkowa wartość DAS 28 w poszczególnych stanach w modelu	Tabela 5	Projekt programu lekowego, Chatzidionysiou 2013 [20], Kekow 2012 [40], Schiff 2014 [68], Ogata 2017 [58], Torrente-Segarra 2015 [75] oraz Finckh 2007 [25].
Przeciętny efekt zdrowotny oraz odchylenie standardowe poszczególnych terapii	Tabela 7	Kennedy 2014 [41]: Chatzidionysiou 2013 [20], Gomez-Reino 2012 [30], Kekow 2012 [40], Isozaki 2016 [36], Jeffery 2017 [38], Mourao 2017 [50], Provan 2015 [64], Schiff 2014 [68], Ogata 2017 [58], Torrente-Segarra 2015 [75] oraz Finckh 2007 [25].
Rozkład użyty przy modelowaniu czasu do nawrotu	Rozkład log-normalny	Brocq 2009 [7]
Metoda szacowania jakości życia	Model tobitowy	Kim 2016 [43]
Użyteczności w poszczególnych stanach w modelu w ramieniu ADA+csDMARDs oraz csDMRDs	Tabela 17, Tabela 18	Kim 2016 [43]
Koszty		
Koszt poszczególnych	Tabela 25, Tabela 23	Obwieszczenie MZ [54], Dane DGL dotyczące ilości zrefundowanych

Parametr AE	analiza podstawowa	źródło
technologii w cyklu		leków [46].
Cena technologii wnioskowanej	Tabela 20	Obwieszczenie MZ [54], Ustawa o refundacji [78].
Dawkowanie poszczególnych technologii medycznych	Tabela 24	Chpl, Santos-Moreno 2014 [67].
Koszt kwalifikacji do Programu lekowego	338,00 PLN	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu W11 [81], Świadczenie specjalistyczne 2-go typu W12 [81].
Koszty monitorowania w czasie stosowania bDMARDs w cyklu	194,69 PLN	Zarządzenie Nr 98/2017/DGL [187].
Koszty monitorowania w czasie stosowania csDMARDs w cyklu	Tabela 30	Świadczenie specjalistyczne 2-go typu W12 [81].
Koszt podania technologii wnioskowanej w cyklu	705,45 PLN	Zarządzenia Nr 98/2017/DGL [82], Informatora o umowach NFZ [33].

9. Wyniki analizy

9.1. Analiza kosztów-użyteczności

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli. W tabeli przedstawiono również koszty związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, uwzględniane w niniejszej analizie. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej, w wariancie z RSS i bez RSS.

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

Ze względu na zbliżone wyniki analizy podstawowej w perspektywie płatnika publicznego do wyników w perspektywie wspólnej, przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości jedynie z perspektywy płatnika publicznego w wersjach z RSS oraz bez RSS.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [2] w analizie wrażliwości uwzględniono 2 scenariusze związane ze stopami dyskontowymi:

- ⊗ 0% stopa dyskonta dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- ⊗ 3,5% stopa dyskonta dla wyników zdrowotnych i 5% stopa dyskonta dla kosztów.

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

Tabela 34.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Źródło
		alter	analiza wrażliwości	
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	Analiza podstawowa	alter	analiza wrażliwości	Wytyczne AOTMiT
DAS 28 w baseline	4,15	min	3,21	Projekt programu lekowego
DAS 28 w baseline	4,15	max	5,10	Projekt programu lekowego
Koszt leków w perspektywie płatnika publicznego	dane refundacyjne	alter	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych	Założenie konserwatywne na podstawie porównania wysokości cen (niższe ceny)
Odsetek kobiet	71%	min	67%	Jura-Półtorak 2011
Odsetek kobiet	71%	max	75%	Jura-Półtorak 2011
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→ETA→TOC→RTX→N.D.	Założenie na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie minimalnych wymagań
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→INF→TOC→RTX→N.D.	Założenie na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie minimalnych wymagań
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→GOL→TOC→RTX→N.D.	Założenie na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie minimalnych wymagań
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→TOC→ETA→RTX→N.D.	Założenie na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie minimalnych wymagań
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→TOC→CER→RTX→N.D.	Założenie na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie minimalnych wymagań
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→TOC→INF→RTX→N.D.	Założenie na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie minimalnych wymagań

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Źródło
lekowym				<i>sprawie minimalnych wymagań</i>
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→TOC→GOL→RTX→N.D.	Założenie na podstawie <i>Obwieszczenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→ETA→INF→TOC→RTX	Założenie na podstawie <i>Obwieszczenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→ETA→GOL→TOC→RTX	Założenie na podstawie <i>Obwieszczenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→ETA→CER→TOC→RTX	Założenie na podstawie <i>Obwieszczenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→INF→ETA→TOC→RTX	Założenie na podstawie <i>Obwieszczenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→INF→GOL→TOC→RTX	Założenie na podstawie <i>Obwieszczenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→INF→CER→TOC→RTX	Założenie na podstawie <i>Obwieszczenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→GOL→ETA→TOC→RTX	Założenie na podstawie <i>Obwieszczenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→GOL→INF→TOC→RTX	Założenie na podstawie <i>Obwieszczenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→GOL→CER→TOC→RTX	Założenie na podstawie <i>Obwieszczenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Źródło
lekowym				<i>sprawie minimalnych wymagań</i>
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→CER→ETA→TOC→RTX	Założenie na podstawie <i>Obwieszczenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→CER→INF→TOC→RTX	Założenie na podstawie <i>Obwieszczenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>
Kolejność technologii stosowanych w programie lekowym	ADA→CER→TOC→RTX→N.D.	alter	ADA→CER→GOL→TOC→RTX	Założenie na podstawie <i>Obwieszczenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>
Efekt zdrowotny ADA+csDMARDs po 3 miesiącach	-2,52	alter	-1,75	<i>Kennedy 2014, Kleinert 2012</i>
Efekt zdrowotny ETA+csDMARDs po 3 miesiącach	-1,36	min	-0,33	<i>Chatzidionysiou 2013, Gomez-Reino 2012, Jeffery 2017</i>
Efekt zdrowotny ETA+csDMARDs po 3 miesiącach	-1,36	max	-2,39	
Efekt zdrowotny TOC+csDMARDs po 3 miesiącach	-2,10	min	-0,60	<i>Isozaki 2016, Ogata 2017</i>
Efekt zdrowotny TOC+csDMARDs po 3 miesiącach	-2,10	max	-3,60	
Efekt zdrowotny RTX+csDMARDs po 3 miesiącach	-1,59	min	-0,78	<i>Chatzidionysiou 2013, Gomez-Reino 2012, Kekow 2012, Provan 2015, Torrente-Segarra 2015, Finckh 2007</i>
Efekt zdrowotny RTX+csDMARDs po 3 miesiącach	-1,59	max	-2,40	
Efekt zdrowotny CER+csDMARDs po 3	-1,60	min	-0,40	<i>Schiff 2014</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Źródło
miesiącach				
Efekt zdrowotny CER+csDMARDs po 3 miesiącach	-1,60	max	-2,80	
Efekt zdrowotny csDMARDs po 3 miesiącach	-1,54	min	-0,20	Kennedy 2014
Efekt zdrowotny csDMARDs po 3 miesiącach	-1,54	max	-2,88	
Czas do nawrotu	Rozkład log-normalny	alter	Rozkład Weibulla	Założenie na podstawie dopasowania rozkładów
Czas do nawrotu	Rozkład log-normalny	alter	Rozkład wykładniczy	
Metoda szacowania jakości życia	Model tobitowy	alter	Salaffi 2011 (1)	Alternatywna publikacja (patrz rozdział 6.8.3.1)
Metoda szacowania jakości życia	Model tobitowy	alter	Gaujouxviala 2011 (2)	Alternatywna publikacja (patrz rozdział 6.8.3.1)
Metoda szacowania jakości życia	Model tobitowy	alter	Linde 2013 (appendix)	Alternatywna publikacja (patrz rozdział 6.8.3.1)
Różnica pomiędzy DAS 28-ESR a DAS 28 CRP	0,52	min	0,00	Wartość minimalna
Różnica pomiędzy DAS 28-ESR a DAS 28 CRP	0,52	max	0,62	Sengul 2015
Koszt działań niepożądanych na kwartał	0	alter	1000	Arbitralna wartość, która z założenia jest znacznie wyższa od realistycznie ponoszonego kosztu działań niepożądanych
Horyzont czasowy	122,00	min	7,00	Alternatywny horyzont czasowy odpowiadający długości jednej linii leczenia w Programie lekowym – 18 miesięcy.
Horyzont czasowy	122,00	max	200,00	Maksymalny horyzont czasowy dopuszczalny w modelu – przeżycie całkowite pacjentów wynosi 0.
Początkowy DAS 28 w kolejnych	średni	alter	wysoki	W analizie podstawowej uzależniono początkowy

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Źródło
liniach leczenia w programie lekowym				DAS 28 w następującej linii leczenia od skuteczności leków w poprzedniej linii leczenia (patrz 6.4.1). W tym scenariuszu przyjęto, że DAS 28 we wszystkich kolejnych liniach leczenia w programie lekowym odpowiada wysokiej aktywności choroby (ok. 5,28), co stanowi najbardziej pesymistyczny scenariusz.
Początkowy DAS 28 w kolejnych liniach leczenia w programie lekowym	średni	alter	skrajny	W analizie podstawowej uzależniono początkowy DAS 28 w następującej linii leczenia od skuteczności leków w poprzedniej linii leczenia (patrz 6.4.1). W tym scenariuszu przyjęto, że DAS 28 w ramieniu ADA+csDMARDs odpowiada umiarkowanej aktywności choroby (4,15) natomiast w ramieniu csDMARDs odpowiada wysokiej aktywności choroby (ok. 5,28) co stanowi najbardziej optymistyczny scenariusz.
DAS 28 w wysokiej aktywności choroby	5,28	min	5,10	Minimalny DAS 28 odpowiadający wysokiej aktywności choroby.
DAS 28 w wysokiej aktywności choroby	5,28	max	6,00	Shiff 2014
Wiek początkowy	50,00	min	37,00	Kennedy 2014
Wiek początkowy	50,00	max	63,00	
HR ryzyka zgonu	1,36	min	1,29	Ogólnopolski program profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania reumatoidalnego zapalenia stawów
HR ryzyka zgonu	1,36	max	1,43	
Dawkowanie TOC	dożylny	alter	podskórny	Chpl RoActemra
Tablice trwania życia	2015	alter	2016	GUS

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-żyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

W analizie wrażliwości wykazano, że największy wpływ na ICUR mają następujące parametry:

- ⊗ Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych:

Wynik ICUR uległ poprawie przy zerowych stopach dyskontowych.

- ⊗ DAS 28 w baseline równy 5,1,

Wynik ICUR uległ pogorszeniu, co jest spowodowane obniżeniem inkrementalnego QALY. Należy podkreślić że jednocześnie obniżeniu uległy koszty inkrementalne a wynik ICUR nadal znajduje się w progu opłacalności.

- ⊗ Efekt zdrowotny ADA+csDMARDs po 3 miesiącach

Wynik ICUR ulega pogorszeniu.

- ⊗ Efekt Zdrowotny csDMARDs po 3 miesiącach

Wynik ICUR ulega poprawie w scenariuszu zakładającym efekt zdrowotny csDMARDs na poziomie -0,2 oraz pogorszeniu w scenariuszu zakładającym efekt zdrowotny na poziomie -2,88. Należy zaznaczyć, że w jednowymiarowej analizie wrażliwości przyjęto bardzo szeroki zakres zmienności parametru, którego granice oszacowano jako średnia \pm odchylenie standardowe. Takie podejście jest konserwatywne, gdyż w rzeczywistości przeciętny efekt zdrowotny ma znacznie mniejszy zakres zmienności.

- ⊗ Wiek początkowy

Wynik ICUR ulega poprawie w przypadku młodszych chorych i pogorszeniu w przypadku starszych pacjentów, co bezpośrednio wynika z długości przeżycia całkowitego: młodszy pacjenci mogą dłużej korzystać z terapii.

- ⊗ Czas do nawrotu
-

Wynik ICUR ulega pogorszeniu, co wynika z szybszego występowania nawrotów oraz niższego QALY. W przypadku rozkładu Weibulla nieznacznie przekracza prób opłacalności.

- ⊕ Metoda szacowania jakości życia

Wynik ICUR ulega pogorszeniu, co wynika z obniżenia użyteczności w stanach zdrowia.

Ponadto w przypadku uwzględnienia kosztu działań niepożądanych na poziomie 1000 PLN na kwartał wynik ICUR wzrósł jedynie o ok. 8% i nie przekroczył progu opłacalności (wariant z RSS). Tak wysoki koszt działań niepożądanych jest nieprawdopodobny w związku z czym powyższy wynik pokazuje, że brak uwzględnienia kosztu działań niepożądanych nie stanowi ograniczenia analizy.

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę wartości współczynnika ICUR o mniej niż 5%.

11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego w wariacie z uwzględnieniem RSS. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej, dotyczące: przeżycia całkowitego, użyteczności, skuteczności terapii oraz kosztów terapii.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 39.

Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Zmienna	Rozkład	Parametry rozkładu
DAS 28 w baseline	jednostajny	minimum 3,21; maksimum 5,10
Ścieżka leczenia	dyskretny	alternatywna ścieżka leczenia.
Wiek początkowy	Normalny obcięty	SD 12; minimum 18; maksimum 99
Efekt zdrowotny ADA+csDMARDs po 3 miesiącach	normalny	Średnia -2,5; SD 0,16
Efekt zdrowotny ETA+csDMARDs	normalny	Średnia -1,36; SD 0,07

Zmienna	Rozkład	Parametry rozkładu
po 3 miesiącach		
Efekt zdrowotny INF+csDMARDs po 3 miesiącach	normalny	Średnia -1,59; SD 0,34
Efekt zdrowotny GOL+csDMARDs po 3 miesiącach	normalny	Średnia -2,0; SD 0,11
Efekt zdrowotny TOC+csDMARDs po 3 miesiącach	normalny	Średnia -2,1; SD 0,23
Efekt zdrowotny RTX+csDMARDs po 3 miesiącach	normalny	Średnia -1,59; SD 0,04
Efekt zdrowotny CER+csDMARDs po 3 miesiącach	normalny	Średnia -1,6; SD 0,23
Efekt zdrowotny csDMARDs po 3 miesiącach	normalny	Średnia -1,54; SD 0,20

Wartości przyjmowane przez parametry dotyczące efektów zdrowotnych oraz wieku pacjenta modelowano przy wykorzystaniu rozkładu normalnego. W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono szerokie zakresy zmienności dla efektów zdrowotnych, których granice wyznacza: średnia \pm odchylenie standardowe.

Przyjęcie szerokich zakresów zmienności jest konserwatywne ale nie jest konieczne ze statystycznego punktu widzenia. Należy zaznaczyć, że testowany parametr jest średnią z próby, a zatem charakteryzuje się mniejszą zmiennością niż efekt zdrowotny poszczególnych pacjentów (na podstawie których wyznaczana jest średnia).

Zgodnie z centralnym twierdzeniem granicznym jeżeli zmienna losowa (czyli efekt zdrowotny) ma wartość oczekiwaną m i odchylenie standardowe σ wówczas średnia z próby ma rozkład normalny z wartością oczekiwaną równą m z próby oraz odchyleniem standardowym równym σ/\sqrt{N} , gdzie N jest liczebnością próby. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz odchylenie standardowe ($SD = \sigma/\sqrt{N}$).

W przypadku losowania wartości DAS 28 na początku terapii (baseline DAS 28) użyto rozkładu jednostajnego z ograniczeniem przedziału w punktach 3,21 i 5,10 (minimum; maksimum), co jest zgodnie z *Programem lekowym*. Zastosowanie rozkładu jednostajnego uzasadnione jest tym, że do *Programu lekowego* będą mogli się zakwalifikować pacjenci z dowolnym wynikiem DAS 28 odpowiadającym umiarkowanej aktywności choroby.

W analizie wielokierunkowej dopuszczono także możliwość zmiany ścieżek leczenia stosowanych w analizie. W celu uproszczenia modelowania ograniczono wybór do możliwości zmiany 2 i 3 leku stosowanego w programie lekowym. Przyjęto, że drugi lek jest losowany spośród wszystkich dostępnych leków biologicznych z wyjątkiem rytuksymabu oraz adalimumabu z prawdopodobieństwem określonym na podstawie danych refundacyjnych NFZ. Trzeci lek jest natomiast losowany spośród leków biologicznych dostępnych w *Programie lekowym* z wyjątkiem rytuksymabu, adalimumabu oraz leku wylosowanego w poprzedniej linii leczenia. W przypadku gdy w trzeciej linii zostanie wylosowany tocilizumab wówczas w czwartej linii pacjent otrzymuje rytuksymab i kończy leczenie w programie po jego niepowodzeniu. W przypadku gdy w trzeciej linii zostanie wylosowany inhibitor TNF- α wówczas w czwartej linii zostanie podany tocilizumab a w piątej linii rytuksymab. Poniższa tabela przedstawia prawdopodobieństwo wylosowania poszczególnych leków w drugiej i 3 linii leczenia:

Tabela 40.
Prawdopodobieństwo wylosowania ścieżek leczenia w *Programie lekowym*

Technologia medyczna	Prawdopodobieństwo wylosowania w 2. linii	Prawdopodobieństwo wylosowania w 3-ciej linii w zależności od tego, który lek był zastosowany w 2 linii.				
		ETA	INF	GOL	TOC	CER
ETA	59,64%	0,00%	20,07%	12,88%	65,13%	1,91%
INF	8,10%	64,90%	0,00%	5,66%	28,60%	0,84%
GOL	5,20%	62,91%	8,55%	0,00%	27,73%	0,81%
TOC	26,29%	80,91%	10,99%	7,05%	0,00%	1,05%
CER	0,77%	60,10%	8,16%	5,24%	26,49%	0,00%

Analizę wielokierunkową wykonano w perspektywie płatnika publicznego w wariacie z uwzględnieniem RSS. Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

W poniższej tabeli w formie ilościowej przedstawiono porównanie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości z wynikami analizy podstawowej.

Tabela 41.
Porównanie wyników AWW oraz wyników analizy podstawowej

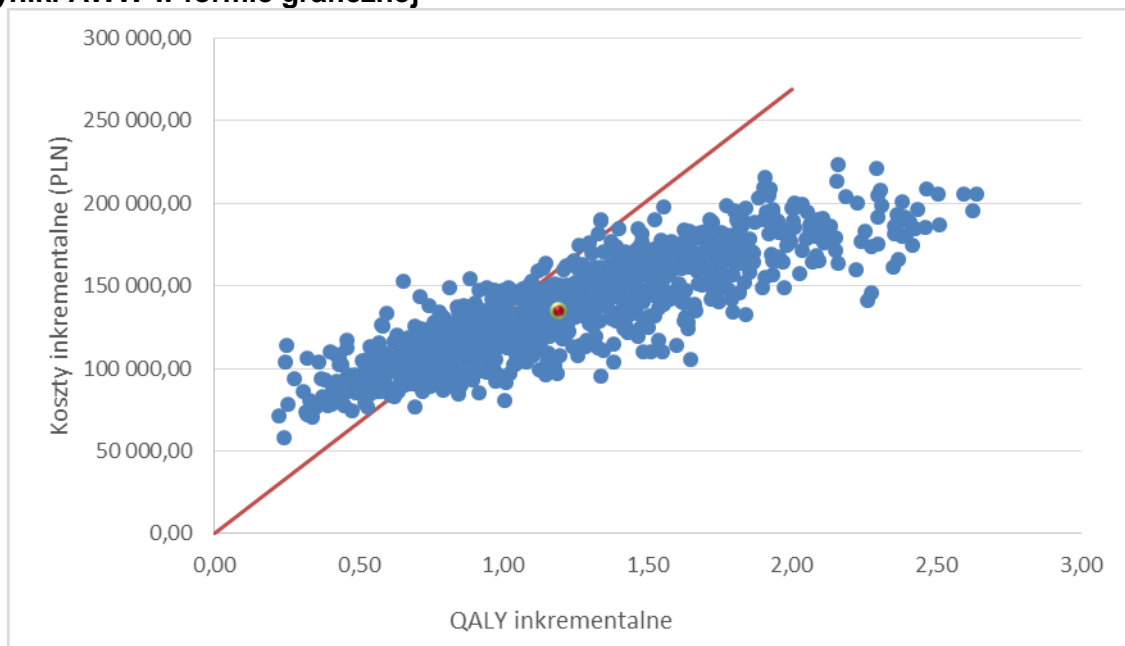
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

Jak wynika z powyższej tabeli, wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości nie różnią się znacznie od wyników analizy podstawowej, a więc można uznać że wartości kluczowych parametrów są dobrane dobrze i nie są wrażliwe na zmianę.

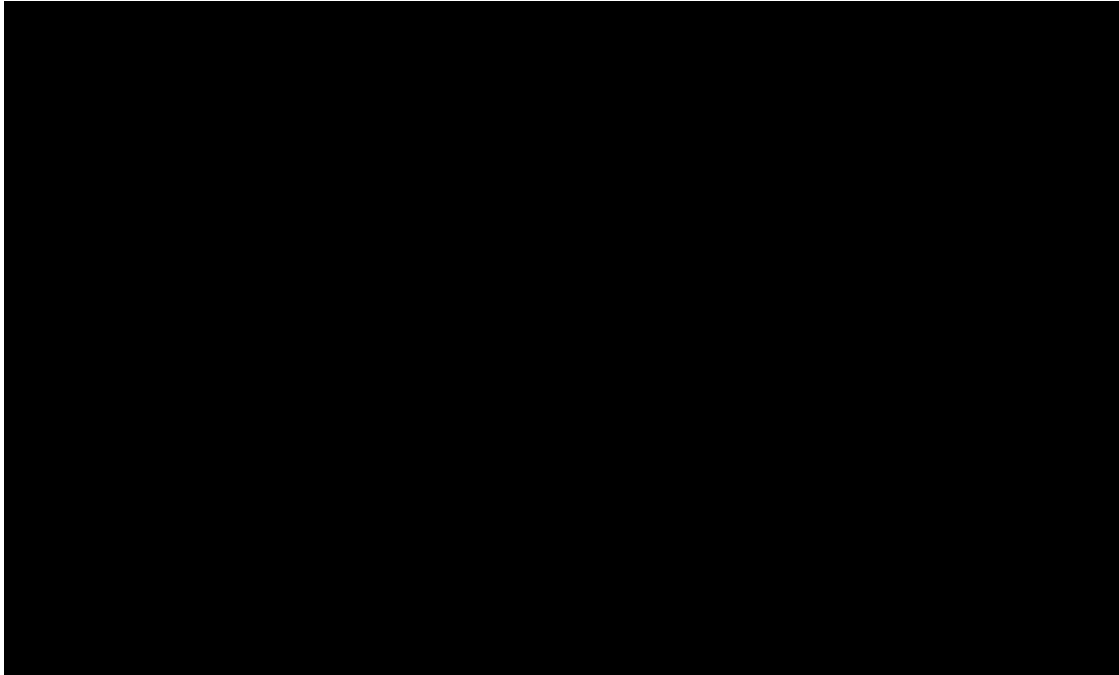
Na poniższym rysunku przedstawione są wyniki AWW w formie graficznej.

Tabela 42.
Wyniki AWW w formie graficznej



Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii medycznej jest równe 68,73%. Wyniki są przedstawione na poniższym rysunku.

Tabela 43.
Prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii medycznej



12. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [65] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [78]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [79]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013 - 2015* [57] PKB per capita wyniosło w Polsce 44 838 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **134 514 PLN**.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy kosztów-żyteczności w przypadku porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem.

Należy zwrócić uwagę, że w modelu ekonomicznym koszt adalimumabu występuje zarówno w ramieniu ADA+csDMARDs jak i w ramieniu csDMARDs. Wynika to z faktu, że chory, który osiągnie wysoką aktywność choroby może zakwalifikować się do Programu lekowego. W związku z tym cenę progową można zatem wyznaczyć w dwóch wariantach:

- ⊗ przy założeniu, stałego kosztu adalimumabu w ramieniu komparatora
- ⊗ przy założeniu zmiennego kosztu adalimumabu w ramieniu komparatora

Pierwszy wariant obrazuje sytuację, w której cena adalimumabu stosowanego obecnie u chorych z RZS o wysokiej aktywności choroby nie zależy od ceny adalimumabu u chorych z umiarkowaną aktywnością choroby. W wariacie tym wzrost ceny adalimumabu nie ma wpływu na wysokość kosztów w ramieniu komparatora, co prowadzi do wzrostu kosztów inkrementalnych i wzrostu wskaźnika ICUR. Zaletą tego wariantu jest to, że odzwierciedla on w sposób realny sytuację rynkową, w której propozycja cenowa złożona przez Podmiot odpowiedzialny nie wpływa na poziom obecnie obowiązujących cen (bez decyzji refundacyjnej cena ADA w obecnie refundowanym wskazaniu pozostaje bez zmian). Wadą tego wariantu jest jednak to, że nie odzwierciedla on sytuacji w której cena adalimumabu byłaby negocjowana łącznie w obu subpopulacjach chorych na RZS. W wariacie tym istnieją dwie ceny progowe: w wersji z RSS i w wersji bez RSS, co jest spowodowane tym, że koszt w ramieniu komparatora nie zmienia się wraz z ceną technologii wnioskowanej.

Drugi wariant obrazuje sytuację, w której cena adalimumabu w populacji chorych z RZS o wysokiej aktywności choroby zależy od ceny adalimumabu RZS w populacji chorych z umiarkowaną aktywnością choroby. W wariacie tym wzrost ceny adalimumabu skutkuje również wzrostem kosztów w ramieniu komparatora, w związku z czym koszt inkrementalny charakteryzuje się stabilnością, tzn. zmiana ceny ma mniejszy wpływ na zmianę kosztu inkrementalnego i mniejszy wpływ na ICUR. Zaletą tego wariantu jest, że pokazuje jaka jest cena progowa adalimumabu w przypadku gdy cena adalimumabu byłaby negocjowana łącznie w obu subpopulacjach chorych na RZS. Ponadto, ze względu na charakter zaproponowanego mechanizmu RSS (obniżka ceny) wyniki analizy progowej w tym wariacie są jednakowe w wersji z RSS i bez RSS.

Należy zwrócić uwagę, że model ekonomiczny został skonstruowany tak, że pozwala obliczyć cenę progową w obu wariantach, jednak tylko podstawienie ceny z drugiego

wariantu spowoduje, że wynik ICUR będzie równy progowi opłacalności. Jest to wyłącznie rozwiązanie techniczne, które nie ma wpływu na oszacowania cen progowych.

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

13. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

W modelu przyjęto długość cyklu równą trzy miesiące (kwartał) ponieważ, cykl kwartalny odpowiada okresowi obserwacji w badaniu klinicznym, z którego zaczerpnięto efekty zdrowotne do porównania ADA+csDMARDs vs csDMARDs a także, okresowi oceny skuteczności leczenia w *Programie lekowym*.

W analizie podstawowej przyjęto, że pacjent w ramach programu lekowego stosuje kolejno:

1. Adalimumab
2. Certolizumab pegol
3. Tocilizumab
4. Rytuksymab

Wybór sekwencji leczenia został poparty częstością stosowania leków przez pacjentów w *Programie lekowym*. W analizie wrażliwości testowano alternatywne sekwencje leczenia, w tym sekwencje składające się z 5 leków.

Chory w ramach programu lekowego może otrzymać lek wielokrotnie o ile spełni określone kryteria, tzn. wystąpi nawrót choroby po stwierdzeniu remisji lub niskiej aktywności choroby. W analizie przyjęto, że skuteczność terapii nie ulega zmianie po wystąpieniu nawrotu choroby.

Technologie INF oraz GOL również będą stosowane w drugiej i kolejnych liniach leczenia jednakże nie odnaleziono badań dla tych leków przeprowadzonych w populacji chorych po niepowodzeniu leków z grupy anty-TNF α w związku z czym modelowanie efektów zdrowotnych oparto o dane z pozostałych badań, tzn. najlepsze dostępne dane. Założenie to nie ma wpływu na wynik analizy podstawowej (uwzględnione w analizie podstawowej technologie dodatkowe to CER, TOC i RTX).

Efekt zdrowotny dla ADA+csDMARDs oraz csDMARDs został oceniony w horyzoncie 3 miesięcy, jednak w badaniach dla leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia najczęściej oceniano efekty zdrowotne po 6 miesiącach. Na podstawie analizy danych z publikacji *Kleinert 2012* [44], *Kekow 2012* [40], *Finckh 2007* [25] oraz *Detert 2017* [21] uznano, że efekt obserwowany po 3 miesiącach jest wystarczający do oceny skuteczności terapii i pozwala prognozować skuteczność w okresie do 18 miesięcy tzn. na czas leczenia w *Programie lekowym*.

Przyjęto, że pacjenci stosujący csDMARDs mogą z czasem doświadczyć progresji choroby i kwalifikować się do *Programu lekowego* na obecnych zasadach. Czas do włączenia do *Programu lekowego* modelowano za pomocą „mini-modelu” Markova i danych z publikacji *Kiely 2011* [42].

Przyjęto, że czas pozostawania w remisji lub niskiej aktywności będzie jednakowy po zakończeniu terapii każdym z leków biologicznych. Założenie to uzasadnione jest tym, że chory w remisji lub niskiej aktywności choroby stosuje tylko leki z grupy csDMARDs. Modelowanie czasu do nawrotu wykonano w oparciu o dane z badania, w którym chorzy przerwali stosowanie leków anti-TNF α : infliksimabu, adalimumabu i etanerceptu.

Przyjęto, że prawdopodobieństwo zgonu nie zależy od skuteczności technologii medycznych. Jest to założenie konserwatywne. W analizie klinicznej nie stwierdzono różnic w przeżyciu pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorem.

Przeprowadzono przegląd badań do oceny jakości życia, w wyniku którego zidentyfikowano 13 publikacji umożliwiających wyznaczenie użyteczności aż dziewiętnastoma metodami. Z przeprowadzonej w rozdziale 6.8.3 analizy wynika, że metody są bardzo zróżnicowane pod względem oceny zależności pomiędzy DAS 28 oraz EQ-5D. Ostatecznie Jakość życia modelowano na podstawie modelu tobitowego z publikacji *Kim 2016* [43]. Jest to jedyna uwzględniona w analizie metoda, która uwzględnia dwa punkty końcowe: *DAS 28 i HAQ*, co sugeruje większą precyzję wyniku ale jednocześnie wymaga przyjęcia założeń dotyczących dwóch parametrów zamiast jednego. Należy zaznaczyć, że zastosowana w analizie podstawowej metoda wykorzystuje regresję do oceny zależności pomiędzy EQ-5D i DAS 28 przeprowadzoną na danych jednostkowych w związku z czym jest lepszej jakości niż inne metody (patrz **Tabela 14**).

Przyjęto, że koszt podania leków z grupy csDMARDs jest zerowy. Uznano, że metotreksat w ampułkostrzykawkach może być podawany przez samych pacjentów, o czym świadczą adnotacje znajdujące się w *Charakterystyce produktu lekowego Ebetrexat®*.

Założono, iż ewentualny koszt działań niepożądanych wynosi 0,00 PLN, ponieważ w ramach analizy klinicznej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa a działania niepożądane odnotowane w badaniu były bardzo rzadkie.

14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie schematu ADA + csDMARDs zamiast csDMARDs jest droższe, co wynika z różnic w kosztach leków ocenianych schematów postępowania terapeutycznego jednak generuje korzyści zdrowotne, w postaci wyższej liczby lat życia skorygowanych o jakość. Ponadto, Podmiot odpowiedzialny zaproponował instrument podziału ryzyka, który obniża koszty terapii.

W analizie wykazano, że przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu ADA + csDMARDs zamiast BSC znajdują się poniżej progu opłacalności (ustalonego na poziomie 134 514 PLN).

Podsumowując, finansowanie ADA + csDMARDs w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) jest opcją opłacalną z punktu widzenia płatnika publicznego.

15. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMIT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 16.6. W efekcie nie odnaleziono żadnej publikacji spełniającej kryteria włączenia do analizy.

Długotrwałe stosowanie csDMARDs pozwala co najwyżej na zachowanie *status quo* w kontekście stanu zdrowia chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Z badań ERAN i ERAS obejmujących ogółem 2 045 pacjentów leczonych w zdecydowanej większości lekami syntetycznymi⁸, opisanych w publikacji *Nikiphorou 2015* [53] wynika, że w czasie 5 lat u chorych w remisji lub niską aktywnością choroby wynik ten pozostawał na niskim poziomie (poniżej 3,2), u chorych z umiarkowaną aktywnością choroby pozostawał w przedziale od 3,2 do 5,1 natomiast u chorych z wysoką aktywnością choroby wynik DAS 28 pozostawał na poziomie powyżej 5,1. Oznacza, to że jakkolwiek stosowanie csDMARDs jest w stanie w najlepszym razie poprawić stan zdrowia części chorych w krótkim horyzoncie czasowym to w długim okresie nie zostanie osiągnięta dodatkowa poprawa. Ma to istotne znaczenie w kontekście natężenia wykonywania dużych i średnich zabiegów chirurgicznych. W publikacji *Nikiphorou 2015* [53] przedstawiono także krzywe skumulowanej liczby dużych i średnich zabiegów chirurgii ortopedycznej w czasie 25 lat. Istotny statystycznie wzrost ryzyka dużych operacji w porównaniu do chorych w remisji stwierdzono w przypadku chorych z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby (HR 2,16; 95% CI: 1,32-3,52) a nawet w przypadku chorych z niską lub umiarkowaną aktywnością choroby (HR 2,07; 95% CI: 1,28-3,33). Istotny statystycznie wzrost ryzyka średnich operacji stwierdzono w przypadku chorych z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby w porównaniu do chorych w remisji (HR 1,8; 95% CI: 1,05-3,11). Powyższe dane pokazują, że podwyższone ryzyko operacji dotyczy nie tylko pacjentów z wysoką aktywnością choroby ale także z umiarkowaną aktywnością choroby. W związku z powyższym długookresowe stosowanie csDMARDs może być niewystarczające w przypadku chorych z umiarkowaną aktywnością choroby, ponieważ pacjenci nadal narażeni będą na wysokie ryzyko operacji.

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

⁸ W badaniu ERAS wszyscy chorzy stosowali syntetyczne DMARDs natomiast w badaniu ERAN niewielki odsetek chorych (od 2% po pierwszym do 8% po drugim roku obserwacji) otrzymał leki biologiczne z grupy inhibitorów TNF-alfa

16. Załączniki

16.1. Porównanie DAS 28-ESR i DAS 28-CRP

W celu porównania między sobą wskaźników zaawansowania choroby DAS 28-ESR oraz DAS 28-CRP odnaleziono cztery publikację, które opisują wzajemne zależności wartości tych wskaźników.

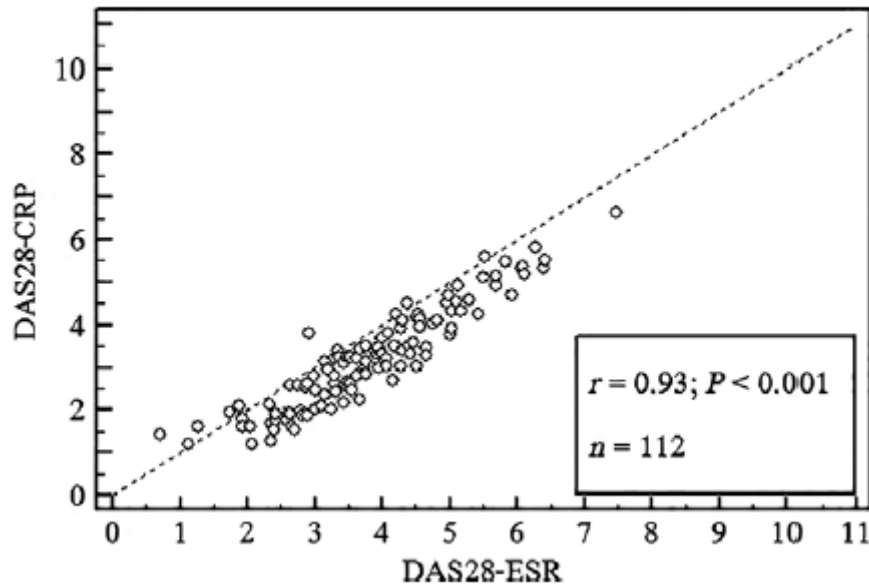
Wybrane publikacje wskazują na dość wysoki poziom współczynnika korelacji liniowej Pearsona pomiędzy wartościami DAS 28-ESR oraz DAS 28-CRP, natomiast pomiędzy wyodrębnionymi składnikami (ESR i CRP) korelacja liniowa jest słaba.

DAS 28-ESR wyliczany jest na podstawie badania laboratoryjnego, które polega na pomiarze drogi opadania krwinek czerwonych w niekrzepnącej krwi w ciągu 1 godziny (ang. ESR), natomiast DAS 28-CRP oblicza się na podstawie badania wysokości białka C-reaktywnego w krwi (CRP).

W badaniu *Sengul 2015* [69] opublikowano wartość współczynnika korelacji Pearsona dla DAS 28-ESR oraz DAS 28-CRP na poziomie 0,93, natomiast dla składników ESR i CRP korelacja liniowa Spearmana jest równa 0,44. W publikacji stwierdzono, że wartość DAS 28-CRP jest zazwyczaj niższa od wartości DAS 28-ESR o około 0,6 pkt.

Wyniki badań przedstawiono na poniższym rysunku.

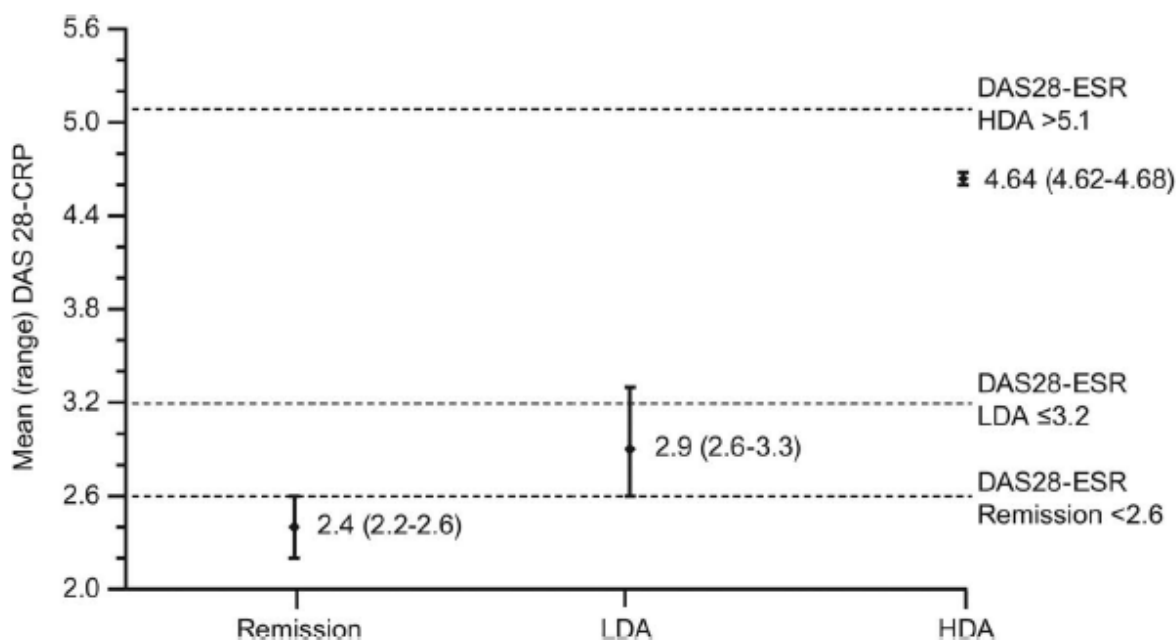
Rysunek 10.
Zależność DAS 28-ESR i DAS 28-CRP w badaniu Sengul 2015



W publikacji *Ben Slama 2017* [71] współczynnik korelacji pomiędzy wartościami DAS 28-ESR oraz DAS 28-CRP wynosi 0,93, natomiast korelacja elementów składowych ESR i CRP jest równa 0,588. W publikacji stwierdzono, że wartość DAS 28-CRP jest zazwyczaj niższa od wartości DAS 28-ESR o około 0,49 pkt.

Publikacja *Fleischmann 2017* [26] pokazuje, że różnica pomiędzy wartościami DAS 28-ESR oraz DAS 28-CRP wynosi średnio 0,4 pkt. Wyniki badania przedstawione są na poniższym rysunku.

Rysunek 11.
Zależność DAS 28-ESR i DAS 28-CRP w badaniu *Fleischmann 2017*



W badaniu *Inoue 2006* [35] wartość współczynnika korelacji liniowej dla DAS 28-ESR oraz DAS 28-CRP wyniosła 0,946, natomiast dla składników ESR i CRP korelacja jest równa 0,686. Zależności pomiędzy wartościami obu wskaźników DAS 28 w tej publikacji przedstawione są za pomocą następującej formuły: $DAS\ 28-ESR = 1,01 \times (DAS\ 28-CRP) + 0,59$).

W poniższej tabeli przedstawione są wyniki badań opisanych powyżej:

Tabela 48.
Porównanie DAS 28-ESR oraz DAS 28-CRP

Publikacja	Współczynnik korelacji liniowej DAS 28-ESR vs. DAS 28-CRP	Współczynnik korelacji liniowej ESR vs. CRP	Różnica pomiędzy DAS 28-ESR i DAS 28-CRP
Sengul 2015	0,93	0,44	0,60 pkt.
Ben Slama 2017	0,93	0,59	0,49 pkt.
Fleischmann 2017	n.d.	n.d.	0,40 pkt.
Inoue 2006	0,96	0,68	0,59 pkt.*

*wielkość przybliżona

16.2. Efekty zdrowotne

Dla poszczególnych leków biologicznych (bDMARDs) uwzględnionych w niniejszej analizie na podstawie publikacji medycznych oszacowano oczekiwany efekt zdrowotny. W tym celu odnaleziono 13 badań, w których brali udział chorzy na RZS z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym inhibitorem TNF-alfa lub wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi. Jednym z kryteriów oceny stanu zdrowia w odnalezionych publikacjach był wskaźnik DAS 28 (*ang. Disease Activity Score 28*). W poniższej tabeli przedstawiono dane zawarte w poszczególnych publikacjach.

Tabela 49.
Efekty zdrowotne w odnalezionych badaniach

Badanie	N	Populacja	Technologia medyczna	DAS 28 na początku terapii	Okres obserwacji (miesiąc)	Zmiana DAS 28 po 6 mies. (SD)
Kennedy 2014	84	wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi	ADA+csDMA RDs	6,84	3	-2,52 (1,43)
	43		csDMARDs	6,80	3	-1,54 (1,34)
Chatzidionysi ou 2013	161	Po niepowodzeni u TNF	TNF	4,87	6	-0,67 (1,36)
	69	Po niepowodzeni u TNF	RTX	5,30	6	-1,7 (1,18)
	98	Po niepowodzeni u TNF	ETA	4,86	6	-1,4 (1,51)
Gomez-Reino 2012	221	Po niepowodzeni u TNF	RTX	b.d.	6	-1,61 (1,56)
	108	Po niepowodzeni u TNF	ETA	b.d.	6	-1,32 (1,41)
	143	Po niepowodzeni u TNF	ADA/INF	b.d.	6	-1,04 (1,33)
Kekow 2012	90	Po niepowodzeni u TNF	RTX	5,60	6	-1,64 (1,36)
	106	Po niepowodzeni u TNF	TNF	5,40	6	-1,19 (1,21)
Isozaki 2016	20	wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi	TOC	4,81	6	-2,2 (0,20)

Badanie	N	Populacja	Technologia medyczna	DAS 28 na początku terapii	Okres obserwacji (miesiąc)	Zmiana DAS 28 po 6 mies. (SD)
	15	wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi	ADA	4,79	6	-2,5 (0,40)
Jeffery 2017	11	brak danych	INF	6,00	3	-1,59 (1,12)
	11	brak danych	ETA	6,38	6	-1,8 (1,31)
Mourao 2017	109	wcześniej nieleczeni lekami biologicznymi	GOL	5,41	6	-2 (1,17)
Provan 2015	24	brak danych	RTX	4,70	3	-0,8 (0,90)
	7	brak danych	GOL	5,30	3	-2,8 (1,40)
Schiff 2014	27	Po niepowodzeni u TNF	CER	5,48	3	-1,6 (1,20)
Ogata 2017	43	Po niepowodzeni u TNF	TOC	5,90	3	-2,1 (1,50)
Torrente-Segarra 2015	54	Po niepowodzeni u TNF	RTX	5,45	6	-1,25 (2,10)
Finckh 2007	50	Po niepowodzeni u TNF	RTX	5,43	6	-1,61 (0,36)

16.3. Alternatywna wycena kosztu kwalifikacji do Programu lekowego

W celu kwalifikacji chorego do Programu lekowego B.33. niezbędne jest wykonanie następujących badań diagnostycznych:

- ⊗ czynnik reumatoidalny w surowicy lub aCCP – kiedykolwiek w przeszłości;
- ⊗ próba tuberkulinowa lub test Quantiferon,
- ⊗ obecność antygenu HBs,
- ⊗ przeciwciała anti-HCV, a w przypadku pozytywnego wyniku – oznaczenie PCR HCV metodą ilościową,

- ⊕ antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo),
- ⊕ RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją),
- ⊕ EKG z opisem,
- ⊕ morfologia krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych,
- ⊕ płytki krwi (PLT) [54].

Koszty niezbędnych badań diagnostycznych w Programie lekowym wyceniono według świadczenia specjalistycznego 2-go typu W12 oraz świadczenia specjalistycznego 1-go typu W11. Koszt tych świadczeń oszacowano na podstawie Zarządzenia Nr 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [81] i wynosi on odpowiednio 65,00 PLN oraz 33,00 PLN. W ramach jednego świadczenia W12 chory najprawdopodobniej będzie mógł skorzystać ze wszystkich badań biochemicznych, natomiast pozostałe badania diagnostyczne (przeciwciała anti-HCV, RTG klatki piersiowej oraz EKG) będą rozliczane osobno w ramach dwóch świadczeń W12 i jednego W11. Na tej podstawie obliczony został koszt kwalifikacji do Programu lekowego, który będzie wynosić 228,00 PLN.

16.4. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [65], w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

16.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów (o dowolnej aktywności choroby),
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, pod kątem zależności pomiędzy wartością DAS 28 a EQ-5D.

Kryteria wykluczenia badań:

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

16.4.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania⁹, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 50.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

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

Data ostatniego wyszukiwania: 21.08.2017

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

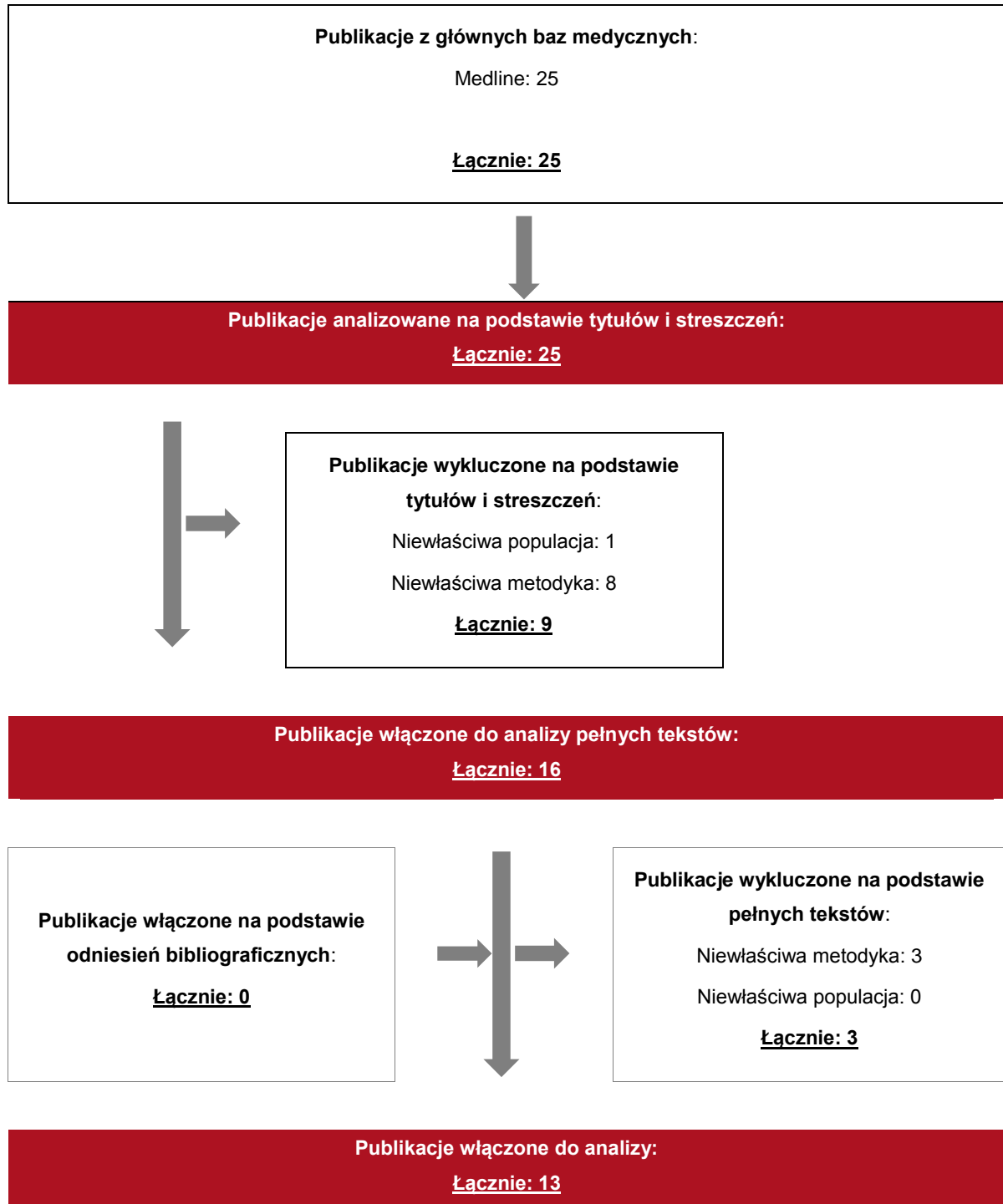
16.4.3. Selekcja badań

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

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA [9], przedstawionym poniżej.

Rysunek 12.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 25 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 16 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 13 publikacji do oceny jakości życia chorych.

16.4.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 13 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Ariza-Ariza 2006* [4], *Gaujoux-Viala 2011* [27], *Salaffi 2011* [66], *Standfield 2010* [73], *Kim 2016* [43], *Inotai 2011* [34], *Hoshi 2015* [32], *Adams 2010* [1], *Linde 2013* [49], *Kontodimopoulos 2013* [47], *Linde 2010* [48], *Nair 2016* [51], *Alemao 2016* [3].

16.4.5.1. Ariza-Ariza 2006

W publikacji *Ariza-Ariza 2006* opisano wyniki rocznego badania obserwacyjnego, prospektywnego i wieloośrodkowego. W badaniu wzięło udział 300 dorosłych chorych z Hiszpanii cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów. Chorzy byli losowo wybierani z administracyjnych baz danych wybranych ośrodków. Wśród raportowanych wyników znalazła się hiszpańska wersja kwestionariusza HAQ, która była określana podczas każdej wizyty, a następnie na podstawie HAQ obliczono wskaźnik DAS 28. W badaniu wykorzystano kwestionariusze EQ-5D i TTO. Wynik kwestionariusza EQ-5D wyniósł $0,53 \pm 0,35$. Do oceny korelacji między instrumentami użyteczności, a innymi zmiennymi (głównie zmiennymi związanymi z chorobą) został wykorzystany współczynnik korelacji liniowej Pearsona. Modele regresji zostały skonstruowane z wartościami użytecznymi jako zmiennymi zależnymi i zmiennymi związanymi z chorobą (HAQ i DAS 28) jako zmienne niezależne.

Tabela 51.
Relacja między EQ-5D i DAS 28 u pacjentów po reumatoidalnym zapaleniu stawów po 1 roku obserwacji

Oceniane parametry	Współczynnik korelacji	R ²	P-wartość
Zmiana EQ-5D i zmiana DAS 28	-0,47	0,22	<0,0001
Średnia wartość EQ-5D i DAS 28	-0,26	0,07	<0,0001

16.4.5.2. Gaujoux-Viala 2011

W badaniu *Gaujoux-Viala 2011* wzięto udział 813 pacjentów cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów. Celem badania było porównanie kwestionariusza EQ-5D i SF-6D oraz zbadanie ich relacji ze zmiennymi klinicznymi. Wynik kwestionariusza EQ-5D wyniósł średnio 0,52±0,31. W poniższych tabelach przedstawiono szacowane wartości EQ-5D w poszczególnych stanach aktywności choroby według DA S28 oraz współczynnik korelacji dla tych przedziałów.

Tabela 52.
Zależność między jakością życia, a stopniem zaawansowania choroby w badaniu Gaujoux-Viala 2011

DAS 28	EQ-5D
0-3,2	0,646
3,2-5,1	0,611
>5,1	0,400

Tabela 53.
Wartość współczynnika korelacji Spearmana w badaniu Gaujoux-Viala 2011

Czas	Współczynnik korelacji EQ-5D / DAS 28
Początek badania (baseline)	-0,42
6 miesięcy	-0,43
12 miesięcy	-0,50
18 miesięcy	-0,50
24 miesiące	-0,48

16.4.5.3. Salaffi 2011

W badaniu *Salaffi 2011* wzięło udział 583 pacjentów (435 kobiet i 148 mężczyzn) cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów. Cel badania był identyczny do publikacji *Gaujoux-Viala 2011*. Średni wynik kwestionariusza EQ-5D wyniósł 0,4734. Szczegółowe wyniki przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 54.

Jakość życia w zależności od stopnia aktywności choroby.

Wartości	DAS 28	EQ-5D
Wartość najniższa	0,1305	2,1500
Wartość najwyższa	0,8584	8,1800
Średnia	0,4734	4,6476

W wyniku badań obliczono współczynnik korelacji Spearmana który został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 55.

Współczynnik korelacji Spearmana dla EQ-5D względem DAS 28.

Wskaźnik	Współczynnik korelacji Spearmana	Wartość P
EQ-5D / DAS 28	-0,478	<0,001

16.4.5.4. Standfield 2010

W badaniu *Standfield 2010* wzięło udział 170 pacjentów powyżej 18 roku życia z 4 ośrodków w Australii cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów, którzy uczestniczyli w spotkaniach klinicznych. Pacjenci wykonali kwestionariusze: HAQ, HUI3 i EQ-5D. Korelacja Spearmana, prosta analiza liniowa, wielokrotna i analiza regresyjna zostały użyte do zbadania relacji między HUI3, a EQ-5D. Obliczono współczynnik korelacji dla DAS 28 i EQ-5D. Przedstawiono także wartość wskaźnika R^2 dla regresji liniowej jednakże nie przedstawiono oszacowań parametrów. Średni wynik EQ-5D w badaniu wyniósł 0,64 (dla kobiet 0,63; a dla mężczyzn 0,67). Średni wynik DAS 28 był na poziomie 3,4 (dla kobiet wyniósł 3,5; a dla mężczyzn 3,3). Dane te zostały przedstawione również w tabelach poniżej.

Tabela 56.

Stopień zaawansowania choroby i wyniki użyteczności u australijskich pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Miara	Mężczyźni	Kobiety	Całość
DAS 28	3,3	3,5	3,4
EQ-5D	0,67	0,63	0,64

Tabela 57.

Wyniki korelacji Spearmana i analizy regresji liniowej dla kosztów logarytmicznych u australijskich pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Miara	Liczba pacjentów	Korelacja Spearmana	
		ρ	P
DAS 28	166	0,103	0,187
EQ-5D	169	-0,476	<0,001

Tabela 58.

Wyniki korelacji Spearmana i analizy regresji liniowej dla EQ-5D oraz DAS 28 u australijskich pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Miara	Liczba pacjentów	Korelacja Spearmana	
		ρ	P
EQ-5D / DAS 28	165	-0,235	0,002

16.4.5.5. Kim 2006

W badaniu *Kim 2006* wzięło udział 3557 chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, z czego 85,7 % to kobiety. Badanie przeprowadzono w populacji chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w Korei. Celem badania było opracowanie modelu który by pozwolił ocenić wpływ HAQ-DI, VAS oraz DAS 28 na wartość kwestionariusza EQ-5D. Średni wynik EQ-5D w tej publikacji wynosi 0,62. W poniższych tabelach przedstawiono wyniki modeli regresji.

Tabela 59.

Wyniki modeli regresji z zestawu danych modelowych (model OLS)

Model	Wersja 1	Wersja 2	Wersja 3	Wersja 4
Stała	0,87	0,96	0,93	0,95
HAQ-DI	-0,28	-0,24	-0,22	-0,21
DAS 28-CRP	n.d.	-0,04	n.d.	-0,01
Pain VAS/100	n.d.	n.d.	-0,26	-0,24

Tabela 60.

Wyniki modeli regresji z zestawu danych modelowych (model Tobit)

Model	Wersja 1	Wersja 2	Wersja 3	Wersja 4
Stała	0,92	1,04	0,98	1,02

Model	Wersja 1	Wersja 2	Wersja 3	Wersja 4
HAQ-DI	-0,31	-0,26	-0,24	-0,23
DAS 28-CRP	n.d.	-0,05	n.d.	-0,02
Pain VAS/100	n.d.	n.d.	-0,32	-0,28

Tabela 61.
Wyniki modeli regresji z zestawu danych modelowych (medel TPM)

Model	Wersja 1	Wersja 2	Wersja 3	Wersja 4
Stała	0,80	0,87	0,85	0,87
HAQ-DI	-0,23	-0,21	-0,19	-0,19
DAS 28-CRP	n.d.	-0,03	n.d.	-0,01
Pain VAS/100	n.d.	n.d.	-0,20	-0,19

16.4.5.6. Inotai 2011

Badanie *Inotai 2011* zostało przeprowadzone w jednostce reumatologicznej w Budapeszcie od kwietnia do lipca w 2009. roku. Wzięło w nim udział 253 pacjentów, byli oni podzieleni na dwie grupy. Celem badania było porównanie użyteczności oraz jakości życia chorych w dwóch grupach: leczonych lekami biologicznymi oraz nieleczonych biologicznie. Między innym w badaniu został przedstawiony współczynnik korelacji Pearsona dla EQ-5D i DAS 28. Umiarkowaną korelację (współczynnik korelacji w przedziale od 0,2 do 0,7) we wszystkich przypadkach obserwowano na poziomie istotności 0,01. Wyniki z badania zostały porównane z wynikami innych badań. Wartości współczynnika korelacji Pearsona zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 62.
Wartości korelacji Pearsona r między ogólnymi miarami jakości życia związanymi z chorobą a aktywnością choroby

Miara	Inotai 2011 (badanie)	Pentek 2008 (wartość z badania przedstawiona w publikacji Inotai 2011)
EQ-5D / DAS 28	-0,523	-0,494

16.4.5.7. Hoshi 2015

Badanie *Hoshi 2015* odbyło się w październiku 2007 roku, wzięło w nim udział 5043 osób z Japonii cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów (84% to były kobiety), średni wiek pacjentów wyniósł 60 lat. Średni wynik DAS 28 był na poziomie 3,3, a wynik kwestionariusza EQ-5D wyniósł $0,76 \pm 0,18$. Celem badania było wyznaczenie zależności pomiędzy EQ-5D oraz DAS 28. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badania dotyczące zależności pomiędzy EQ-5D i DAS 28 w poszczególnych stanach aktywności choroby.

Tabela 63.

Punkty charakterystyki bazowej i korelacji pomiędzy EQ-5D i DAS 28.

DAS 28	EQ-5D
0 - 2,6	$0,87 \pm 0,15$
2,7-3,2	$0,79 \pm 0,16$
3,3-5,1	$0,69 \pm 0,15$
5,1<	$0,57 \pm 0,12$

16.4.5.8. Adams 2010

W badaniu Adams 2010 wzięło udział 504 pacjentów cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów i łuszczycowe zapalenie stawów, wśród których 345 chorych na RZS. Celem badania była między innymi ocena zależności pomiędzy kwestionariuszem EQ-5D oraz wskaźnikiem aktywności choroby DAS 28. Średni wynik EQ-5D oraz DAS 28 dla pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w publikacji wynosi odpowiednio 0,43 oraz 5,39. W poniższej tabeli przedstawiono dane pacjentów na początku badania.

Tabela 64.

Dane pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RA) na początku terapii.

Charakterystyka	Wartość (SD)
Liczba kobiet	245
Wiek	54 (12,9)
DAS 28	5,39 (1,18)
EQ-5D	0,43 (0,32)

W badaniu obliczono równanie regresji dla wskaźnika aktywności choroby DAS. Wyniki są przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 65.
Równania regresji dla wskaźnika aktywności choroby (DAS) w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RA).

Wskaźnik	EQ5D index
Stała	0,887
DAS 28	-0,084

16.4.5.9. Linde 2013

W badaniu Linde 2013 wzięło udział 315 pacjentów cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów wśród których 77% to kobiety, średni wiek których wynosił 55 lat, a średni czas trwania choroby 10 lat. W publikacji obserwowano zmiany EQ-5D oraz DAS 28 po 3, 6 oraz 12 miesiącach. Średni wynik DAS 28 wynosił 4,9, a EQ-5D był na poziomie 0,60. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki obserwacji.

Tabela 66.
Wartości EQ-5D i DAS 28 dla populacji badania na początku badania, 3 miesiące, 6 miesięcy i 1 rok.

Wskaźniki	Początek	3 miesiące	6 miesięcy	12 miesięcy
EQ-5D	0,60	0,71	0,72	0,73
DAS 28	4,9	3,2	3,1	3,1

Tabela 67.
Wartości EQ-5D i DAS 28 na początku badania, 3 miesiące, 6 miesięcy i 1 rok dla wszystkich pacjentów wchodzących do badania z wymianą brakujących danych na dane z ostatniej obserwacji. (APPENDIX)

Wskaźniki	Początek	3 miesiące	6 miesięcy	12 miesięcy
EQ-5D	0,59	0,67	0,68	0,70
DAS 28	5	3,9	3,7	3,5

16.4.5.10. Kontodimopoulos 2012

W badaniu Kontodimopoulos 2012 wzięło udział 120 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wśród których 60% były kobiety, średni wiek wyniósł 59 lat. Celem badania była ocena zależności pomiędzy EQ-5D i DAS 28 za pomocą równoległej obserwacji zmian tych wartości w czasie. Został przeprowadzony kwestionariusz oceny stanu zdrowia (MHAQ) i EQ-5D na początku badania oraz po 3, 6 i 12 miesiącach po zabiegu. Wyniki badania przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 68.

Wartości EQ-5D i DAS 28 na początku badania, 3 miesiące, 6 miesięcy i 1 rok.

Okres obserwacji	DAS 28			EQ-5D		
	Średnia	95%CI	Mediana	Średnia	95%CI	Mediana
Początek	4,096	3,873–4,320	3,450	0,455	0,404–0,506	0,516
3 miesiąc	3,702	3,494–3,910	3,200	0,573	0,531–0,615	0,620
6 miesiąc	3,255	3,057–3,453	2,800	0,662	0,628–0,697	0,689
12 miesiąc	2,777	2,598–2,956	2,500	0,717	0,690–0,744	0,725

16.4.5.11. Linde 2010

W badaniu Linde 2010 porównano dane EQ-5D 3156 pacjentów cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów z 11 ośrodków klinicznych w Danii. Celem badania było porównanie zależności pomiędzy EQ-5D oraz DAS 28. W badaniu określono odpowiednią wartość EQ-5D w zależności od stanu chorego (remisja, niska, umiarkowana lub wysoka aktywność) według wskaźnika DAS 28. Wyniki przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 69.

Wyniki EQ-5D dla pacjentów z RZS pogrupowane według aktywności choroby przy użyciu DAS 28 dla kobiet.

DAS 28	Remisja	Niska aktywność choroby	Umiarkowana aktywność choroby	Wysoka aktywność choroby
EQ-5D	0,80	0,72	0,66	0,47

Tabela 70.

Wyniki EQ-5D dla pacjentów z RZS pogrupowane według aktywności choroby przy użyciu DAS 28 dla mężczyzn.

DAS 28	Remisja	Niska aktywność choroby	Umiarkowana aktywność choroby	Wysoka aktywność choroby
EQ-5D	0,82	0,74	0,68	0,60

16.4.5.12. Nair 2015

W badaniu Nair 2015 wzięło udział 274 pacjentów cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów, którzy zaczęli leczenie lekami biologicznymi. Celem badania było między innymi obliczenie równania regresji dla EQ-5D oraz DAS 28 na podstawie pomiarów obu wartości w tym samym czasie. Charakterystyka pacjentów przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 71.

Charakterystyka pacjentów w dwóch podgrupach na początku badania.

Pomiar	Test kohortowy	Kohorta walidacyjna	Wartość P
EQ-5D	0,72	0,74	0,67
DAS 28	4,4	4,1	0,20

Obliczone parametry modelu regresji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 72.

Parametry równania regresji dla szacowania wartości EQ-5D.

Pomiar	Test kohortowy	Wartość P	95% CI
Stała	0,875	0,000	0,819, 0,929
DAS 28	-0,041	0,000	-0,055, -0,026

16.4.5.13. Alemao 2016

W badaniu Alemao 2016 wzięli udział 1297 pacjentów (82,3% kobiet) cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów. Badanie jest identyczne do wyżej opisanej publikacji *Linde 2010*, jego celem było określenia wartości EQ-5D dla poszczególnych stanów aktywności choroby według DAS 28. Wyniki przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 73.
Wyniki EQ-5D według aktywności choroby przy użyciu DAS 28

Stopień aktywności choroby	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
Remisja	0,85	0,84	0,85	0,84	0,86
Niski wskaźnik aktywności choroby	0,82	0,83	0,80	0,80	0,80
Umiarkowany wskaźnik aktywności choroby	0,78	0,76	0,76	0,76	0,79
Wysoki wskaźnik aktywności choroby	0,73	0,72	0,68	0,69	0,71

16.5. Dodatkowe obliczenia na podstawie badań do oceny jakości życia

W niektórych grupach badań zostały dokonane dodatkowe obliczenia w celu opracowania modelu regresyjnego. Kolejne dwa rozdziały zawierają szczegółowy opis wykonanych czynności.

16.5.1. Badania, w których przedstawiono współczynniki korelacji pomiędzy EQ-5D i DAS 28

W badaniach przedstawiających wartości współczynnika korelacji pomiędzy EQ-5D i DAS 28, w celu obliczenia optymalnej wartości współczynnika kierunkowego prostej b (nachylenie) korzystając z wzoru dokonano następujących obliczeń:

$$b = corr_{EQ5D,DAS28} \frac{\sigma_{EQ5D}}{\sigma_{DAS28}}$$

Gdzie:

$corr_{EQ5D,DAS28}$ – współczynnik korelacji,
 σ_{EQ5D} – odchylenie standardowe EQ-5D,
 σ_{DAS28} – odchylenie standardowe DAS 28.

Wyniki obliczeń dla poszczególnych badań zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 74.
Szacowanie wpływu DAS 28 na EQ-5D na podstawie współczynnika korelacji

Publikacja	SD EQ-5D	SD DAS 28	Współczynnik korelacji	Estymowana zmiana EQ-5D pod wpływem DAS 28
Ariza-Ariza 2006	0,350	1,500	-0,470	-0,110
Intoai 2011	0,330	1,400	-0,494	-0,116
Intoai 2011	0,350	1,600	-0,523	-0,114
Gaujouxviala 2011	0,306	1,310	-0,420	-0,098
Stanfield 2010	0,270	1,500	-0,235	-0,042
Salaffi 2011	0,128	1,045	-0,478	-0,059
średnia	n.d.	n.d.	n.d.	-0,090

Należy podkreślić, że korzystając z tej metody można uzyskać jedynie niekompletny model regresji liniowej EQ-5D w zależności jednej zmiennej objaśniającej. Nie jest możliwe oszacowanie wartości stałej, tzn. wartości EQ-5D w przypadku gdy DAS 28 wynosi 0, jak również oceny dopasowania modelu za pomocą R^2 .

16.5.2. Badania, w których dokonano równoległych w czasie pomiarów EQ-5D oraz DAS 28

W badaniach, w których dokonano równoległych pomiarów jakości życia według EQ-5D oraz stopnia aktywności choroby według DAS 28, dokonano dopasowania linii prostej do danych empirycznych. Wybór danej metody jest uzasadniony tym, że w większości badań oceniających zależność między EQ-5D oraz DAS 28 stwierdzono istnienie korelacji liniowej pomiędzy tymi dwoma zmiennymi (patrz **Tabela 74**), a więc można uznać, że dopasowanie krzywej prostej będzie optymalnym wyborem.

Dla poszczególnych badań wybrano następujące równania krzywej prostej:

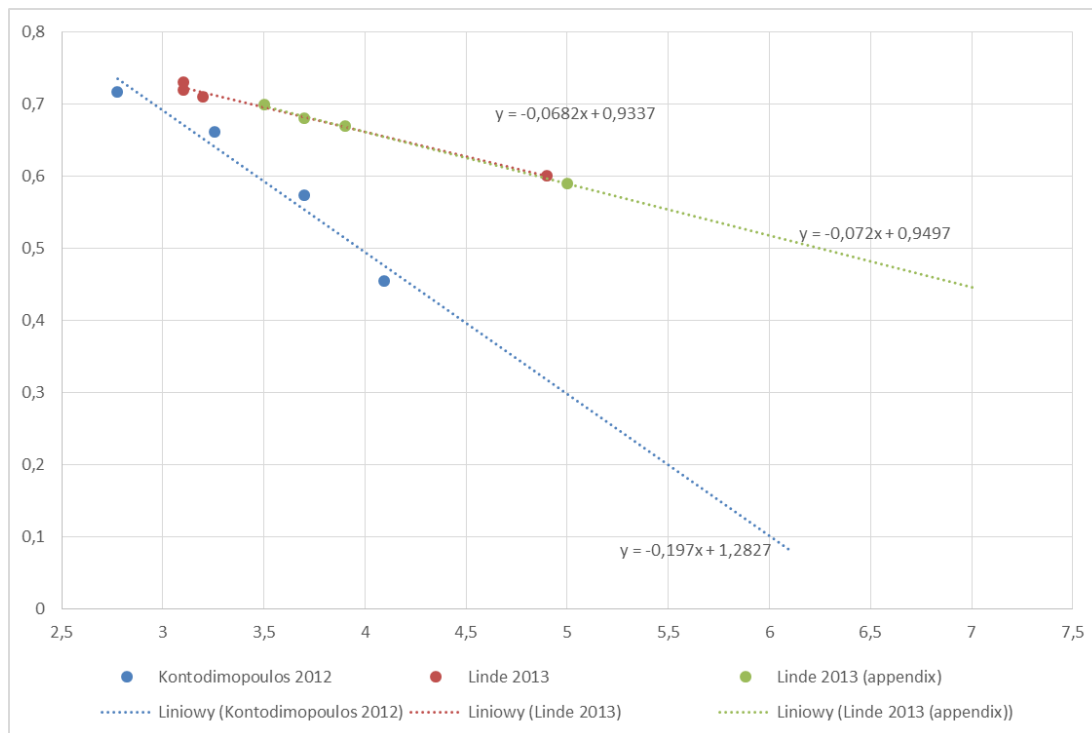
$$y = -0,0682x + 0,9337$$

$$y = -0,072x + 0,9497$$

$$y = -0,197x + 1,2827$$

Na poniższym rysunku przedstawiono graficznie dopasowanie linii prostej do danych z badań.

Rysunek 13.
Jakość życia na podstawie równoległych pomiarów



16.6. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

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

16.6.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub ciężkiej aktywności po niepowodzeniu co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby;
- ⊕ **interwencja:** adalimumab;
- ⊕ **komparatory:** co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby (DMARDs) takie jak: metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid, chlorochina;
- ⊕ **metodyka:** analizy ekonomiczne (analizy kosztów-efektywności, analizy kosztów-użyteczności, analizy minimalizacji kosztów, analizy wpływu na budżet).

Kryteria wykluczenia badań:

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

16.6.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 75.

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

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

Data ostatniego wyszukiwania: 21.08.2017

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazy *Cochrane Library*. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano identyczną strategię wyszukiwania.

Tabela 76.

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

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

Data ostatniego wyszukiwania: 21.08.2017

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

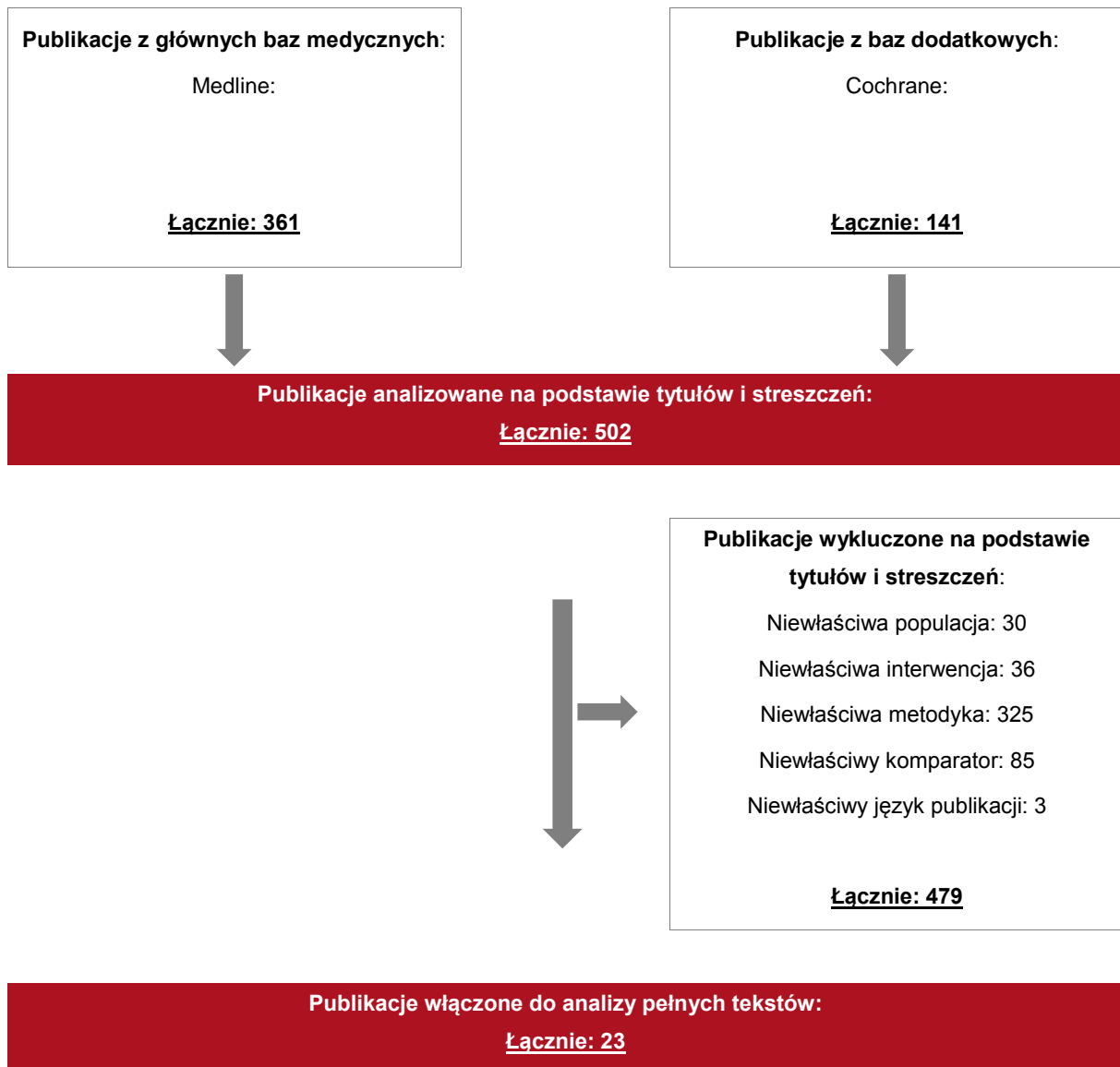
16.6.3. Selekcja badań

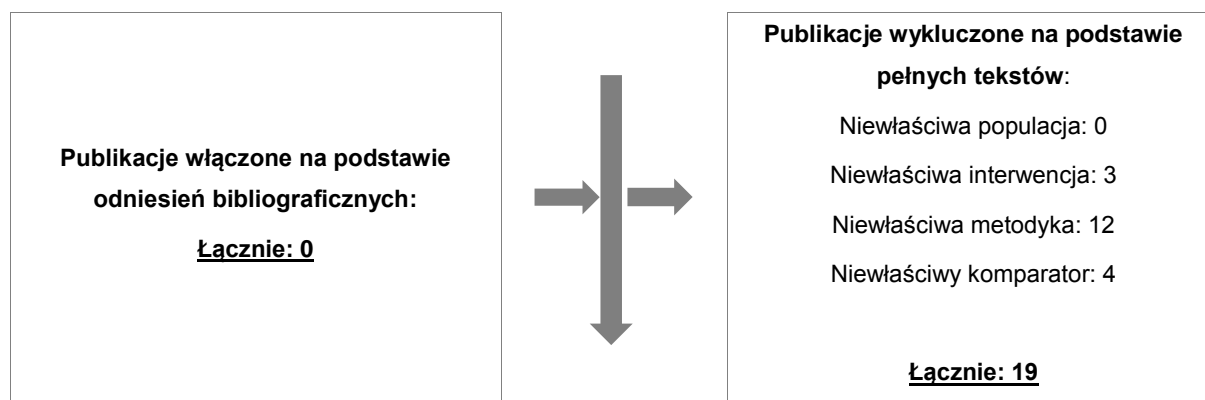
Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (MD, VS). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (GB) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.6.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 14.

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





Włączone analizy ekonomiczne wykonane w Polsce lub za granicą: 4

Łącznie: 4

16.6.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 502 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 361 publikacje;
- ⊗ w bazie Cochrane odnaleziono 141 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 4 publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

16.6.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono 4 inne analizy ekonomiczne, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania adalimumabu w omawianym wskazaniu.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, wyniki włączonych analiz ekonomicznych:

Jansen 2017 [37], Sioni 2012 [70], Stephens 2017 [74], Bansback 2005 [5] przedstawiono poniżej.

W publikacji *Jansen 2017* przedstawiono analizę kosztów efektywności z perspektywy wspólnej w Stanach Zjednoczonych. W niniejszym badaniu stosowano model do porównania wielu sekwencji leczenia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o umiarkowanej lub ciężkiej aktywności z wykorzystaniem leków biologicznych w skojarzeniu z metotreksatem w stosunku do sekwencji leczenia jedynie metotreksatem. Na poniższym schemacie przedstawiono ramiona z wykorzystaniem adalimumabu w pierwszej linii leczenia:

- ⊕ ADA+MTX → ETA+MTX → ABA+MTX → TOC+MTX → TOF+MTX → RIT+MTX → non-biologic;
- ⊕ ADA+MTX → CER+MTX → ABA+MTX → TOC+MTX → TOF+MTX → RIT+MTX → non-biologic;

W ramach analizy stwierdzono, że w przypadku stosowania pierwszego ramienia inkrementalny koszt stosowania terapii wyniesie 139 985 USD oraz inkrementalny wskaźnik QALY 2,44. W przypadku stosowania drugiego ramienia inkrementalny koszt stosowania terapii wyniesie 135 391 USD oraz inkrementalny wskaźnik QALY 2,46. Wyniki badań przedstawione zarówno w Tabeli 77.

Celem analizy *Sioni 2012* było ocena efektywności kosztowej stosowania leków biologicznych w pierwszej linii leczenia u chorych na RZS o umiarkowanej lub ciężkiej aktywności po niepowodzeniu co najmniej jednego leku tradycyjnego modyfikującego przebieg choroby (csDMARDS) w Finlandii z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy społecznej. W publikacji stosowano model probabilistyczny w horyzoncie dożywotnym do porównania między innym sekwencji leczenia ze stosowaniem ADA+MTX w pierwszej linii leczenia oraz sekwencji leczenia jedynie MTX:

- ⊕ ADA+MTX → RIT+MTX → INF+MTX → BSC;

Model ten zakłada również stopę dyskontową dla wyniku zdrowotnego oraz kosztowego na poziomie 3%. W wyniku badań stwierdzono, iż sekwencja ze stosowaniem adalimumabu w skojarzeniu z metotreksatem pozwala uzyskać zarówno lepszy wynik inkrementalny kosztów jak i QALY. Wynik zdrowotny w ramieniu interwencji wynosi 9,515 QALY natomiast w ramieniu komparatora 5,833 QALY. Koszt całkowity dla ocenianej sekwencji w perspektywie płatnika publicznego (wspólnej) wynosi 175 tys. (192 tys.) EUR. Koszt

całkowity dla komparatora wynosi 97 tys. (112 tys.) EUR. Tabela 77 przedstawia wyniki badań.

Badanie *Stephens 2017* jest bardzo podobne do ostatniej powyżej opisanej publikacji. W opracowaniu przedstawiono analizę efektywności kosztowej stosowania adalimumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu do sekwencji leczenia jedynie metotreksatem u chorych na RZS. W wyniku badań uzyskano inkrementalny wynik QALY na poziomie 3,04 oraz inkrementalny koszt o wysokości 98 557 GBP. Wyniki badań przedstawiono poniżej (patrz Tabela 77).

Publikacja *Bansback 2005* jest to analiza efektywności kosztowej, która ma na celu porównanie sekwencji leczenia chorych na RZS o umiarkowanej lub ciężkiej aktywności z wykorzystaniem adalimumabu w pierwszej linii leczenia w stosunku do tradycyjnych leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) w Szwecji. W opracowanym modelu, w pierwszym ramieniu chorych leczy się adalimumabem w skojarzeniu z metotrexatem, natomiast w drugim ramieniu stosowane są tradycyjne LMPCh. W wyniku analizy stwierdzono, iż inkrementalny koszt wynosi 45 705 EUR, inkrementalny QALY 1,04. Wyniki badań przedstawione na Tabela 77.

Tabela 77.
Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych

Publikacja	Interwencja medyczna	Koszt inkrementalny	Inkrementalny efekt zdrowotny (QALY)	Współczynnik kosztów-efektywności
<i>Jansen 2017</i>	[ADA+MTX → ETA+MTX → ABA+MTX → TOC+MTX → TOF+MTX → RIT+MTX → non- biologic] vs [MTX]	341 541 USD (1 254 343 PLN)	2,44	139 985 (514 108 PLN)
	[ADA+MTX → CER+MTX → ABA+MTX → TOC+MTX → TOF+MTX → RIT+MTX → non- biologic] vs [MTX]	\$333 311 (1 224 118 PLN*)	2,46	135 391 USD (497 237 PLN*)
<i>Sioni 2012</i>	[ADA+MTX → RIT+MTX → INF+MTX → BSC] vs [MTX]	Perspektywa płatnika publicznego: 78 595 EUR (337 840 PLN**) Perspektywa społeczna: 80 446 EUR	3,63	Perspektywa płatnika publicznego: 21 349 EUR/QALY (91 768 PLN/QALY**)

Publikacja	Interwencja medyczna	Koszt inkrementalny	Inkrementalny efekt zdrowotny (QALY)	Współczynnik kosztów-efektywności
		(345 797 PLN**)		21 852 EUR/QALY (93 930 PLN/QALY**)
<i>Stephens 2017</i>	[ADA+MTX] vs [MTX]	98 558 GBP (474 625 PLN***)	3,04	32 420 GBP (156 183 PLN***)
<i>Bansback 2005</i>	[ADA+MTX] vs [MTX]	45 705 EUR (196 462 PLN**)	1,04	44 018 EUR/QALY (189 211 PLN/QALY**)

*biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 02.10.2017 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 USD = 3,6726 PLN.

**biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 05.10.2017 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 EUR = 4,2985 PLN.

***biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 05.10.2017 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 GBP = 4,8157 PLN.

16.7. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że lek *Humira*® jest obecnie refundowany w grupie limitowej 1050.1, blokery TNF – adalimumab [78]. Podstawą limitu w tej grupie jest lek *Humira*®, roztwór do wstrzykiwań 40 mg, 2 fiol. + 2 strz.

16.8. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 78.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	TAK
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 16.6
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 7, rozdział 6
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 9.1
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 12.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 13

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 16.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 10.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 10.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10., rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*

17. Spis tabel

Tabela 1. Parametry demograficzne	16
Tabela 2. Liczba pacjentów objętych programem lekowym B.33. <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</i>	20
Tabela 3. Szacunkowa liczba pacjentów z RZS objętych programem lekowym B.33	20
Tabela 4. Ścieżki leczenia uwzględnione w analizie ekonomicznej	22
Tabela 5. Początkowa wartość DAS 28 w poszczególnych stanach w modelu	24
Tabela 6. Łączna liczba pacjentów w badaniach	27
Tabela 7. Przeciętny efekt zdrowotny	28
Tabela 8. Obliczenia czasu stosowania ADA+csDMARDs w Programie lekowym	30
Tabela 9. Rozkład aktywności choroby po 3 miesiącach stosowania csDMARDs	31
Tabela 10. Prawdopodobieństwo zmiany stopnia aktywności choroby u chorych stosujących csDMARDs	32
Tabela 11. Parametry modelu wykorzystanego do modelowania aktywności choroby w ramieniu csDMARDs w długim okresie	33
Tabela 12. Parametryczne rozkłady prawdopodobieństwa	34
Tabela 13. Ocena prognozy ex-post	35
Tabela 14. Wpływ DAS 28 na EQ-5D	39
Tabela 15. Wartość HAQ do oceny jakości życia	42
Tabela 16. Sposób oceny DAS 28 w poszczególnych badaniach do oceny jakości życia	44

Tabela 17. Użyteczności w stanach uwzględnionych w analizie podstawowej w ramieniu csDMARDs w przeliczeniu na cykl.....	45
Tabela 18. Użyteczności w stanach uwzględnionych w analizie podstawowej w ramieniu ADA+csDMARDs w przeliczeniu na cykl	46
Tabela 19. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	48
Tabela 20. Charakterystyka kosztowa preparatu Humira® (PLN).....	55
Tabela 21. Charakterystyka kosztowa preparatu Humira® (PLN) w wersji z RSS	55
Tabela 22. Ceny csDMARDs w przeliczeniu na miligram (PLN)	56
Tabela 23. Ceny bDMARDs w przeliczeniu na miligram (PLN).....	57
Tabela 24. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie	58
Tabela 25. Koszt terapii csDMARDs w przeliczeniu na cykl	60
Tabela 26. Koszt terapii bDMARDs w przeliczeniu na cykl.....	61
Tabela 27. Koszt kwalifikacji do <i>Programu lekowego</i>.....	61
Tabela 28. Koszt monitorowania	63
Tabela 29. Koszt podania leków biologicznych	64
Tabela 30. Parametry modelu	66
Tabela 31. Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu	68
Tabela 32. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym	68
Tabela 33. Zestawienie kosztów i konsekwencji	69

Tabela 34. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	71
Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ADA vs. csDMARDs w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	78
Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ADA vs. csDMARDs w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	85
Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ADA vs. csDMARDs w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	92
Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ADA vs. csDMARDs w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	99
Tabela 39. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	107
Tabela 40. Prawdopodobieństwo wylosowania ścieżek leczenia w <i>Programie lekowym</i>.....	109
Tabela 41. Porównanie wyników AWW oraz wyników analizy podstawowej.....	109
Tabela 42. Wyniki AWW w formie graficznej	110
Tabela 43. Prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii medycznej.....	110
Tabela 44. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem w perspektywie płatnika publicznego w wersji z RSS.....	114
Tabela 45. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem w perspektywie wspólnej w wersji z RSS	119

Tabela 46. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem w perspektywie płatnika publicznego w wersji bez RSS	124
Tabela 47. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem w perspektywie wspólnej w wersji bez RSS	129
Tabela 48. Porównanie DAS 28-ESR oraz DAS 28-CRP	141
Tabela 49. Efekty zdrowotne w odnalezionych badaniach.....	142
Tabela 50. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	145
Tabela 51. Relacja między EQ-5D i DAS 28 u pacjentów po reumatoidalnym zapaleniu stawów po 1 roku obserwacji.....	148
Tabela 52. Zależność między jakością życia, a stopniem zaawansowania choroby w badaniu Gaujoux-Viala 2011.....	149
Tabela 53. Wartość współczynnika korelacji Spearmana w badaniu Gaujoux-Viala 2011	149
Tabela 54. Jakość życia w zależności od stopnia aktywności choroby.	150
Tabela 55. Współczynnik korelacji Spearmana dla EQ-5D względem DAS 28.	150
Tabela 56. Stopień zaawansowania choroby i wyniki użyteczności u australijskich pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.	150
Tabela 57. Wyniki korelacji Spearmana i analizy regresji liniowej dla kosztów logarytmicznych u australijskich pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.	151
Tabela 58. Wyniki korelacji Spearmana i analizy regresji liniowej dla EQ-5D oraz DAS 28 u australijskich pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.	151

Tabela 59. Wyniki modeli regresji z zestawu danych modelowych (model OLS)	151
Tabela 60. Wyniki modeli regresji z zestawu danych modelowych (model Tobit)	151
Tabela 61. Wyniki modeli regresji z zestawu danych modelowych (model TPM)	152
Tabela 62. Wartości korelacji Pearsona r między ogólnymi miarami jakości życia związanymi z chorobą a aktywnością choroby	152
Tabela 63. Punkty charakterystyki bazowej i korelacji pomiędzy EQ-5D i DAS 28.....	153
Tabela 64. Dane pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RA) na początku terapii.....	153
Tabela 65. Równania regresji dla wskaźnika aktywności choroby (DAS) w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RA).....	153
Tabela 66. Wartości EQ-5D i DAS 28 dla populacji badania na początku badania, 3 miesiące, 6 miesięcy i 1 rok.....	154
Tabela 67. Wartości EQ-5D i DAS 28 na początku badania, 3 miesiące, 6 miesięcy i 1 rok dla wszystkich pacjentów wchodzących do badania z wymianą brakujących danych na dane z ostatniej obserwacji. (APPENDIX)	154
Tabela 68. Wartości EQ-5D i DAS 28 na początku badania, 3 miesiące, 6 miesięcy i 1 rok.....	154
Tabela 69. Wyniki EQ-5D dla pacjentów z RZS pogrupowane według aktywności choroby przy użyciu DAS 28 dla kobiet.....	155
Tabela 70. Wyniki EQ-5D dla pacjentów z RZS pogrupowane według aktywności choroby przy użyciu DAS 28 dla mężczyzn.....	155
Tabela 71. Charakterystyka pacjentów w dwóch podgrupach na początku badania. .	155
Tabela 72. Parametry równania regresji dla szacowania wartości EQ-5D.....	156
Tabela 73. Wyniki EQ-5D według aktywności choroby przy użyciu DAS 28	156

Tabela 74. Szacowanie wpływu DAS 28 na EQ-5D na podstawie współczynnika korelacji.....	158
Tabela 75. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	161
Tabela 76. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	161
Tabela 77. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.....	166
Tabela 78. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	168

18. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura ramienia csDMARDs	16
Rysunek 2. Struktura ramienia ADA+csDMARDs	18
Rysunek 3. Zmiana wyniku DAS w horyzoncie 12 miesięcy w badaniu Kleinert 2012 ..	29
Rysunek 4. Struktura modelu wykorzystanego do modelowania aktywności choroby w ramieniu csDMARDs w długim okresie	32
Rysunek 5. Czas do nawrotu choroby	35
Rysunek 6. Przeżycie całkowite chorych z RZS oraz osób z populacji generalnej w tym samym wieku.....	37
Rysunek 7. EQ-5D w zależności od DAS 28 – zestawienie metod estymacji	40
Rysunek 8. Krzywa przeżycia chorych na RZS	51
Rysunek 9. Porównania modelowanych efektów zdrowotnych z danymi empirycznymi.....	52
Rysunek 10. Zależność DAS 28-ESR i DAS 28-CRP w badaniu <i>Sengul 2015</i>	140
Rysunek 11. Zależność DAS 28-ESR i DAS 28-CRP w badaniu <i>Fleischmann 2017</i>	141
Rysunek 12. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	147
Rysunek 13. Jakość życia na podstawie równoległych pomiarów	159
Rysunek 14. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	163

-
- | | | | | | |
|---|-------------|-------------|--------------|---------------------------------|----------|
| 11. Charakterystyka | Produktu | Leczniczego | Ebetrexat® | 20 | mg/ml, |
| http://leki.urpl.gov.pl/files/22_Ebetrexat_20mgml.pdf | | | | | |
| 12. Charakterystyka | Produktu | Leczniczego | Enbrel® | 25 | mg, |
| http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf | | | | | |
| 13. Charakterystyka | Produktu | Leczniczego | Humira® | zatwierdzona przez Ministerstwo | |
| Zdrowia | Departament | Polityki | Lekowej | i | Farmacji |
| http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf | | | | | |
| 14. Charakterystyka | Produktu | Leczniczego | MabThera® | 100 | mg, |
| http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf | | | | | |
| 15. Charakterystyka | Produktu | Leczniczego | Remicade® | 100 | mg, |
| http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf | | | | | |
| 16. Charakterystyka | Produktu | Leczniczego | RoActemra® | 20 | mg/ml, |
| https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160729135481/anx_135481_pl.pdf | | | | | |
| 17. Charakterystyka | Produktu | Leczniczego | Salazopyrin® | 500 | mg, |
| http://leki.urpl.gov.pl/files/Salazopyrin_EN_500.pdf | | | | | |
| 18. Charakterystyka | Produktu | Leczniczego | Simponi® | 50 | mg, |
| http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170911138861/anx_138861_pl.pdf | | | | | |
| 19. Charakterystyka | Produktu | Leczniczego | Trexan® | 10 | mg, |
| http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Trexan_tab_10.pdf | | | | | |
| 20. Chatzidionysiou K., Vollenhoven RF., <i>Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort</i> , Scand J Rheumatol 2013;42:190–195. | | | | | |
| 21. Detert J., Bastian H., Listing J., i in., <i>Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus</i> | | | | | |
-

-
- methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study, Ann Rheum Dis 2013;72:844–850.*
22. Dixon G.W., Hyrich L.K., Watson D.K., i in., *Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register, Ann Rheum Dis 2010;69:1086–1091.*
 23. ██████████ i in. *Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) – analiza problemu decyzyjnego.*
 24. ██████████ *Humira® (adalimumab) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) – analiza kliniczna.*
 25. Finckh A., Ciurea A., Brulhart L., i in., *B Cell Depletion May Be More Effective Than Switching to an Alternative Anti-Tumor Necrosis Factor Agent in Rheumatoid Arthritis Patients With Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Agents, American College of Rheumatology 2007 DOI 10.1002/art.22520.*
 26. Fleischmann M.R., Heijde D., Gardiner V.P., i in., *DAS 28-CRP and DAS 28-ESR cut-offs for high disease activity in rheumatoid arthritis are not interchangeable, RMD Open 2017;3:e000382.*
 27. Gaujoux-Viala C., Rat A., Guillemin F., i in., *Comparison of the EQ-5D and the SF-6D Utility Measures in 813 Patients with Early Arthritis: Results from the ESPOIR Cohort, The Journal of Rheumatology 2011; 38(8): pp.1576-1584.*
 28. Główny Urząd Statystyczny, *Baza Demografia: Trwanie życia GUS* <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx> (Data dostępu 21.11.2017r.)
 29. Głuszko P., Filipowicz-Sosnowska A., Tłustochowicz W., *Reumatoidalne zapalenie stawów, Reumatologia 2012; 50/2.*
 30. Gomez-Reino J.J., Maneiro R.J., Ruiz J., i in., *Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in*
-

-
- patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study*, Ann Rheum Dis 2012;71:1861–1864.
31. Golicki D., Niewada M., *EQ-5D-5L Polish population norms*, Arch Med Sci 2017; 13, 1: 191–200.
 32. Hoshi D., Tanaka E., Igarashi A., i in., *Profiles of EQ-5D utility scores in the daily practice of Japanese patients with rheumatoid arthritis; Analysis of the IORRA database*, Modern Rheumatology 2015; 26(1): pp. 40-45.
 33. Informator o umowach NFZ, <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/search.aspx> (data dostępu: 13.11.2017 r.).
 34. Inotai A., Rojkovich B., Fulop A., i in., Kim H., Kim D., Jin Jang E., i in., *Health-related quality of life and utility in patients receiving biological and non-biological treatments in rheumatoid arthritis*, Rheumatology International 2011; 32(4): pp. 963-969.
 35. Inoue E., Yamanaka H., Hara M., i in., *Comparison of Disease Activity Score (DAS)28-erythrocyte sedimentation rate and DAS 28- C-reactive protein threshold values*, Ann Rheum Dis 2007;66:407–409.
 36. Isozaki T., Nishimi S., Nishimi A., i in., *A disintegrin and metalloproteinase (ADAM)-10 as a predictive factor for tocilizumab effectiveness in rheumatoid arthritis*, Modern Rheumatology, DOI: 10.1080/14397595.2016.1256025.
 37. Jansen J.P., Incerti D., Mutebi A., i in., *Cost-effectiveness of sequenced treatment of rheumatoid arthritis with targeted immune modulators*, Journal of Medical Economics, 20:7, 703-714.
 38. Jeffery L., Fisk L.H., Cadler C.P., i in., *Plasma Levels of Eicosapentaenoic Acid Are Associated with Anti-TNF Responsiveness in Rheumatoid Arthritis and Inhibit the Etanercept-driven Rise in Th17 Cell Differentiation in Vitro*, The Journal of Rheumatology 2017; 44:5.
 39. Jura-Pótorak A., Olczyk K., *Diagnostyka i ocena aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów*, Journal of Laboratory Diagnostics 2011, 47(4), 431-438.
 40. Kekow J., Muller-Ladner U., Schulze-Koops H., *Rituximab is more effective than second anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients and previous TNF α blocker failure*, Biologics: Targets and Therapy 2012;6 191–199.
 41. Kennedy W.P., Simon A.J., Offutt C., i in., *Efficacy and safety of pateclizumab (anti-lymphotoxin- α) compared to adalimumab in rheumatoid arthritis: a head-to-head phase 2*
-

-
- randomized controlled study (The ALTARA Study)*, *Arthritis Research & Therapy* 2014, 16:467.
42. Kiely P., Walsh D., Williams R., *Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity—the early RA network (ERAN)*, *Rheumatology* 2011;50:926-931.
 43. Kim H.L, Kim D., Jang E.J., Lee M.Y., i in., *Mapping health assessment questionnaire disability index (HAQ-DI) score, pain visual analog scale (VAS), and disease activity score in 28 joints (DAS 28) onto the EuroQol-5D (EQ-5D) utility score with the KORean Observational study Network for Arthritis (KORONA) registry data*, *Rheumatol Int* (2016) 36:505–513.
 44. Kleinert S., Tony H.P., Krause A., i in., *Impact of patient and disease characteristics on therapeutic success during adalimumab treatment of patients with rheumatoid arthritis: data from a German noninterventional observational study*, *Rheumatol Int* 2012 32:2759–2767.
 45. Koduri G., Norton S., Young A., i in., *Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort*, *Rheumatology* 2010;49:1483–1489.
 46. Komunikat DGL w sprawie wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń – wrzesień 2017. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7086.html>
 47. Kontodimopoulos N., Bozios P., Yfantopoulos J., i in., *Longitudinal predictive ability of mapping models: examining post-intervention EQ-5D utilities derived from baseline MHAQ data in rheumatoid arthritis patients*, *The European Journal of Health Economics* 2013; 14(2): pp. 307-314.
 48. Linde L., Sorensen J., Ostergaard M., i in., *Does clinical remission lead to normalization of EQ-5D in patients with rheumatoid arthritis and is selection of remission criteria important?*, *The Journal of Rheumatology* 2010; 37(2): pp. 285-290.
 49. Linde L., Sorensen J., Ostergaard M., i in., *Gain in quality-adjusted life-years in patients with rheumatoid arthritis during 1 year of biological therapy: a prospective study in clinical practice*, *The Journal of Rheumatology* 2013; 40(9): pp. 1479-1486.
 50. Mourao A.F., Ribeiro C., Borges J., i in., *Real-life effectiveness of Golimumab in biologic-naïve patients with rheumatoid arthritis – data from the Rheumatic Diseases Portuguese Register*, *ACTA Reumatol Port.* 2017;42:141-149.
-

-
51. Nair S., Welsing P., Marijnissen A., i in., Does disease activity add to functional disability in estimation of utility for rheumatoid arthritis patients on biologic treatment?, *Rheumatology* 2016; 55(1): pp. 94-102.
 52. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Guide to the Methods of Technology Appraisals*. 2008.
 53. Nikiphorou E., Norton S., Young A., i in., *Association between rheumatoid arthritis disease activity, progression of functional limitation and long-term risk of orthopaedic surgery: combined analysis of two prospective cohorts supports EULAR treat to target DAS thresholds*, *Ann Rheum Dis* 2016 0:1-7.
 54. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 21 grudnia 2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (data dostępu 02.01.2018).
 55. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
 56. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
 57. Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013 – 2015.
 58. Ogata A., Tanaka Y., Ishii T., i in., *A randomized, double-blind, parallel-group, phase III study of shortening the dosing interval of subcutaneous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to subcutaneous tocilizumab every other week: Results of the 12-week doubleblind period*, *Modern Rheumatology*, 2017. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14397595.2017.1332507>.
 59. Ogden C.L., Fryar C.D., Carroll M.D., i in., *Mean Body Weight, Height, and Body Mass Index, United States 1960–2002, Advance data from vital and health statistics; no 347*. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics. 2004.
-

-
60. Ogólnopolski program profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania reumatoidalnego zapalenia stawów
https://www.funduszeuropejskie.gov.pl/media/30938/Zalacznik_18_Program_profilaktyczny.pdf (dostęp online 6.12.2017)
61. Pincus T., Amara I, Segurado O., i in., *Relative efficiencies of physician/assessor global estimates and patient questionnaire measures are similar to or greater than joint counts to distinguish adalimumab from control treatments in rheumatoid arthritis clinical trials*, The Journal of Rheumatology 2008, 35(2): pp. 201-205
62. Program profilaktyki zdrowotnej: *Ogólnopolski program profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania reumatoidalnego zapalenia stawów*
http://zdrowie.gov.pl/zamowienia/download/dok_id/115/zal/836/type/zal/dir/pub.html
(Data dostępu 21.11.2017r.)
63. Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych <http://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespolo-koordynujace/reumatologia-protokoly-z-posiedzen,9.html> (Data dostępu: 14.11.2017).
64. Provan A.S., Berg J.I., Hammer B.H., i in., *The Impact of Newer Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs on Cardiovascular Risk Factors: A 12-Month Longitudinal Study in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Rituximab, Abatacept and Tocilizumab*, PLoS ONE 10(6): e0130709. doi:10.1371/journal.pone.0130709.
65. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625> (data dostępu: 15.12.2015 r.).
66. Salaffi F., Carotti M., Ciapetti A., i in., *A comparison of utility measurements using EQ-5D and SF-6D preference-based generic instruments in patients with rheumatoid arthritis*, Clinical and Experimental Rheumatology 2011; 29(4): pp. 661-671.
67. Santos-Moreno P.I., Hoz-Valle J., Villarreal L., I in., *Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone and in combination with other conventional DMARDs using the T2T strategy. A cohort study*, Clin Rheumatol DOI 10.1007/s10067-014-2794-9.
-

-
68. Schiff H., Kempis. J., Goldblum R., i in., *Rheumatoid arthritis secondary non-responders to TNF can attain an efficacious and safe response by switching to certolizumab pegol: a phase IV, randomised, multicentre, double-blind, 12-weekstudy, followed by a 12-week open-label phase*, Ann Rheum Dis 2014;73:2174–2177.
69. Sengul I., Akcay-Yalbuздag S., Ince B., i in., *Comparison of the DAS 28-CRP and DAS 28-ESR in patients with rheumatoid arthritis*, International Journal of Rheumatic Diseases 2015; 18: 640–645.
70. Sioni J.E., Hallinen T.A., Puolakka K., i in., *Cost-effectiveness of adalimumab, etanercept, and tocilizumab as first-line treatments for moderate-to-severe rheumatoid arthritis*, Journal of Medical Economics 2012, 340–351.
71. Slama I.B., Allali F., El kabбaj S., i in., *Comparison of Activity Score DAS 28-ESR and DAS 28-CRP in Moroccan Patients with Rheumatoid Arthritis*, Ann Orthop Rheumatol 2017 5(1): 1078.
72. Solomon J.J., Ryu H.J., Tazelaar D.H., i in., *Fibrosing interstitial pneumonia predicts survival in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD)*, Respiratory Medicine (2013) 107, 1247e1252.
73. Standfield L., Norris S., Harvey C., i in., *Relationship Between Rheumatoid Arthritis Disease Severity, Health-Related Utility, and Resource Use in Australian Patients: A Cross-Sectional, Multicenter Study*, Clinical Therapeutics 2010; 32(7): pp. 1329-1342.
74. Stephens S., Botteman F.M., Cifaldi A.M., i in., *Modelling the cost-effectiveness of combination therapy for early, rapidly progressing rheumatoid arthritis by simulating the reversible and irreversible effects of the disease*, BMJ Open 2015;5:e006560.
75. Torrente-Segarra V., Pereira A., Morla R., i in., *VARIAR Study: Assessment of Short-term Efficacy and Safety of Rituximab Compared to an Tumor Necrosis Factor Alpha Antagonists as Second-line Drug Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis Refractory to a First Tumor Necrosis Factor Alpha Antagonist*, Reumatol Clin. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2015.11.019>
76. Uchwała nr 18/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2017 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-182017iii,6424.html>
77. Uchwała nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu
-

Zdrowia za IV kwartał 2016 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42017iii,6410.html>

78. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.).
 79. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188.
 80. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135.
 81. Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 26 lipca 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
 82. Zarządzenie Nr 98/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 września 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
-