



IGNORANTIA NOCET

Olumiant[®] (baricytynib) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię ≥ 2 lekami modyfikującymi przebieg choroby

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:

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

Przygotowano dla:

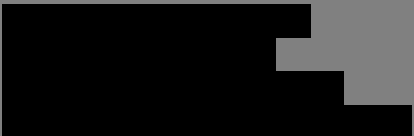
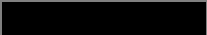
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.


Warszawa, 16 kwietnia 2018 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana 16 kwietnia 2018 roku w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.7.2018.KP.JM.ALW.2. Pierwotnie analiza została zakończona 28 sierpnia 2017 roku.

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

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	11
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	15
2. Strategia analityczna.....	16
3. Perspektywa	16
4. Horyzont czasowy	17
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	17
5.1. Skuteczność kliniczna	17
5.2. Profil bezpieczeństwa	20
6. Technika analityczna.....	21
7. Modelowanie.....	22
7.1. Struktura modelu.....	23
7.2. Przejścia pomiędzy zdarzeniami w modelu	26
7.3. Jakość życia w modelu.....	32
7.4. Horyzont czasowy w modelu	42
7.5. Dyskontowanie.....	44
8. Analiza kosztów.....	45
8.1. Koszt leków.....	46
8.1.1. Dawkowanie leków.....	46

8.1.2. Ceny leków	48
8.2. Inne kategorie kosztowe.....	50
8.2.1. Koszt podania leków	50
8.2.2. Koszt monitorowania	51
8.2.3. Koszt leczenia paliatywnego po zakończeniu leczenia w programie.....	51
8.2.4. Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych – analiza wrażliwości.....	52
8.3. Całkowity koszt różniący	53
9. Założenia i dane wejściowe	54
10. Wyniki analizy.....	55
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	55
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	58
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	61
11.1. Analiza scenariuszy	61
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	69
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	71
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej) ..	72
13. Walidacja modelu	76
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	76
13.2. Walidacja konwergencji.....	78
13.3. Walidacja zewnętrzna	79
14. Ograniczenia i założenia	80

15. Podsumowanie i wnioski końcowe	82
16. Dyskusja	82
17. Załączniki	84
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	84
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	84
17.1.2. Strategia wyszukiwania	85
17.1.3. Selekcja badań.....	85
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	87
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	87
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	93
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	93
17.2.2. Strategia wyszukiwania	94
17.2.3. Selekcja badań.....	94
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	97
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	97
17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.....	98
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	98

18. Spis tabel	101
19. Spis rysunków	105
20. Bibliografia.....	107

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology</i> – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
ACR20	ang. <i>American College of Rheumatology 20% improvement</i> – 20-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR
ACR50	ang. <i>American College of Rheumatology 50% improvement</i> – 50-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR
ACR70	ang. <i>American College of Rheumatology 70% improvement</i> – 70-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR
ADA	adalimumab
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWW	wielokierunkowa analiza wrażliwości
BAR	baricytynib
bDMARDs	ang. <i>biologic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CR	ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRP	ang. <i>C Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne

Skrót	Rozwinięcie
csDMARDs	ang. <i>conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – tradycyjne, syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CZN	cena zbytu netto
DAS	ang. <i>Disease Activity Score</i> – wskaźnik aktywności choroby
DES	ang. <i>discrete event simulation</i> – model dyskretnej symulacji zdarzeń
DMARDs	ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i> – leki modyfikujące przebieg choroby
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
HAQ	ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny zdrowia
HAQ-DI	ang. <i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i> – wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia
HDA	ang. <i>high disease activity</i> – wysoka aktywność choroby
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
LDA	ang. <i>low disease activity</i> – mała aktywność choroby
LEF	leflunomid
MDA	ang. <i>medium disease activity</i> – mała aktywność choroby
mITT	ang. <i>modified ITT</i> – zmodyfikowana populacja ITT
MJS	ang. <i>morning joint stiffness</i> – poranna sztywność stawów

Skrót	Rozwinięcie
MTX	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat
mTSS	ang. <i>van der Heijde-modified Total Sharp Score</i> – skala Sharpa zmodyfikowana przez van der Heijde
MZ	Minister Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NRS	ang. <i>Numerical Rating Scale</i> – skala numeryczna
OB	odczyn Biernackiego
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnym
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SDAI	ang. <i>Simplified Disease Activity Index</i> – uproszczony wskaźnik aktywności choroby
TCZ	tocilizumab
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworu

Skrót	Rozwinięcie
UCZ	urzędowa cena zbytu
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce baricytynibu (Olumiant®) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię ≥ 2 konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią chorzy spełniający łącznie poniższe kryteria:

- ⊗ wiek powyżej 18 roku życia;
- ⊗ reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o wysokiej aktywności;
- ⊗ stwierdzona niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na terapię ≥ 2 konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.

Szczegółowy opis kryteriów kwalifikacji do Programu lekowego dla baricytynibu zamieszczono w *Analizie problemu decyzyjnego*.

METODYKA

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie baricytynib w skojarzeniu z metotreksatem (BAR+MTX) porównano z komparatorem, dla którego przeprowadzono analizę porównawczą w *Analizie klinicznej*, tj. adalimumabem w skojarzeniu z metotreksatem (ADA+MTX).

Do oceny opłacalności stosowania baricytynibu względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów (CUA). Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością (QALY). Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach badania klinicznego *RA-BEAM* bezpośrednio porównującego BAR+MTX z ADA+MTX.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) wykorzystano model symulacji dyskretnej sterowanej zdarzeniami (ang. *discrete event simulation* – DES) dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu symulacyjnym dostosowano dane kosztowe oraz komparator do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Wprowadzono także polskie dane dotyczące śmiertelności. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków podawanych w pierwszej linii leczenia, koszty przepisania i podania leków, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszt leczenia paliatywnego. [REDACTED]

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

WYNIKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted text block]

Finansowanie BAR+MTX u dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności w ramach Programu lekowego przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Ponadto,

finansowanie BAR+MTX przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce baricytynibu (Olumiant®) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię ≥ 2 konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.

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

Populacja:

- ⊗ Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię ≥ 2 konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.

Interwencja:

- ⊗ baricytynib (BAR) w skojarzeniu z metotreksatem (MTX).

Komparator:

- ⊗ adalimumab (ADA) w skojarzeniu z metotreksatem (MTX),

Wyniki:

- ⊗ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊗ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊗ odpowiedź na leczenie,
 - ⊗ lata życia,
 - ⊗ lata życia skorygowane o jakość.

Metodyka:

- ⊗ randomizowane badanie z grupą kontrolną *RA-BEAM* [42].

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, z dużą aktywnością choroby [16].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej* [16, 17].

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu symulacji dyskretnej sterowanej zdarzeniami (DES), w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla BAR+MTX względem ADA+MTX stosowanego w Polsce w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię ≥ 2 konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*, csDMARDs). Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [16] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model symulacyjny 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 wymagań¹*, 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 [46]);

¹ 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

- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [41].

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi 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 [1, 41].

W analizie uwzględniono 45-letni horyzont czasowy. Uzasadnieniem przyjęcia dożywotniego horyzontu czasowego jest specyfika RZS. Okresy zaostrzeń prowadzą do stopniowego, narastającego ograniczenia ruchomości stawów, zniekształcenia stawów i niesprawności. Głównym celem leczenia jest długoterminowe utrzymywanie możliwie jak najwyższej jakości życia zależnej od stanu zdrowia oraz zapobieganie zmian strukturalnych, w związku z czym wpływ leczenia na życie i funkcjonowanie pacjenta ujawnia się w ciągu całego życia chorego.

W modelu zaadaptowanym do warunków polskiej praktyki klinicznej zachowano możliwość testowania krótszego horyzontu czasowego (10 lat i 20 lat). Wyniki dla krótszych horyzontów przetestowano w analizie wrażliwości.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

W porównaniu bezpośrednim BAR+MTX z ADA+MTX skuteczność terapii była oceniana na podstawie badania *RA-BEAM* dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ ocena odpowiedzi na leczenie i aktywności choroby:
 - ⊗ ocena w skalach SDAI, CDAI, DAS28;
 - ⊗ odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR;
 - ⊗ ocena zmiany średnich wartości wskaźników ostrej fazy (CRP i OB);

- ⊗ ocena aktywności choroby w wizualnej skali analogowej VAS, przez badacza lub chorego;
- ⊗ ocena obrzęknięcia i bolesności stawów;
- ⊗ ocena progresji radiologicznej choroby:
 - ⊗ skala mTSS;
- ⊗ ocena natężenia bólu przez chorego (w skali VAS i NRS);
- ⊗ ocena porannej sztywności stawów:
 - ⊗ czas trwania porannej sztywności stawów w ocenie chorego (wskaźnik MJS);
 - ⊗ ocena sztywności stawów przez chorego w skali numerycznej NRS;
- ⊗ ocena jakości życia:
 - ⊗ ocena stopnia niepełnosprawności (wskaźnik HAQ-DI);
 - ⊗ ocena zmęczenia przez chorego w skali numerycznej NRS.

Wyniki dla ww. kategorii punktów końcowych, w tym pierwszorzędnego punktu końcowego (odpowiedź na leczenie ACR20), opublikowane zostały jedynie dla pełnej populacji uczestniczącej w badaniu, tj. chorych po niepowodzeniu ≥ 1 leku z grupy csDMARDs (niepowodzenie ≥ 2 lekami csDMARDs dotyczyło 50% chorych w grupie badanej i 54% chorych w grupie kontrolnej).

[Redacted text block]

- ⊗ [Redacted text]
- ⊗ [Redacted text]
- ⊗ [Redacted text]
- ⊗ [Redacted text]

⊕

Analizując wyniki z badania *RA-BEAM* stwierdzono, iż **BAR+MTX jest skuteczną metodą terapeutyczną w leczeniu chorych na RZS i wykazuje istotnie wyższą skuteczność względem ADA+MTX.**

W *Analizie klinicznej* [16] przedstawiono wszystkie wyniki z badania *RA-BEAM* dla okresu obserwacji równego 12, 24 i 52 tygodnie. Pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR. Ocena skuteczności leczenia w ramach obecnego Programu lekowego B.33 dokonywana jest natomiast w skalach DAS28 oraz SDAI po 6 miesiącach, które również oceniano w badaniu. Warto podkreślić, że uzyskane w badaniu *RA-BEAM* wyniki skuteczności w zakresie odpowiedzi na leczenie w 24. tygodniu, zarówno dla skal DAS28, SDAI, jak i dla ACR50 są spójne, co pozwala wnioskować o porównywalnej użyteczności wszystkich analizowanych narzędzi w ocenie odpowiedzi na terapię.

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności klinicznej porównywanych interwencji wykorzystano wyniki dla punktu końcowego DAS28 po 24. tygodniach leczenia. O ile w Programie lekowym obowiązuje zapis, iż pierwsza ocena skuteczności klinicznej podawanych w ramach programu substancji odbywa się po 3 miesiącach od pierwszego podania, postanowiono w niniejszej analizie nie uwzględniać możliwości przerwania nieskutecznej terapii po tym okresie z uwagi na brak możliwości wyodrębnienia grupy chorych z badania, która po 3 miesiącach leczenia nie osiągnęła co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikami DAS 28 $\leq 5,1$ albo DAS $\leq 3,7$ albo SDAI ≤ 26 . Żaden oceniany w 12. tygodniu w badaniu *RA-BEAM* punkt końcowy nie pozwala bowiem na określenie odsetka chorych, którzy po tym okresie osiągnęli co najmniej umiarkowane nasilenie choroby (ang.

moderate disease activity, MDA). Brak jest zatem wiarygodnych danych klinicznych odpowiadających temu kryterium z programu.

[Redacted text block]

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

5.2. Profil bezpieczeństwa

Oceny bezpieczeństwa baricytynibu podawanego w skojarzeniu z metotreksatem względem adalimumabu podawanego w skojarzeniu z metotreksatem dokonano na podstawie badania *RA-BEAM*. Dla dwóch okresów obserwacji – 24 i 52 tygodni możliwa była ocena profilu bezpieczeństwa jedynie w szerszej populacji chorych – chorzy po niepowodzeniu co najmniej 1 leku z grupy csDMARDs. W grupie tej niepowodzenie terapii co najmniej 2 lekami csDMARDs stwierdzono u co najmniej połowy chorych, tj. u 50% w grupie badanej i u 54% w grupie kontrolnej.

Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ wyniki badań laboratoryjnych.

W czasie 52 tygodni w badaniu *RA-BEAM* odnotowano 2 przypadki zgonów (0,4%) w grupie przyjmującej baricytynib oraz 1 zgon (0,3%) w grupie przyjmującej adalimumab. Różnica nie była istotna statystycznie.

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u niewielkiego odsetka chorych zarówno w grupie BAR+MTX, jak i w grupie ADA+MTX: odpowiednio u 4,7% i 1,8% chorych w czasie 24 tygodni oraz u 7,8% i 3,9% chorych w czasie 52 tygodni obserwacji. W ocenie poszczególnych kategorii zaburzeń oraz pojedynczych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono jednak znamiennych różnic między grupą BAR+MTX a ADA+MTX.

W badaniu *RA-BEAM* w czasie 24-tygodniowego okresu obserwacji częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 71% w grupie BAR+MTX oraz 68% w grupie ADA+MTX. W okresie obserwacji trwającym 52 tygodnie, częstość ta wynosiła odpowiednio do 79% oraz 77%. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W niniejszej analizie założono brak różnic w profilach bezpieczeństwa obu porównywanych technologii medycznych. W analizie wrażliwości natomiast, z uwagi wykazane istotne statystycznie różnice między grupami w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych świadczące na korzyść ADA+MTX postanowiono uwzględnić najczęściej występujące w badaniu zdarzenia, tj. zapalenie tkanki łącznej oraz zakażenie wirusem *herpes zoster*.

6. 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* [41, 47].

² Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

W opracowaniu odstąpiono od wykonania analizy kosztów-efektywności (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*) z uwagi na to, iż technologia wnioskowana nie wpływa bezpośrednio na wydłużenie życia chorych z RZS.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano natomiast analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której 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* [47]. 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* [45]). 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* [36] PKB per capita wyniosło w Polsce 44 838 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **134 514 PLN**.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania BAR+MTX vs. ADA+MTX w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano model symulacji dyskretnej sterowanej zdarzeniami (ang. *discrete event simulation*, DES). Model pozwala na przeprowadzenie symulacji na podstawie średnich wartości charakterystyk pacjentów (kohortowo) lub na podstawie rzeczywistych charakterystyk pojedynczych pacjentów włączonych do badania *RA-BEAM*. Model został skonstruowany w taki sposób, aby zniwelować niejednorodność chorych włączonych do badania pod względem parametrów klinicznych.

Model został zaadaptowany tak, aby w możliwie największym stopniu oddawał warunki refundacji określone przez kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu lekowego, który stanowi polską praktykę kliniczną w leczeniu chorych na RZS o wysokiej aktywności.

7.1. 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).

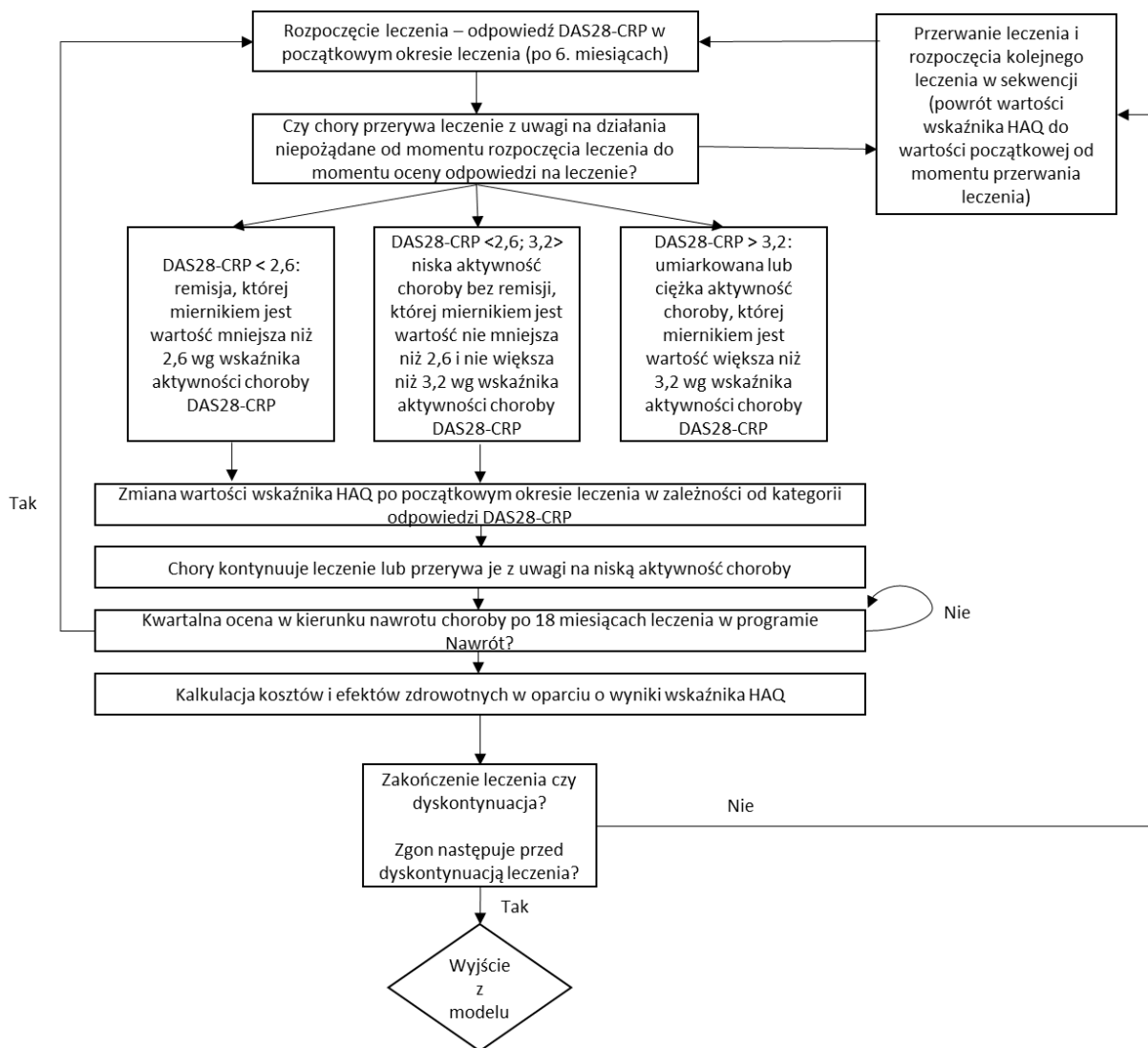
Model kosztów-użyteczności został wykonany w programie Microsoft Excel 2013 z wykorzystaniem języka programowania VBA (ang. *Visual Basic for Applications*). Jest to model DES, w którym czas traktowany jest jako zmienna ciągła, tj. horyzont czasowy nie jest dzielony na krótsze interwały czasu (cykle) jednakowej długości. Występowanie zdarzeń takich jak przerwanie terapii lub zgon nie jest zatem określone w granicach tych interwałów. W modelu DES zdarzenia mogą potencjalnie występować w dowolnym punkcie na osi czasu rozciągniętego w przedziale $(0; +\infty)$. Model taki wymaga zdefiniowania zmiennych czasu zdarzenia, dzięki którym rejestruje się terminy, w jakich zdarzenia się pojawiają. W modelu czas szacuje się do momentu wystąpienia określonego zdarzenia (m.in. dyskontynuacja leczenia, zgon) i w danym momencie określa się zmienne definiujące stan zdrowia chorego.

Modele DES mogą być użyte do opisu skomplikowanych procesów leczenia, m.in. takich jak w RZS, w których konieczne jest modelowanie sekwencji leczenia. Poprzez symulowanie pojedynczych pacjentów oraz biorąc pod uwagę ich charakterystykę i historię choroby, modele DES cechują się większą elastycznością w odzwierciedleniu różnorodności populacji. Warto zwrócić uwagę, iż wiele modeli dotyczących RZS tworzonych na potrzeby wniosków składanych w brytyjskiej agencji NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) miało konstrukcję typową dla modeli DES [1, 42], w tym w modelu adaptowanym, który posłużył w przygotowaniu raportu HTA z pozytywną rekomendacją NICE [4]. Ponadto w opisie dobrych praktyk tworzenia analiz ekonomicznych sformułowanych przez ISPOR (ang. *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes*) uznano model DES za odpowiedni do wykorzystania w sytuacji, gdy należy wziąć pod uwagę znaczne różnice w charakterystyce pacjentów zwłaszcza w przypadku, gdy istnieje wysokie prawdopodobieństwo, iż będą się one zmieniać w czasie (jak u chorych na RZS) [25]. Stąd uznać można, iż model o tego typu metodologii jest najbardziej odpowiednim narzędziem do przeprowadzenia modelowania w rozpatrywanej jednostce chorobowej.

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji równej 45 lat. Przyjęto więc czas modelowania równy 45 lat, co przekłada się na dożywotni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365 dni).

Strukturę modelu ekonomicznego prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



W pierwszej kolejności model generuje indywidualne wartości wejściowe parametrów klinicznych z rozkładów opisanych przed średnie i przedziały ufności pochodzące z badania RA-BEAM. Pacjenci są przyporządkowywani do dwóch grup w zależności od stosowanej technologii medycznej. Dla każdego pacjenta szacowana jest początkowa odpowiedź na

leczenie, a następnie zaliczany jest on do odpowiedniej kategorii odpowiedzi DAS28-CRP (DAS28-CRP $< 2,6$; DAS28-CRP $\geq 2,6$ i $\leq 3,2$; DAS28-CRP $> 3,2$ i $\leq 5,1$; DAS28-CRP $> 5,1$), na podstawie zmiennej losowej, jaką jest prawdopodobieństwo uzyskania określonej kategorii. W dalszej kolejności kalkulowana jest początkowa zmiana wartości wskaźnika HAQ wykorzystywanego w szacowaniu jakości życia chorych pod wpływem stosowanego leczenia. Następnie ustalana jest zmiana wartości tego wskaźnika po początkowej poprawie, w okresie od oceny odpowiedzi na leczenie (w 24. tygodniu) do momentu zakończenia leczenia (dyskontynuacja, osiągnięcie maksymalnego czasu leczenia w programie, zgon) oraz po zakończeniu aktywnego leczenia w programie i stosowania terapii paliatywnej. Długość trwania aktywnego leczenia w programie jest kalkulowana biorąc pod uwagę prawdopodobieństwo dyskontynuacji w zależności od początkowej odpowiedzi na leczenie, a jej maksymalna wartość od momentu oceny odpowiedzi na leczenie wynosi 12 miesięcy. Chory, który osiągnął maksymalną długość leczenia w programie i charakteryzuje się niską aktywnością choroby, ma możliwość powrotu do programu z uwagi na nawrót choroby. Na każdym etapie leczenia istnieje ryzyko zgonu chorego, które jest tym większe, im większa jest projektowana wartość wskaźnika HAQ. Ryzyko zgonu liczone jest na podstawie tablic trwania życia z czynnikiem powiększającym związanym z wyższymi wartościami wskaźnika HAQ.

Odpowiednie koszty i efekty zdrowotne na podstawie zmiany wskaźnika HAQ (mapowanego na użyteczności zgodnie z opisem w rozdziale 7.3.) przypadające na jednego chorego są kalkulowane zgodnie ze schematem wskazanym powyżej, następnie cała symulacja powtarzana jest wielokrotnie (po 50 000 razy w obu ramionach) i liczony jest wynik uśredniony tak, aby uwzględnić każdą możliwą do przejścia ścieżkę leczenie z uwagi na każdorazową zmianę parametrów wejściowych oraz prawdopodobieństw związanych z odpowiedzią na leczenie, dyskontynuacją leczenia i dalszych związanych z tym zdarzeń aż do wystąpienia zgonu.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych przedstawiono w rozdziale 7.3.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi zdarzeniami.

7.2. Przejścia pomiędzy zdarzeniami w modelu

Zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu lekowego, w którym technologia wnioskowana będzie finansowana, chory musi zakończyć leczenie, jeśli:

- ⊗ Nie stwierdzono u niego po 3 miesiącach (± 14 dni) od pierwszego podania leku osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem $DAS\ 28 \leq 5,1$ albo $DAS \leq 3,7$ albo $SDAI \leq 26$;
- ⊗ Nie stwierdzono u niego po 6 miesiącach (± 28 dni) od pierwszego podania leku 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 $SDAI \leq 3,3$.

Pierwsze z kryterium wyłączenia z programu określa moment oceny odpowiedzi na leczenie już po 3 miesiącach od rozpoczęcia podawania leku (w przeliczeniu ok. 13 ± 2 tygodnie, co można utożsamić z 12. tygodniem z badania). Niemniej żaden oceniany w badaniu w 12. tygodniu punkt końcowy nie pozwala na określenie odsetka chorych, którzy po tym okresie osiągnęli co najmniej umiarkowane nasilenie choroby (ang. *moderate disease activity*, MDA), mierzonej jako spadek wartości wskaźnika DAS 28 poniżej 5,1, lub spadek wartości wskaźnika DAS poniżej 3,7, lub spadek wartości w skali SDAI poniżej 26. Brak jest zatem wiarygodnych danych klinicznych odpowiadających temu kryterium z programu. W związku z tym odstąpiono w modelu od wprowadzenia możliwości zakończenia leczenia bDMARDs lub tsDMARDs w 12. tygodniu terapii.

Zgodnie z drugim kryterium wyłączenia z programu, aby kontynuować leczenie należy osiągnąć co najmniej niską aktywność choroby – LDA, ang. *low disease activity* ($DAS\ 28 \leq 3,2$ albo $DAS \leq 2,4$, albo $SDAI \leq 11$) w 6. miesiącu leczenia. Dla każdego symulowanego pacjenta wchodzącego do modelu początkowa odpowiedź na leczenie jest zatem szacowana w 24. tygodniu terapii (co w przybliżeniu odpowiada szóstemu miesiącowi ± 28 dni zdefiniowanemu w programie lekowym).



[Redacted content]

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

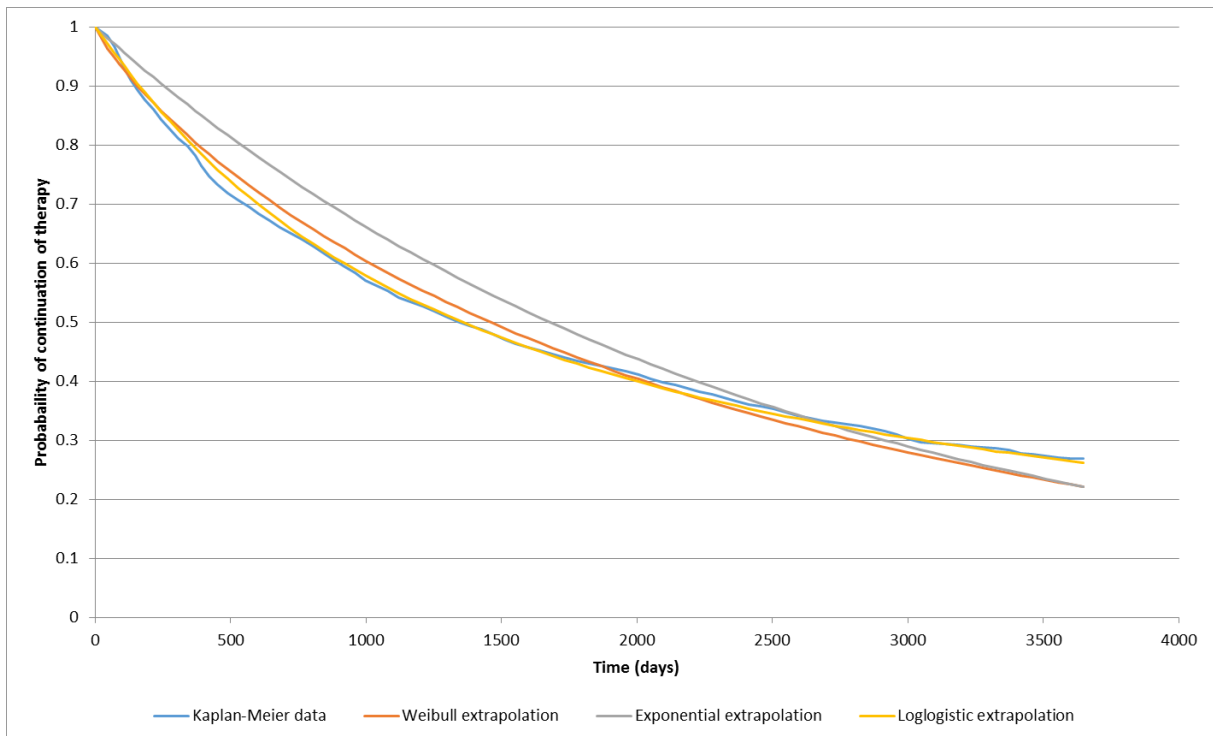
W przypadku osiągnięcia przez chorego LDA (co zostało utożsamione z osiągnięciem odpowiedzi DAS28-hsCRP $\leq 3,2$) w 6. miesiącu leczenia (w przybliżeniu w 24. tygodniu leczenia) chory kontynuuje stosowanie BAR+MTX lub ADA+MTX do momentu utraty adekwatnej odpowiedzi na leczenie³ lub wystąpienia działań niepożądanych będących przeciwwskazaniem do leczenia daną substancją czynną. Z uwagi na brak danych dla populacji polskiej do modelowania krzywej dyskontynuacji pierwszej linii leczenia biologicznego oraz z wyżej wymienionych przyczyn posłużono się danymi z rejestru chorych na RZS prowadzonego w Czechach [19]. Zgodnie z danymi przedstawiającymi charakterystykę pacjentów objętych rejestrem ok. 79% wszystkich chorych stanowią kobiety, średni wiek zdiagnozowania choroby wynosi 42 lata, a średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia to 51 lat. Pacjenci objęci rejestrem charakteryzują się podobną historią wcześniejszego leczenia co pacjenci włączani do Programu lekowego RZS w Polsce. Niemal wszyscy stosowali wcześniej metotreksat (96%), ok. 57% stosowało wcześniej sulfasalzynę, 54% leflunomid, a ok. 50% leki antymalaryczne. Ok. 84,3% obserwowanych chorych cechowało się wysoką aktywnością choroby (ang. *high disease activity*, HDA) przed rozpoczęciem leczenia biologicznego, średnia wartość DAS28 wyniosła zaś 5,9 ($\pm 0,8$) [19]. Należy w związku z tym uznać, iż kohorta chorych objętych rejestrem w Czechach odpowiada grupie chorych po raz pierwszy kwalifikujących się w Polsce do leczenia biologicznego w ramach Programu lekowego. Należy zaznaczyć, iż prawdopodobieństwo kontynuowania leczenia nie zależy od poziomu odpowiedzi na leczenie w początkowym okresie. Wszyscy chorzy poruszają się po jednej uśrednionej krzywej dyskontynuacji.

³ Tj. stwierdzenie w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących zaostrzenia tak, że pacjent przestaje spełniać kryteria remisji lub niskiej aktywności choroby, jeśli uzyskanie remisji nie było możliwe (zgodnie z obowiązującym programem lekowym)

W poniższej tabeli zaprezentowano krzywą Kaplana-Meiera określoną na podstawie czeskiego rejestru wraz z krzywymi parametrycznymi dopasowanymi do danych empirycznych.

Rysunek 2.

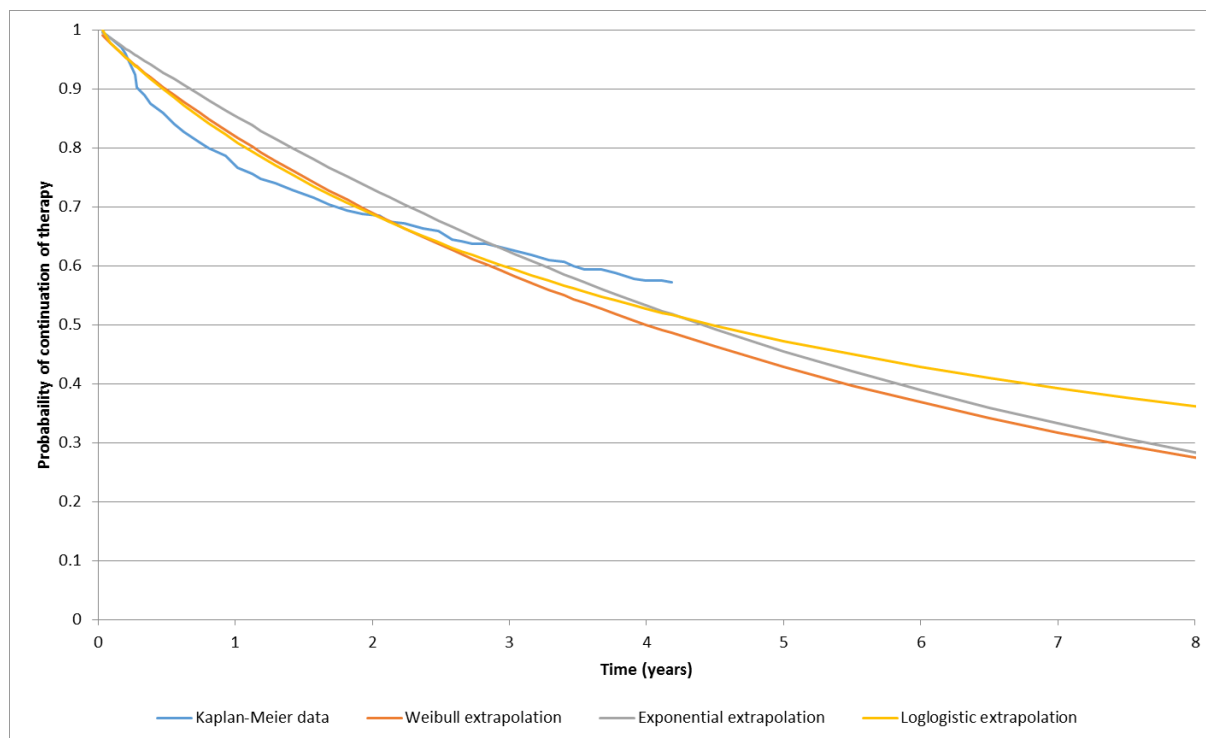
Krzywa Kaplana-Meiera dla kontynuacji leczenia bDMARDs/tsDMARDs w I linii wraz z parametryzacją – dane z rejestru czeskiego (analiza podstawowa)



W analizie wrażliwości przetestowano natomiast wariant z wykorzystaniem danych na temat kontynuacji leczenia bDMARDs/tsDMARDs zaczerpniętych z rejestru holenderskiego [30]. Poniżej zaprezentowano krzywą Kaplana-Meiera dla tych danych wraz z parametryzacją.

Rysunek 3.

Krzywa Kaplana-Meiera dla kontynuacji leczenia bDMARDs/tsDMARDs w I linii wraz z parametryzacją – dane z rejestru holenderskiego (analiza wrażliwości)



Krzywe Kaplana-Meiera zostały poddane digitalizacji przy użyciu programu GetData Graph Digitizer v2.26. Do wygenerowania krzywych parametrycznych został wykorzystany program MS Excel 2013. Modele dopasowane do danych empirycznych zostały poddane ocenie poprzez porównanie obliczonych sum kwadratowych błędów (ang. *sum square errors*, SSE). Przedstawiono je w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Statystyki dopasowania modeli parametrycznych do danych empirycznych

Rozkład	SSE – rejestr czeski	SSE – rejestr holenderski
Wykładniczy (ang. exponential)	0,05778	0,11235
Weibulla	0,29068	0,08527
Log-logistyczny	0,00764	0,04788

Wartości SSE powinny być interpretowane w ten sposób, że niższe wartości wskazują mniej błędów między danymi faktycznymi a danymi przewidywanymi. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z postępowaniem opisanym w programie lekowym w przypadku nieosiągnięcia przez chorego co najmniej LDA (co zostało utożsamione z osiągnięciem odpowiedzi DAS28-hsCRP $\leq 3,2$) obecne leczenie jest przerywane i chory przechodzi do następnej linii leczenia. Program lekowy dla RZS umożliwia zastosowania kolejnej linii leczenia biologicznego po niepowodzeniu leczenia na wcześniejszej linii. Z uwagi na brak wiarygodnych danych dotyczących skuteczności klinicznej leczenia biologicznego po niepowodzeniu stosowania baricytynibu lub adalimumabu w pierwszej linii leczenia odstąpiono jednak od wprowadzenia takiej możliwości w modelu. Zatem w niniejszej analizie założono, iż po niepowodzeniu leczenia BAR+MTX lub ADA+MTX chory otrzymuje najlepsze leczenie wspomagające (leczenie paliatywne), które opiera się na stosowaniu konwencjonalnych leków modyfikujących przebieg choroby (csDMARDs).

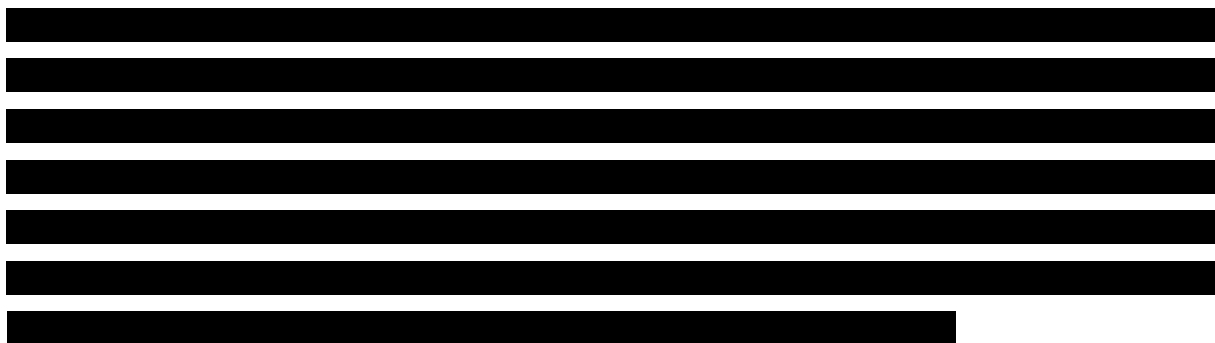
W świetle powyższej opisanych założeń ostatecznie w modelu postanowiono porównać ze sobą następujące ścieżki leczenia:

BAR+MTX ---> leczenie paliatywne vs

ADA+MTX ---> leczenie paliatywne

w dożywotnim horyzoncie czasowym.

[REDACTED]



Zdarzeniem końcowym w modelu jest zgon. Przeżycie chorego zostało oszacowane na podstawie tablicy trwania życia publikowanej przez Główny Urząd Statystyczny (GUS), w której przedstawiono roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji generalnej w zależności od wieku (z podziałem na kobiety i mężczyzn, pełne dane w kalkulatorze dołączonym do raportu).

Ponadto w modelu założono zwiększoną umieralność z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów. W tym celu wykorzystano wartości współczynników HR (ang. *hazard ratio*) w zależności od początkowej wartości wskaźnika HAQ raportowane w opracowaniu HTA dla leków biologicznych (adalimumab, etanercept, infliksymab, certolizumab pegol, golimumab, abatacept, tocilizumab w leczeniu chorych na RZS nieleczonych wcześniej terapią DMARDs bądź u których konwencjonalna terapia DMARDs okazała się nieskuteczna) przedkładanym w NICE [1]. W poniższej tabeli zaprezentowano wartości HR wykorzystane w niniejszej analizie.

Tabela 4.
Wartości współczynników HR związane z początkową wartością wskaźnika HAQ

Początkowa wartość wskaźnika HAQ	HR (95% CI)
0,000	1 (wartość referencyjna)
0,125 – 0,375	1,4 (1,1 – 1,8)
0,500 – 0,875	1,5 (1,2 – 1,9)
1,000 – 1,375	1,8 (1,4 – 2,2)
1,500 – 1,875	2,7 (2,2 – 3,5)
2,000 – 2,375	4,0 (3,1 – 5,2)
2,500 – 3,000	5,5 (3,9 – 7,7)

7.3. Jakość życia w modelu

Zdarzenia uwzględnione w modelu wskazano w rozdziale 7.2. Dla poszczególnych zdarzeń 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 AOTMiT (Wytyczne AOTMiT) oraz NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [33]. EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*) jest 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.

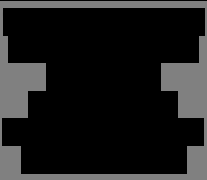




W związku z powyższym, w analizie brano przede wszystkim pod uwagę jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

Z uwagi na szerokie zastosowanie w analizach farmakoekonomicznych oraz wyższą dokładność oszacowań w modelu wykorzystanym na potrzeby niniejszej analizy do oceny jakości życia wykorzystano algorytm mapujący wynik w skali HAQ-DI na EQ-5D [22]. To podejście jest zgodne z modelem DES, w którym symulacja progresji HAQ odbywa się w czasie rozumianym jako zmienna ciągła i w którym nie zdefiniowano stanów zdrowia, do których można przypisać konkretne wartości użyteczności. Ponadto pomiędzy obiema skalami istnieje wysoka korelacja [22]. Oszacowanie zmiany wskaźnika HAQ u chorego w początkowym okresie leczenia uzależnione jest od kategorii odpowiedzi na leczenie DAS28-CRP. Odpowiednie wartości oszacowane na podstawie danych z badania *RA-BEAM* [13] (analiza podstawowa) oraz z publikacji *Carlson 2015* [7] (analiza wrażliwości) zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 5.).

Progresja choroby mierzona wskaźnikiem HAQ

Z badania *RA-BEAM* wyodrębniono wyniki początkowej zmiany (obniżenia) wartości wskaźnika HAQ w zależności od odpowiedzi na leczenie ocenianej w 6. miesiącu od pierwszego podania leku. Założono, iż zmiana wskaźnika HAQ nie zależy od stosowanej interwencji, a jedynie od uzyskanej odpowiedzi klinicznej.

Tabela 5.
Wartości obniżki w skali HAQ zależne od początkowej odpowiedzi na leczenie: średnia (SE*)

Parametr	DAS28-CRP <2,6	DAS28-CRP $\geq 2,6$ i $\leq 3,2$	DAS28-CRP >3,2 i $\leq 5,1$	DAS28-CRP >5,1
				
Redukcja w skali HAQ w przypadku uzyskania odpowiedzi – <i>Carlson 2015</i> (analiza wrażliwości)	1,07 (0,077)	0,76 (0,092)	0,44 (0,056)	0,11 (0,056)

*ang. *standard error* – błąd standardowy

Przy każdej symulacji przebiegu leczenia wartości wskaźnika HAQ w początkowym okresie leczenia są generowane z rozkładu beta, z wartościami parametrów alfa i beta równymi odpowiednio 0 i 3 (wartości skrajne jakie może przyjmować wskaźnik HAQ) przy uwzględnieniu średnich i błędów standardowych wskazanych w powyższej tabeli. Generowane wartości są zaokrąglane do wielokrotności 0,125 zgodnie z dyskretnym charakterem tej zmiennej (celem uproszczenia rachunków traktuje się jednak wartość wskaźnika HAQ jako zmienną ciągłą).

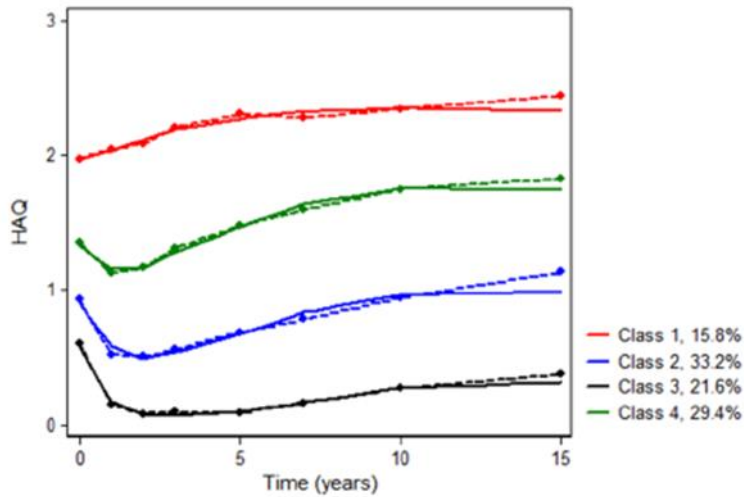
Po początkowej zmianie wyniku HAQ założono, iż chory, który osiągnął co najmniej niską aktywność choroby kontynuuje leczenie, a wartość wskaźnika HAQ pozostaje niezmienniona do czasu zaprzestania leczenia. Od momentu zakończenia aktywnego leczenia bDMARDs/tsDMARDs i rozpoczęcia stosowania leczenia paliatywnego wartość wskaźnika HAQ wraca do wyjściowego poziomu (ang. *rebound effect*) i zaczyna stopniowo wzrastać. W wielu modelach zakładano liniowy wzrost wartości wskaźnika [29]. To założenie powoduje jednak, iż wynik w skali HAQ osiąga najwyższe możliwe wartości (maksymalna wartość tego wskaźnika wynosi 3) co jest bardzo rzadko obserwowane w praktyce klinicznej. Ponadto

założenie o liniowości może powodować niedoszacowanie rzeczywistych efektów zdrowotnych uzyskiwanych po zastosowaniu danej technologii medycznej. Stąd trajektorię wzrostu postanowiono zamodelować zgodnie z podejściem opisanym w publikacji *Norton 2013* [35]. Jest to algorytm, który został wykorzystany w innych analizach ekonomicznych przygotowanych dla brytyjskiej agencji NICE w tym wskazaniu [1] oraz w modelu, który posłużył do przygotowania raportu dla BAR przedłożonego NICE i który uzyskał pozytywną rekomendację agencji [4]. Stąd został wybrany jako ten, który najdokładniejszy sposób określa wartość wskaźnika HAQ u chorych w miarę progresji choroby i postępującej redukcji sprawności fizycznej. Dla obu rozpatrywanych interwencji zastosowano ten sam algorytm.

W ramach algorytmu (ang. *growth mixture model*, GMM) chory rozpoczynający leczenie paliatywne w ramach symulacji jest przypisany do jednej z grup (klas) o różnych profilach progresji choroby. Dane na temat progresji pochodzą z 10-letniego badania obserwacyjnego przeprowadzonego na przełomie lat 80-tych i 90-tych na grupie 1 460 chorych z Wielkiej Brytanii ze zdiagnozowanym RZS i przed rozpoczęciem stosowania csDMARDs – badanie przeprowadzono przed erą leczenia biologicznego (badanie *ERAS*, ang. *Early Rheumatoid Arthritis Study*) [1]. Wykorzystany model jest odejściem od założenia polegającego na tym, iż chorzy poruszają się po jednej trajektorii progresji opisanej dla całej populacji. GMM zakłada możliwość istnienia kilku klas cechujących się odmiennymi trajektoriami odbiegającymi od liniowości. Najlepsze dopasowanie określono dla czterech klas. Na poniższym rysunku zaprezentowano wyodrębnione przez autorów badania *Norton 2013* cztery schematy progresji choroby mierzone wartością wskaźnika HAQ w czasie. Przerwanymi liniami zaznaczono dane empiryczne, z kolei liniami ciągłymi zaznaczono najlepiej dopasowany trend wielomianowy dla każdej z klas.

Rysunek 4.

Progresja choroby mierzona wskaźnikiem HAQ dla czterech klas wyodrębnionych w modelu GMM



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Prawdopodobieństwa przynależności chorych do każdej z klas określono na podstawie analizy ekonomicznej dla leków biologicznych (adalimumab, etanercept, infliksymab, certolizumab pegol, golimumab, abatacept, tocilizumab w leczeniu chorych na RZS nieleczonych wcześniej terapią DMARDs bądź u których konwencjonalna terapia DMARDs okazała się nieskuteczna) we wskazaniu zbliżonym do rozpatrywanego w niniejszej analizie przedłożonej w NICE [1]. W poniższej tabeli zaprezentowano wartości tych prawdopodobieństw zastosowanych w niniejszej analizie.

Tabela 6.
Prawdopodobieństwa przynależności chorych do klas określających progresję choroby mierzoną wskaźnikiem HAQ

Parametr	Klasa nr 1	Klasa nr 2	Klasa nr 3	Klasa nr 4
Prawdopodobieństwo z jakim chory należy do danej klasy	0,158	0,332	0,216	0,294

Chory więc w ramach jednej symulacji w modelu DES trafia z określonym przez rozkład Dirichleta (uogólniony rozkład beta w przestrzeni wielu zmiennych o czterech parametrach sumujących się do jedności podanych w tabeli (Tabela 6.)) prawdopodobieństwem [5] do jednej z klas określających progresję choroby zgodnie z modelami wskazanymi na rysunkach (Rysunek 5., Rysunek 6., Rysunek 7., Rysunek 8.) zaczynając od wyjściowej wartości wskaźnika HAQ ustalonej w momencie rozpoczęcia leczenia bDMARDs/tsDMARDs (zgodnie z *rebound effect*).

W analizie wrażliwości uwzględniono liniową zmianę wartości wskaźnika HAQ w trakcie leczenia paliatywnego równą 0,06/rok zgodnie z formułą przedstawioną w publikacji *Malottki 2011* [29].

Mapowanie użyteczności

Z uwagi na brak odpowiednich danych pochodzących z badania RCT porównującego technologię wnioskowaną z komparatorem w szacowaniu efektów zdrowotnych wynikających z zastosowaniu obu rozpatrywanych interwencji posłużono się algorytmem konwertującym wartości wskaźnika HAQ na EQ-5D zaczerpniętym z publikacji *Hernandez 2012* [21] i wykorzystanym we wcześniejszej analizie ekonomicznej dla tego wskazania przedłożonej i zwalidowanej w NICE [1].

Zastosowany model mapujący bierze pod uwagę specyfikę rozkładu zmiennej, jaką jest użyteczność, tj. jej „multimodalność” czyli przyjmowanie kilku maksimów lokalnych w całym zakresie możliwych wartości. Pozwala to na odejście od przyjmowanego zazwyczaj w formułach mapujących rozkładu normalnego dla zmiennej. Dodatkowo model uwzględnia to, iż użyteczność, z uwagi na dyskretną jej naturę, nie może przyjmować wartości pomiędzy 0,883 a 1 [21].

Do zbudowania modelu mapującego potrzebne było określenie klas o odmiennej charakterystyce i wartościami zmiennych (HAQ, VAS ang. *visual analogue scale*, wiek, odsetek płci męskiej) mających wpływ na wartość zmiennej zależnej, jaką jej użyteczność. Różnicę w charakterystyce trzech wyodrębnionych grup zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Charakterystyka pacjentów w każdej z wyodrębnionych grup – średnia (odchylenie standardowe)

Zmienna	Grupa nr 1	Grupa nr 2	Grupa nr 3
HAQ	2,26 (0,35)	0,37 (0,46)	1,24 (0,60)
VAS	72,1 (14,6)	3,0 (2,5)	33,3 (19,6)
Wiek (lata)	54,5 (12,4)	53,8 (11,8)	0,32 (0,46)
Odsetek płci męskiej	0,25 (0,44)	0,39 (0,49)	0,32 (0,46)

Dla każdej z klas oszacowano współczynniki regresji dla zmiennych niezależnych wewnątrzgrupowych (ang. *within subject* – przeciętna zmiana zmiennej zależnej EQ-5D pod wpływem wartości zmiennej niezależnej) HAQ, HAQ² oraz VAS/100. Ponadto wykonano analizę międzygrupową (ang. *between subject* – wartość zmiennej zależnej EQ-5D w zależności od wielkości zmiennej niezależnej ilościowej bądź jakościowej (przynależność do grupy)) dla zmiennych niezależnych przynależności do jednej z klas, odchylenia od średniego wieku 54,32 lat oraz odsetka płci męskiej. Udowodniono, iż dodanie zmiennej określającej stopień bólu (VAS) zwiększa dokładność modelu [21]. Dodatkowo skonstruowano model logitowy szacujący prawdopodobieństwo przynależności od każdej z klas. Wektor wartości zmiennych wpływających na to prawdopodobieństwo wraz ze wszystkimi współczynnikami regresji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Współczynniki regresji dla zmiennych niezależnych w modelu mapującym HAQ na EQ-5D – średnia (SE)

Zmienna	Klasa nr 1	Klasa nr 2	Klasa nr 3	Interpretacja	Robocza nazwa parametru
Analiza wewnątrzgrupowa					
HAQ	-0,062 (0,015)	-0,245 (0,044)	-0,16 (0,013)	Np. dla chorego należącego do klasy nr 1 wzrost wartości wskaźnika HAQ o 1 powoduje przeciętny spadek użyteczności EQ-5D o 0,062	cHAQ_1; cHAQ_2; cHAQ_3.

Zmienna	Klasa nr 1	Klasa nr 2	Klasa nr 3	Interpretacja	Robocza nazwa parametru
HAQ ²	0,000 (-)	0,068 (0,019)	0,025 (0,005)	Np. dla chorego należącego do klasy nr 2 wzrost wartości wskaźnika HAQ ² o 1 powoduje przeciętny wzrost użyteczności EQ-5D o 0,068	cHAQ2_1; cHAQ2_2; cHAQ2_3.
VAS/100	-0,295 (0,030)	-0,105 (0,134)	-0,056 (0,018)	Np. dla chorego należącego do klasy nr 1 wzrost wartości na skali VAS/100 o 1 powoduje przeciętny spadek użyteczności EQ-5D o 0,295	cVASPain_1; cVASPain_2; cVASPain_3.
Analiza międzygrupowa					
Przynależność do klasy	0,343 (0,037)	0,990 (0,025)	0,806 (0,011)	Np. dla chorego należącego do klasy nr 1 wartość użyteczności EQ-5D wynosi 0,343	cInterc_between_1; cInterc_between_2; cInterc_between_3.
(Wiek – 54,32)/10	0,007 (0,002)			Z każdym wzrostem wieku o 10 lat powyżej (poniżej) wieku 54,32 wartość użyteczności wzrasta (maleje) o 0,007	cAge_1; cAge_2; cAge_3. (wszystkie o równych wartościach)
((Wiek – 54,32)/10) ²	0,004 (0,001)			Z każdym wzrostem kwadratu wieku o 10 lat powyżej (poniżej) wieku 54,32 wartość użyteczności wzrasta (maleje) o 0,004	cAge2_1; cAge2_2; cAge2_3. (wszystkie o równych wartościach)
Odsetek płci męskiej	-0,012 (0,006)			Z każdym wzrostem odsetka płci męskiej o 1% wartość użyteczności maleje o 0,012	cMale_1; cMale_2; cMale_3. (wszystkie o równych wartościach)
Wektor wartości zmiennych mających wpływ na prawdopodobieństwo przynależności od klas					
Wyraz wolny (intercept)	-5,201 (0,423)	2,203 (0,312)	1 (-)	Np. prawdopodobieństwo przynależności do klasy 1 wynosi $e^{(-5,201 + 2,868 \cdot \text{HAQ} + 5,179 \cdot \text{VAS}/100)} / (e^{(-5,201 + 2,868 \cdot \text{HAQ} + 5,179 \cdot \text{VAS}/100)} + e^{(2,203 + 0,485 \cdot \text{HAQ} - 11,366 \cdot \text{VAS}/100)} + e^{(1 + \text{HAQ} + \text{VAS}/100)})$	cIntec_class_1; cInterc_class_2; cInterc_class_3.
HAQ	2,868 (0,178)	0,485 (0,214)	-		cHAQ_class_1; cHAQ_class_2.
VAS/100	5,179 (0,433)	-11,366 (4,227)	-		cVASPain_class_1; cVASPain_class_2.

Zależność wartości na skali VAS od wartości wskaźnika HAQ została zaczerpnięta z analizy ekonomicznej (adalimumab, etanercept, infliksymab, certolizumab pegol, golimumab, abatacept, tocilizumab w leczeniu chorych na RZS nieleczonych wcześniej terapią DMARDs bądź u których konwencjonalna terapia DMARDs okazała się nieskuteczna) dla wskazania zbliżonego do rozpatrywanego w niniejszej analizie złożonej i zwalidowanej w NICE [1]. Odpowiednie wartości prezentuje poniższa tabela.

Tabela 9.
Zależność wartości w skali VAS od HAQ

Wartość HAQ	Wartość w skali VAS
0	11,834
0,125	18,316
0,25	19,380
0,375	22,571
0,5	24,951
0,625	27,644
0,75	30,463
0,875	32,398
1	35,197
1,125	37,550
1,25	41,380
1,375	44,065
1,5	46,831
1,625	50,069
1,75	53,287
1,875	55,401
2	57,409
2,125	58,925
2,25	61,817
2,375	63,938
2,5	67,747
2,625	69,329
2,75	67,727
2,875	61,371
3	58,020

⊕	
⊕	
⊕	
⊕	

W analizie wrażliwości przetestowano 2 alternatywne sposoby szacowania użyteczności zmapowanej za pomocą wartości wskaźnika HAQ: pierwszy to model przedstawiony w publikacji *Malottki 2011* [29]: $EQ-5D = 0,804 - 0,203 \cdot HAQ - 0,045 \cdot HAQ^2$; drugi to model na podstawie danych jednostkowych z badania *RA-BEAM* [43] (metoda *cross-walking* z HAQ na EQ-5D): $EQ-5D = 0,861 - 0,134 \cdot HAQ - 0,043 \cdot HAQ^2$.

7.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (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, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni, natomiast uwzględnienie w analizie wrażliwości horyzontu dokładnie 45-letniego jest rozwiązaniem technicznym, zgodnym w wygasającym prawdopodobieństwie przeżycia chorych po tym okresie.

Wobec powyższego przyjęcie horyzontu czasowego równego 45 lat i przyjęcie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się być uzasadnione.

Dodatkowo przyjęcie horyzontu czasowego analizy równego 45 lat zostało przyjęte na podstawie publikacji analizy ekonomicznej przedłożonej w NICE dla ocenianej technologii medycznej, która uzyskała pozytywną rekomendację [4]. Przytoczona AE potwierdza, iż założenie to jest prawidłowe i należy uznać, że wielkość ta została zwalidowana.

Wnioskodawca nie odnalazł żadnych znaczących wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych.

W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii.

Należy przyjąć, że badania kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [38, 15].

Konkludując, nie jest właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieujęte w badaniach, a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie.

Chociaż terapia chorego kończy się w okresie niezadowolającej odpowiedzi klinicznej (tu przestajemy naliczać koszt terapii podstawowej) to jednak zwiększenie odsetka pozytywnej odpowiedzi na leczenie względem komparatora będzie miało istotny wpływ na dalszy przebieg procesu terapeutycznego i stan kliniczny chorego (wszystkie kolejne zdarzenia zostaną odsunięte w czasie dla części chorych). Zatem po zakończeniu leczenia efekt dodatkowy już nie występuje, ale efekt zdrowotny uzyskany w trakcie leczenia nie może zostać zniwelowany i odjęty. Dla skuteczniejszej terapii (dłuższy okres odpowiedzi, a więc i podawania leku) utrzymującym się efektem terapeutycznym pomimo progresji choroby jest dłuższy okres z niską aktywnością choroby.

Konkludując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należycie uwzględnić powyżej opisywany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc właściwie interpretowane.

7.5. 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 teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

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

8. 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, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

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

- ⊗ koszty leków podawanych w pierwszej linii leczenia;
- ⊗ koszty przepisania i podania leku;
- ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊗ koszt leczenia paliatywnego po zakończeniu aktywnego leczenia.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Koszt kwalifikacji do Programu lekowego oraz koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. W analizie wrażliwości wyceniono natomiast koszty działań/zdarzeń niepożądanych najczęściej występując w trakcie terapii obu porównywanych interwencji (zgodnie z opisem w rozdziale 5.2.).

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie zapisów programu lekowego *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*, *Charakterystyki Produktu Leczniczego*

Olumiant® [11], *Charakterystyki Produktu Leczniczego Humira®* [9], *Charakterystyki Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe®* [10].

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych substancji wraz z kosztami podania leków i monitorowania chorych) przeprowadzono na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 r.*, *Zarządzenia Nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne*, *Zarządzenia Nr 25/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 marca 2018 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe*, *Zarządzenia Nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna* oraz *Komunikatów DGL o wartości refundacji leków* [37, 49, 50, 51, 28].

Cenę jednostkową baricytynibu uzyskano od Zamawiającego [13].

8.1. Koszt leków

8.1.1. Dawkowanie leków

BARICYTYNIB

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Olumiant®* [11] określono, że w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* – DMARDs) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia, baricytynib podawany jest w dawce 4 mg raz na dobę. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w przebiegu przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

Baricytynib może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej) w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu.

ADALIMUMAB

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Humira®* [9] oraz obowiązującego Programu lekowego *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* określono, że w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, adalimumab podawany jest w dawce 40 mg podskórnie co drugi tydzień. W czasie leczenia produktem Humira® należy kontynuować podawanie metotreksatu.

METOTREKSAT

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe®* [10] w chorobach autoimmunologicznych takich jak reumatoidalne zapalenie stawów metotreksat stosowany jest w dawce tygodniowej wynoszącej zazwyczaj od 10 do 25 mg substancji podawanej doustnie. Tygodniową dawkę metotreksatu można podać jednorazowo. Z kolei na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Ebetrexat®* [8] w tym samym wskazaniu zalecana dawka początkowa wynosi 7,5 mg substancji raz na tydzień, podawanej podskórnie, domięśniowo lub dożylnie. Zależnie od nasilenia choroby u poszczególnych pacjentów oraz tolerancji produktu leczniczego, dawkę początkową można zwiększać. Zasadniczo nie należy stosować tygodniowej dawki większej niż 25 mg. W analizie założono, iż metotreksat będzie podawany w skojarzeniu z BAR i ADA w dawce wynoszącej 20 mg tygodniowo.

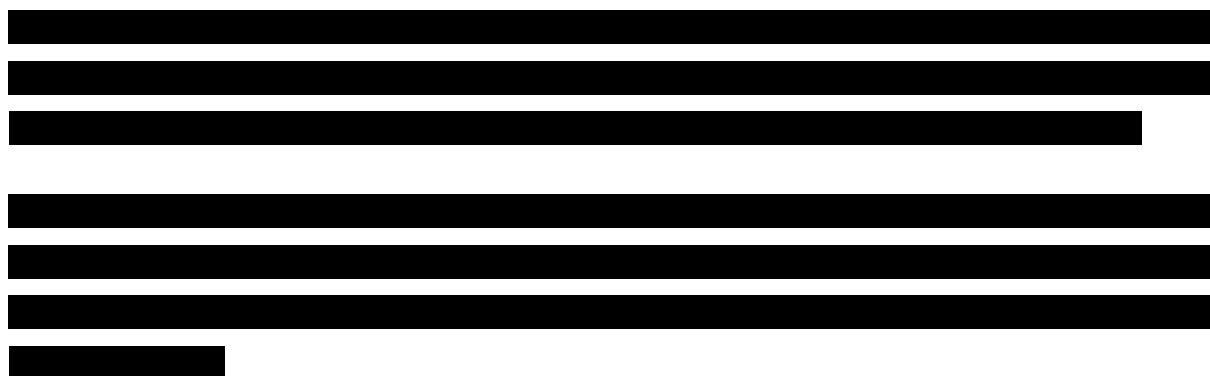
Tabela 10.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

Substancja	Jednorazowa dawka leku (mg)	Częstotliwość podania leku
Baricytynib (BAR)	4	Raz na dobę
Adalimumab (ADA)	40	Raz na dwa tygodnie
Metotreksat (podawany w formie doustnej lub podskórnej w skojarzeniu z BAR i ADA)	20	Raz na tydzień

8.1.2. Ceny leków

BARICYTYNIB

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3.



Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (Tabela 11.).

ADALIMUMAB

Adalimumab jest obecnie finansowany w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [37]. Wyznaczone na tej podstawie poszczególne ceny leku przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 11.). W analizie podstawowej do kalkulacji ceny leku wykorzystano jednak dane o liczbie opakowań i wartości refundacji przeznaczonej na ADA publikowanych przez NFZ w komunikatach DGL [28]. Najbardziej aktualne dane obejmują okres od stycznia do grudnia 2017 r. Przeciętny koszt, jaki ponosi płatnik publiczny za opakowanie leku zawierające 80 mg substancji czynnej, wynosi na tej podstawie 3 327,30 PLN.

Tabela 11.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Cena zbytu netto (PLN)	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna
BAR	████████	████████	████████	n/d

Substancja	Cena zbytu netto (PLN)	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna
ADA (na podstawie Obwieszczenia MZ)	3 848,00	4 155,84	4 363,63	n/d
ADA (na podstawie komunikatów DGL)	n/d	n/d	3 327,30	n/d

METOTREKSAT

Metotreksat (MTX) jest obecnie finansowany w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę i wydawany jest choremu za odpłatnością ryczałtową. Przeciętny koszt za mg substancji wyznaczono na podstawie średniego kosztu za mg poszczególnych prezentacji leków zawierających MTX ważonego udziałami tych leków obliczonymi na podstawie danych refundacyjnych z 2017 r. (dostępne dane obejmują okres od stycznia do grudnia) [28]. W analizie podstawowej uwzględniono koszt substancji podawanej doustnie, w analizie wrażliwości przetestowano zaś wpływ uwzględnienia kosztu metotreksatu podawanego podskórnie.

Tabela 12.
Koszt MTX podawanego w skojarzeniu z BAR i ADA (PLN)

Substancja	Średni koszt NFZ za mg (PLN)	Średni koszt w perspektywie wspólnej za mg (PLN)
MTX doustnie	0,03	0,08
MTX podskórnie	2,71	2,76

W oparciu o dawkowanie, ceny leków i proponowane warunki RSS wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na opakowanie oraz w roku. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

Substancja	Koszt opakowania		Koszt roczny	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
BAR bez RSS	██████	██████	██████	██████
BAR z RSS	██████	██████	██████	██████
ADA (na podstawie Obwieszczenia MZ)	4 363,63	4 363,63	56 727,19	56 727,19
ADA (na podstawie komunikatów DGL)	3 327,30	3 327,30	43 254,86	43 254,86

Substancja	Koszt opakowania		Koszt roczny	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
MTX (doustnie)	4,33	10,54	36,02	87,73
MTX (podskórnie)	54,29	55,20	2 822,89	2 870,61

8.2. Inne kategorie kosztowe

8.2.1. Koszt podania leków

Częstość podań ADA ustalono na podstawie dawkowania leku opisanego w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*. Założono, iż podanie podskórne leku odbywa się w ramach świadczenia 5.08.07.0000004. *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu*, którego koszt wyceniany jest na 108,16 PLN [50]. Koszt podania ADA wynosi zatem 108,16 PLN. W analizie podstawowej założono, iż chory będzie w odstępach 3-miesięcznych dokonywał wizyt ambulatoryjnych w celu wydania leku i podawania go samodzielnie w domu. W analizie wrażliwości przetestowano dwa dodatkowe scenariusze: pierwsze zakłada, iż każde podanie ADA wymaga wizyty ambulatoryjnej (tj. 26 wizyt w roku), drugi zaś przyjmuje, iż koszt podania ADA jest zerowy – pacjent przyjmuje lek samodzielnie, a wydanie leku zbiega się z wizytami monitorującymi przebieg leczenia w programie.

Koszt podania dla leku Olumiant® przyjęto na poziomie zerowym (podanie leku w ramach monitorowania). Koszt podania MTX w formie doustnej lub podskórnej również przyjęto na poziomie zerowym.

Tabela 14.
Koszt podania ADA i BAR (PLN)

Substancja	Koszt podania w roku (PLN)
BAR	0,00
ADA – analiza podstawowa	432,64
ADA – wariant 1. w AW (max)	2 812,16
ADA – wariant 2. w AW (min)	0,00

8.2.2. Koszt monitorowania

Wycena monitorowania i diagnostyki w programie lekowym leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów określona została na podstawie wyceny obowiązującej w aktualnie realizowanym programie lekowym, zgodnie z obowiązującym *Zarządzeniem Nr 25/2018/DGL Prezesa NFZ* [50]. Pełne koszty badań w tym programie ujęte zostały w ramach rocznej wyceny ryczałtowej, rozliczanej w częściach odpowiadających okresowi realizacji świadczeń w programie. Zestawienie danych dotyczących kosztów diagnostyki w ramach obowiązującego programu lekowego zestawiono w tabeli poniżej. W analizie przyjęto, że diagnostyka i monitorowanie terapii rozliczane są proporcjonalnie do okresu leczenia.

Tabela 15.

Diagnostyka w programie lekowym Leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym

Świadczenie	Wycena punktowa	Wartość punktu (PLN)	Roczny koszt świadczenia (PLN)	Koszt na miesiąc (PLN)
5.08.08.0000042. Diagnostyka w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	778,75	1,00	778,75	64,90

8.2.3. Koszt leczenia paliatywnego po zakończeniu leczenia w programie

Chory, dla którego wyczerpała się opcja leczenia biologicznego powraca do stosowania standardowych leków modyfikujących przebieg choroby (csDMARDs). Przyjęto, iż chory będzie stosował lefunomid i cyklosporynę w dawce odpowiednio 15 mg dziennie (z uwzględnieniem dawki początkowej 100 mg przez pierwsze 3 dni) oraz 3 mg / kg masy ciała dziennie. Założono również, iż chory będzie systematycznie monitorowany. W celu wyznaczenia jednostkowego kosztu stosowania leków dokonano oszacowania udziałów wszystkich dostępnych w ramach *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* prezentacji leków zawierających lefunomid i cyklosporynę na podstawie liczby zrefundowanych mg w całkowitej wielkości refundacji tychże substancji (wykorzystano dane

za okres styczeń – grudzień 2017 [28]). Leflunomid i cyklosporyna wydawane są świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. W ramach leczenia paliatywnego założono okresowe badania diagnostyczne, które będą odbywać się 2 razy w roku. Wycenę sporządzono na podstawie *Zarządzenia Nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ* [51]. Zestaw badań monitorujących przebieg choroby wraz z kosztem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Koszt leczenia paliatywnego (PLN)

Technologia medyczna	Koszt NFZ za mg	Koszt wspólny za mg	Koszt NFZ w roku	Koszt wspólny w roku	Łączny koszt roczny NFZ	Łączny koszt roczny p. wspólna
Koszt leków						
Leflunomid	0,191	0,197	1 102,52 (z uwzględnieniem dawki początkowej)	1 139,06 (z uwzględnieniem dawki początkowej)	5 135,42	5 351,61
Cyklosporyna	0,050	0,052	4 032,90	4 212,54		
Koszt badań diagnostycznych						
Badanie	Wartość punktowa	Koszt punktu (PLN)	Koszt roczny p. NFZ	Koszt roczny p. wspólna	Łączny koszt roczny NFZ	Łączny koszt roczny p. wspólna
Morfologia krwi	33	1,00	33,00	33,00	790,00	790,00
Odczyn Biernackiego	33		33,00	33,00		
Profil biochemiczny*	33*7		231,00	231,00		
RTG klatki piersiowej	65		65,00	65,00		
Badanie ogólne moczu	33		33,00	33,00		

*w ramach profilu biochemicznego założono następujące badania: stężenie kreatyniny w surowicy, stężenie białka C-reaktywnego, stężenie immunoglobulin, stężenie cholesterolu HDL i LDL oraz trójglicerydów, stężenie kwasu moczowego.

8.2.4. Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych – analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wyceniono koszty działań/zdarzeń niepożądanych najczęściej obserwowanych w badaniu *RA-BEAM*. Przyjęto, że niezbędne badania i zabiegi dla obu działań wykonane zostaną w ramach hospitalizacji rozliczanej jako koszt jednorazowy w ramach grup JGP. Szczegóły na temat kosztu hospitalizacji (doboru i wyceny punktowej dokonano na podstawie *Katalogu grup JGP* [26] oraz *Zarządzenia Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ* [49]) przedstawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 17.

Koszt jednorazowej hospitalizacji w ramach leczenia zapalenia tkanki łącznej oraz herpes zoster

Świadczenie	Grupa JGP	Kod produktu	Wycena punktowa	Wycena punktu (PLN)	Koszt (PLN)
Zapalenie tkanki łącznej					
Duże choroby infekcyjne skóry	J46	5.51.01.0009046	2 163	1,00	2 163,00
Zakażenie herpes zoster					
Duże choroby infekcyjne skóry	J46	5.51.01.0009046	2 163	1,00	2 163,00

8.3. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższych tabelach (Tabela 18. I Tabela 19.).

Tabela 18.

Koszty różniące porównywane technologie (PLN) w ujęciu rocznym w wariancie bez RSS

Kategoria kosztowa	BAR+MTX	ADA+MTX
Perspektywa płatnika publicznego		
Różniący koszt porównywanych technologii medycznych	████████	43 254,86
Różniący koszt MTX*	36,02	36,02
Różniący koszt podania	0,00	432,64
Różniący koszt monitorowania*	778,75	778,75
Różniący koszt leczenia paliatywnego*	5 925,42	5 925,42
Całkowity koszt różniący	████████	50 427,69
Perspektywa wspólna		
Różniący koszt porównywanych technologii medycznych	████████	43 254,86
Różniący koszt MTX	87,73	87,73
Różniący koszt podania	0,00	432,64
Różniący koszt monitorowania	778,75	778,75
Różniący koszt leczenia paliatywnego	6 141,61	6 141,61
Całkowity koszt różniący	████████	50 695,58

*zaliczenie tych kategorii kosztów do kosztów różniących wynika z różnicy w skuteczności obu porównywanych interwencji

Tabela 19.
Koszty różniące porównywane technologie (PLN) w ujęciu rocznym w wariancie z RSS

Kategoria kosztowa	BAR+MTX	ADA+MTX
Perspektywa płatnika publicznego		
Różniący koszt porównywanych technologii medycznych	██████████	43 254,86
Różniący koszt MTX*	36,02	36,02
Różniący koszt podania	0,00	432,64
Różniący koszt monitorowania*	778,75	778,75
Różniący koszt leczenia paliatywnego*	5 925,42	5 925,42
Całkowity koszt różniący	██████████	50 427,69
Perspektywa wspólna		
Różniący koszt porównywanych technologii medycznych	██████████	43 254,86
Różniący koszt MTX	87,73	87,73
Różniący koszt podania	0,00	432,64
Różniący koszt monitorowania	778,75	778,75
Różniący koszt leczenia paliatywnego	6 141,61	6 141,61
Całkowity koszt różniący	██████████	50 695,58

*zaliczenie tych kategorii kosztów do kosztów różniących wynika z różnicy w skuteczności obu porównywanych interwencji

9. Założenia i dane wejściowe

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

Tabela 20.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	45-letni (dożywotni)	Założenie
Ocena odpowiedzi w początkowym okresie leczenia	Rozdział 5.1.	RA-BEAM [43]
Redukcja wartości HAQ w początkowym okresie leczenia	Rozdział 7.3.	Malottki 2011 [29]
Parametry opisujące krzywą dyskontynuacji leczenia	Rozdział 7.2.	Rejestr czeski [19]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Wnioskowanie dla perspektywy wspólnej oraz wersji bez RSS jest analogiczne.

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej oraz w wariancie z RSS i bez RSS.

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

11.1. Analiza scenariuszy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla dodatkowych scenariuszy uwzględnionych w niniejszej analizie. Parametry uwzględnione w analizie scenariuszy oraz zakres ich zmienności i źródła danych, a także wyniki przedstawiono w poniższych tabelach:

Tabela 28.
Parametry wykorzystane w analizie scenariuszy wraz z wartością alternatywną i źródłem danych

Nazwa scenariusza	Opis scenariusza	Parametr uwzględniony w analizie podstawowej	Źródło danych
Liniowa progresja HAQ, mapowanie z HAQ na EQ-5D na podstawie RA-BEAM	Liniowy model progresji HAQ w trakcie leczenia paliatywnego, mapowanie użyteczności na podstawie metody <i>cross-walking</i> dla danych jednostkowych z badania RA-BEAM	Nieliniowy model progresji HAQ w trakcie leczenia paliatywnego, mapowanie użyteczności na podstawie publikacji Hernandez 2012	Malottki 2011, RA-BEAM [29, 43]
Liniowa progresja HAQ, mapowanie z HAQ na EQ-5D na podstawie Malottki 2011	Liniowy model progresji HAQ w trakcie leczenia paliatywnego, mapowanie użyteczności na podstawie publikacji Malottki 2011		Malottki 2011 [29]
Liniowa progresja HAQ, mapowanie z HAQ na EQ-5D na podstawie Hernandez 2012	Liniowy model progresji HAQ w trakcie leczenia paliatywnego, mapowanie użyteczności na podstawie publikacji Hernandez 2012		Malottki 2011, Hernandez 2012 [29, 21]
Nieliniowa progresja HAQ, mapowanie z HAQ na EQ-5D na podstawie RA-BEAM	Nieliniowy model progresji HAQ w trakcie leczenia paliatywnego, mapowanie użyteczności na podstawie metody <i>cross-walking</i> dla danych jednostkowych z badania RA-BEAM		Hernandez 2012 [21]
Nieliniowa progresja HAQ, mapowanie z HAQ na EQ-5D na podstawie Malottki 2011	Nieliniowy model progresji HAQ w trakcie leczenia paliatywnego, mapowanie użyteczności na podstawie publikacji Malottki 2011		Malottki 2011, Hernandez 2012 [29, 21]
Horyzont 10 lat	Horyzont czasowy analizy równy 10 lat	Horyzont czasowy analizy dożywotni (45-letni)	Założenie
Horyzont 20 lat	Horyzont czasowy analizy równy 20 lat		
Uwzględnienie kosztów działań niepożądanych	Uwzględnienie kosztów działań niepożądanych najczęściej występujących w badaniu RA-BEAM	Brak uwzględnienia kosztów działań/zdarzeń niepożądanych	RA-BEAM [43]
Początkowa poprawa wskaźnika HAQ na podstawie Carlson 2015	Początkowa zmiana wartości wskaźnika HAQ po 6 miesiącach leczenia na podstawie Carlson 2015	Początkowa zmiana wartości wskaźnika HAQ po 6 miesiącach leczenia na podstawie badania RA-BEAM	Carlson 2015 [7]

Nazwa scenariusza	Opis scenariusza	Parametr uwzględniony w analizie podstawowej	Źródło danych
MTX przyjmowany podskórnie	Założono koszt MTX stosowanego podskórnie	Koszt MTX stosowanego doustnie	Program lekowy
Zerowy koszt podania ADA	Brak uwzględnienia kosztu podania ADA sc.	4 porady ambulatoryjne w roku	Założenie
Porada ambulatoryjna przy każdym podaniu ADA	Koszt porady ambulatoryjnej naliczany przy każdym podaniu ADA sc.		
Krzywa dyskontynuacji na podstawie rejestru holenderskiego	Modelowanie kontynuacji leczenia biologicznego na podstawie danych obserwacyjnych zaczerpniętych z rejestru holenderskiego	Modelowanie kontynuacji leczenia biologicznego na podstawie danych obserwacyjnych zaczerpniętych z rejestru czeskiego	<i>Manders 2016</i> [30]
Stopy dyskonta: 0% dla kosztów; 0% dla efektów zdrowotnych	Stopa dyskonta: 0% dla kosztów; 0% dla efektów zdrowotnych	Stopa dyskonta: 5% dla kosztów; 3,5% dla efektów zdrowotnych	AOTMiT [2]
Koszt ADA na podstawie Obwieszczenia MZ	Koszt ADA na podstawie Obwieszczenia MZ	Koszt ADA na podstawie Komunikatu DGL	<i>Obwieszczenie MZ</i> [37]

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]

[Redacted text block]

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

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

[Redacted Title]

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

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

[Redacted text block]

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono sto symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższych tabelach (w perspektywie płatnika publicznego w wersji z RSS i bez uwzględnienia RSS).

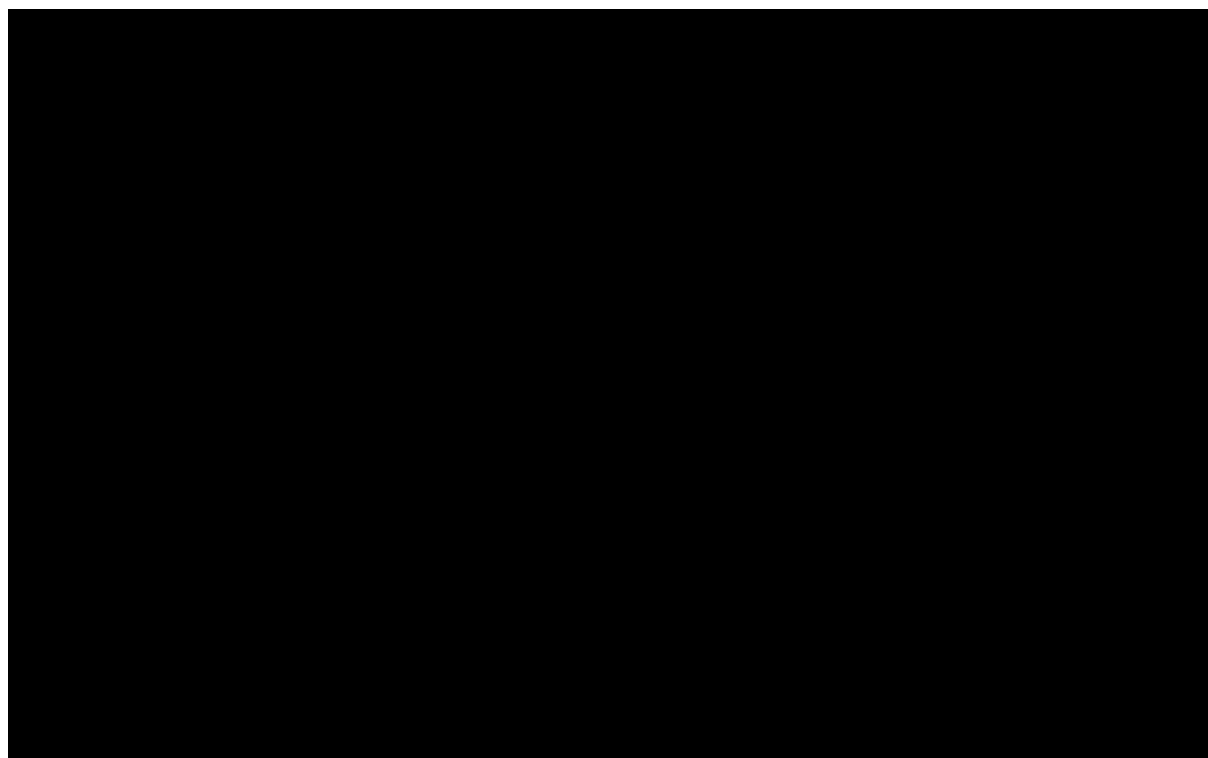
[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki AWW w perspektywie wspólnej w bardzo nieznacznym stopniu odbiegają od wyników uzyskanych w perspektywie płatnika publicznego, w związku z czym nie przedstawiono ich w niniejszej analizie. Arkusz kalkulacyjny dołączony do niniejszej analizy pozwala na oszacowanie wyników AWW w perspektywie wspólnej.

12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższych wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora.



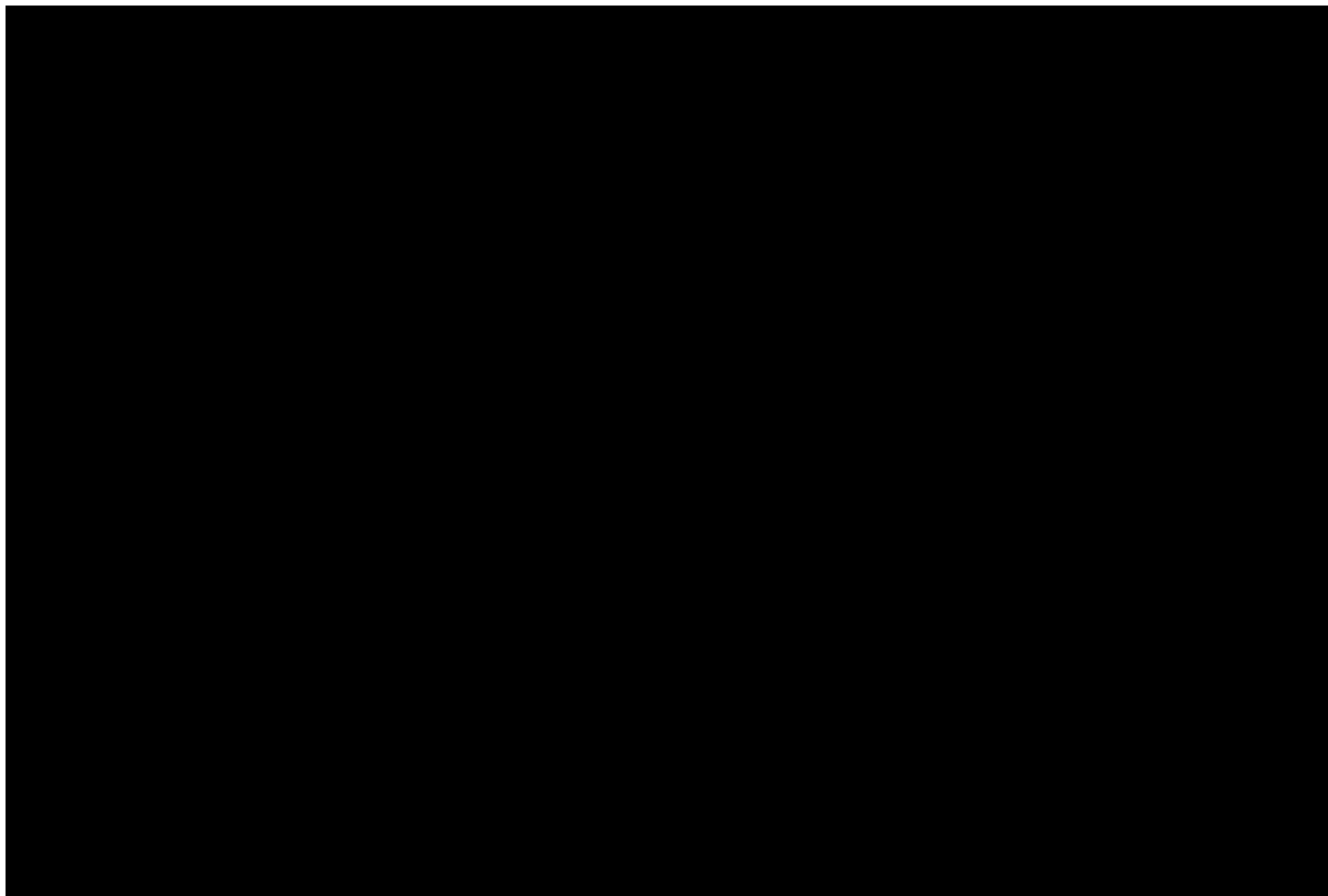
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki w perspektywie wspólnej w bardzo nieznacznym stopniu odbiegają od wyników w perspektywie płatnika publicznego.





13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

Zgodnie z *Wytocznymi AOTMiT* [2] w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

13.1. 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. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry nieuwzględnione w analizie wrażliwości i scenariuszy) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 36.).

[Redacted text]

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

[Redacted text]

13.2. 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 1 analizę ekonomiczną, *NICE TA466* [4], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji – leku Olumiant®. W analizie porównano m.in. ścieżki leczenia z BAR w I linii leczenia vs. ADA w I linii leczenia, po niepowodzeniu których chory miał możliwość stosowania kolejnych opcji leczenia biologicznego (rytuksymab, tocilizumab) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Rozpatrywano wyniki skuteczności m.in. na populacji po niepowodzeniu csDMARDs. Wyniki analizy wskazują, iż ścieżka leczenia adalimumabem w I linii jest zdominowana (mniejsze efekty przy wyższym koszcie) względem ścieżki leczenia baricytynibem w I linii. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37.
Wyniki analizy z publikacji *NICE TA466*

Ścieżka leczenia	Koszty całkowite*	Łączne efekty zdrowotne (QALY)*	ICER
BAR+MTX --> RTX+MTX --> TCZ+MTX --> leczenie paliatywne	b/d	b/d	Ścieżka referencyjna
ADA+MTX --> RTX+MTX --> TCZ+MTX --> leczenie paliatywne	b/d	b/d	Ścieżka zdominowana

*wartości wyniki zostały zaczerpnięte w dokumencie

Odnaleziona analiza ekonomiczna potwierdza zasadność modelowania kosztów i wyników zdrowotnych w dożywotnim horyzoncie czasowym. Podkreśla ona także, iż technologia wnioskowana jest efektywna kosztowo (w rozpatrywanej analizie nawet dominująca nad technologią porównywaną).



13.3. Walidacja zewnętrzna

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

Jednym z głównych ograniczeń niniejszej analizie jest brak długoterminowych danych na temat postępu choroby mierzonej wskaźnikiem HAQ u chorych stosujących baricytinib. W analizie założono, tak jak dla adalimumabu, iż wartość w skali HAQ nie będzie się zmieniać podczas leczenia z wykorzystaniem BAR. Nie jest to jednak założenie, które jest możliwe do zwalidowania na podstawie badania *RA-BEAM*. Badanie *RA-BEYOND* dostarcza natomiast długoterminowych dowodów na utrzymywanie się wyniku w skali HAQ-DI u chorych stosujących BAR, a także podobnych wyników w odniesieniu do postępu radiograficznego w porównaniu do ADA. Niemniej wyniki długookresowe pozwolą na poparcie powyższego założenia.

Wyniki badania *RA-BEYOND* wskazują na utrzymywanie się na zbliżonym poziomie odpowiedzi na leczenie mierzonej wg różnych wskaźników, u chorych poddanych terapii BAR+MTX w kilkuletnim okresie obserwacji (łącznie 148 tygodni) w porównaniu do wyników otrzymanych po zakończeniu badania *RA-BEAM* (52 tygodnie) [16].

Niska aktywność choroby wg skali SDAI, DAS28-CRP oraz DAS28-OB utrzymywała się odpowiednio na poziomie około 70%, 65% oraz 38%. Klinicznie istotna poprawa w ocenie niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI wynosiła około 77% po 96 tygodniach trwania badania *RA-BEYOND* [16].

Najważniejszym elementem walidacji wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej jest ocena przez NICE raportu powstałego na podstawie modelu ekonomicznego DES, który posłużył także do przeprowadzenia niniejszej analizy [4]. Na potrzeby raportu przygotowanego przez NICE model został zwalidowany przez ekspertów w dziedzinie reumatologii oraz ekspertów w dziedzinie modelowania farmakoekonomicznego. Działania specjalistów obejmowały przegląd danych wejściowych i ich zgodność ze wskazanymi źródłami, przegląd dokładności obliczeniowych, inspekcja kodu VBA, weryfikacja założeń związanych z doбором ścieżek leczenia i założeń modelu, testowanie modelu w wartościach skrajnych przyjmowanych przez dane wejściowe. Zgodnie z przedłożoną do NICE dokumentacją w modelu zostały wykryte i poprawione wszelkie błędy w działaniu kodu. Korekty były wdrażane

przez szereg doświadczonych analityków, w tym odpowiedzialnych za konstrukcję modelu, oraz przez analityków, którzy nie byli zaangażowani w pracę nad modelem a testowały go w końcowej fazie prac. Daje to gwarancję, iż model jest wolny od błędów strukturalnych i obliczeniowych.

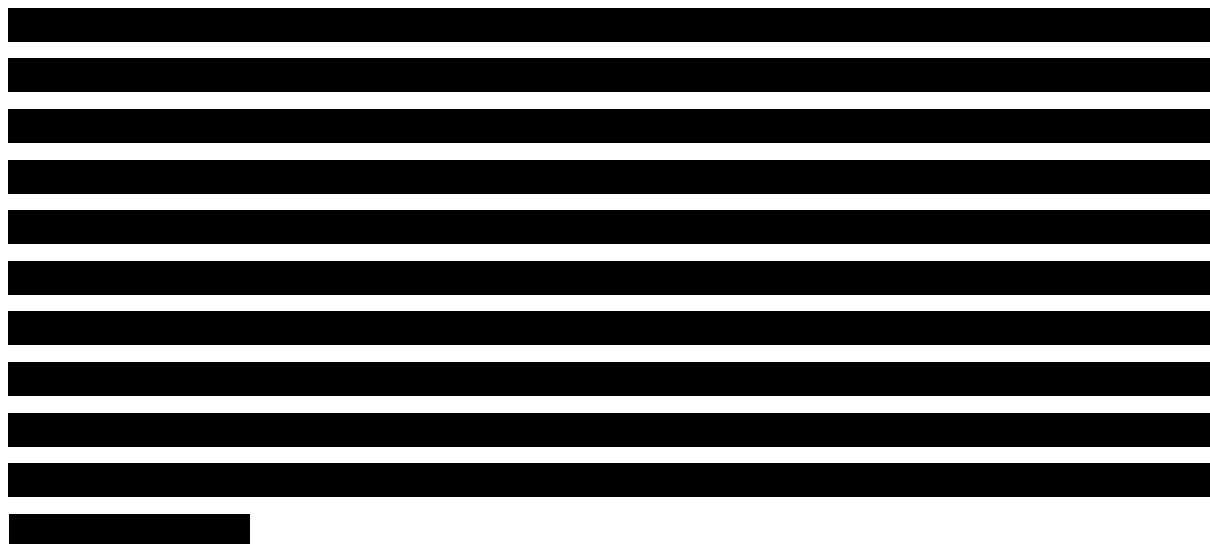
14. Ograniczenia i założenia

Jednym z głównych ograniczeń niniejszej analizie jest brak długoterminowych danych na temat postępu choroby mierzonej wskaźnikiem HAQ u chorych stosujących baricytinib. W analizie założono, tak jak dla adalimumabu, iż wartość w skali HAQ nie będzie się zmieniać podczas leczenia z wykorzystaniem BAR. Nie jest to jednak założenie, które jest możliwe do zwalidowania na podstawie badania *RA-BEAM*. Badanie *RA-BEYOND* dostarcza natomiast długoterminowych dowodów na utrzymywanie się wyniku w skali HAQ-DI u chorych stosujących BAR, a także podobnych wyników w odniesieniu do postępu radiograficznego w porównaniu do ADA. Niemniej wyniki długookresowe pozwolą na poparcie powyższego założenia.

Jednym z głównych ograniczeń analizy jest także brak uwzględnienia możliwości stosowania kolejnego leku biologicznego po niepowodzeniu stosowania leczenia w I linii. Założenie to można jednak uznać za konserwatywne.

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności klinicznej porównywanych interwencji wykorzystano wyniki dla punktu końcowego DAS28 po 24. tygodniach leczenia. O ile w Programie lekowym obowiązuje zapis, iż pierwsza ocena skuteczności klinicznej podawanych w ramach programu substancji odbywa się po 3 miesiącach od pierwszego podania, postanowiono w niniejszej analizie nie uwzględniać możliwości przerwania nieskutecznej terapii po tym okresie z uwagi na brak możliwości wyodrębnienia grupy chorych z badania, która po 3 miesiącach leczenia nie osiągnęła co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS 28 $\leq 5,1$ albo DAS $\leq 3,7$ albo SDAI ≤ 26 . Żaden oceniany w 12. tygodniu w badaniu *RA-BEAM* punkt końcowy nie pozwala bowiem na określenie odsetka chorych, którzy po tym okresie osiągnęli co najmniej umiarkowane nasilenie choroby (ang. *moderate disease activity*, MDA). Brak jest zatem wiarygodnych danych klinicznych odpowiadających temu kryterium z programu.

Zgodnie z drugim kryterium wyłączenia z programu, aby kontynuować leczenie biologiczne należy osiągnąć co najmniej niską aktywność choroby – LDA, ang. *low disease activity* (DAS 28 $\leq 3,2$ albo DAS $\leq 2,4$, albo SDAI ≤ 11) w 6. miesiącu leczenia. Dla każdego symulowanego pacjenta wchodzącego do modelu początkowa odpowiedź na leczenie jest zatem szacowana w 24. tygodniu terapii (co w przybliżeniu odpowiada szóstemu miesiącowi ± 28 dni zdefiniowanemu w programie lekowym). W badaniu *RA-BEAM* w 24. tygodniu leczenia oceniono odsetek chorych z DAS28-hsCRP $\leq 3,2$ oraz z SDAI ≤ 11 , co wprost odpowiada kryterium LDA z Programu lekowego.



W niniejszej analizie założono brak różnic w profilach bezpieczeństwa obu porównywanych technologii medycznych. W analizie wrażliwości natomiast, z uwagi wykazane istotne statystycznie różnice między grupami w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych świadcząca na korzyść ADA+MTX, postanowiono wycenić najczęściej występujące w badaniu zdarzenia, tj. zapalenie tkanki łącznej oraz zakażenie wirusem *zerpes hoster*. Prawdopodobieństwa roczne wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych oszacowanie na podstawie badania *RA-BEAM* wynoszą dla terapii BAR+MTX 15,2% a dla terapii ADA+MTX 4,9%.

W analizie założono, iż chory, dla którego wyczerpała się opcja leczenia biologicznego, powraca do stosowania standardowych leków modyfikujących przebieg choroby (csDMARDs). Przyjęto, iż chory będzie stosował lefunomid i cyklosporynę w dawce odpowiednio 15 mg dziennie (z uwzględnieniem dawki początkowej 100 mg przez pierwsze 3 dni) oraz 3 mg / kg masy ciała dziennie. Założono również, iż chory będzie systematycznie monitorowany.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365 dni.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

[Redacted content]

Finansowanie baricytynibu u chorych w pierwszej linii leczenia w ramach Programu lekowego RZS przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu reumatoidalnego zapalenie stawów o wysokiej aktywności.

16. 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 17.2. W przeglądzie odnaleziono jedną publikację *NICE TA466* [4]. Opis analizy wraz z prezentacją wyników przytoczono w rozdziale 13.2.

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

[Redacted content]

- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]

[redacted]

[redacted]

- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]

[redacted]

[redacted]

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

17.1.1. 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:** dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o wysokiej aktywności, u chorych, u których odpowiedź na terapię co najmniej 2 tradycyjnymi, syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

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

17.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania⁴, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 38.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR utility OR utilities OR HRQoL OR QoL OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index"	63 638
2	"arthritis rheumatoid" OR "rheumatoid arthritis" OR "rheumatic arthritis"	120 508
3	1 AND 2	543

Data ostatniego wyszukiwania: 16.07 2017

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

17.1.3. Selekcja badań

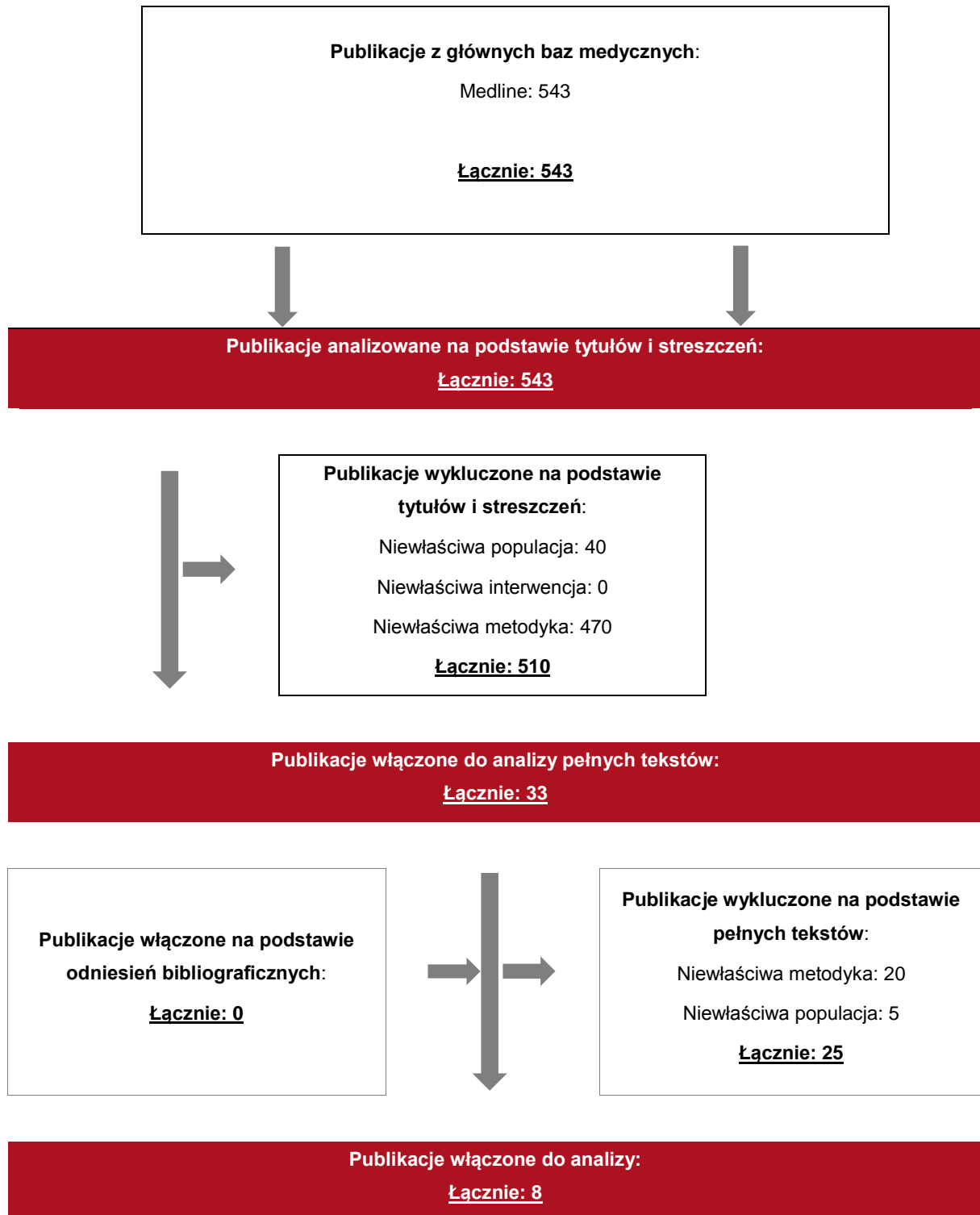
Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [redacted]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [redacted]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

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA [39], przedstawionym poniżej.

⁴ Podkreślić należy, że w analizowanym problemie zdrowotnym dostępnych jest bardzo dużo publikacji poglądowych, w których nie jest analizowana jakość życia chorych. Dlatego w niniejszej analizie zdecydowano się na zastosowanie bardziej swoistej strategii, w wyniku której poszukiwano badań oceniających jakość życia chorych.

Rysunek 13.

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



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

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 543 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 33 publikacje. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 8 publikacji do oceny jakości życia chorych.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 8 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Hernandez 2013* [22], *Malotki 2011* [29], *Kim 2016* [], *Rosa-Goncalves 2017* [40], *Mian 2016* [31], *Nair 2015* [32], *Alemao 2016* [3] i *Hoshi 2015* [23].

Celem badania opisanego w publikacji *Hernandez 2013* (wraz ze wcześniejszą publikacją *Hernandez 2012* [21]) było przedstawienie wyników jakości życia w skali EQ-5D w zależności od wartości wskaźnika HAQ i wartości w skali VAS mierzącej natężenie bólu. Pobrano w tym celu 100 398 obserwacji wśród chorych na RZS w populacji amerykańskiej, które to dostarczyły danych dotyczących HAQ, natężenia bólu na wizualnej skali analogowej oraz jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Zbudowano model odzwierciedlający charakterystykę instrumentu EQ-5D i porównano go z wynikami ze standardowej regresji wielorakiej. W zbudowanym przez autorów publikacji modelu wykazano, iż wartości w skalach HAQ i VAS dobrze prognozują wartości użyteczności. Zidentyfikowano cztery różne klasy respondentów różniące się względem stopnia ciężkości choroby. Model wykazał bardzo dobre dopasowanie do danych empirycznych i nie dokonuje predykcji poza wykonalny zakres jaki może przyjmować wartość użyteczności mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D.

Z uwagi na powyższe zalety modelu predykcyjnego postanowiono wykorzystać go w niniejszej analizie do oceny jakości życia chorych (wykorzystano model opisany w publikacji *Hernandez 2012* z uwagi na bardziej przedstawiony tam szerszy zbiór wyników niż w publikacji *Hernandez*

2013 – sposób modelowania jest jednak identyczny w obu badaniach). Szczegółowy opis przytoczonego w publikacji modelu przedstawiono w rozdziale 7.3.

W publikacji *Malotki 2011* zaproponowano funkcję kwadratową mapującą wyniki w skali HAQ na EQ-5D o postaci $EQ-5D = 0,804 - 0,203 \cdot HAQ - 0,045 \cdot HAQ^2$. Formuła została zaczerpnięta z modelu symulacyjnego wykonanego na zlecenie brytyjskiej agencji NICE. Ponieważ model ten jest zbliżony do modelu wykorzystanego w niniejszej analizie postanowiono wykorzystać przytoczoną funkcję mapującą do oceny jakości życia w analizie wrażliwości.

W badaniu opisanym w publikacji *Rosa-Goncalves 2017* porównano jakość życia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów z jakością życia chorych w populacji generalnej w Portugalii. Jako czynniki predykcyjne zmiennej jaką jest jakość życia mierzona kwestionariuszem EQ-5D wykorzystano wartości określono wartości w skali HAQ oraz VAS w odniesieniu do zdrowia ogólnego. Do badania zostali włączeni dorośli chorzy na RZS w trakcie stosowania leczenia biologicznego. Wszyscy chorzy biorący udział w badaniu zostali poproszeni o wypełnienie kwestionariuszy EQ-5D, zebrane zostały także wyniki w skali HAQ i VAS w odniesieniu do natężenia bólu. W celu zbadania czy wyniki jakości życia są różne na różnych poziomach aktywności choroby, podzielono badaną próbę zgodnie z poziomem aktywności choroby SDAI (SDAI $\leq 3,3$: remisja; $3,3 < SDAI \leq 11$: LDA (ang. *low disease activity*, niska aktywność choroby); $11 < SDAI \leq 26$: MDA (ang. *moderate disease activity*, umiarkowana aktywność choroby); SDAI > 26 : HDA (ang. *high disease activity*, wysoka aktywność choroby). Oszacowane wartości użyteczności EQ-5D w zależności od aktywności choroby przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39.

Wartości użyteczności w zależności od aktywności choroby zaczerpnięte z publikacji *Rosa-Goncalves 2017* – mediana (zakres przyjmowanych wartości)

Parametr	Pełna badana grupa	Chorzy z remisją	Chorzy z LDA	Chorzy z MDA	Chorzy z HDA
Użyteczność Eq-5D	0,620 (-0,349 – 1,000)	0,848 (0,708 – 1,000)	0,673 (-0,349 – 1,000)	0,516 (-0,349 – 0,812)	0,516 (0,053 – 0,760)

Zgodnie z modelem regresji wzrost wartości HAQ o 1 powoduje spadek wartości EQ-5D o 0,208, z kolei wzrost wartości w skali VAS powoduje spadek wartości EQ-5D o 0,003.

Celem badania opisanego w publikacji *Mian 2016* była ocena tego, w jaki sposób zmniejszenie stopnia niepełnosprawności i poprawa jakości życia są zdeterminowane przez ocenę redukcji wskaźników aktywności choroby DAS28 dla dwóch strategii leczenia RZS. Zgodnie z

kryteriami EULAR dobra odpowiedź na leczenie jest rozumiana jako uzyskanie wartości wskaźnika DAS28 $< 3,2$ z jednoczesną redukcją wartości o $> 1,2$. Umiarkowana odpowiedź na leczenie jest zaś rozumiana jako wartość wskaźnika DAS28 $> 3,2$ z jednoczesną redukcją wartości o $> 1,2$. Chory z redukcją wartości DAS28 $< 0,6$ jest traktowany jako nieodpowiadający na leczenie. Na podstawie obserwacji 205 pacjentów spełniających kryteria leczenia biologicznego wykonano pomiar jakości życia w zależności od odpowiedzi zgodnie z kryteriami EULAR na początku badania oraz 12 miesięcy po rozpoczęciu badania. Oszacowane wartości użyteczności EQ-5D w zależności od aktywności choroby przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.

Wartości użyteczności w zależności od aktywności choroby zaczerpnięte z publikacji *Mian 2016* – średnia (95% przedział ufności)

Odpowiedź na leczenie	EQ-5D na początku badania	EQ-5D po 12 miesiącach
Dobra odpowiedź na leczenie	0,40 (0,32 – 0,47)	0,69 (0,64 – 0,75)
Umiarkowana odpowiedź na leczenie	0,41 (0,35 – 0,47)	0,56 (0,51 – 0,61)
Brak odpowiedzi na leczenie	0,22 (0,11 – 0,33)	0,23 (0,13 – 0,34)

Celem badania opisanego w publikacji *Kim 2016* było skonstruowanie modelu mapującego wartości użyteczności EQ-5D na podstawie wartości wskaźników HAQ, VAS w odniesieniu do natężenia bólu oraz DAS28 w populacji chorych na RZS w Korei Południowej. Badana grupa w 86% składała się z kobiet, charakteryzowała się średnią wartością wskaźnika HAQ równą 0,62, DAS28 równą 2,85 zaś EQ-5D równą 0,70. Autorzy metodą regresji liniowej opracowali funkcję mapującą o równaniu: $EQ-5D = 0,95 - 0,21 \cdot HAQ - 0,24 \cdot VAS/100 - 0,01 \cdot DAS28$.

W publikacji *Nair 2015* opisano model mapujący wartości użyteczności EQ-5D na podstawie wartości wskaźników HAQ i DAS28. W badaniu wzięło udział 122 chorych z ośrodków leczenia chorób reumatoidalnych w Holandii, którzy rozpoczęli leczenie biologiczne. Badana kohorta charakteryzowała się średnią wartością użyteczności EQ-5D równą 0,72, średnią wartością HAQ równą 1,1 oraz średnią wartością DAS równą 4,4. Najlepiej dopasowanym modelem był ten, w którym jako czynniki predykcyjne określono wartości w skali HAQ dla pięciu komponentów tego wskaźnika (problemy z ubieraniem/oporządzeniem, wstawianiem, jedzeniem, chodzeniem, dziennymi zajęciami) oraz wartości wskaźnika DAS28. Współczynniki

regresji dla wszystkich zmiennych opisujących wartości użyteczności opisano w poniższej tabeli.

Tabela 41.
Wartości współczynników regresji w modelu opisanym w publikacji Nair 2015

Czynnik predykcyjny	Współczynnik regresji – średnia	Współczynnik regresji (95% przedział ufności)
Wyraz wolny (<i>constant</i>)	0,915	0,866 – 0,964
Komponent skali HAQ – ubieranie/oporządzenie	-0,065	-0,094 - -0,036
Komponent skali HAQ – wstawianie	-0,023	-0,059 – 0,014
Komponent skali HAQ – jedzenie	-0,017	-0,038 – 0,005
Komponent skali HAQ – chodzenie	-0,054	-0,081 - -0,028
Komponent skali HAQ – dzienne zajęcia	-0,014	-0,031 – 0,004
DAS28	-0,013	-0,026 – 0,000

W publikacji Alemao 2016 oceniono związek między aktywnością choroby mierzoną wskaźnikami DAS28, SDAI i CDAI a jakością życia chorych. Wykorzystano w tym celu dane obserwacyjne dla ponad 1 200 dorosłych chorych na RZS charakteryzujących się średnią wartością DAS28 równą 3,8, średnią wartością HAQ równą 0,43. Ok. 37% stosowało leczenie biologiczne w trakcie rozpoczęcia badania. W modelu oszacowania wartości użyteczności dla następujących podgrup chorych: osiagających poziom wskaźnika DAS28-CRP<26 vs. nieosiagających tego poziomu, osiagających poziom wskaźnika SDAI $\leq 3,3$ vs. nieosiagających tego poziomu oraz osiagających poziom wskaźnika CDAI $\leq 2,8$ vs. nieosiagających tego poziomu w kolejnych latach analizy. Oszacowane wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 42.
Wartości użyteczności EQ-5D w analizowanych grupach chorych w badaniu Alemao 2016

Poziom wskaźnika		Wartość użyteczności dla chorych osiagających poziom wskaźnika	Wartość użyteczności dla chorych nieosiagających poziom wskaźnika
DAS29-CRP<2,6	I rok	0,85	0,78
	II rok	0,84	0,76
	III rok	0,85	0,75
	IV rok	0,84	0,75
	V rok	0,86	0,78

Poziom wskaźnika		Wartość użyteczności dla chorych osiągających poziom wskaźnika	Wartość użyteczności dla chorych nieosiągających poziom wskaźnika
SDAI $\leq 3,3$	I rok	0,91	0,79
	II rok	0,92	0,78
	III rok	0,91	0,77
	IV rok	0,92	0,78
	V rok	0,94	0,79
CDAI $\leq 2,8$	I rok	0,91	0,79
	II rok	0,92	0,78
	III rok	0,90	0,77
	IV rok	0,92	0,78
	V rok	0,95	0,79

Dodatkowo w badaniu oszacowano wartości użyteczności w zależności od aktywności choroby określaną w skalach DAS28-CRP, SDAI i CDAI w kolejnych latach analizy. Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli według następujących kategorii:

- ⊗ DAS28-CRP $< 2,6$; SDAI $\leq 3,3$; CDAI $\leq 2,8$ – poziom referencyjny;
- ⊗ $2,6 < \text{DAS28-CRP} \leq 3,2$; $3,3 < \text{SDAI} \leq 11$; $2,8 < \text{CDAI} \leq 10$ – niska aktywność choroby (LDA);
- ⊗ $3,2 < \text{DAS28-CRP} \leq 5,1$; $11 < \text{SDAI} \leq 26$; $10 < \text{CDAI} \leq 22$ – umiarkowana aktywność choroby (MDA);
- ⊗ DAS28-CRP $> 5,1$; SDAI > 26 ; CDAI > 22 – wysoka aktywność choroby (HDA).

Tabela 43.

Wartości użyteczności EQ-5D w zależności od aktywności choroby na podstawie badania *Alemao 2016*

Wskaźnik		Poziom referencyjny	LDA	MDA	HDA
DAS28-CRP	I rok	0,85	0,82	0,78	0,73
	II rok	0,84	0,83	0,76	0,72
	III rok	0,85	0,80	0,76	0,68
	IV rok	0,84	0,80	0,76	0,69
	V rok	0,86	0,80	0,79	0,71
SDAI $\leq 3,3$	I rok	0,91	0,84	0,80	0,75
	II rok	0,92	0,82	0,80	0,72
	III rok	0,91	0,83	0,78	0,71
	IV rok	0,92	0,82	0,76	0,73
	V rok	0,94	0,84	0,81	0,73

Wskaźnik		Poziom referencyjny	LDA	MDA	HDA
CDAI $\leq 2,8$	I rok	0,91	0,83	0,79	0,74
	II rok	0,92	0,82	0,77	0,72
	III rok	0,90	0,82	0,77	0,70
	IV rok	0,92	0,80	0,76	0,72
	V rok	0,95	0,83	0,79	0,73

W publikacji *Hoshi 2015* autorzy badania przeanalizowali związek pomiędzy jakością życia a innymi parametrami klinicznymi takimi jak wskaźnik HAQ czy VAS w odniesieniu do natężenia bólu. W tym celu wykonano badanie przekrojowe na ok. 5 000 chorych na RZS w populacji japońskiej charakteryzującej się średnią wartością HAQ równą 0,5, średnią wartością użyteczności równą 0,76 oraz średnią wartością wskaźnika DAS28 równą 3,2. Autorzy badania określili wartości użyteczności dla poszczególnych podgrup m.in. w zależności od wartości wskaźnika HAQ. Odpowiednie wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 44.

Wartości użyteczności EQ-5D w analizowanych podgrupach chorych w badaniu *Hoshi 2015*

Poziom wskaźnika	Wartości użyteczności EQ-5D – średnia	Wartości użyteczności EQ-5D – odchylenie standardowe
HAQ	0	0,91
	~0,5	0,81
	~1,0	0,73
	~1,5	0,65
	~2,0	0,58
	~2,5	0,54
	~3,0	0,47

Na podstawie modelu regresji wielorakiej przeprowadzonej przez autorów badania współczynnik regresji dla zmiennej HAQ wynosi -0,1091 co oznacza, iż wzrost wartości wskaźnika HAQ o 1 powoduje spadek wartości użyteczności EQ-5D o 0,1091.

Wartości użyteczności oszacowane przez autorów publikacji *Kim 2016* [27], *Rosa-Goncalves 2017* [40], *Mian 2016* [31], *Nair 2015* [32], *Alemao 2016* [3] i *Hoshi 2015* [23] nie zostały ostatecznie uwzględnione w niniejszej analizie z uwagi na rozbieżności w charakterystyce badanych grup w porównaniu z grupą objętą badaniem *RA-BEAM* bądź z uwagi na trudności w dostosowaniu wyodrębnionych wartości użyteczności do struktury modelu globalnego.

17.2. 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.

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię ≥ 2 lekami modyfikującymi przebieg choroby;
- ⊕ **interwencja:** baricytynib;
- ⊕ **komparator:** adalimumab;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

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

17.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 45.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	984 375
2	Olumiant OR baricitinib	53
3	1 AND 2	1

Data ostatniego wyszukiwania: 31.07 2017

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 46.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień CEAR	Liczba trafień NICE
1	Olumiant	0	0
2	Baricitinib	0	1

Data ostatniego wyszukiwania: 31.07 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 adalimumabu.

17.2.3. Selekcja badań

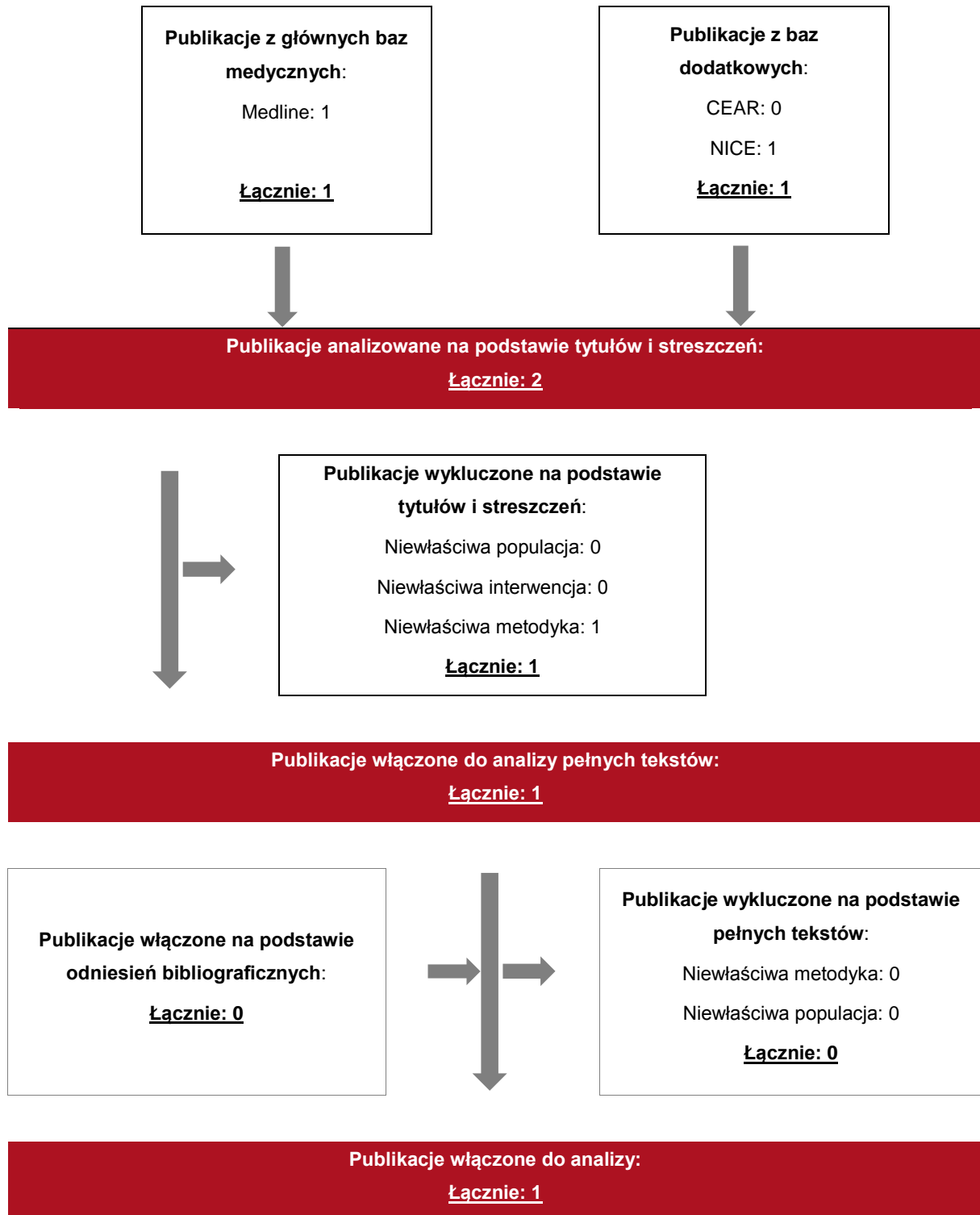
Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED] W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED]

na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA [39], 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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 2 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 1 publikację;
- ⊗ w bazie CEAR odnaleziono 0 publikacji;
- ⊗ w bazie NICE odnaleziono 1 publikację.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono jedną publikację, prezentującą wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono jedną analizę ekonomiczną, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania BAR w porównaniu z ADA w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 16.).

17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

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 leku Olumiant® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [47]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu. Lek Olumiant® ma również inną drogę podania (doustnie) niż pozostałe leki refundowane w leczeniu RZS o wysokiej aktywności.

Objęcie refundacją substancja może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Olumiant® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

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

Tabela 47.
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 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	(dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	
4.	<p>Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.
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 10.1
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
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 10.1.
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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
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 17.1.
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 11.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 11.
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 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
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

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

Tabela 39. Wartości użyteczności w zależności od aktywności choroby zaczerpnięte z publikacji <i>Rosa-Goncalves 2017</i> – mediana (zakres przyjmowanych wartości).....	88
Tabela 40. Wartości użyteczności w zależności od aktywności choroby zaczerpnięte z publikacji <i>Mian 2016</i> – średnia (95% przedział ufności).....	89
Tabela 41. Wartości współczynników regresji w modelu opisanym w publikacji <i>Nair 2015</i> ...	90
Tabela 42. Wartości użyteczności EQ-5D w analizowanych grupach chorych w badaniu <i>Alemao 2016</i>	90
Tabela 43. Wartości użyteczności EQ-5D w zależności od aktywności choroby na podstawie badania <i>Alemao 2016</i>	91
Tabela 44. Wartości użyteczności EQ-5D w analizowanych podgrupach chorych w badaniu <i>Hoshi 2015</i>	92
Tabela 45. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	94
Tabela 46. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	94
Tabela 47. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	98

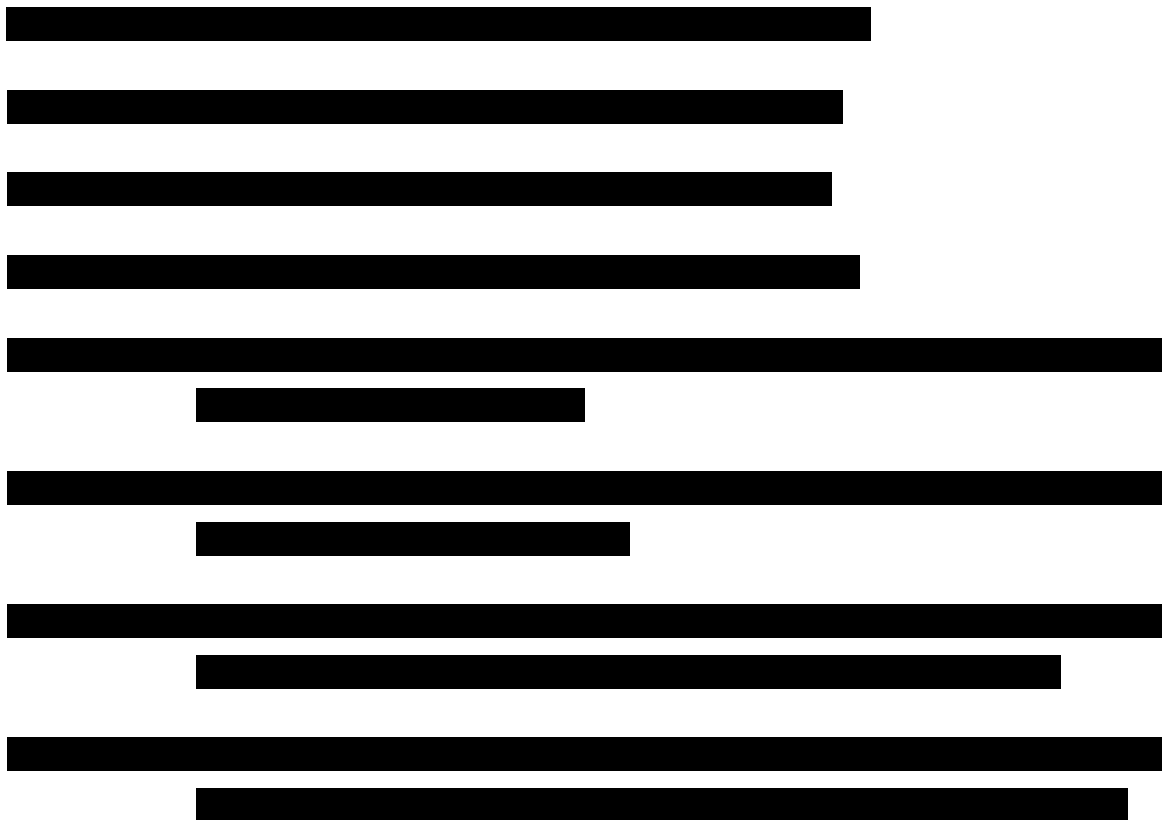
19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....24

Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla kontynuacji leczenia bDMARDs/tsDMARDs w I linii wraz z parametryzacją – dane z rejestru czeskiego (analiza podstawowa)28

Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla kontynuacji leczenia bDMARDs/tsDMARDs w I linii wraz z parametryzacją – dane z rejestru holenderskiego (analiza wrażliwości)29

Rysunek 4. Progresja choroby mierzona wskaźnikiem HAQ dla czterech klas wyodrębnionych w modelu GMM35



Rysunek 13. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych86

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 granicą96

20. Bibliografia

1. *Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed*, Technology appraisal guidance [TA375], NICE: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta375>
 2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
 3. Alemao E., Joo S., Kawabata H. i in., *Effects of Achieving Target Measures in Rheumatoid Arthritis on Functional Status, Quality of Life and Resource Utilization: Analysis of Clinical Practice Data*, Arthritis Care & Research Vol. 68, No. 3, March 2016, pp 308-317
 4. *Baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis*, Technology appraisal guidance [TA466], NICE: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta466/>
 5. Barton P., *Development of the Birmingham Rheumatoid Arthritis Model: past, present and future plans*, Rheumatology 2011;50:iv32-iv38
 6. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*. OUP Oxford; 2006
 7. Carlson J, Ogale S, Dejonckheere F i in., *Economic Evaluation of Tocilizumab Monotherapy Compared to Adalimumab Monotherapy in the Treatment of Severe Active Rheumatoid Arthritis*. Value in Health , 173-179. 2015.
 8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebetrexat® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Olumiant® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 12. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (data dostępu: 12.08.2017 r.)
-

-
13. Dane dostarczone przez Zamawiającego
 14. Dougados M., van der Heijde D., Chen Y. C. i in., *Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study*, Ann Rheum Dis. 2017, 76 (1): 88-95
 15. Drummond M., *Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia*, Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
 16. ██████████ Olumiant® (baricytynib) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię ≥ 2 lekami modyfikującymi przebieg choroby. *Analiza kliniczna*, MAHTA 2017
 17. ██████████ Olumiant® (baricytynib) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię ≥ 2 lekami modyfikującymi przebieg choroby. *Analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA 2017
 18. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, I in., *Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): randomised, double-blind, controlled phase 4 trial*. Lancet 2013;381:1541–50.
 19. Heiduk K, Vencovsky J, Pavelka K i in., *Léèba revmatoidní artritidy preparáty biologické léèby v Èeské republice: Základní pøehled a hodnocení úèinnosti a bezpeènosti léèby z dat registru ATTRA*. 2016
 20. Hernandez Alava M, Wailoo A, Wolfe F i in., *A comparison of direct and indirect methods for the estimation of health utilities from clinical outcomes*. HEDS Discussion Paper 12/12 2012;1-27.
 21. Hernandez AM, Wailoo AJ, Ara R. *Tails from the peak district: adjusted limited dependent variable mixture models of EQ-5D questionnaire health state utility values*. Value Health 2012 May;15(3):550-61.
 22. Hernandez AM, Wailoo A, Wolfe F i in., *The relationship between EQ-5D, HAQ and pain in patients with rheumatoid arthritis*, Rheumatology 2013;52:944-950
-

-
23. 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*, Mod Rheumatol. 2016;26(1):40-5
 24. Informator o umowach z NFZ: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/search.aspx>
 25. Karnon J, Stahl J, Brennan ACJ, i in., *Modeling using Discrete Event Simulation: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-4*. Value in Health 2012;15
 26. Katalog grup JGP, <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx>
 27. Kim H-L., Kim D., Jang E.J. i in., *Mapping health assessment questionnaire disability index (HAQ-DI) score, pain visual analog scale (VAS), and disease activity score in 28 joints (DAS28) 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
 28. Komunikat DGL: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7124.html>
 29. Malotki K, Barton P, Tsourapas A, i in. *Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation*. Health Technol Assess. 2011;15(14):1-278
 30. Manders SH, Kievit W, Jansen TL i in., *Effectiveness of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Combination with Various csDMARD in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Data from the DREAM Registry*. J Rheumatol 2016 Oct;43(10):1787-94
 31. Mian A.N., Ibrahim F., Scott D.L. i in., *Optimal responses in disease activity scores to treatment in rheumatoid arthritis: Is DAS28 reduction of $> 1,2$ sufficient?*, Arthritis Research & Therapy (2016) 18:142
 32. Nair S.C., Welsing P., Karien A. i in., *Does disease activity add to functional disability in estimation of utility for rheumatoid arthritis patients on biologic treatment?*, Rheumatology (Oxford). 2016 Jan;55(1):94-102
 33. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
-

-
34. National Institute for Health and Care Excellence. *Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed* TA375 2016.
 35. Norton S, Sacker A, Dixey J i in., *Trajectories of functional limitation in early rheumatoid arthritis and their association with mortality*. Rheumatology (Oxford) 2013 Nov;52(11):2016-24.
 36. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015; M.P.2017.989
 37. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 r.
 38. Orlewska E., *Podstawy farmakoekonomiki*, Warszawa 1999, str. 180-192
 39. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.09.2011)
 40. Rosa-Goncalves D., Bernardes M., Costa L., Quality of life and functional capacity in patients with rheumatoid arthritis – Cross-sectional study, *Reumatol Clin*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2017.03.002>
 41. 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: 12.12.2011 r.)
 42. Scholz S, Mittendorf T. *Modeling rheumatoid arthritis using different techniques-a review of model construction and results*. Health Economics Review 2014;4(1):1-16.
 43. Strona internetowa Clinicaltrials.gov, *An Extension Study in Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis (RA-BEYOND) – NCT01885078*,
-

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01885078?term=NCT01885078&rank=1>

(data dostępu: 07.08.2017 r.)

44. Taylor P. C., Keystone E. C., van der Heijde D. i in., *Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis*, N Engl J Med 2017, 376: 652-662
 45. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 46. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 47. 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.)
 48. *Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”*, Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.12.2017
 49. Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
 50. Zarządzenie Nr 25/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 marca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
 51. Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
-