



IGNORANTIA NOCET

Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem)

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA sp. z o. o.
ul. Modra 90/111
02-661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

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

Warszawa, 10.02.2020 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	16
2. Strategia analityczna.....	17
3. Perspektywa	18
4. Horyzont czasowy	18
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	19
5.1. Skuteczność kliniczna	19
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	21
6. Technika analityczna.....	21
7. Modelowanie.....	22
7.1. Struktura modelu.....	23
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	31
7.3. Oszacowania wskaźników śmiertelności	36
7.4. Jakość życia w modelu Markowa	37
7.5. Horyzont czasowy w modelu	41
7.6. Dyskontowanie.....	42
8. Analiza kosztów.....	42
8.1. Koszty leków	44

8.1.1. Dawkowanie.....	44
8.1.2. Ceny leków	48
8.2. Koszty podania leków.....	51
8.3. Koszty monitorowania leczenia	52
8.4. Całkowity koszt różniący	53
9. Założenia i dane wejściowe	54
10. Wyniki analizy	67
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	67
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	74
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy	78
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	78
13. Walidacja modelu	79
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	79
13.2. Walidacja konwergencji.....	82
13.3. Walidacja zewnętrzna	82
14. Ograniczenia i założenia	83
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	86
16. Dyskusja	87
17. Załączniki	88
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	88
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	88

17.1.2. Strategia wyszukiwania	88
17.1.3. Selekcja badań.....	89
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	91
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	91
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	94
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	94
17.2.2. Strategia wyszukiwania	95
17.2.3. Selekcja badań.....	96
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	98
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	98
17.3. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach odrębnej grupy limitowej	99
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	99
17.5. Wyniki analizy wrażliwości w wersji bez RSS	103
17.6. Wyniki analizy wrażliwości w wersji z RSS	190
18. Spis tabel	279
19. Spis rysunków	288
20. Bibliografia.....	289

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology</i> – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
ACR 20	ang. <i>American College of Rheumatology 20% improvement</i> – 20-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR
ACR 50	ang. <i>American College of Rheumatology 50% improvement</i> – 50-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR
ACR 70	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 w Polsce
AW	jednokierunkowa analiza wrażliwości
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
B_ODP	stan modelu – brak odpowiedzi na leczenie
BAR	baricytynib
bLMPCh	ang. <i>biologic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CER	certolizumab pegol
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	ang. <i>C reactive protein</i> – białko C-reaktywne
csLMPCh	ang. <i>targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
DAS	ang. <i>Disease Activity Score</i> – wskaźnik aktywności choroby
DAS 28	ang. <i>Disease Activity Score 28</i> – wskaźnik aktywności choroby w którym ocenie poddano 28 stawów
DAS 28-CRP	ang. <i>Disease Activity Score 28 C-reactive protein</i> – wskaźnik aktywności choroby w którym ocenie poddano 28 stawów, obliczony z wykorzystaniem wartości CRP
DAS 28-ESR	ang. <i>Disease Activity Score 28 erythrocyte sedimentation rate</i> – wskaźnik aktywności choroby w którym ocenie poddano 28 stawów, obliczony z wykorzystaniem wartości ESR
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach

Skrót	Rozwinięcie
EQ-VAS	ang. <i>Euro-QoL-5D – Visual Analogue Scale</i> – część kwestionariusza EQ-5D, służąca do oceny ogólnej jakości życia przez samego chorego, wykorzystująca wizualną skalę analogową
ESR	ang. <i>erythrocyte sedimentation rate</i> – wskaźnik opadania erytrocytów
ETA	etanercept
EULAR	ang. <i>The European League against Rheumatism</i> – Europejska Liga Antyreumatyczna
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue</i> – kwestionariusz oceny zmęczenia osób przewlekle chorych
GKS	glikokortykosteroidy
GOL	golimumab
GUS	Główny Urząd Statystyczny
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
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów - użyteczności
IL	interleukina (IL-1, IL-2, IL-6)
INF	infliksymab
JAK	ang. <i>Janus kinase</i> – kinaza janusowa
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
ksLMPCh	ang. <i>conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – konwencjonalne, syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
LEF	leflunomid
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała
MTX	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne

Skrót	Rozwinięcie
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
ODP	stan modelu – odpowiedź na leczenie
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLN	polski złoty
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
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
RTX	rytuksymab
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnie
SDAI	ang. <i>Simplified Disease Activity Index</i> – uproszczony wskaźnik aktywności choroby
SF-36	ang. <i>Short Form (36) Health Survey</i> – kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia
SSZ	sulfasalazyna
TNF-alfa	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa
TOC	tocilizumab
TOF	tofacytynib
U_ODP	stan modelu – utrata odpowiedzi na leczenie
UPA	upadacytynib
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej):

- ⊕ chorzy uprzednio nieleczeni w ramach programu lekowego (tj. nieleczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa, IL-6 i JAK);
- ⊕ chorzy po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego (po terapii inhibitorami TNF-alfa).

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. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w nowej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie upadacytynib porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj.

- ⊕ chorzy uprzednio nieleczeni w ramach programu lekowego: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, tocilizumab, tofacytynib, baricytynib;
 - ⊕ chorzy po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego: tocilizumab, tofacytynib, baricytynib.
-

Do oceny opłacalności stosowania upadacytynibu względem powyższych komparatorów wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykonano model Markowa. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia. Ponadto w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariancie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

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 oraz analizę scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

[Redacted content]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Rinvoq™ będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych na RZS. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy spośród inhibitorów JAK mogli dotychczas wykorzystywać leczenie przy pomocy tofacytynibu i baricytynibu, będą mogli również stosować terapię upadacytynibem.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce upadacytynibu (Rinvoq™, UPA) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi.

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

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej):
 - ⊕ chorzy uprzednio nieleczeni w ramach programu lekowego¹ (tj. nieleczeni uprzednio inhibitorami TNF-alfa, IL-6 i JAK);
 - ⊕ chorzy po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego (po terapii inhibitorami TNF-alfa).

Interwencja:

- ⊕ upadacytynib (UPA)²

¹ O ile kontekst nie wymaga dokładniejszego sprecyzowania, określenie „program lekowy” w niniejszej analizie odnosi się zarówno do *Programu lekowego leczenia RZS*, jak i *Projektu programu lekowego leczenia RZS*.

² W ramach *Analizy klinicznej* uwzględniono wyłącznie badania dotyczące stosowania UPA w skojarzeniu z ksLMPCh (MTX). W związku z tym w niniejszej analizie ekonomicznej w analizie podstawowej również uwzględniono stosowanie UPA w skojarzeniu z MTX.

Komparatory³:

- ⊕ chorzy uprzednio nieleczeni w ramach programu lekowego: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, tocilizumab, tofacytynib, baricytynib;
- ⊕ chorzy po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego: tocilizumab, tofacytynib, baricytynib.

Wyniki:

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

Analiza ekonomiczna została oparta przede wszystkim na wynikach badań z przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu wnioskowanej populacji [*Analiza kliniczna*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki skuteczności UPA oraz komparatorów stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej*, wynikach metaanalizy sieciowej, danych z literatury oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla

³ W ramach *Analizy klinicznej* uwzględniono wyłącznie badania, w których stosowano wymienione komparatory w skojarzeniu z ksLMPCh (MTX, SSZ, LEF). W związku z tym w niniejszej analizie ekonomicznej również uwzględniono stosowanie komparatorów w skojarzeniu z ksLMPCh.

wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

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

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Wyniki zostały zaprezentowane zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej.

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.

W związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się przez całe życie chorego oraz z uwagi na fakt, że terapia wnioskowaną technologią ma być kontynuowana tak długo jak chory na nią odpowiada, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Przeciętny wiek chorych dla populacji włączanej do modelu wynosi 55 lat. Biorąc pod uwagę powyższe oraz dostępność danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej [*Dane GUS – tablice trwania życia*] przyjęto, że ok. 45-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 7.5.

5. Ocena wyników zdrowotnych

Celem przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej* było odnalezienie zarówno badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z komparatorami, jak również badań uwzględniających porównania interwencji i komparatorów względem placebo oraz porównania komparatorów pomiędzy sobą, mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego (NMA).

Jedynym odnalezionym badaniem zawierającym bezpośrednie porównanie wnioskowanej interwencji z aktywnym komparatorem było badanie *SELECT-COMPARE*, dlatego zdecydowano o włączeniu do analizy głównej wyłącznie tego badania. Wyniki dla porównań z placebo pochodzące z badania *SELECT-COMPARE* oraz z pozostałych badań (uwzględniających porównania interwencji i komparatorów względem placebo oraz porównania komparatorów pomiędzy sobą) wykorzystano w NMA.

5.1. Skuteczność kliniczna

Skuteczność upadacytynibu względem adalimumabu stosowanych w skojarzeniu z metotreksatem została oceniona na podstawie badania *SELECT-COMPARE* względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ odpowiedź ACR;
- ⊕ aktywność choroby;
- ⊕ jakość życia;
- ⊕ natężenie bólu;
- ⊕ poranna sztywność stawów;
- ⊕ progresja radiologiczna.

Zgodnie z wnioskami przedstawionymi w *Analizie klinicznej* wyniki badania *SELECT-COMPARE* wskazują na znamiennej statycznie wyższą skuteczność UPA względem ADA:

- ⊕ w zakresie odsetków chorych, u których uzyskano odpowiedź ACR 20, ACR 50 i ACR 70 w każdym z poddanych analizie okresów obserwacji;
 - ⊕ w zakresie odsetków chorych, u których uzyskano remisję/niską aktywność choroby w każdym z poddanych analizie okresów obserwacji;
-

- ⊕ w ocenie redukcji aktywności choroby w każdym z poddanych analizie okresów obserwacji;
- ⊕ w zakresie zmiany aktywności choroby w skali VAS;
- ⊕ w zakresie redukcji wskaźnika bolesności stawów względem wartości początkowych we wszystkich okresach obserwacji;
- ⊕ w odniesieniu do redukcji wskaźnika obrzęknięcia stawów w czasie 12 tygodni;
- ⊕ pod względem redukcji wartości wskaźnika CRP względem wartości początkowych;
- ⊕ w zakresie poprawy jakości życia w skali HAQ-DI;
- ⊕ w zakresie poprawy jakości życia ocenianej w skali SF-36;
- ⊕ w odniesieniu do oceny nasilenia zmęczenia ocenianej w skali FACIT-F w czasie 12 tygodni;
- ⊕ w ocenie redukcji natężenia bólu w skali VAS w każdym z poddanych analizie okresów obserwacji.

W ramach NMA do oceny skuteczności technologii wnioskowanej i komparatorów w *Analizie klinicznej* uwzględniono następujące punkty końcowe:

- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki skuteczności oparte na kryterium ACR, które przedstawione w badaniach włączonych do *Analizy klinicznej*, a także uwzględniono w niniejszej analizie ekonomicznej oraz testowano w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy, przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 24.).

5.2. Profil bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa UPA+MTX względem ADA+MTX przeprowadzono na podstawie badania *SELECT-COMPARE*. Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊕ zgony;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zmiany w wynikach badań laboratoryjnych.

W ramach NMA do oceny profilu bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i komparatorów w *Analizie klinicznej* uwzględniono następujące punkty końcowe:

- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]

Na podstawie wyników przedstawionych w *Analizie klinicznej* oraz mając na uwadze korzyści wynikające z zastosowania UPA w populacji docelowej i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że [REDACTED]

[REDACTED]

6. Technika analityczna

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* analiza ekonomiczna powinna standardowo składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Biorąc pod uwagę fakt, że przeżycie chorych nie było punktem końcowym analizowanym w ramach badań uwzględnionych w *Analizie klinicznej*, w niniejszym raporcie odstąpiono od wykonania analizy kosztów-efektywności (CEA) z uwzględnieniem lat życia (LYG) jako wyniku zdrowotnego. Biorąc pod uwagę powyższe oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). 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 o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

W związku z tym, że w ramach *Analizy klinicznej* odnaleziono randomizowane badanie kliniczne wykazujące wyższą skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu do jednego z leków dotychczas refundowanych we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie z art. 13. ust. 3. i ust. 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* odstąpiono od oszacowania wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. kosztów uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz leków refundowanych w ramach programu lekowego.

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*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 49 008 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **147 024 PLN**.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej względem komparatorów w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano model Markowa. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie czy śmierci chorego nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

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

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. W związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii wynikający ze zróżnicowanych prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Biorąc pod uwagę przeciętny wiek chorych włączanych do modelu (55 lat) oraz dostępność danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej [Dane GUS – tablice trwania życia] przyjęto, że ok. 45-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 52 tygodnie) odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 7.5.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

W modelu uwzględniono szereg założeń porządkujących, które wymieniono poniżej:

- 1) W ramach analizy wykonano osobne modelowanie dla następujących populacji chorych:
 - ⊕ uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego;
 - ⊕ po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego.
 - 2) W przypadku populacji uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego dokonano porównania UPA z następującymi komparatorami zdefiniowanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*:
 - ⊕ BAR;
 - ⊕ TOF;
 - ⊕ TOC;
 - ⊕ ADA;
 - ⊕ ETA;
 - ⊕ INF;
-

-
- ⊕ CER;
 - ⊕ GOL;
- 3) W przypadku populacji po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego dokonano porównania UPA z następującymi komparatorami zdefiniowanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*:
- ⊕ BAR;
 - ⊕ TOF;
 - ⊕ TOC;
- 4) W ramach całej ścieżki leczenia chory może być leczony z wykorzystaniem następujących terapii⁴:
- ⊕ inhibitorów TNF-alfa (ADA, ETA, INF, CER, GOL);
 - ⊕ inhibitorów JAK (UPA, TOF, BAR);
 - ⊕ inhibitorów IL-6 (TOC);
 - ⊕ ksLMPCh;
 - ⊕ GKS i NLPZ.

⁴ W analizie nie uwzględniono rytuksymabu jako leku, który może zostać zastosowany na którymkolwiek etapie ścieżki leczenia chorych z wnioskowanej populacji. Zgodnie z danymi przedstawionymi w *Sprawozdaniach z działalności NFZ* jest to lek o nieznaczających udziałach w populacji docelowej i jedyna substancja, w przypadku której w latach 2016-2018 odnotowano spadek liczby chorych leczonych z jej zastosowaniem. W związku z tym przyjęto założenie, że w chwili składania niniejszego raportu udziały rytuksymabu w populacji docelowej będą na tyle znikome, że nie może być on realnie traktowany jako komparator dla wnioskowanej populacji bądź technologia, która będzie stosowana na którejkolwiek z linii leczenia uwzględnionych w ramach struktury modelu.

- 5) Terapie dostępne w programie lekowym (inhibitory TNF-alfa, inhibitory JAK, inhibitory IL-6) stosowane są w skojarzeniu z ksLMPCh.
- 6) W przypadku braku lub utraty adekwatnej odpowiedzi na leczenie chory przechodzi na kolejną linię leczenia (odpowieź na leczenie definiowana jest zapisami programu lekowego).
- 7) W ramach programu lekowego chory nie może być leczony terapią, w ramach której wykazał brak lub utratę adekwatnej odpowiedzi na leczenie w dowolnym momencie w przeszłości.
- 8) Przyjęto, że chory może być leczony maksymalnie 3 różnymi terapiami w ramach programu lekowego oraz maksymalnie 1 substancją z danej klasy leków (tj. inhibitorów TNF-alfa, inhibitorów JAK, inhibitorów IL-6)⁵ – w związku z tym modelowane są 3 linie leczenia w programie lekowym w przypadku populacji uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego oraz 2 linie leczenia w programie lekowym w przypadku populacji po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego (przyjęto upraszczające założenie, iż są to chorzy nieskutecznie leczeni jedną terapią w programie lekowym, zaś na podstawie danych ze *Sprawozdania z Działalności NFZ* założono, że w praktyce klinicznej lekiem pierwszego wyboru w *Programie lekowym leczenia RZS* jest jeden z inhibitorów TNF-alfa). W modelu uwzględniono dodatkową funkcjonalność – możliwość wyboru dowolnych terapii stosowanych na kolejnych liniach leczenia⁶ celem oszacowania wyników analizy.
- 9) W przypadku wykazania nieskuteczności wszystkich uwzględnionych w modelu linii leczenia stosowanych w programie lekowym chory do końca horyzontu czasowego przyjmuje wyłącznie GKS i NLPZ (chory, który w przeszłości wykazał nieskuteczność

⁵ Biorąc pod uwagę fakt, że chorzy mają aktualnie dostęp do różnych klas leków w *Programie lekowym leczenia RZS*, bardziej prawdopodobnym rozwiązaniem jest zamiana nieskutecznego leku na lek z innej klasy niż zamiana na lek z tej samej grupy.

⁶ Przy czym zgodnie z zapisami programu lekowego nie można zastosować więcej niż 2 inhibitorów TNF-alfa w przypadku wykazania ich nieskuteczności

leczenia wszystkich dostępnych form terapii z wykorzystaniem LMPCh, tj. ksLMPCh, bLMPCh oraz csLMPCh).

10) W przypadku konieczności przerwania skutecznej terapii z powodu ograniczeń czasowych warunkowanych zapisami programu lekowego (czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu lekowego przy pierwszym podawaniu leku wynosi 18 miesięcy) chory otrzymuje terapię ksLMPCh – tj. kontynuuje przyjmowanie leku stosowanego uprzednio w skojarzeniu z lekiem stosowanym w programie lekowym. W przypadku utraty odpowiedzi podczas terapii ksLMPCh chory wraca na dokładnie tę samą terapię, którą stosował bezpośrednio przed ksLMPCh.

W modelu uwzględniono następujące stany:

1. Odpowiedź na leczenie (ODP),
2. Utrata odpowiedzi na leczenie (U_ODP),
3. Brak odpowiedzi na leczenie (B_ODP),
4. Zgon (ZGON).

Zmiana pomiędzy stanami mogła zachodzić w cyklach 3-miesięcznych (długość cyklu odpowiadająca minimalnej częstotliwości monitorowania leczenia, po której dokonywana jest decyzja o kontynuacji lub zmianie leczenia) w horyzoncie dożywotnym. Zdarzenia, takie jak utrata odpowiedzi na leczenie albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu dla oszacowań jakości życia. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

W modelu nie zastosowano korekty połowy cyklu dla oszacowań kosztowych. Korekta spowodowałaby znaczące zaniżanie kosztu generowanego na I linii leczenia, szczególnie uwydatniająca się w pierwszych cyklach modelu, kiedy ponoszone są największe wydatki (najwyższy odsetek chorych leczonych, najniższa stopa dyskonta)⁷. W przypadku terapii

⁷ Koszty z korektą oraz brakiem korekty połowy cyklu przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu.

najdroższych w przeliczeniu na cykl modelu skala zaniżenia kosztu byłaby największa, w związku z tym porównanie takiej terapii z tańszą formą leczenia przy uwzględnieniu korekty połowy cyklu powodowałoby uzyskanie zaburzonych wyników analizy.

Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu, jest stan B_ODP. W przypadku braku odpowiedzi na przyjmowaną w pierwszym cyklu terapię chory pozostaje w stanie B_ODP i przechodzi na kolejną linię leczenia, zaś w przypadku wykazania odpowiedzi na leczenie przechodzi do stanu ODP i kontynuuje skuteczną terapię.

W stanie ODP chory pozostaje tak długo, jak wykazuje odpowiedź na leczenie. W przypadku utraty odpowiedzi na leczenie chory trafia do stanu U_ODP.

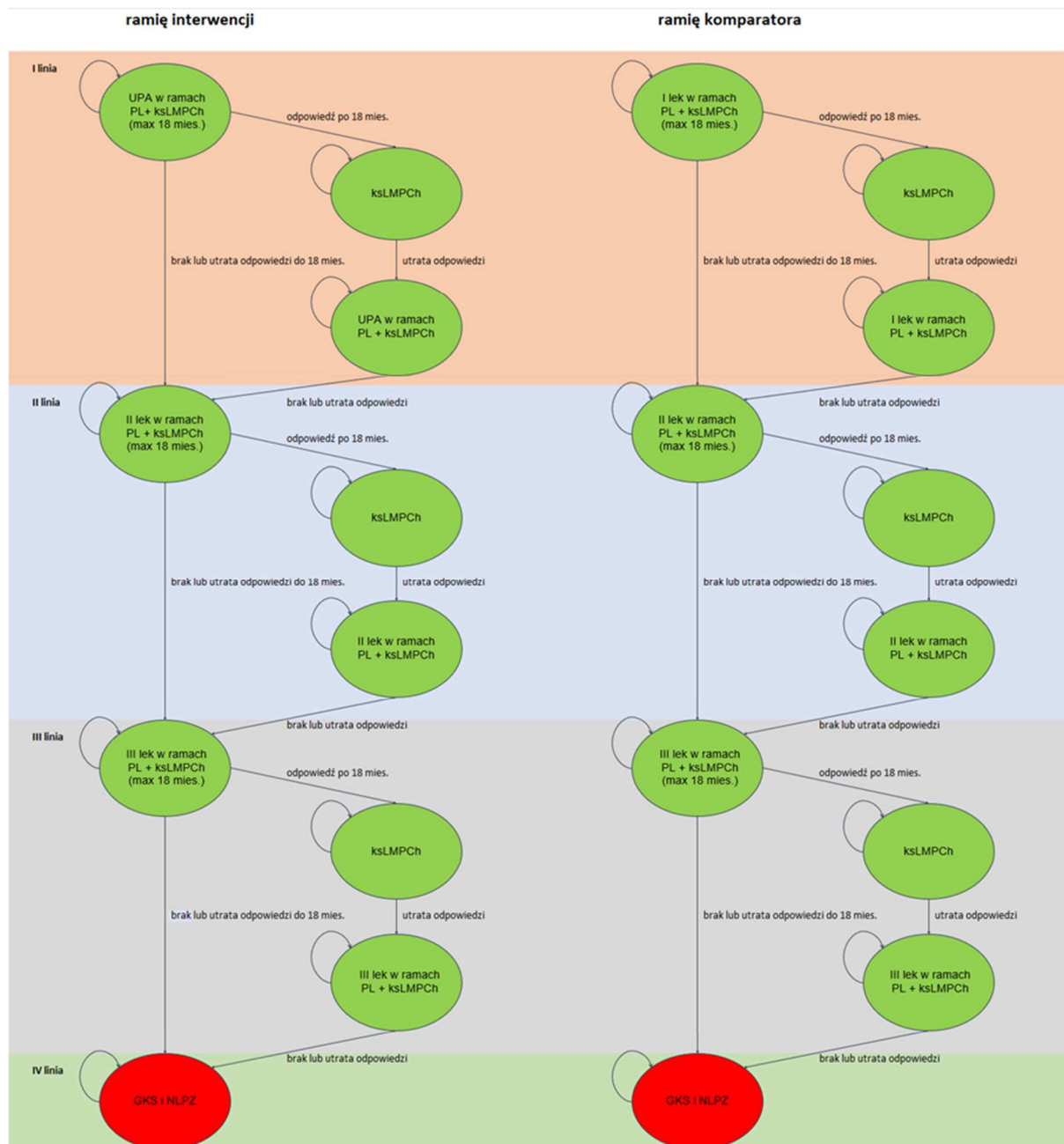
Stan U_ODP jest stanem tunelowym, co oznacza, że chory przebywa w nim tylko jeden cykl. Po utracie odpowiedzi chory zmienia terapię na kolejną dostępną w jego ścieżce leczenia i w przypadku odpowiedzi przechodzi do stanu ODP, zaś w przypadku braku odpowiedzi do stanu B_ODP. Biorąc pod uwagę zapisy programu lekowego, chory nie trafia bezpośrednio po utracie odpowiedzi na kolejną linię leczenia. W ramach programu lekowego zmiana terapii na inną może nastąpić w wyniku utraty odpowiedzi stwierdzonej w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących, które po początkowej fazie leczenia odbywają się co 6 miesięcy. W związku z tym założono, że po stwierdzeniu utraty odpowiedzi na leczenie w ramach pierwszej wizyty monitorującej chory stosuje daną terapię w stanie B_ODP do drugiej wizyty monitorującej i dopiero po niej przechodzi na kolejną linię leczenia (przyjęto przy tym, że chory wykazujący utratę odpowiedzi podczas pierwszej wizyty monitorującej, wykaże ją także przy drugim monitorowaniu, a reguła dotycząca konieczności potwierdzenia utraty odpowiedzi podczas dwóch wizyt monitorujących obowiązuje także chorych stosujących wnioskowaną technologię w ramieniu interwencji).

W sytuacji braku lub utraty odpowiedzi i niemożności przejścia na kolejną aktywną formę leczenia, chory przyjmuje GKS i NLPZ do końca życia w stanie B_ODP.

Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów modelu.

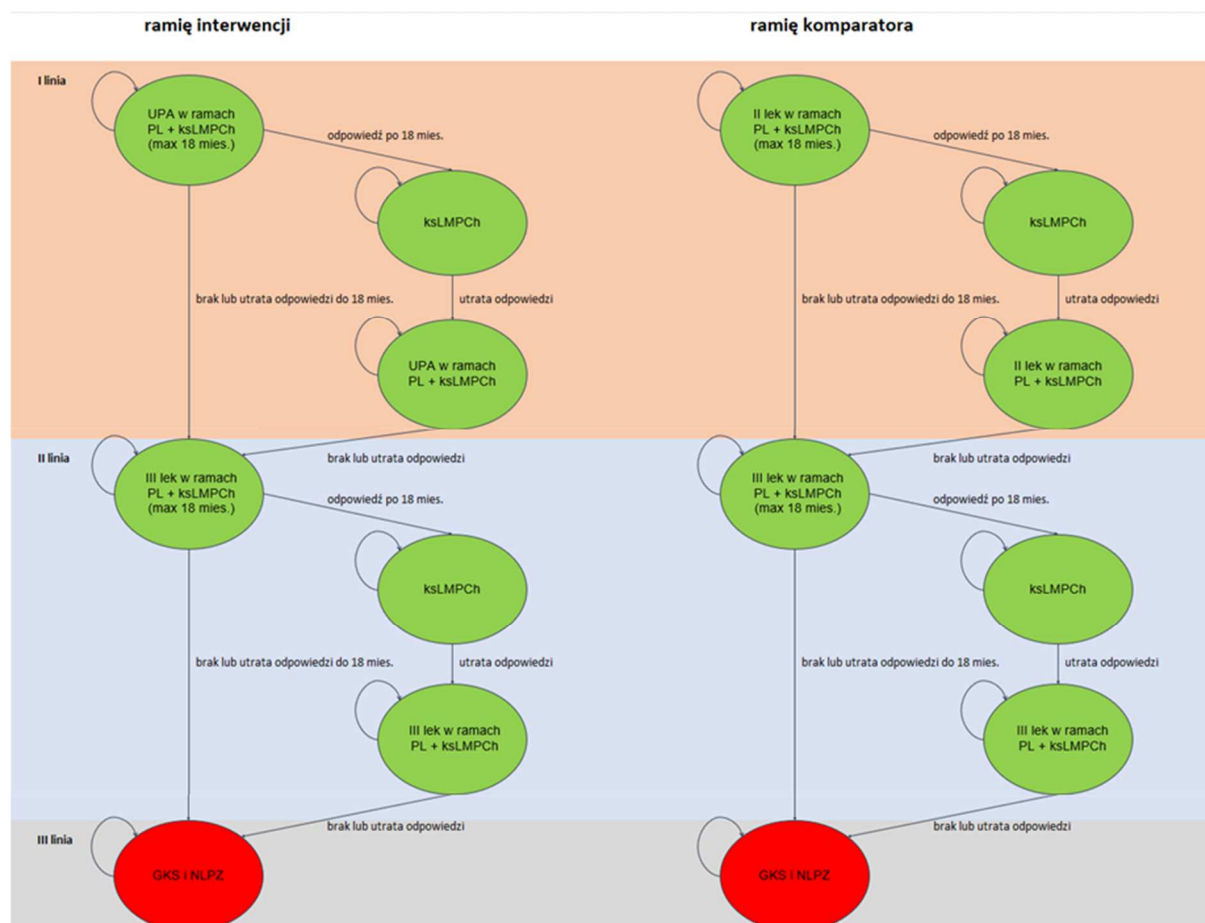
Biorąc pod uwagę wyżej wymienione założenia oraz opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu, na poniższych schematach przedstawiono możliwe ścieżki leczenia dla 2 analizowanych populacji chorych.

Rysunek 1.
Ścieżki leczenia modelowane w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego



Rysunek 2.

Ścieżki leczenia modelowane w populacji chorych po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego



Biorąc pod uwagę założenie, iż chory może być leczony maksymalnie 3 różnymi terapiami w ramach programu lekowego oraz maksymalnie 1 substancją z danej klasy leków, w analizie przyjęto pewne prawdopodobieństwa zastosowania poszczególnych technologii po niepowodzeniu danej terapii w programie lekowym. Prawdopodobieństwa te są warunkowane wcześniej stosowaną ścieżką leczenia, a zostały oszacowane na podstawie danych ze *Sprawozdań z działalności NFZ* (dane za I kwartał 2019 r.) oraz danych z *AWA Xeljanz*⁸.

⁸ Zgodnie z opinią eksperta klinicznego przyjęto, że w przypadku gdy na I linii leczenia nie był zastosowany inhibitor JAK, prawdopodobieństwo zastosowania inhibitora JAK na II linii leczenia wynosi 20%.

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, natomiast podsumowanie przyjętych prawdopodobieństw w poniższych tabelach.

Tabela 1.
Prawdopodobieństwa zastosowania poszczególnych technologii na II linii leczenia w programie lekowym w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego

Lek stosowany na II linii leczenia	Udziały w przypadku, gdy lekiem stosowanym na I linii leczenia był		
	inhibitor TNF-alfa	inhibitor JAK	inhibitor IL-6
ADA	0,0%	24,7%	30,6%
ETA	0,0%	23,1%	28,5%
INF	0,0%	2,1%	2,6%
RTX	0,0%	0,0%	0,0%
CER	0,0%	6,7%	8,2%
TOC	80,0%	35,3%	0,0%
GOL	0,0%	8,2%	10,1%
BAR	0,0%	0,0%	0,0%
TOF	20,0%	0,0%	20,0%
UPA ⁹	0,0%	0,0%	0,0%

Tabela 2.
Prawdopodobieństwa zastosowania poszczególnych technologii na III linii leczenia w programie lekowym w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego

Lek stosowany na III linii leczenia	Udziały w przypadku, gdy na I i II linii leczenia stosowane były		
	inhibitory JAK i IL-6	inhibitory TNF-alfa i JAK	inhibitory TNF-alfa i IL-6
ADA	38,2%	0,0%	0,0%
ETA	35,7%	0,0%	0,0%
INF	3,2%	0,0%	0,0%
RTX	0,0%	0,0%	0,0%
CER	10,3%	0,0%	0,0%
TOC	0,0%	100,0%	0,0%
GOL	12,6%	0,0%	0,0%

⁹ Biorąc pod uwagę fakt, że UPA jest technologią ocenianą w niniejszej analizie, substancja ta nie może być rozważana jako technologia stosowana na II linii leczenia po niepowodzeniu innej substancji stanowiącej I linię leczenia w programie lekowym oraz będącej komparatorem dla UPA (UPA nie może być składową leczenia w ramieniu komparatora).

Lek stosowany na III linii leczenia	Udziały w przypadku, gdy na I i II linii leczenia stosowane były		
	inhibitory JAK i IL-6	inhibitory TNF-alfa i JAK	inhibitory TNF-alfa i IL-6
BAR	0,0%	0,0%	0,0%
TOF	0,0%	0,0%	100,0%
UPA	0,0%	0,0%	0,0%

W przypadku populacji chorych po niepowodzeniu leczenia w programie lekowym należy przypomnieć założenie przyjęte dla porównań rozważanych w ramach tej populacji, iż w praktyce klinicznej lekiem pierwszego wyboru w programie lekowym jest jeden z inhibitorów TNF-alfa. W związku z tym zakres technologii stosowanych po niepowodzeniu II linii leczenia w programie lekowym jest ograniczony – w przypadku braku lub utraty odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem któregośkolwiek z inhibitorów JAK (UPA, BAR, TOF) jedyną technologią, którą może zastosować chory na III linii leczenia, jest TOC, zaś w przypadku niepowodzenia TOC na II linii leczenia w programie lekowym jedyną technologią możliwą do zastosowania jest TOF (UPA jako technologia oceniana i aktualnie nier refundowana nie może być składową leczenia w ramieniu komparatora, zaś BAR nie jest refundowany na III linii leczenia w programie lekowym).

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 9.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

W ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzono metaanalizę sieciową (NMA), w ramach której analizowanymi punktami końcowymi były:

- ⊕ [REDACTED]
- [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]
- [REDACTED]

[Redacted text block]

¹⁰.

Zestawienie wyników badań włączonych do metaanalizy przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, natomiast średnie częstości występowania poszczególnych zdarzeń w ramach analizowanych punktów końcowych w poniższych tabelach.

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

[Redacted text block]

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

¹⁰ Porównywane interwencje stosowane w skojarzeniu z ksLMPCh.

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

[REDACTED]

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

Należy zauważyć, że w programie lekowym skuteczność leczenia nie jest definiowana zgodnie z kryteriami ACR. Miernikiem umiarkowanej aktywności choroby jest wartość wskaźnika $DAS\ 28 \leq 5,1$ albo $DAS \leq 3,7$, albo $SDAI \leq 26$, niskiej aktywności choroby – $DAS\ 28 \leq 3,2$ albo $DAS \leq 2,4$ albo $SDAI \leq 11$, zaś remisji – $DAS\ 28 \leq 2,6$ albo $DAS \leq 1,6$, albo $SDAI \leq 3,3$. W NMA uwzględniono wskaźnik ACR jako kryterium odpowiedzi na leczenie ze względu na zdecydowanie większą liczbę badań, w których raportowano wyniki w tej skali w stosunku do liczby badań, w których raportowano wartości DAS czy SDAI. Co więcej, w żadnym spośród badań włączonych do *Analizy klinicznej* nie uwzględniono jako punktu końcowego któregośkolwiek ze wskaźników będących miernikiem umiarkowanej aktywności choroby wg programu lekowego. Dzięki uwzględnieniu skali ACR dla każdej spośród porównywanych

interwencji odnaleziono badania z opublikowanymi wynikami skuteczności definiowanymi wg tego samego kryterium.

W publikacji *Navarro Coy 2019* przedstawiono dane dotyczące porównywalności skal ACR oraz DAS 28. Zgodnie z przedstawionymi wynikami w populacji chorych z wysoką aktywnością RZS odpowiedzi na leczenie definiowane jako 20% oraz 50% poprawa wartości wskaźnika ACR są równoważne odpowiednio 27,8% oraz 46,2% poprawie wartości wskaźnika DAS 28-CRP względem wartości początkowych. Biorąc pod uwagę powyższe wartości oraz średnią wartość początkową DAS 28-CRP chorych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* uwzględniających UPA¹¹, 20% poprawa wartości wskaźnika ACR wiąże się z osiągnięciem średniego wyniku DAS 28 w przedziale ok. 4,04-4,26, zaś 50% poprawa wartości wskaźnika ACR wiąże się z osiągnięciem średniego wyniku DAS 28 w przedziale ok. 3,01-3,17. Na podstawie powyższych obliczeń przyjęto, że osiągnięcie odpowiedzi na leczenie wg kryterium ACR 20 jest porównywalne z osiągnięciem co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS 28, natomiast osiągnięcie odpowiedzi na leczenie wg kryterium ACR 50 jest porównywalne z osiągnięciem co najmniej niskiej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS 28. Możliwość zamiennego stosowania skal ACR oraz DAS 28 znajduje swoje potwierdzenie także w wynikach badań włączonych do *Analizy klinicznej*. W badaniu *SELECT-COMPARE* [Fleischmann 2019] odsetki chorych, którzy w 12. tygodniu leczenia uzyskali odpowiedź ACR 50 w grupach chorych przyjmujących PLC+MTX, ADA+MTX oraz UPA+MTX, wyniosły odpowiednio 15%, 29% oraz 45%, zaś odpowiedź definiowaną jako uzyskanie wyniku DAS 28-CRP $\leq 3,2$ odpowiednio 14%, 29% oraz 45%.

Biorąc pod uwagę kryteria odpowiedzi na leczenie przedstawione w programie lekowym, w modelowaniu ścieżek leczenia porównywanych interwencji wykorzystano wyniki tych badań włączonych do *Analizy klinicznej*, w których raportowano odpowiedź ACR 20 po 3 miesiącach oraz ACR 50 po 6 miesiącach leczenia. Celem zachowania absolutnej spójności i porównywalności danych, w analizie podstawowej nie uwzględniono badań, w których przedstawiono wyniki tylko dla jednego spośród dwóch opisanych wyżej punktów końcowych. Należy zauważyć, że zgodnie z zapisami programu lekowego w przypadku niewykazania co najmniej umiarkowanej aktywności choroby pacjent jest wyłączany z leczenia po 3 miesiącach,

¹¹ W badaniach opisanych w publikacjach: *Fleischmann 2019, Burmester 2018, Genovese 2018* średnia wartość początkowa mieści się w przedziale 5,6-5,9.

a w badaniach klinicznych odpowiedź ACR 50 po 6 miesiącach terapii była raportowana w pełnej populacji rozpoczynającej leczenie (bez względu na wynik osiągnięty po 3 miesiącach). W związku z tym w niniejszej analizie przyjęto upraszczające założenie, że po 6 miesiącach leczenia niską aktywność choroby mogą wykazać tylko pacjenci z odpowiedzią ACR 20 osiągniętą po 3 miesiącach terapii. Na tej podstawie oszacowano prawdopodobieństwa odpowiedzi w II cyklu leczenia w programie lekowym (po 6 miesiącach terapii z wykorzystaniem danej substancji) jako ilorzaz 2 wartości raportowanych w badaniach klinicznych – odsetka chorych z odpowiedzią ACR 50 po 6 miesiącach leczenia oraz odsetka chorych z odpowiedzią ACR 20 po 3 miesiącach leczenia. Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu, zaś uwzględnione w modelu prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie po I i II cyklu terapii z wykorzystaniem poszczególnych substancji stosowanych w programie lekowym w rozdziale 9. (Tabela 24.).

Celem modelowania skuteczności leczenia po II cyklu terapii w programie lekowym wykorzystano dane z badania *SELECT-COMPARE* [Fleischmann 2019a, Fleischmann 2019a *suppl*], w którym raportowano skuteczność leczenia ADA+MTX oraz UPA+MTX w grupie chorych, którzy osiągnęli niską aktywność RZS po 26 tygodniach (6 miesiącach) terapii. Na podstawie danych dotyczących odsetków chorych osiągających wynik DAS 28 \leq 3,2 po 26 oraz 48 tygodniach leczenia oszacowano stałe prawdopodobieństwo utrzymania co najmniej niskiej aktywności choroby w programie lekowym – warunek konieczny do kontynuowania leczenia (96,6% w przeliczeniu na cykl modelu). Założono, że ta sama wartość wyznacza prawdopodobieństwo uzyskania oraz utrzymania odpowiedzi na leczenie u chorych powracających na terapię w programie lekowym stosowaną bezpośrednio przed leczeniem z wykorzystaniem ksLMPCh, którą to terapię byli zmuszeni zastosować z powodu ograniczeń czasowych warunkowanych zapisami programu lekowego. W związku z tym, że we włączonych do *Analizy klinicznej* badaniach nie odnaleziono analogicznych danych dla innych niż UPA oraz ADA substancji stosowanych w programie lekowym, przyjęto, że opisane wyżej prawdopodobieństwa są takie same dla wszystkich substancji dostępnych w programie lekowym.

W celu oszacowania ryzyka nawrotu w czasie leczenia z wykorzystaniem ksLMPCh wykorzystano krzywą przeżycia bez nawrotu¹² po przerwaniu skutecznego leczenia¹³ z wykorzystaniem inhibitorów TNF-alfa z publikacji *Ghiti Moghadam 2016*. Dane z krzywej odczytano za pomocą programu *Engauge Digitizer 4.1* i poddano obróbce statystycznej w programie MS Excel 2016. Na podstawie odczytanych danych oszacowano parametr funkcji wykładniczej najlepiej dopasowanej do krzywych Kaplana-Meiera, który posłużył do obliczenia stałego prawdopodobieństwa utrzymania niskiej aktywności choroby / remisji w przypadku stosowania ksLMPCh po skutecznej terapii w programie lekowym (80,0% w przeliczeniu na cykl modelu).

Zestawienie prawdopodobieństw uzyskania odpowiedzi na leczenie i utrzymania odpowiedzi na leczenie poszczególnymi technologiami w przeliczeniu na cykl modelu, które oszacowano na podstawie opisanych wyżej danych wraz z opisem założeń oraz z alternatywnymi wariantami testowanymi w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy, przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 24. i Tabela 25.). Dokładne oszacowania przedstawiono natomiast w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

7.3. Oszacowania wskaźników śmiertelności

W ramach analizy oszacowano 2 typy wskaźników śmiertelności – w populacji generalnej uzależnione od płci i wieku oraz w stanach zdrowotnych uwzględnionych w modelu względem populacji generalnej.

W analizie podstawowej przyjęto, że chorzy odpowiadający na leczenie (stan ODP) znajdują się w na tyle dobrym stanie zdrowia, iż nie ma podstaw, by w ich przypadku zakładać zwiększone ryzyko zgonu w stosunku do populacji generalnej. Podwyższone ryzyko śmiertelności założono natomiast w przypadku chorych nieodpowiadających na leczenie (stany U_ODP oraz B_ODP).

¹² Nawrót definiowany jako wynik DAS 28 \geq 3,2 i wzrost wartości DAS 28 o co najmniej 0,6.

¹³ Skuteczne leczenie definiowane jako wynik DAS 28 < 3,2.

Na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Molina 2015* przyjęto, że chorzy w stanach U_ODP oraz B_ODP wykazują średnio 1,55 razy większe ryzyko zgonu niż chorzy z populacji generalnej (a zatem także chorzy w stanie ODP).

Wskaźniki śmiertelności w populacji generalnej uzależnione od płci i wieku obliczono na podstawie tablic trwania życia [*dane GUS – tablice trwania życia*]. Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

7.4. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 7.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisals*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D 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 ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

Stany w modelu zostały zdefiniowane zgodnie z kryteriami odpowiedzi na leczenie zależnymi od osiągniętego wyniku w skali DAS 28, DAS lub SDAI (rozdział 7.1.). Należy jednak zauważyć, że w dokumentach publikowanych przez NICE [*Raport NICE – tofacytynib*] oraz publikacji *Bansback 2008* zwraca się uwagę na fakt, iż to skala HAQ jest silniej skorelowana z użytecznością chorych i lepiej niż skala DAS 28 odzwierciedla jakość życia w poszczególnych stadiach choroby. W związku z powyższym w ramach przeglądu systematycznego badań do jakości życia w pierwszej kolejności włączano publikacje, w których przedstawiano wzory na funkcje mapujące ze skali HAQ na skalę EQ-5D. Ponadto w ramach przeglądu uwzględniono także badania, w których średnie oszacowania użyteczności w skali EQ-5D przedstawiono w przedziałach skali DAS 28, które są zbieżne z przedziałami wyznaczającymi wysoką (DAS 28 > 5,1), umiarkowaną (DAS 28 > 3,2 oraz ≤ 5,1) i co najmniej

niską aktywność choroby (DAS 28 ≤ 3,2). Wyniki przeglądu systematycznego opisano szczegółowo w rozdziale 17.1.

W związku z tym, że w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono znacząco różniące się od siebie wzory na funkcje mapujące, w analizie podstawowej uwzględniono testowaną przez NICE (*Stevenson 2016, Raport NICE – leki biologiczne*) funkcję z publikacji *Malottki 2011*, w ramach której użyteczności chorych na RZS szacowane są zgodnie z formułą:

$$EQ5D = 0,804 - 0,203 \times HAQ - 0,045 \times HAQ^2$$

Celem oszacowania użyteczności w uwzględnionych w modelu stanach zdrowia konieczne było wyznaczenie średniego wyniku w skali HAQ, jaki chorzy wykazują w ramach poszczególnych stopni aktywności choroby. Wartości te wyznaczono na podstawie danych z publikacji *Nikiphorou 2016*, które przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Średnie wartości HAQ notowane w stanach zdrowia wyznaczonych na podstawie skali DAS 28 z publikacji *Nikiphorou 2016*

Wynik DAS 28	Średnia wartość HAQ	95% przedział ufności	
		Dolna granica	Górna granica
> 5,1	1,555	1,494	1,616
<4,2; 5,1>	1,097	1,041	1,153
<3,2; 4,19>	0,753	0,703	0,803
(2,6; 3,2)	0,522	0,455	0,589
≤ 2,6	0,304	0,245	0,363

W analizie podstawowej przyjęto, że w przypadku chorych z wysoką aktywnością choroby średni wynik HAQ jest tożsamy ze średnią przyporządkowaną przedziałowi DAS 28 > 5,1 z powyższej tabeli, chorym z umiarkowaną aktywnością przypisano średnią z wartości notowanych w przedziałach <4,2; 5,1> oraz <3,2; 4,19>, zaś chorym z co najmniej niską aktywnością średnią z wartości zaobserwowanych w przedziałach (2,6; 3,2) oraz ≤ 2,6. Zestawienie średnich wyników HAQ przypisanych poszczególnym stadiom choroby, które oszacowano na podstawie opisanych wyżej danych wraz z alternatywnymi wariantami testowanymi w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy, przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 24. i Tabela 25.).

W ostatnim kroku oszacowano użyteczności chorych znajdujących się w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby z wykorzystaniem średnich wyników HAQ oraz funkcji mapującej z publikacji *Malottki 2011*. W analizie wrażliwości testowano inne źródła danych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego do jakości życia. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, zaś podsumowanie przyjętych zestawów użyteczności uwzględnionych w analizie podstawowej i testowanych w analizie scenariuszy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 7.
Użyteczności przyjęte dla poszczególnych stopni zaawansowania choroby – analiza podstawowa

Grupa chorych	Użyteczność (EQ-5D)
z dużą aktywnością choroby	0,380
z umiarkowaną aktywnością choroby	0,578
z niską aktywnością choroby / remisją	0,712

Tabela 8.
Użyteczności przyjęte dla poszczególnych stopni zaawansowania choroby – analiza scenariuszy część 1

Grupa chorych	Użyteczność w skali EQ-5D					
	<i>Hernandez Alava 2013</i>	<i>Soini 2011</i>	<i>Hawthorne 2000</i>	<i>Clark 2004</i>	<i>Carreno 2011</i>	<i>Standfield 2010</i>
z dużą aktywnością choroby	0,560	0,480	0,549	0,497	0,476	0,517
z umiarkowaną aktywnością choroby	0,711	0,658	0,675	0,666	0,671	0,661
z niską aktywnością choroby / remisją	0,789	0,763	0,777	0,804	0,829	0,777

Tabela 9.
Użyteczności przyjęte dla poszczególnych stopni zaawansowania choroby – analiza scenariuszy część 2

Grupa chorych	Użyteczność w skali EQ-5D					
	<i>Tanno 2006</i>	<i>Drummond 2005</i>	<i>Adams 2010</i>	<i>Nair 2016</i>	<i>Bujkiewicz 2014</i>	<i>Hoshi 2015</i>
z dużą aktywnością choroby	0,476	0,354	0,417	0,646	0,120	0,570
z umiarkowaną aktywnością choroby	0,583	0,560	0,568	0,752	0,326	0,690
z niską aktywnością choroby / remisją	0,670	0,727	0,691	0,837	0,493	0,830

Tabela 10.

Użyteczności przyjęte dla poszczególnych stopni zaawansowania choroby – analiza scenariuszy część 3

Grupa chorych	Użyteczność w skali EQ-5D					
	<i>Katchamart 2019</i>	<i>Gaujoux-Viala 2011</i>	<i>Bae 2018 (CRP)¹⁴</i>	<i>Bae 2018 (ESR)¹⁵</i>	<i>Marra 2007¹⁶</i>	<i>Lee 2015¹⁷</i>
z dużą aktywnością choroby	0,790	0,400	0,300	0,400	0,546	0,399
z umiarkowaną aktywnością choroby	0,850	0,611	0,400	0,500	0,672	0,618
z niską aktywnością choroby / remisją	0,910	0,646	0,700	0,700	0,775	0,773

W ramach analizy założono, że w I cyklu modelu chory ma przypisaną użyteczność przyjętą dla dużej aktywności choroby. W przypadku uzyskania odpowiedzi po 3 miesiącach leczenia dowolną substancją stosowaną w programie lekowym, w II cyklu leczenia z wykorzystaniem danej terapii użyteczność kształtuje się na poziomie umiarkowanej aktywności choroby, natomiast przy braku odpowiedzi – na poziomie przypisanym dużej aktywności RZS. W przypadku utrzymywania się odpowiedzi w kolejnych cyklach chory ma przypisaną użyteczność przyjętą dla niskiej aktywności / remisji, zaś w przypadku utraty odpowiedzi – umiarkowanej aktywności (i utrzymuje się na tym poziomie w oczekiwaniu na rozpoczęcie kolejnej linii leczenia). W okresie leczenia ksLMPCCh użyteczność kształtuje się na poziomie niskiej aktywności / remisji, zaś po nawrocie – umiarkowanej aktywności choroby. Po wykorzystaniu wszystkich dostępnych form leczenia z wykorzystaniem LMPCh chory trafia na terapię GKS i NLPZ, podczas której do końca horyzontu czasowego utrzymuje użyteczność przypisaną dużej aktywności choroby.

W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową wartość użyteczności.

¹⁴ Użyteczności przypisane stopniom aktywności choroby wyznaczonym na podstawie wskaźnika DAS 28-CRP

¹⁵ Użyteczności przypisane stopniom aktywności choroby wyznaczonym na podstawie wskaźnika DAS 28-ESR

¹⁶ Użyteczności w momencie wejścia do modelu (funkcja mapująca zawierająca zmieniającą się w czasie składową – wiek)

¹⁷ Użyteczności w momencie wejścia do modelu (funkcja mapująca zawierająca zmieniające się w czasie składowe – wiek, długość trwania choroby od diagnozy)

7.5. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *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, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni. Biorąc pod uwagę strukturę modelu, w analizie podstawowej przyjęto, że ok. 45-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 52 tygodnie) równy 180 cyklom (1 cykl trwa 3 miesiące) odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej. Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniach włączonych do *Analizy klinicznej* uwzględniających UPA¹⁸ średnia ważona wieku chorych rozpoczynających leczenie wyniosła ok. 55 lat (przyjęta w analizie podstawowej za wiek wejścia do modelu), co przy dostępności danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej (tablice trwania życia obejmują przedział wiekowy do 100. roku życia) [*dane GUS – tablice trwania życia*] pozwala na wykonanie oszacowań w maksymalnie 45-letnim horyzoncie czasowym.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych 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 (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej

¹⁸ Badania opisane w publikacjach: *Fleischmann 2019, Burmester 2018, Genovese 2018*.

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 [Orlewska 1999].

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 w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należycie uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy.

7.6. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej 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.

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

Po dokładnym przeanalizowaniu badań włączonych do *Analizy klinicznej*, wyników metaanalizy sieciowej (*Analizy klinicznej*) oraz przestudiowaniu zapisów programu lekowego w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- ⊕ koszty leków (w tym UPA);
- ⊕ koszty podania leków;
- ⊕ koszty monitorowania leczenia;

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

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

Tabela 11.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	Chorzy będą kwalifikowani do programu lekowego w takim samym stopniu zarówno w scenariuszu istniejącym i nowym (w pierwszym cyklu modelu)

Poszczególne koszty lub zużycie zasobów prezentowano najczęściej w okresie odpowiadającym 1 cyklowi modelu (3 miesiące). W przypadku kosztu leków stosowanych w programie lekowym z uwagi na ich odmienne dawkowanie w okresie indukcji i leczenia podtrzymującego, konieczne było wyszczególnienie odrębnych wartości w okresie leczenia indukcyjnego i podtrzymującego.

8.1. Koszty leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

8.1.1. Dawkowanie

8.1.1.1. Leki stosowane w programie lekowym

Zgodnie z zapisami *Projekt programu lekowego leczenia RZS* upadacytytib należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w *ChPL Rinvoq™*, tj. doustnie raz na dobę w dawce 15 mg. Zgodnie z zapisami *Programu lekowego leczenia RZS* oraz *Projekt programu lekowego leczenia RZS* inhibitory TNF alfa, TOC, BAR i TOF należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR. Dawkowanie leków stosowanych w programie lekowym podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Dawkowanie substancji stosowanych w programie lekowym

Substancja	Źródło danych	Dawkowanie	Droga podania
UPA	<i>ChPL Rinvoq™</i>	Zalecana dawka to 15 mg UPA podawana doustnie raz na dobę.	doustna
ADA	<i>ChPL Amgevita</i>	Zalecana dawka to 40 mg ADA podawana co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.	podskórna
ETA	<i>ChPL Enbrel</i>	Zalecana dawka ETA to 25 mg podawana dwa razy w tygodniu. Alternatywnie – dawka 50 mg podawana raz w tygodniu.	podskórna
INF	<i>ChPL Remicade</i>	Zalecana dawka INF to 3 mg/kg mc. podawana w infuzji dożylniej. Kolejne infuzje w dawce 3 mg/kg mc. podawane są po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a następnie co 8 tygodni.	dożylna
CER	<i>ChPL Cimzia</i>	Zalecana dawka początkowa CER wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca CER wynosi 200 mg co 2 tygodnie. Po potwierdzeniu uzyskania odpowiedzi klinicznej można rozważyć stosowanie alternatywnej dawki podtrzymującej wynoszącej 400 mg CER co 4 tygodnie.	podskórna
TOC i.v.	<i>ChPL RoActemra</i>	Zalecana dawka TOC wynosi 8 mg/kg masy ciała, podawana raz na cztery tygodnie.	dożylna

Substancja	Źródło danych	Dawkowanie	Droga podania
GOL	ChPL Simponi	GOL należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.	podskórna
TOC s.c.	ChPL RoActemra	Zalecana dawka TOC wynosi 162 mg podawana podskórnie raz w tygodniu.	podskórna
BAR	ChPL Olumiant	Zalecana dawka BAR wynosi 4 mg raz na dobę.	doustna
TOF	ChPL Xeljanz	Zalecana dawka TOF to 5 mg podawana dwa razy na dobę.	doustna

W związku z odmiennym dawkowaniem zalecanym w okresie indukcji i leczenia podtrzymującego w przypadku niektórych z wymienionych wyżej substancji, w obliczeniach przyjęto odrębne wielkości zużycia leków dla pierwszego i kolejnych cykli modelu. Ponadto biorąc pod uwagę długość cyklu (3 miesiące¹⁹) oraz niejednorodną częstotliwość podawania leków stosowanych w programie lekowym (każdego dnia, raz na tydzień, co 2 tygodnie, co 4 tygodnie, raz na miesiąc, co 8 tygodni), określono dokładną (co do jedności, bez części ułamkowej) liczbę dawek poszczególnych leków przyjmowanych w pierwszym cyklu leczenia z wykorzystaniem danej substancji, celem uzyskania jak najbardziej precyzyjnych wyników analizy (pierwszy cykl leczenia daną substancją wykazuje największy wpływ na wyniki analizy). W przypadku kolejnych cykli leczenia daną substancją liczbę dawek uwzględnionych w modelu obliczono jako iloraz długości cyklu przez częstotliwość podawania danej substancji (to rozwiązanie dopuszcza możliwość uzyskania liczby dawek w cyklu z częścią ułamkową). Szczegółowe oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

¹⁹ W związku z różnymi jednostkami, w których precyzuje się częstotliwość podawania leków (dni, tygodnie, miesiące) przyjęto upraszczające założenie, że długość cyklu (3 miesiące) jest równa 13 tygodniom oraz 91 dniom.

Tabela 13.

Liczba dawek podskórnych/domięśniowych/dożylnych oraz wielkość zużycia leków stosowanych w programie lekowym w przeliczeniu na cykl modelu.

Substancja	I cykl		kolejne cykle	
	Zużycie na cykl (mg)	Liczba podań podskórnych/ domięśniowych/ dożylnych w cyklu modelu ²⁰	Zużycie na cykl (mg)	Liczba podań podskórnych/ domięśniowych/ dożylnych w cyklu modelu
UPA	1365,00	0,00	1365,00	0,00
ADA	280,00	7,00	260,00	6,50
ETA	650,00	13,00	650,00	13,00
INF	628,48	3,00	340,43	1,63
CER	2000,00	10,00	1300,00	6,50
TOC i.v.	2234,60	4,00	1815,62	3,25
GOL	150,00	3,00	150,00	3,00
TOC s.c.	2106,00	13,00	2106,00	13,00
BAR	364,00	0,00	364,00	0,00
TOF	910,00	0,00	910,00	0,00

8.1.1.2. Konwencjonalne syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby

W analizie uwzględniono ksLMPCh, które są aktualnie refundowane w RZS w ramach *Wykazu leków refundowanych*. Dawkowanie tych leków zaczerpnięto z Charakterystyk Produktów Leczniczych zgodnie z opisem przedstawionym w poniższej tabeli. W przypadku gdy w ChPL podano zakres dawkowania, do analizy podstawowej przyjmowano wartość średnią, natomiast wartość minimalną i maksymalną dawkowania testowano w ramach analizy scenariuszy.

²⁰ W tabeli przedstawiono wyłącznie liczby dawek dla leków, których droga podania generuje koszt dla płatnika publicznego (przyjęto, że podanie doustne UPA, BAR oraz TOF nie generuje dodatkowych kosztów).

Tabela 14.
Dawkowanie ksLMPCh

Substancja	Źródło danych	Dawkowanie	Dobowa dawka uwzględniona w analizie podstawowej (mg)	Liczba podań podskórnych/ domięśniowych/ dożylnych w cyklu modelu
Azatiopryna	ChPL Imuran	Zwykle dawka początkowa wynosi od 1 do 3 mg/kg mc. na dobę. Wymagana dawka podtrzymująca może wynosić od mniej niż 1 mg/kg mc. na dobę do 3 mg/kg mc. na dobę.	139,66	0,00
Chlorochina	ChPL Arechin	Zwykle stosowaną dawką jest 250 mg na dobę.	250,00	0,00
Cyklosporyna	ChPL Equoral	Przez pierwsze 6 tygodni leczenia zaleca się dawkę 3 mg/kg mc. na dobę, doustnie w 2 dawkach podzielonych. Jeżeli efekt jest niewystarczający, dawkę można stopniowo zwiększać do granic indywidualnej tolerancji, ale nie powyżej 5 mg/kg mc. na dobę.	279,33	0,00
Leflunomid	ChPL Leflunomide Sandoz	Zalecana dawka podtrzymująca wynosi od 10 do 20 mg leflunomidu raz na dobę.	15,00	0,00
Metotreksat (roztwór)	ChPL Ebetrexat	Zalecana początkowa dawka wynosi 7,5mg metotreksatu raz na tydzień, podanych podskórnie, domięśniowo lub dożylnie. Dawkę należy stopniowo zwiększać, ale zasadniczo nie należy przekraczać maksymalnej tygodniowej dawki metotreksatu wynoszącej 25mg	2,32	13,00
Metotreksat (tabletki)	ChPL Methotrexat Ebewe	Dawka tygodniowa wynosi zazwyczaj od 10 do 25 mg metotreksatu podawanego doustnie.	2,50	0,00
Sulfasalazyna	ChPL Salazopyrin EN	Zalecane dawkowanie wynosi od 1 do 3 gramów na dobę.	2000,00	0,00

8.1.1.3. Glikokortykosteroidy i niesteroidowe leki przeciwzapalne

W analizie uwzględniono GKS i NLPZ, które są aktualnie refundowane w RZS w ramach *Wykazu leków refundowanych*. Dawkowanie tych leków zaczerpnięto z Charakterystyk Produktów Lecznicych zgodnie z opisem przedstawionym w poniższej tabeli. W przypadku gdy w ChPL podano zakres dawkowania, do analizy podstawowej przyjmowano wartość

średnią, natomiast wartość minimalną i maksymalną dawkowania testowano w ramach analizy scenariuszy.

Tabela 15.
Dawkowanie GKS i NLPZ

Substancja	Źródło danych	Dawkowanie	Dobowa dawka uwzględniona w analizie podstawowej (mg)	Liczba podań podskórnych/ domięśniowych/ dożylnych w cyklu modelu
Ibuprofen	ChPL <i>Ibuprofen Pabi</i>	Zalecana dawka dobową wynosi 1200 do 1800 mg.	1500,00	0,00
Diklofenak	ChPL <i>Diclac 150 Duo</i>	150 mg diklofenaku sodowego jeden raz na dobę.	150,00	0,00
Naproksen	ChPL <i>Apo-Napro</i>	Od 500 mg do 1 g na dobę.	750,00	0,00
Metylprednizon (roztwór)	ChPL <i>Depo-Medrol</i>	Tygodniowa dawka domięśniowa wynosi od 40 do 120 mg.	11,43	13,00
Metylprednizon (tabletki)	ChPL <i>Metypred</i>	Dawka podtrzymująca wynosi zwykle od 4 do 12 mg na dobę.	8,00	0,00
Prednizon	ChPL <i>Encorton</i>	5 mg do 60 mg na dobę	32,50	0,00
Triamcynolon	ChPL <i>Polcortolon</i>	Dawka wynosi od 8 mg do 16 mg na dobę,	12,00	0,00

8.1.2. Ceny leków

8.1.2.1. Leki stosowane w programie lekowym

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek Rinvoq™ po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w ramach programu lekowego i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w nowej grupie limitowej zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3. Przyjęto, że opakowanie leku *Rinvoq™ 15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu* (28 tabletek o przedłużonym uwalnianiu) będzie wyznaczało podstawę limitu w grupie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zgodnie z zapisami

Ustawy o refundacji wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz wysokość limitu finansowania. Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

Tabela 16.
Charakterystyka kosztowa leku Rinvoq™ (PLN)

		■	■	■	+	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

Uwzględnione w analizie bLMPCCh oraz pozostałe inhibitory JAK są obecnie finansowane w Programie lekowym leczenia RZS i wydawane świadczeniobiorcy bezpłatnie. W rozdziale 9. (Tabela 24.) przedstawiono źródła danych dla oszacowania kosztu za 1 mg poszczególnych substancji czynnych refundowanych w ramach programu lekowego. Na podstawie cen leków i przyjętego dawkowania (Tabela 12 i Tabela 13.) oszacowano koszty leczenia w przeliczeniu na cykl modelu. Szczegółowe obliczenia oraz dane dotyczące cen leków zestawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, zaś w poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów leków stosowanych w programie lekowym w przeliczeniu na cykl modelu.

Tabela 17.
Koszty leków stosowanych w programie lekowym²¹

Substancja	Koszt leku w I cyklu podania danej substancji (PLN)	Koszt leku w kolejnych cyklach podania danej substancji (PLN)
ADA	2 618,73	2 431,68
ETA	3 993,70	3 993,70
INF	3 295,25	1 784,93
CER	10 201,69	6 631,10
TOC ²²	8 903,37	7 998,60
GOL	9 021,54	9 021,54
BAR	7 072,00	7 072,00

²¹ Przedstawione koszty obowiązują zarówno dla perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej.

²² W przypadku TOC uwzględniono udziały dwóch dostępnych postaci leku (i.v. oraz s.c.) oszacowane na podstawie danych ze *Sprawozdania z działalności NFZ*.

Substancja	Koszt leku w I cyklu podania danej substancji (PLN)	Koszt leku w kolejnych cyklach podania danej substancji (PLN)
TOF	6 763,35	6 763,35
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

8.1.2.2. Konwencjonalne syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby

Uwzględnione w analizie ksLMPCh są obecnie finansowane w ramach *Wykazu leków refundowanych* (listy aptecznej A1 oraz listy D). Na podstawie cen leków, przyjętego dawkowania (Tabela 14.) oraz prognozowanych udziałów oszacowanych na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ* oszacowano koszty leczenia ksLMPCh w przeliczeniu na cykl modelu. Na podstawie zapisów programu lekowego w analizie podstawowej przyjęto stosowanie wyłącznie metotreksatu (w postaci doustnej lub podskórnej) w terapii skojarzonej z inhibitorami TNF-alfa, JAK oraz IL-6 (oraz w ramach monoterapii po 18 miesiącach skutecznego leczenia w programie lekowym). W analizie wrażliwości jako alternatywny wariant testowano uwzględnienie wszystkich ksLMPCh refundowanych w leczeniu RZS. Szczegółowe obliczenia oraz dane dotyczące cen leków zestawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, zaś w poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów ksLMPCh w przeliczeniu na cykl modelu.

Tabela 18.
Koszty ksLMPCh

Kategoria kosztowa	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
analiza podstawowa		
Średni koszt ksLMPCh w cyklu (PLN)	190,33	200,91
Średni koszt ksLMPCh powyżej 75 r.ż. w cyklu (PLN)	193,59	200,91
analiza wrażliwości		
Średni koszt ksLMPCh w cyklu (PLN)	215,84	229,38
Średni koszt ksLMPCh powyżej 75 r.ż. w cyklu (PLN)	222,50	229,38

8.1.2.3. Glikokortykosteroidy i niesteroidowe leki przeciwzapalne

Uwzględnione w analizie GKS i NLPZ są obecnie finansowane w ramach *Wykazu leków refundowanych* (listy aptecznej A1). Na podstawie cen leków, przyjętego dawkowania (Tabela 15.) oraz prognozowanych udziałów oszacowanych na podstawie *Danych*

refundacyjnych NFZ oszacowano koszty leczenia GKS i NLPZ w przeliczeniu na cykl modelu. Szczegółowe obliczenia oraz dane dotyczące cen leków zestawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, zaś w poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów GKS i NLPZ w przeliczeniu na cykl modelu.

Tabela 19.
Koszty GKS i NLPZ

Kategoria kosztowa	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Średni koszt GKS i NLPZ w cyklu (PLN)	41,05	90,34

8.2. Koszty podania leków

Zgodnie z *ChPL Rinvoq™* upadacytynib podawany jest doustnie w formie tabletek. Założono zatem, że leczenie UPa oraz innymi substancjami podawanymi doustnie nie generuje kosztu związanego z podaniem leku. W przypadku pozostałych leków stosowanych w programie lekowym ich drogę podania wyszczególniono w rozdziale 8.1.1.1. (Tabela 12.). Spośród ksLMPCh inną niż doustną formę podania charakteryzuje się metotreksat (jedna z postaci), natomiast spośród GKS i NLPZ – metyloprednizon (jedna z postaci).

W rozdziale 9. (Tabela 24.) przedstawiono źródła danych oraz przyjęte koszty jednostkowe podania leków refundowanych w ramach programu lekowego oraz leków stosowanych poza programem lekowym. Na podstawie tych kosztów oraz przyjętego dawkowania (Tabela 13., Tabela 14., Tabela 15.) oszacowano koszty podania w przeliczeniu na cykl modelu. Szczegółowe obliczenia zaprezentowano w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, zaś w poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów podania leków w przeliczeniu na cykl modelu.

Tabela 20.
Koszt podania leków stosowanych w programie lekowym²³

Substancja	Koszt podania w I cyklu leczenia daną substancją (PLN)	Koszt podania w kolejnych cyklach leczenia daną substancją (PLN)
ADA	757,12	703,04
ETA	1 406,08	1 406,08

²³ Przedstawione koszty obowiązują zarówno dla perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej.

Substancja	Koszt podania w I cyklu leczenia daną substancją (PLN)	Koszt podania w kolejnych cyklach leczenia daną substancją (PLN)
INF	1 460,16	790,92
CER	1 081,60	703,04
TOC	1 668,17	1 491,26
GOL	324,48	324,48
BAR	0,00	0,00
TOF	0,00	0,00
UPA	0,00	0,00

Tabela 21.
Koszt podania ksLMPCh, GKS i NLPZ²⁴

Kategoria kosztowa	Koszt (PLN)
Średni koszt podania GKS i NLPZ w cyklu	4,22
Średni koszt podania ksLMPCh w cyklu	145,33

Założono, iż przepisanie leków uwzględnionych w analizie odbywa się w ramach wizyt monitorujących (rozdział 8.3.).

8.3. Koszty monitorowania leczenia

W rozdziale 9. (Tabela 24.) przedstawiono źródła danych oraz przyjęte koszty jednostkowe monitorowania leczenia w ramach programu lekowego oraz leczenia poza programem lekowym. W związku z tym, że zgodnie z *Projektem programu lekowego leczenia RZS* wykaz badań przeprowadzanych w ramach monitorowania leczenia UPA jest taki sam jak w przypadku aktualnie obowiązującego *Programu lekowego leczenia RZS*, koszt monitorowania leczenia UPA przyjęto na poziomie wyceny monitorowania leczenia z wykorzystaniem innych leków stosowanych w ramach *Programu lekowego leczenia RZS*. Założono ponadto, że monitorowanie leczenia poza programem lekowym ma miejsce 1 raz w cyklu. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów monitorowania leczenia w przeliczeniu na cykl modelu.

²⁴ Przedstawione koszty obowiązują zarówno dla perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej.

Tabela 22.
Koszt monitorowania leczenia w przeliczeniu na cykl modelu²⁵

Kategoria kosztowa	Koszt (PLN)
Koszt monitorowania leczenia w programie lekowym	194,69
Koszt monitorowania leczenia poza programem lekowym	67,00

8.4. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały podsumowane w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Koszty różniące – podsumowanie

Kategoria kosztowa		Koszt w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)		
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	
Koszt leku w I cyklu podania danej substancji	ADA	2 618,73		
	ETA	3 993,70		
	INF	3 295,25		
	CER	10 201,69		
	TOC	8 903,37		
	GOL	9 021,54		
	BAR	7 072,00		
	TOF	6 763,35		
Koszt leku w kolejnych cyklach podania danej substancji	ADA	2 431,68		
	ETA	3 993,70		
	INF	1 784,93		
	CER	6 631,10		
	TOC	7 998,60		
	GOL	9 021,54		
	BAR	7 072,00		
	TOF	6 763,35		

²⁵ Przedstawione koszty obowiązują zarówno dla perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej.

Kategoria kosztowa		Koszt w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)	
		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Średni koszt ksLMPCh		190,33	200,91
Średni koszt ksLMPCh powyżej 75 r.ż.		193,59	200,91
Średni koszt GKS i NLPZ		41,05	90,34
Koszt podania w I cyklu leczenia daną substancją	ADA	757,12	
	ETA	1 406,08	
	INF	1 460,16	
	CER	1 081,60	
	TOC	1 668,17	
	GOL	324,48	
	BAR	0,00	
	TOF	0,00	
	UPA	0,00	
Koszt podania w kolejnych cyklach leczenia daną substancją	ADA	703,04	
	ETA	1 406,08	
	INF	790,92	
	CER	703,04	
	TOC	1 491,26	
	GOL	324,48	
	BAR	0,00	
	TOF	0,00	
	UPA	0,00	
Średni koszt podania GKS i NLPZ		4,22	
Średni koszt podania ksLMPCh		145,33	
Koszt monitorowania leczenia w programie lekowym		194,69	
Koszt monitorowania leczenia poza programem lekowym		67,00	

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 24.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry modelu					
Stopa dyskonta kosztów	5%	alter	0%	<i>Wytyczne AOTMiT</i>	<i>Wytyczne AOTMiT</i>
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%	alter	0%		
Tygodni w roku	52	n/d	n/d	n/d	Założenie
Długość cyklu w modelu (miesiące)	3	n/d	n/d	Długość cyklu odpowiadająca częstotliwości monitorowania leczenia, po której dokonywana jest decyzja o kontynuacji lub zmianie leczenia	Założenie
Liczba tygodni w cyklu	13	n/d	n/d	n/d	Założenie
Liczba dni w cyklu	91	n/d	n/d	n/d	Założenie
Horyzont czasowy (cykle)	180	alter	40	Analiza podstawowa: w związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy Wartość alter 1: 10-letni horyzont czasowy Wartość alter 2: 20-letni horyzont czasowy	Założenie
		alter	80		
Próg opłacalności (PLN/QALY)	147 024	n/d	n/d	n/d	<i>Obwieszczenie Prezesa GUS</i>
Wiek wejścia do modelu (lata)	55,0	min	54,0	Analiza podstawowa: średnia ważona z badań uwzględniających UPA włączonych do <i>Analizy klinicznej</i> Wartość min: wartość minimalna z poszczególnych podgrup badań uwzględniających UPA Wartość max: wartość maksymalna z poszczególnych podgrup badań uwzględniających UPA	<i>Fleischmann 2019, Burmester 2018, Genovese 2018</i>
		max	57,6		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Odsetek mężczyzn	20,0%	alter	15,4%	Analiza podstawowa: średnia ważona z badań uwzględniających UPA włączonych do <i>Analizy klinicznej</i> Wartość alter 1: wartość minimalna z poszczególnych podgrup badań uwzględniających UPA Wartość alter 2: wartość maksymalna z poszczególnych podgrup badań uwzględniających UPA Wartość alter 3: zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji <i>Jura-Półtorak 2011</i> kobiety chorują 2 – 3 razy częściej niż mężczyźni (przyjęto wartość środkową ze wskazanego przedziału)	<i>Fleischmann 2019, Burmester 2018, Genovese 2018, Jura-Półtorak 2011</i>
		alter	24,9%		
		alter	29,2%		
Masa ciała chorych (kg)	69,8	min	68,0	Analiza podstawowa: średnia wartość z badania <i>OPTION (Smolen 2008)</i> – ze względu na brak danych dotyczących średniej masy ciała chorych w badaniach uwzględniających UPA wybrano inne badanie z <i>NMA</i> , w których charakterystyka chorych (średnia wartość początkowa HAQ oraz odsetek mężczyzn) była zbliżona do charakterystyki chorych z badań uwzględniających UPA, na podstawie których oszacowano inne parametry wejściowe modelu Wartość min: minimalna wartość notowana w poszczególnych podgrupach badania Wartość max: maksymalna wartość notowana w poszczególnych podgrupach badania	<i>Smolen 2008</i>
		max	71,6		
Długość trwania choroby od diagnozy (lata)	8,8	n/d	n/d	Średnia ważona z badań uwzględniających UPA włączonych do <i>Analizy klinicznej</i> ; (jedna ze składowych funkcji mapującej testowanej w analizie scenariuszy)	<i>Fleischmann 2019, Burmester 2018, Genovese 2018</i>
Dawka dobową UPA (mg)	15,0	n/d	n/d	UPA podawany jest doustnie w dobowej dawce 15 mg	<i>ChPL Rinvoq™</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Ryzyko zgonu chorych odpowiadających na leczenie względem populacji generalnej	1,00	alter	1,55	Analiza podstawowa: przyjęto, że śmiertelność chorych odpowiadających na leczenie (tj. z niską aktywnością choroby/remisją) jest taka sama jak w populacji generalnej Wartość alter: testowano przyjęcie takiej samej wartości dla ryzyka zgonu jak w przypadku chorych nieodpowiadających na leczenie	Założenie
Ryzyko zgonu chorych nieodpowiadających na leczenie względem populacji generalnej	1,55	min	1,50	Analiza podstawowa: przyjęto średnią wartość z przedziału wymienionego w publikacji Wartość min: wartość minimalna z wymienionego przedziału Wartość max: wartość maksymalna z wymienionego przedziału	Molina 2015
		max	1,60		
Średni poziom HAQ-DI chorych z dużą aktywnością choroby (EQ-5D)	1,56	min	1,49	W analizie założono konserwatywnie, że wartości HAQ nie zmieniają się w czasie. Przyjęcie wartości alternatywnych testowano łącznie w ramach obszaru modelowania „Wartości HAQ przyjęte jako referencyjne dla poszczególnych stopni aktywności choroby” (Tabela 25.)	Nikiphorou 2016
max		1,62			
Średni poziom HAQ-DI chorych z umiarkowaną aktywnością choroby (EQ-5D)	0,93	min	0,70		
max		1,15			
Średni poziom HAQ-DI chorych z niską aktywnością choroby / remisją (EQ-5D)	0,41	min	0,25		
max		0,59			
Użyteczność chorych z dużą aktywnością choroby (EQ-5D)	0,380	n/d	n/d	Zgodnie z argumentacją przedstawioną w <i>Raporcie NICE – tofacytynib</i> oraz publikacji <i>Bansback 2008</i> , skala HAQ jest silnie skorelowana z użytecznością chorych i lepiej niż skala DAS 28 oddaje jakość życia w poszczególnych	Malottki 2011, Nikiphorou 2016
Użyteczność chorych z umiarkowaną aktywnością choroby (EQ-5D)	0,578	n/d	n/d		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Prawdopodobieństwo utrzymania niskiej aktywności choroby / remisji w programie lekowym w przeliczeniu na cykl	96,6%	min	96,2%	<p>Analiza podstawowa: średnia wartość z badania dla UPA oraz ADA (oszacowana na podstawie danych dotyczących odsetków chorych osiągających wynik DAS 28 ≤ 3,2 z 26. oraz 48. tygodnia leczenia w grupie chorych z niską aktywnością choroby po 26 tygodniach leczenia)</p> <p>Wartość min: minimalna wartość notowana w poszczególnych podgrupach badania</p> <p>Wartość max: maksymalna wartość notowana w poszczególnych podgrupach badania</p>	<i>Fleischmann 2019a i Fleischmann 2019a suppl</i>
		max	96,9%		
Prawdopodobieństwo utrzymania niskiej aktywności choroby / remisji w przypadku stosowania ksLMPCh po skutecznej terapii w programie lekowym w przeliczeniu na cykl	80,0%	alter	66,3%	<p>Analiza podstawowa: Dopasowanie wykładnicze do danych z publikacji <i>Ghiti Moghadam 2016</i> (wybór danych z tej publikacji do analizy podstawowej został oparty na lepszym niż w przypadku badania <i>Brocq 2009</i> dopasowaniu kryterium zaprzestania skutecznego leczenia do zapisów programu lekowego oraz większej próbie badanych chorych)</p> <p>Wartość min: Dopasowanie wykładnicze do danych z badania <i>Brocq 2009</i></p>	<i>Ghiti Moghadam 2016, Brocq 2009</i>
Udziały inhibitorów JAK w populacji chorych włączanych na II linię leczenia w programie lekowym	20%	min	16%	<p>Analiza podstawowa: wartość podana przez eksperta klinicznego dla TOF</p> <p>Wartość min: wartość o 20% niższa niż w analizie podstawowej</p> <p>Wartość max: wartość o 20% wyższa niż w analizie podstawowej</p>	AWA <i>Xeljanz</i>
		max	24%		
Parametry kosztowe					
VAT	8%	n/d	n/d	<i>Ustawa o refundacji</i>	<i>Ustawa o refundacji</i>
Marża hurtowa	5%	n/d	n/d	<i>Ustawa o refundacji</i>	<i>Ustawa o refundacji</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt ADA za 1 mg (PLN)	9,35	n/d	n/d	wycena wg stanu na listopad 2019 r.	<i>Dane NFZ - średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)</i>
Koszt ETA za 1 mg (PLN)	6,14	n/d	n/d	wycena wg stanu na listopad 2019 r.	<i>Dane NFZ - średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)</i>
Koszt INF za 1 mg (PLN)	5,24	n/d	n/d	wycena wg stanu na listopad 2019 r.	<i>Dane NFZ - średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)</i>
Koszt CER za 1 mg (PLN)	5,10	n/d	n/d	średnia ważona za okres styczeń – marzec 2019 r.	<i>Dane refundacyjne NFZ</i>
Koszt TOC i.v. za 1 mg (PLN)	4,46	n/d	n/d	średnia ważona za okres styczeń – marzec 2019 r.	<i>Dane refundacyjne NFZ</i>
Koszt GOL za 1 mg (PLN)	60,14	n/d	n/d	średnia ważona za okres styczeń – marzec 2019 r.	<i>Dane refundacyjne NFZ</i>
Koszt TOC s.c. za 1 mg (PLN)	3,76	n/d	n/d	średnia ważona za okres styczeń – marzec 2019 r.	<i>Dane refundacyjne NFZ</i>
Koszt BAR za 1 mg (PLN)	19,43	n/d	n/d	brak danych refundacyjnych NFZ	<i>Dane przetargowe</i>
Koszt TOF za 1 mg (PLN)	7,43	n/d	n/d	brak danych refundacyjnych NFZ	<i>Dane przetargowe</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt monitorowania w programie lekowym – ryczałt roczny (PLN)	778,75	n/d	n/d	Zgodnie z wyceną świadczenia <i>Diagnostyka w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i>	Zarządzenie programy lekowe
Koszt badań w ramach monitorowania chorego na RZS poza PL (PLN)	67,00	n/d	n/d	Zgodnie z wyceną świadczenia <i>W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu</i>	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Koszt podania leku we wlewie dożylnym w ramach PL (PLN)	486,72	alter	108,16	Analiza podstawowa: zgodnie z wyceną świadczenia <i>hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu</i> Wartość alter: zgodnie z wyceną świadczenia <i>przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu</i>	Zarządzenie programy lekowe
Koszt podskórnego podania leku w ramach PL (PLN)	108,16	alter	486,72	Analiza podstawowa: zgodnie z wyceną świadczenia <i>przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu</i> Wartość alter: zgodnie z wyceną świadczenia <i>hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu</i>	Zarządzenie programy lekowe
Koszt podskórnego/domięśniowego podania leku poza PL (PLN)	34,00	n/d	n/d	Zgodnie z wyceną świadczenia <i>W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu</i>	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna

W modelu przyjęto założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych. Dla kluczowych założeń przeprowadzono analizę scenariuszy. Scenariusze analizy podstawowej oraz scenariusze analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Wartości rozpatrywane w analizie podstawowej oraz analizie scenariuszy są regulowane przez <i>Wytyczne AOTMiT</i>	<i>Wytyczne AOTMiT</i>
Dawkowanie ksLMPCh	wariant podstawowy	wariant minimalny	W analizie podstawowej uwzględniono średnie dawkowanie wymienione w ChPL poszczególnych leków, zaś w wariantach minimalnym i maksymalnym odpowiednio najniższe i najwyższe spośród wymienionych dawek leków	<i>ChPL Imuran, ChPL Arechin, ChPL Equoral, ChPL Leflunomide Sandoz, ChPL Ebetrexat, ChPL Methotrexat Ebewe, ChPL Salazopyrin EN</i>
		wariant maksymalny		
Dawkowanie GKS i NLPZ	wariant podstawowy	wariant minimalny	W analizie podstawowej uwzględniono średnie dawkowanie wymienione w ChPL poszczególnych leków, zaś w wariantach minimalnym i maksymalnym odpowiednio najniższe i najwyższe spośród wymienionych dawek leków	<i>ChPL Ibuprofen Pabi, ChPL Diclac 150 DUO, ChPL Apo-Napro, ChPL Depo-Medrol, ChPL Metypred, ChPL Encorton, ChPL Polcortolon</i>
		wariant maksymalny		
Źródło danych dla oszacowań użyteczności	Malotki 2011	Hernandez Alava 2013	W analizie podstawowej uwzględniono testowaną w analizach NICE funkcję mapującą z publikacji <i>Malotki 2011</i> . W analizie scenariuszy weryfikowano także wykorzystanie innego źródła danych z analiz NICE (<i>Hernandez Alava 2013</i>) – ze względu na fakt, że funkcja mapująca z publikacji <i>Hernandez Alava 2013</i> składa się z kilku komponentów, których powiązanie nie zostało dokładnie opisane w opracowaniu, w niniejszej analizie testowano wykorzystanie danych przedstawionych w publikacji <i>Hernandez Alava 2013</i> odczytanych z wykresu za pomocą programu <i>Engauge Digitizer 4.1</i> , na którym wartościom w skali HAQ przypisano średnią użyteczność w skali EQ-5D notowaną w amerykańskim Narodowym Banku Danych Chorób Reumatycznych (próba ok. 100	<i>Malotki 2011, Hernandez Alava 2013, Soini 2011, Hawthorne 2000, Clark 2004, Carreno 2011, Standfield 2010, Tanno 2006, Drummond 2005, Adams 2010, Nair 2016, Bujkiewicz 2014, Hoshi 2015, Katchamart 2019, Gaujoux-Viala 2011, Bae 2018, Marra 2007, Lee 2015</i>
		Soini 2011		
		Hawthorne 2000		
		Clark 2004		
		Carreno 2011		
		Standfield 2010		
		Tanno 2006		
		Drummond 2005		
Adams 2010				

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
		Nair 2016	tys. obserwacji). W analizie scenariuszy testowano także inne funkcje mapujące odnalezione w ramach przeglądu systematycznego do jakości życia (zestawy użyteczności oszacowane dla poszczególnych scenariuszy zostały przedstawione w Tabela 8., Tabela 9., Tabela 10.)	
		Bujkiewicz 2014		
		Hoshi 2015		
		Katchamart 2019		
		Gaujoux-Viala 2011		
		Bae 2018 (CRP)		
		Bae 2018 (ESR)		
		Marra 2007		
		Lee 2015		
Badania uwzględnione w oszacowaniach prawdopodobieństw odpowiedzi na leczenie	wariant podstawowy	wariant alternatywny	Celem zachowania spójności i porównywalności wyników w analizie podstawowej uwzględnione jedynie te badania, w których punktami końcowymi były jednocześnie ACR 20 po 3 mies. leczenia oraz ACR 50 po 6 mies. leczenia – dzięki temu prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie po 3 oraz 6 miesiącach leczenia dla poszczególnych substancji zostały oszacowane w tej samej populacji chorych. W analizie wrażliwości testowano scenariusz, w ramach którego uwzględniono wszystkie badania włączone do <i>Analizy klinicznej</i> (wartości przedstawione w Tabela 24.).	badania włączone do NMA (<i>Analiza kliniczna</i>)
ksLMPCh uwzględnione w analizie	metotreksat	wszystkie refundowane ksLMPCh	Na podstawie zapisów programu lekowego w analizie podstawowej przyjęto, że inhibitory TNF-alfa, JAK oraz IL-6 podaje się w terapii skojarzonej z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej), zaś jako alternatywny wariant testowano uwzględnienie w analizie wszystkich ksLMPCh refundowanych w leczeniu RZS zamiast samego metotreksatu.	<i>Program lekowy leczenia RZS, Projekt programu lekowego leczenia RZS</i>

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Wartości HAQ przyjęte jako referencyjne dla poszczególnych stopni aktywności choroby	wariant podstawowy	wariant minimalny	Wartości HAQ zostały uwzględnione do oszacowania użyteczności chorych z poszczególnymi stopniami aktywności RZS. W analizie podstawowej przyjęto średnie oszacowania wyniku HAQ dla poszczególnych postaci choroby wyznaczonych na podstawie skali DAS 28, zaś w wariantach minimalnym i maksymalnym odpowiednio dolne i górne granice 95% przedziałów ufności (wartości przedstawione w Tabela 24.).	<i>Nikiphorou 2016</i>
		wariant maksymalny		

10. Wyniki analizy

10.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne przedstawiono w poniższych tabelach.

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej, w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego oraz populacji chorych po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego.

Tabela 29.
Wyniki analizy CUA w perspektywie wspólnej w populacji chorych po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego

		■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności kosztów oraz wyników zdrowotnych został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy i wymieniono je w rozdziale 9. (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych oraz zmiany długości horyzontu czasowego analizy²⁶)

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej, w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego oraz populacji chorych po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego.

²⁶ przyjęto, że parametry te mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

Tabela 30.

Zestawienie kosztów i konsekwencji w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – inhibitory JAK i TOC

Kategoria	Koszt		Koszt		Koszt		Koszt		Koszt	
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Koszt										
Koszt										
Koszt										

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności, wskazano w rozdziale 9.

Ze względu na znaczne rozmiary tabel wynikowych szczegółowe rezultaty jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy przedstawiono w załączniku (rozdział 17.5.).

[Redacted content]

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w celu określenia niepewności wyników analizy ekonomicznej należy przeprowadzić również wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości (AWW), w której uwzględnia się parametry, które mają potencjalnie największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej. [Redacted content]

[Redacted content]

W związku z tym, że modelowanie rozkładów pojedynczych parametrów w ramach AWW miałyby potencjalnie niewielki wpływ na wynik ICUR, odstąpiono od wykonania analizy probabilistycznej w ramach niniejszego raportu.

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 rozdziałach 11. oraz 17.5

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* 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 niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Wyniki walidacji wewnętrznej w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego²⁷

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

²⁷ Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego w wersji bez RSS dla porównania UPA vs BAR

Tabela 34.
Wyniki walidacji wewnętrznej w populacji chorych po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego²⁸

Kategoria	Kategoria	Kategoria	Kategoria		Kategoria		Kategoria		Kategoria		Kategoria
			Kategoria	Kategoria	Kategoria	Kategoria	Kategoria	Kategoria			

²⁸ Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego w wersji bez RSS dla porównania UPA vs BAR

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

- ⊗ odsetek chorych w stanie ODP + odsetek chorych w stanie U_ODP + odsetek chorych w stanie B_ODP + odsetek chorych w stanie ZGON = 1.

W ramach walidacji powyższe równanie we wszystkich cyklach modelu zostało spełnione.

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonuje się porównania modelu opisywanego w analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach niniejszej analizy dla populacji wskazanej we wniosku (rozdział 17.2.) nie odnaleziono jednak żadnej analizy ekonomicznej w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji – leku Rinvoq™.

W tym miejscu należy także zwrócić uwagę na specyfikę finansowania leczenia RZS w Polsce (programy lekowe ograniczające skuteczne leczenie przy pierwszym podaniu danej substancji do 18 miesięcy), która jest niespotykana w innych krajach. Porównanie opisywanego w niniejszym raporcie modelu oraz generowanych przez niego wyników z innymi modelami, w których szacowano koszty / jakość życia chorych na RZS leczonych alternatywnymi (innymi niż UPA) technologiami, ocenianymi choćby przez NICE (*Raport NICE – tofacytynib*, *Raport NICE – leki biologiczne*) byłoby nieuprawnione. W związku z powyższym przeprowadzenie walidacji konwergencji nie było możliwe.

13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonuje się oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* ten element walidacji powinien polegać na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań.

Walidacja zewnętrzna w postaci zalecanej przez AOTMiT nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność analizowanej interwencji. Należy jednak podkreślić, że w analizie uwzględniono najlepsze dostępne dane, a ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy, w których testowano przyjęcie alternatywnych wartości parametrów określających skuteczność porównywanych interwencji, dowodzących stabilności uzyskanych wyników. W związku z powyższym można uznać, iż modelowanie przeprowadzone w ramach niniejszego raportu dobrze odzwierciedla długookresowe wyniki zdrowotne.

14. Ograniczenia i założenia

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

W analizie nie uwzględniono rytuksymabu jako terapii, która może zostać zastosowana na którymkolwiek etapie ścieżki leczenia chorych z wnioskowanej populacji ze względu na fakt, że jest to lek o niewielkich i wciąż spadających udziałach w populacji docelowej. Ponadto RTX jest jedyną substancją spośród refundowanych w *Programie lekowym leczenia RZS*, w przypadku której (zgodnie z danymi przedstawionymi w *Sprawozdaniach z działalności NFZ*) w latach 2016-2018 odnotowano spadek liczby chorych leczonych z jej zastosowaniem. Uwzględnienie RTX miałoby potencjalnie marginalny wpływ na wynik analizy.

W modelu uwzględniono szereg założeń porządkujących, które wymieniono w rozdziale 7.1. Biorąc pod uwagę te założenia, przedstawiono potencjalne ścieżki leczenia chorych w ramieniu interwencji oraz w ramieniu komparatora modelowane dla analizowanych populacji chorych. Przyjęte założenia stanowią pewne ograniczenie analizy, ponieważ w ramach analizy modelowane są tylko najbardziej prawdopodobne do zaobserwowania w praktyce klinicznej ścieżki leczenia chorych. Takie podejście było jednak uwarunkowane poziomem złożoności potencjalnych ścieżek leczenia chorych narastającym wraz z rozważaniem kolejnych linii leczenia. Jednym z takich ograniczeń analizy jest przyjęcie założenia, że chory może być leczony maksymalnie 3 różnymi terapiami w programie lekowym oraz maksymalnie 1

substancją z danej klasy leków (tj. inhibitorów TNF-alfa, inhibitorów JAK, inhibitorów IL-6), pomimo tego, że obecne zapisy *Programu lekowego leczenia RZS* oraz proponowane w *Projekcie programu lekowego leczenia RZS* przewidują możliwość zastosowania większej liczby linii leczenia. Biorąc jednak pod uwagę fakt, że chorzy mają aktualnie dostęp do różnych klas leków w *Programie lekowym leczenia RZS*, w przypadku wykazania nieskuteczności danej terapii najbardziej prawdopodobnym rozwiązaniem jest zamiana nieskutecznego leku na substancję z innej grupy. W związku z tym, że w analizie porównywano 3 klasy leków, przyjęto maksymalnie 3 linie leczenia w programie lekowym. Ponadto należy zwrócić uwagę na fakt, że na każdą kolejną linię leczenia trafia coraz mniejszy odsetek początkowej liczby chorych (zgony w trakcie poprzednich terapii), a ponadto ci chorzy trafiają na kolejne formy leczenia w cyklach coraz bardziej odległych w czasie, przez co dyskontowanie zmniejsza wpływ kosztów i wyników zdrowotnych generowanych w tych okresach na wynik analizy. Modelowanie czwartej i każdej kolejnej linii leczenia w programie lekowym miałyby zatem niewielki wpływ na wynik analizy. W arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu uwzględniono dodatkową funkcjonalność – możliwość wyboru dowolnych kombinacji terapii stosowanych na kolejnych liniach leczenia celem oszacowania wyników analizy (przy czym zgodnie z zapisami programu lekowego nie można zastosować więcej niż 2 inhibitorów TNF-alfa w przypadku ich nieskuteczności).

Kolejnym ograniczeniem analizy jest fakt, że parametry skuteczności przyjęte w modelu zostały oszacowane na podstawie wyników badań, w których raportowano odsetki chorych spełniających kryteria odpowiedzi ACR 20 oraz ACR 50, natomiast w programie lekowym skuteczność leczenia jest definiowana zgodnie z kryteriami DAS, DAS 28 lub SDAI. Należy jednak zauważyć, że w ramach przeprowadzonego w *Analizie klinicznej* przeglądu systematycznego odnaleziono zdecydowanie większą liczbę badań, w których raportowano wyniki w skali ACR w stosunku do liczby badań, w których raportowano wartości DAS, DAS 28 czy SDAI. Ponadto w żadnym spośród badań włączonych do *Analizy klinicznej* nie analizowano jako punktu końcowego któregokolwiek ze wskaźników będących miernikiem umiarkowanej aktywności choroby definiowanej zgodnie z zapisami programu lekowego. Dzięki uwzględnieniu skali ACR dla każdej spośród porównywanych interwencji odnaleziono badania z opublikowanymi wynikami skuteczności definiowanymi wg tego samego kryterium. Na podstawie wykonanych obliczeń i wyników badań przedstawionych w rozdziale 7.2. dowiedziono, że we wnioskowanej populacji osiągnięcie odpowiedzi na leczenie wg kryterium ACR 20 jest porównywalne z osiągnięciem co najmniej umiarkowanej aktywności choroby

mierzonej wskaźnikiem DAS 28, natomiast osiągnięcie odpowiedzi na leczenie wg kryterium ACR 50 jest porównywalne z osiągnięciem co najmniej niskiej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS 28.

Autorzy zwracają uwagę także na inne ograniczenie, iż w metaanalizie sieciowej, której wyniki przedstawiono w *Analizie klinicznej*, porównywano skuteczność leczenia poszczególnymi terapiami po 3 i 6 miesiącach leczenia, a w modelu wystąpiła konieczność modelowania skuteczności w dłuższym horyzoncie czasowym. W celu oszacowania prawdopodobieństwa kontynuacji terapii po II cyklu leczenia daną substancją w programie lekowym wykorzystano dane z badania *SELECT-COMPARE* [Fleischmann 2019a, Fleischmann 2019a suppl]. W badaniu tym raportowano skuteczność leczenia ADA+MTX oraz UPA+MTX w grupie chorych, którzy osiągnęli niską aktywność RZS po 26 tygodniach terapii. Na podstawie danych dotyczących odsetków chorych osiągających wynik $DAS\ 28 \leq 3,2$ po 26 oraz 48 tygodniach leczenia oszacowano stałe prawdopodobieństwo utrzymania co najmniej niskiej aktywności choroby w programie lekowym – warunek konieczny do kontynuowania leczenia. W związku z tym, że we włączonych do *Analizy klinicznej* badaniach nie odnaleziono analogicznych danych dla innych niż UPA oraz ADA substancji stosowanych w programie lekowym, przyjęto, że opisane wyżej prawdopodobieństwa są takie same dla wszystkich substancji dostępnych w programie lekowym. Biorąc pod uwagę fakt, że wartość opisanego wyżej prawdopodobieństwa jest związana z niepewnością, w analizie wrażliwości przetestowano alternatywne wartości tego parametru.

Należy podkreślić, że pomimo opisanych wyżej ograniczeń w niniejszej analizie wykorzystano najlepsze dostępne dane, celem uzyskania jak najbardziej wiarygodnych wyników.

Biorąc pod uwagę objawy oraz progresywny charakter choroby założono, że leczenie chorego powinno trwać przez całe życie. W związku z tym w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy, który technicznie określono na około 45 lat. Przyjęto również, że 1 rok trwa 52 tygodnie. W związku z różnymi jednostkami, w których określa się częstotliwość podawania leków (dni, tygodnie, miesiące) założono, że długość cyklu (3 miesiące) jest równa 13 tygodniom oraz 91 dniom.

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

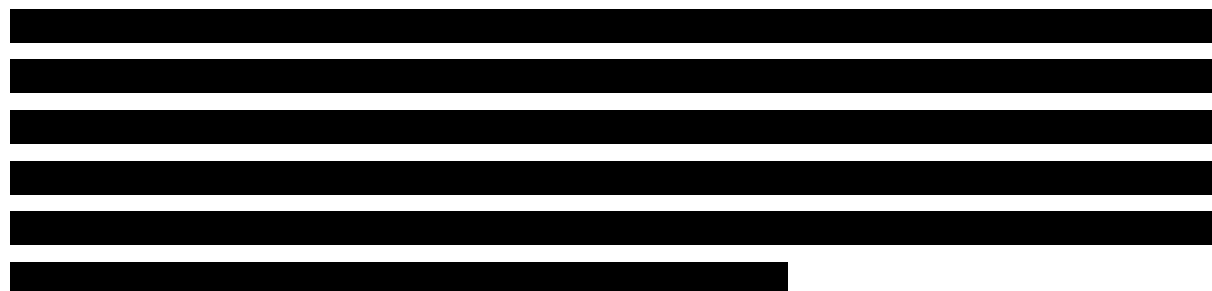
Dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania upadacytynibu w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o wysokiej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach badań włączonych do metaanalizy sieciowej, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych, Danych refundacyjnych NFZ, Danych NFZ – średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych* oraz z danych przetargowych. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o odpowiednie Zarządzenia Prezesa NFZ.

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



Finansowanie upadacytyribu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych na RZS oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej oraz komparatora w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.2. Ostatecznie nie odnaleziono żadnej innej analizy ekonomicznej, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania upadacytyribu w populacji chorych na RZS. W związku z tym nie ma możliwości porównania wyników niniejszej analizy ekonomicznej do wyników jakiegokolwiek innej analizy, w której przedstawione byłyby analogiczne oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych.

W analizie przeprowadzono walidację modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w przypadku uwzględnienia alternatywnych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR, jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

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:** chorzy na RZS;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu.

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 wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 35.

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	(HAQ OR "Health assessment questionnaire")	7 146
#2	(DAS28 OR "DAS 28" OR DAS-28 OR "Disease Activity Score 28")	4 408
#3	#1 OR #2	10 425
#4	(QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D)	61 894
#5	#3 AND #4	351

Data ostatniego wyszukiwania: 09.01.2020

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

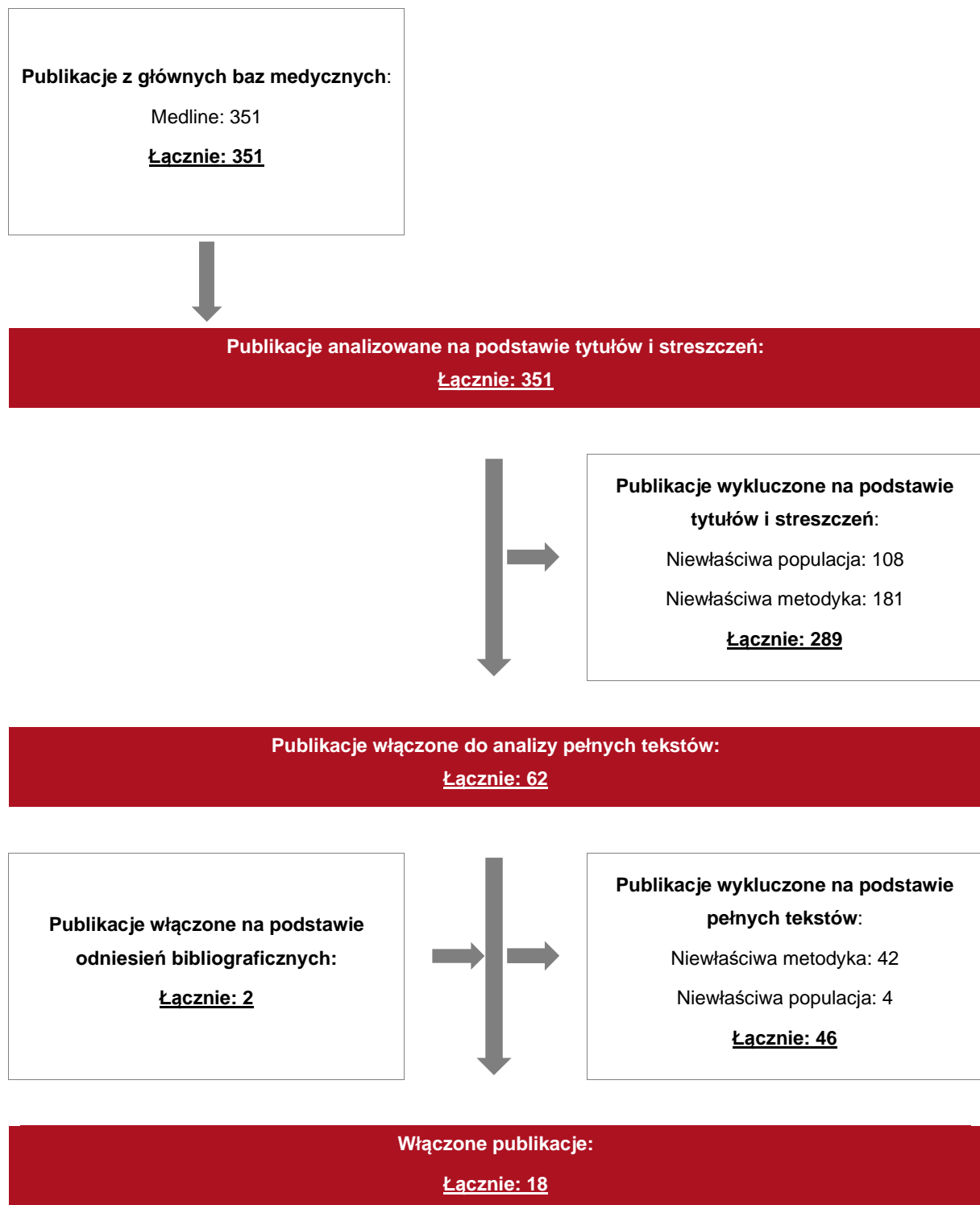
17.1.3. Selekcja badań

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

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

Rysunek 3.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 351 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 18 publikacji do oceny jakości życia chorych (w tym 2 na podstawie odniesień bibliograficznych).

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w rozdziale 7.4. w ramach przeglądu systematycznego badań do jakości życia w pierwszej kolejności włączano publikacje, w których przedstawiano wzory na funkcje mapujące ze skali HAQ na skalę EQ-5D. Ponadto w ramach przeglądu uwzględniono także badania, w których średnie oszacowania użyteczności w skali EQ-5D przedstawiono w przedziałach skali DAS 28, które są zbieżne z przedziałami wyznaczającymi wysoką ($DAS\ 28 > 5,1$), umiarkowaną ($DAS\ 28 > 3,2$ oraz $\leq 5,1$) i co najmniej niską aktywność choroby ($DAS\ 28 \leq 3,2$). W wyniku przeprowadzenia przeglądu systematycznego do analizy włączono następujące publikacje do oceny jakości życia chorych: *Malotcki 2011, Soini 2011, Carreno 2011, Standfield 2010, Adams 2010, Nair 2016, Bujkiewicz 2014, Hoshi 2015, Katchamart 2019, Gaujoux-Viala 2011, Bae 2018, Marra 2007, Lee 2015, Tanno 2006, Drummond 2005*. Ponadto na podstawie odniesień bibliograficznych z przeglądu *Pennington 2014* włączono publikacje, które nie zostały odnalezione w ramach przeglądu systematycznego, a spełniają przyjęte kryteria: *Hawthorne 2000, Clark 2004*. Parametry funkcji mapujących oraz użyteczności oszacowane wg kwestionariusza EQ-5D w przedziałach skali DAS 28, które odnaleziono w ramach przeglądu, przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 36.

Parametry funkcji mapujących postaci $EQ-5D = a + b1 \times HAQ + b2 \times HAQ^2$

Parametr funkcji mapującej	<i>Malotcki 2011</i>	<i>Soini 2011</i>
a	0,804	0,82
b1	-0,203	-0,11
b2	-0,045	-0,07

Tabela 37.
Parametry funkcji mapujących postaci EQ-5D = a + b1 x HAQ – część 1

Parametr funkcji mapującej	Hawthorne 2000	Clark 2004	Carreno 2011	Standfield 2010	Tanno 2006
a	0,86	0,915	0,9567	0,8711	0,74
b1	-0,20	-0,269	-0,309	-0,2275	-0,17

Tabela 38.
Parametry funkcji mapujących postaci EQ-5D = a + b1 x HAQ – część 2

Parametr funkcji mapującej	Drummond 2005	Adams 2010	Nair 2016	Bujkiewicz 2014
a	0,862	0,79	0,906	0,628
b1	-0,327	-0,24	-0,167	-0,327

Tabela 39.
Parametry funkcji mapujących postaci EQ-5D = a + b1 x HAQ + b2 x wiek/100

Parametr funkcji mapującej	Marra 2007
a	0,72
b1	-0,20
b2 ²⁹	0,25

Tabela 40.
Parametry funkcji mapujących postaci EQ-5D = a + b1 x HAQ + b2 x HAQ² + b3 x wiek + b4 x płeć + b5 x długość trwania choroby

Parametr funkcji mapującej	Lee 2015
a	0,7793
b1	-0,2529
b2	-0,0380
b3 ³⁰	0,0013
b4 ³¹	0,0310
b5 ³²	0,0010

²⁹ wiek w latach

³⁰ wiek w latach

³¹ 1 jeśli kobieta, 0 jeśli mężczyzna

³² długość trwania choroby w latach

Tabela 41.

Średnia użyteczność w EQ-5D w przedziałach skali DAS 28 – część 1

Wynik DAS 28	Średnia użyteczność w skali EQ-5D	
	<i>Hoshi 2015</i>	<i>Katchamart 2019</i>
>5,1	0,57	0,79
3,2-5,1	0,69	0,85
2,6-3,2	0,79	0,89
<2,6	0,87	0,93

Tabela 42.

Średnia użyteczność w EQ-5D w przedziałach skali DAS 28 – część 2

Wynik DAS 28	Średnia użyteczność w skali EQ-5D		
	<i>Gaujoux-Viala 2011</i>	<i>Bae 2018 (DAS 28 - CRP)</i>	<i>Bae 2018 (DAS 28 - ESR)</i>
>5,1	0,400	0,3	0,4
3,2-5,1	0,611	0,4	0,5
<=3,2	0,646	0,7	0,7

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:** chorzy na RZS;
- ⊕ **interwencja**³³: UPA;
- ⊕ **komparatory**³⁴: BAR, TOF, TOC, ADA, ETA, INF, CER, GOL;
- ⊕ **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 pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

³³ w skojarzeniu z ksLMPCh

³⁴ w skojarzeniu z ksLMPCh

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 43.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 163 256	91 501
#2	Rinvoq OR upadacitinib	68	170
#3	#1 AND #2	4	3

Data ostatniego wyszukiwania: 15.01.2020

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę 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 44.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Rinvoq	0
2	upadacitinib	2

Data ostatniego wyszukiwania: 15.01.2020

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 zdefiniowanych komparatorów.

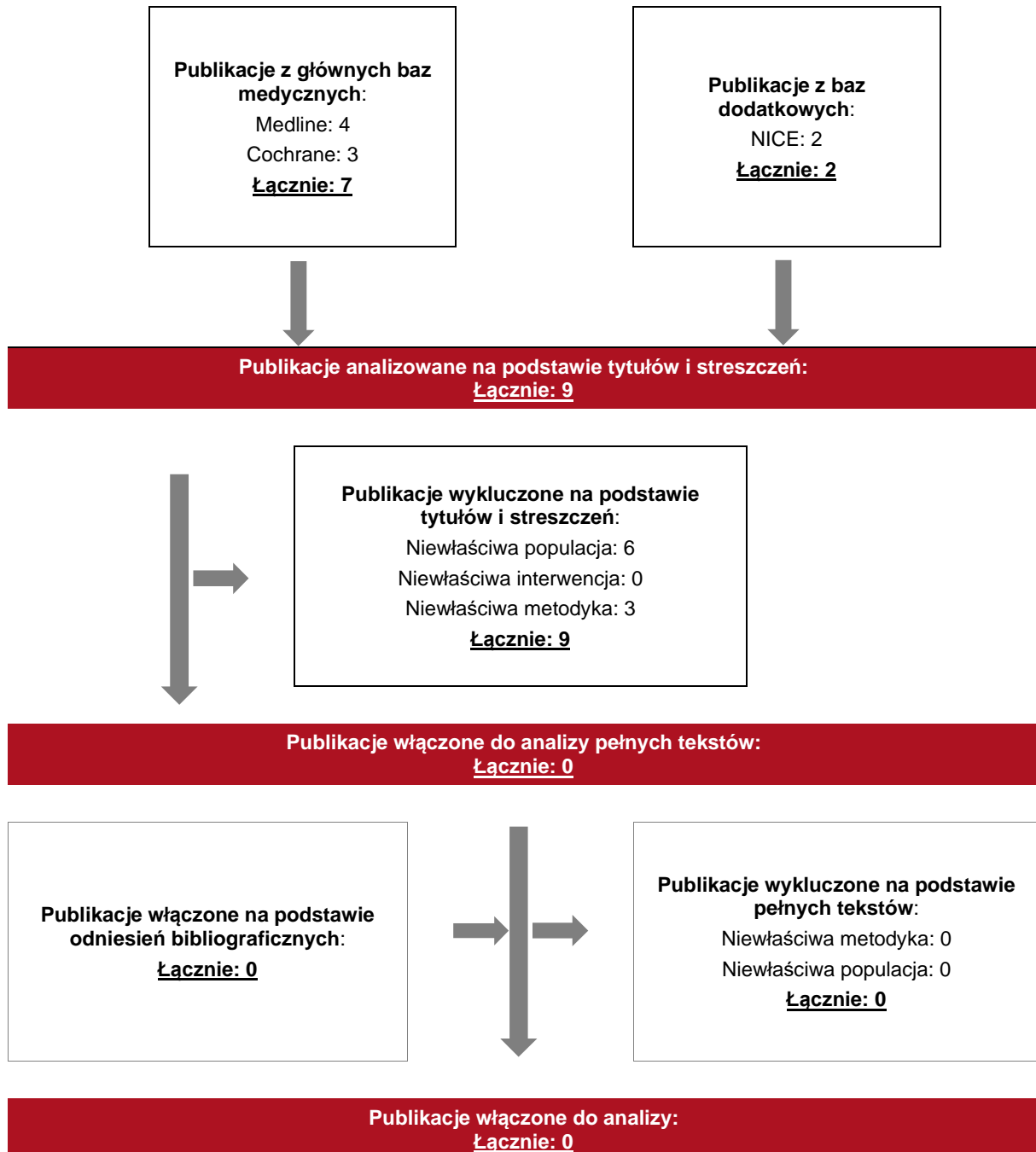
17.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.1.

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

Rysunek 4.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 9 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 4 publikacji;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 3 publikacji;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 2 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnej publikacji prezentującej wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania upadacytynibu we wnioskowanej populacji chorych. W związku z tym, że nie odnaleziono jakiegokolwiek analizy dla zastosowania UPA w leczeniu RZS, należy przyjąć, że nie istnieje także opublikowana analiza ekonomiczna prezentująca wyniki w populacji szerszej niż wskazana we wniosku. (na podstawie *ChPL Rinvoq™* UPA stosuje się w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia).

17.3. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach odrębnej grupy limitowej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Rinvoq™ nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. 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 w ramach *Wykazu leków refundowanych*.

Założono, że podstawę limitu w nowoutworzonej grupie limitowej stanowić będzie opakowanie leku *Rinvoq™ 15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu* (28 tabletek o przedłużonym uwalnianiu).

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

Tabela 45.

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 10.
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 (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	TAK, rozdział 17.2.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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 10.1.
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 dodatowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatowego 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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. 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.-5. 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.-5. I 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9..
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. I 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 17.5.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK

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

Tabela 48.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs TOF w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Ciepłota ciała		Ciężar ciała		Wzrost	Ciężar ciała
		kg	kg	kg	kg	kg	kg		
Scenariusz 1	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 2	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 3	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 4	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 5	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 6	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 7	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 8	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 9	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 10	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75

Tabela 51.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs TOC w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Ciepłota ciała		Ciężar ciała		Wzrost	Ciężar ciała
		kg	kg	kg	kg	kg	kg		
Scenariusz 1	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 2	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 3	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 4	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 5	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 6	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 7	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 8	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 9	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 10	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75

Lp	Nazwa choroby	Leczenie		Wzrost		Ciężar ciała		Wiek	Płeć
		Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga		
1	Reumatoidalne zapalenie stawów	170	70	170	70	170	70	65	M
		170	70	170	70	170	70	65	M
		170	70	170	70	170	70	65	M
		170	70	170	70	170	70	65	M
		170	70	170	70	170	70	65	M
		170	70	170	70	170	70	65	M
		170	70	170	70	170	70	65	M
		170	70	170	70	170	70	65	M
		170	70	170	70	170	70	65	M
2	Reumatoidalne zapalenie stawów	170	70	170	70	170	70	65	M

Tabela 53.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs ADA w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Ciepłota ciała		Ciężar ciała		Wzrost	Ciężar ciała
		Min	Max	Min	Max	Min	Max		
Scenariusz 1	1,75	60	100	36,5	37,5	60	100	1,75	60
Scenariusz 2	1,75	60	100	36,5	37,5	60	100	1,75	60
Scenariusz 3	1,75	60	100	36,5	37,5	60	100	1,75	60
Scenariusz 4	1,75	60	100	36,5	37,5	60	100	1,75	60
Scenariusz 5	1,75	60	100	36,5	37,5	60	100	1,75	60
Scenariusz 6	1,75	60	100	36,5	37,5	60	100	1,75	60
Scenariusz 7	1,75	60	100	36,5	37,5	60	100	1,75	60
Scenariusz 8	1,75	60	100	36,5	37,5	60	100	1,75	60
Scenariusz 9	1,75	60	100	36,5	37,5	60	100	1,75	60
Scenariusz 10	1,75	60	100	36,5	37,5	60	100	1,75	60

Tabela 54.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs ETA w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Ciepłota ciała		Ciężar ciała		Wzrost	Ciężar ciała
		kg	kg	kg	kg	kg	kg		
Scenariusz 1	1,75	75	75	37,0	37,0	75	75	1,75	75
Scenariusz 2	1,75	75	75	37,0	37,0	75	75	1,75	75
Scenariusz 3	1,75	75	75	37,0	37,0	75	75	1,75	75
Scenariusz 4	1,75	75	75	37,0	37,0	75	75	1,75	75
Scenariusz 5	1,75	75	75	37,0	37,0	75	75	1,75	75
Scenariusz 6	1,75	75	75	37,0	37,0	75	75	1,75	75
Scenariusz 7	1,75	75	75	37,0	37,0	75	75	1,75	75
Scenariusz 8	1,75	75	75	37,0	37,0	75	75	1,75	75
Scenariusz 9	1,75	75	75	37,0	37,0	75	75	1,75	75
Scenariusz 10	1,75	75	75	37,0	37,0	75	75	1,75	75

Tabela 55.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs ETA w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Ciepłota		Ciężar ciała		Wzrost	Ciężar ciała
		kg	kg	°C	°C	kg	kg		
Scenariusz 1	1,75	75	75	37,5	37,5	75	75	1,75	75
Scenariusz 2	1,75	75	75	37,5	37,5	75	75	1,75	75
Scenariusz 3	1,75	75	75	37,5	37,5	75	75	1,75	75
		75	75	37,5	37,5	75	75	1,75	75
Scenariusz 4	1,75	75	75	37,5	37,5	75	75	1,75	75
		75	75	37,5	37,5	75	75	1,75	75
		75	75	37,5	37,5	75	75	1,75	75
Scenariusz 5	1,75	75	75	37,5	37,5	75	75	1,75	75
		75	75	37,5	37,5	75	75	1,75	75
Scenariusz 6	1,75	75	75	37,5	37,5	75	75	1,75	75

Tabela 56.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs INF w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Czas choroby		Leczenie		Wzrost	Ciężar ciała
		kg	kg	lat	lat	U	INF		
Scenariusz 1	1,75	75	75	5	5	U	INF	1,75	75
Scenariusz 2	1,75	75	75	5	5	U	INF	1,75	75
Scenariusz 3	1,75	75	75	5	5	U	INF	1,75	75
		75	75	5	5	U	INF	1,75	75
Scenariusz 4	1,75	75	75	5	5	U	INF	1,75	75
		75	75	5	5	U	INF	1,75	75
		75	75	5	5	U	INF	1,75	75
Scenariusz 5	1,75	75	75	5	5	U	INF	1,75	75
		75	75	5	5	U	INF	1,75	75
Scenariusz 6	1,75	75	75	5	5	U	INF	1,75	75
		75	75	5	5	U	INF	1,75	75

Tabela 59.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs CER w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Czas choroby		Leczenie		Wzrost	Ciężar ciała
		kg	kg	lat	lat	U	C		
Scenariusz 1	170	70	70	5	5	U	C	170	70
Scenariusz 2	170	70	70	5	5	U	C	170	70
Scenariusz 3	170	70	70	5	5	U	C	170	70
		70	70	5	5	U	C	170	70
Scenariusz 4	170	70	70	5	5	U	C	170	70
		70	70	5	5	U	C	170	70
		70	70	5	5	U	C	170	70
Scenariusz 5	170	70	70	5	5	U	C	170	70
		70	70	5	5	U	C	170	70
Scenariusz 6	170	70	70	5	5	U	C	170	70
		70	70	5	5	U	C	170	70
Scenariusz 7	170	70	70	5	5	U	C	170	70
		70	70	5	5	U	C	170	70

Tabela 60.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs GOL w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Ciepłota ciała		Ciężar ciała		Wzrost	Ciężar ciała
		kg	kg	kg	kg	kg	kg		
Scenariusz 1	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 2	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 3	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
		75	75	37	37	75	75		
Scenariusz 4	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
		75	75	37	37	75	75		
		75	75	37	37	75	75		
Scenariusz 5	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
		75	75	37	37	75	75		
Scenariusz 6	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
		75	75	37	37	75	75		
Scenariusz 7	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
		75	75	37	37	75	75		

Tabela 61.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs GOL w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Ciepłota ciała		Ciężar ciała		Wzrost	Ciężar ciała
		kg	kg	kg	kg	kg	kg		
Scenariusz 1	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 2	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 3	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
		75	75	37	37	75	75		
Scenariusz 4	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
		75	75	37	37	75	75		
		75	75	37	37	75	75		
Scenariusz 5	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
		75	75	37	37	75	75		
Scenariusz 6	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
		75	75	37	37	75	75		
Scenariusz 7	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
		75	75	37	37	75	75		

Tabela 65.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs TOF w populacji chorych po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Ciepłota ciała		Ciężar ciała		Wzrost	Ciężar ciała
		kg	kg	kg	kg	kg	kg		
Scenariusz 1	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 2	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 3	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 4	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 5	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 6	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 7	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 8	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 9	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 10	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75

Lp	Nazwa choroby	Leczenie standardowe	Leczenie badane		Leczenie porównawcze		Wzrost	Ciężar ciała
			Grupa A	Grupa B	Grupa C	Grupa D		
1	Reumatoidalne zapalenie stawów	Metotreksat	Upadacytynib	Upadacytynib	Upadacytynib	Upadacytynib	175	75
			Upadacytynib	Upadacytynib	Upadacytynib	Upadacytynib	175	75
			Upadacytynib	Upadacytynib	Upadacytynib	Upadacytynib	175	75
			Upadacytynib	Upadacytynib	Upadacytynib	Upadacytynib	175	75
			Upadacytynib	Upadacytynib	Upadacytynib	Upadacytynib	175	75
			Upadacytynib	Upadacytynib	Upadacytynib	Upadacytynib	175	75
			Upadacytynib	Upadacytynib	Upadacytynib	Upadacytynib	175	75
			Upadacytynib	Upadacytynib	Upadacytynib	Upadacytynib	175	75
2	Reumatoidalne zapalenie stawów	Metotreksat	Upadacytynib	Upadacytynib	Upadacytynib	175	75	

17.6. Wyniki analizy wrażliwości w wersji z RSS

Tabela 68.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs BAR w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego

Tabela 69.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs BAR w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Ciepłota ciała		Ciężar ciała		Wzrost	Ciężar ciała
		kg	kg	kg	kg	kg	kg		
Scenariusz 1	1,75	75	75	37,0	37,0	75	75	1,75	75
Scenariusz 2	1,75	75	75	37,0	37,0	75	75	1,75	75
Scenariusz 3	1,75	75	75	37,0	37,0	75	75	1,75	75
		75	75	37,0	37,0	75	75		
Scenariusz 4	1,75	75	75	37,0	37,0	75	75	1,75	75
		75	75	37,0	37,0	75	75		
		75	75	37,0	37,0	75	75		
Scenariusz 5	1,75	75	75	37,0	37,0	75	75	1,75	75
		75	75	37,0	37,0	75	75		
Scenariusz 6	1,75	75	75	37,0	37,0	75	75	1,75	75
		75	75	37,0	37,0	75	75		
Scenariusz 7	1,75	75	75	37,0	37,0	75	75	1,75	75
		75	75	37,0	37,0	75	75		

Tabela 70.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs TOF w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Ciepłota ciała		Ciężar ciała		Wzrost	Ciężar ciała
		kg	kg	kg	kg	kg	kg		
Scenariusz 1	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 2	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 3	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 4	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 5	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 6	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 7	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 8	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 9	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 10	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75

Tabela 71.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs TOF w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Czas choroby		Leczenie		Wzrost	Ciężar ciała
		kg	kg	lat	lat	U	T		
Scenariusz 1	170	70	70	5	5	U	T	170	70
Scenariusz 2	170	70	70	5	5	U	T	170	70
Scenariusz 3	170	70	70	5	5	U	T	170	70
Scenariusz 4	170	70	70	5	5	U	T	170	70
Scenariusz 5	170	70	70	5	5	U	T	170	70
Scenariusz 6	170	70	70	5	5	U	T	170	70
Scenariusz 7	170	70	70	5	5	U	T	170	70
Scenariusz 8	170	70	70	5	5	U	T	170	70
Scenariusz 9	170	70	70	5	5	U	T	170	70
Scenariusz 10	170	70	70	5	5	U	T	170	70

Tabela 72.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs TOC w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Ciepłota ciała		Ciężar ciała		Wzrost	Ciężar ciała
		kg	kg	kg	kg	kg	kg		
Scenariusz 1	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 2	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 3	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
		75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 4	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
		75	75	37	37	75	75	1,75	75
		75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 5	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
		75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 6	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
		75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 7	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
		75	75	37	37	75	75	1,75	75

-	+	II		-		+		-	+
		-	+	-	+	-	+		
		-	-	-	-	-	-	-	-
		-	+	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	-	-
		-	+	-	-	-	-	-	-
		-	+	-	-	-	-	-	-
		-	+	-	-	-	-	-	-
		-	+	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	+	-	-	-	-	-	

Tabela 73.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs TOC w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Ciepłota ciała		Ciężar ciała		Wzrost	Ciężar ciała
		kg	kg	kg	kg	kg	kg		
Scenariusz 1	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 2	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 3	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 4	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 5	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 6	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 7	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 8	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 9	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 10	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75

Tabela 74.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs ADA w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Ciepłota ciała		Ciężar ciała		Wzrost	Ciężar ciała
		Min	Max	Min	Max	Min	Max		
Scenariusz 1	1,75	50	100	36,5	37,5	50	100	1,75	75
Scenariusz 2	1,75	50	100	36,5	37,5	50	100	1,75	75
Scenariusz 3	1,75	50	100	36,5	37,5	50	100	1,75	75
Scenariusz 4	1,75	50	100	36,5	37,5	50	100	1,75	75
Scenariusz 5	1,75	50	100	36,5	37,5	50	100	1,75	75
Scenariusz 6	1,75	50	100	36,5	37,5	50	100	1,75	75
Scenariusz 7	1,75	50	100	36,5	37,5	50	100	1,75	75
Scenariusz 8	1,75	50	100	36,5	37,5	50	100	1,75	75
Scenariusz 9	1,75	50	100	36,5	37,5	50	100	1,75	75
Scenariusz 10	1,75	50	100	36,5	37,5	50	100	1,75	75

Tabela 75.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs ADA w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Ciepłota ciała		Ciężar ciała		Wzrost	Ciężar ciała
		kg	kg	kg	kg	kg	kg		
Scenariusz 1	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 2	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 3	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 4	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 5	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 6	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 7	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 8	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 9	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 10	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75

Tabela 76.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs ETA w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Ciepłota ciała		Ciężar ciała		Wzrost	Ciężar ciała
		kg	kg	kg	kg	kg	kg		
Scenariusz 1	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 2	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
Scenariusz 3	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
		75	75	37	37	75	75		
Scenariusz 4	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
		75	75	37	37	75	75		
		75	75	37	37	75	75		
Scenariusz 5	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
		75	75	37	37	75	75		
Scenariusz 6	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
		75	75	37	37	75	75		
Scenariusz 7	1,75	75	75	37	37	75	75	1,75	75
		75	75	37	37	75	75		

Lp	Nazwa choroby	Leczenie standardowe	Leczenie porównawcze		Leczenie badane		Wzrost	Ciężar ciała
			Immunosupresyjny	DMARD	DMARD	DMARD		
1	RA	Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	170	70
			Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	170	70
			Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	170	70
			Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	170	70
			Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	170	70
			Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	170	70
			Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	170	70
			Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	170	70
			Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	170	70
2	RA	Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	170	70	

Tabela 79.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs INF w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Czas choroby		Leczenie		Wzrost	Ciężar ciała
		kg	kg	lat	lat	U	INF		
Scenariusz 1	175	75	75	5	5	U	INF	175	75
Scenariusz 2	175	75	75	5	5	U	INF	175	75
Scenariusz 3	175	75	75	5	5	U	INF	175	75
		75	75	5	5	U	INF	175	75
Scenariusz 4	175	75	75	5	5	U	INF	175	75
		75	75	5	5	U	INF	175	75
		75	75	5	5	U	INF	175	75
Scenariusz 5	175	75	75	5	5	U	INF	175	75
		75	75	5	5	U	INF	175	75
Scenariusz 6	175	75	75	5	5	U	INF	175	75
		75	75	5	5	U	INF	175	75

Tabela 80.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs CER w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Czas choroby		Leczenie poprzednie		Wzrost	Ciężar ciała
		kg	cm	lat	lat	U	C		
Scenariusz 1	175	75	175	5	5	U	C	175	75
Scenariusz 2	175	75	175	5	5	U	C	175	75
Scenariusz 3	175	75	175	5	5	U	C	175	75
		75	175	5	5	U	C	175	75
Scenariusz 4	175	75	175	5	5	U	C	175	75
		75	175	5	5	U	C	175	75
		75	175	5	5	U	C	175	75
Scenariusz 5	175	75	175	5	5	U	C	175	75
		75	175	5	5	U	C	175	75
Scenariusz 6	175	75	175	5	5	U	C	175	75
		75	175	5	5	U	C	175	75
Scenariusz 7	175	75	175	5	5	U	C	175	75
		75	175	5	5	U	C	175	75

Tabela 83.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs GOL w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Ciepłota ciała		Ciężar ciała		Wzrost	Ciężar ciała
		kg	m ²	kg	m ²	kg	m ²		
Scenariusz 1	1,75	75	24,2	36,5	36,5	20,8	20,8	1,75	75
Scenariusz 2	1,75	75	24,2	36,5	36,5	20,8	20,8	1,75	75
Scenariusz 3	1,75	75	24,2	36,5	36,5	20,8	20,8	1,75	75
Scenariusz 4	1,75	75	24,2	36,5	36,5	20,8	20,8	1,75	75
Scenariusz 5	1,75	75	24,2	36,5	36,5	20,8	20,8	1,75	75
Scenariusz 6	1,75	75	24,2	36,5	36,5	20,8	20,8	1,75	75
Scenariusz 7	1,75	75	24,2	36,5	36,5	20,8	20,8	1,75	75
Scenariusz 8	1,75	75	24,2	36,5	36,5	20,8	20,8	1,75	75
Scenariusz 9	1,75	75	24,2	36,5	36,5	20,8	20,8	1,75	75
Scenariusz 10	1,75	75	24,2	36,5	36,5	20,8	20,8	1,75	75

Tabela 84.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs BAR w populacji chorych po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała	Wiek		Czas od rozpoczęcia choroby		Leczenie	Wzrost	Ciężar ciała
			Średni	Skrajny	Średni	Skrajny			
Scenariusz 1	170	70	55	65	12	24	1	170	70
Scenariusz 2	170	70	55	65	12	24	1	170	70
Scenariusz 3	170	70	55	65	12	24	1	170	70
			55	65	12	24	1	170	70
Scenariusz 4	170	70	55	65	12	24	1	170	70
			55	65	12	24	1	170	70
			55	65	12	24	1	170	70
Scenariusz 5	170	70	55	65	12	24	1	170	70
			55	65	12	24	1	170	70
Scenariusz 6	170	70	55	65	12	24	1	170	70
			55	65	12	24	1	170	70
Scenariusz 7	170	70	55	65	12	24	1	170	70
			55	65	12	24	1	170	70

Lp	Nazwa choroby	Leczenie	Leczenie standardowe		Leczenie badane		Wzrost	Ciężar ciała
			Immunosupresyjny	DMARD	Immunosupresyjny	DMARD		
1	RA	Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	170	70
			Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	170	70
			Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	170	70
			Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	170	70
			Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	170	70
			Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	170	70
			Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	170	70
			Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	170	70
2	RA	Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	Metotreksat	170	70	

18. Spis tabel

Tabela 1. Prawdopodobieństwa zastosowania poszczególnych technologii na II linii leczenia w programie lekowym w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego.....	30
Tabela 2. Prawdopodobieństwa zastosowania poszczególnych technologii na III linii leczenia w programie lekowym w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego.....	30
Tabela 3. Średnia częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg kryterium ACR po 3 miesiącach leczenia w badaniach włączonych do NMA.....	32
Tabela 4. Średnia częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg kryterium ACR po 6 miesiącach leczenia w badaniach włączonych do NMA.....	32
Tabela 5. Średnia częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniach włączonych do NMA	33
Tabela 6. Średnie wartości HAQ notowane w stanach zdrowia wyznaczonych na podstawie skali DAS 28 z publikacji <i>Nikiphorou 2016</i>	38
Tabela 7. Użyteczności przyjęte dla poszczególnych stopni zaawansowania choroby – analiza podstawowa	39
Tabela 8. Użyteczności przyjęte dla poszczególnych stopni zaawansowania choroby – analiza scenariuszy część 1	39
Tabela 9. Użyteczności przyjęte dla poszczególnych stopni zaawansowania choroby – analiza scenariuszy część 2	39
Tabela 10. Użyteczności przyjęte dla poszczególnych stopni zaawansowania choroby – analiza scenariuszy część 3	40
Tabela 11. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	43
Tabela 12. Dawkowanie substancji stosowanych w programie lekowym	44

Tabela 13. Liczba dawek podskórnych/domięśniowych/dożylnych oraz wielkość zużycia leków stosowanych w programie lekowym w przeliczeniu na cykl modelu.	46
Tabela 14. Dawkowanie ksLMPCh	47
Tabela 15. Dawkowanie GKS i NLPZ	48
Tabela 16. Charakterystyka kosztowa leku Rinvoq™ (PLN)	49
Tabela 17. Koszty leków stosowanych w programie lekowym	49
Tabela 18. Koszty ksLMPCh	50
Tabela 19. Koszty GKS i NLPZ	51
Tabela 20. Koszt podania leków stosowanych w programie lekowym	51
Tabela 21. Koszt podania ksLMPCh, GKS i NLPZ	52
Tabela 22. Koszt monitorowania leczenia w przeliczeniu na cykl modelu	53
Tabela 23. Koszty różniące – podsumowanie.....	53
Tabela 24. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	55
Tabela 25. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości	64
Tabela 26. Wyniki analizy CUA w perspektywie płatnika publicznego w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego	68
Tabela 27. Wyniki analizy CUA w perspektywie wspólnej w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego.....	69
Tabela 28. Wyniki analizy CUA w perspektywie płatnika publicznego w populacji chorych po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego	71
Tabela 29. Wyniki analizy CUA w perspektywie wspólnej w populacji chorych po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego.....	72

Tabela 30. Zestawienie kosztów i konsekwencji w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – inhibitory JAK i TOC.....	75
Tabela 31. Zestawienie kosztów i konsekwencji w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – inhibitory TNF-alfa.....	76
Tabela 32. Zestawienie kosztów i konsekwencji w populacji chorych po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego	77
Tabela 33. Wyniki walidacji wewnętrznej w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego	80
Tabela 34. Wyniki walidacji wewnętrznej w populacji chorych po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego	81
Tabela 35. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	89
Tabela 36. Parametry funkcji mapujących postaci $EQ-5D = a + b1 \times HAQ + b2 \times HAQ^2$	91
Tabela 37. Parametry funkcji mapujących postaci $EQ-5D = a + b1 \times HAQ$ – część 1	92
Tabela 38. Parametry funkcji mapujących postaci $EQ-5D = a + b1 \times HAQ$ – część 2.....	92
Tabela 39. Parametry funkcji mapujących postaci $EQ-5D = a + b1 \times HAQ + b2 \times \text{wiek}/100$	92
Tabela 40. Parametry funkcji mapujących postaci $EQ-5D = a + b1 \times HAQ + b2 \times HAQ^2 + b3 \times \text{wiek} + b4 \times \text{płeć} + b5 \times \text{długość trwania choroby}$	92
Tabela 41. Średnia użyteczność w EQ-5D w przedziałach skali DAS 28 – część 1	93
Tabela 42. Średnia użyteczność w EQ-5D w przedziałach skali DAS 28 – część 2	93
Tabela 43. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	95

Tabela 44. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	95
Tabela 45. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	99
Tabela 46. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs BAR w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego.....	103
Tabela 47. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs BAR w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna.....	107
Tabela 48. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs TOF w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego.....	111
Tabela 49. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs TOF w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna.....	115
Tabela 50. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs TOC w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego.....	119
Tabela 51. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs TOC w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna.....	123
Tabela 52. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs ADA w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego.....	127

Tabela 53.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs ADA w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna.....	131
Tabela 54.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs ETA w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego.....	135
Tabela 55.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs ETA w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna.....	139
Tabela 56.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs INF w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego.....	143
Tabela 57.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs INF w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna.....	147
Tabela 58.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs CER w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego.....	151
Tabela 59.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs CER w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna.....	155
Tabela 60.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs GOL w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego.....	159
Tabela 61.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs GOL w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna.....	163

Tabela 62.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs BAR w populacji chorych po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego.....	167
Tabela 63.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs BAR w populacji chorych po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna.....	171
Tabela 64.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs TOF w populacji chorych po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego.....	175
Tabela 65.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs TOF w populacji chorych po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna.....	179
Tabela 66.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs TOC w populacji chorych po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego.....	183
Tabela 67.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs TOC w populacji chorych po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna.....	187
Tabela 68.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs BAR w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego.....	190
Tabela 69.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs BAR w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna.....	195
Tabela 70.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs TOF w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego.....	199

Tabela 71.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs TOF w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna.....	203
Tabela 72.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs TOC w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego.....	207
Tabela 73.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs TOC w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna.....	211
Tabela 74.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs ADA w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego.....	215
Tabela 75.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs ADA w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna.....	219
Tabela 76.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs ETA w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego.....	223
Tabela 77.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs ETA w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna.....	227
Tabela 78.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs INF w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego.....	231
Tabela 79.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs INF w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna.....	235

Tabela 80.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs CER w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego.....	239
Tabela 81.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs CER w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna.....	243
Tabela 82.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs GOL w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego.....	247
Tabela 83.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs GOL w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna.....	251
Tabela 84.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs BAR w populacji chorych po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego.....	255
Tabela 85.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs BAR w populacji chorych po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna.....	259
Tabela 86.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs TOF w populacji chorych po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego.....	263
Tabela 87.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs TOF w populacji chorych po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna.....	267
Tabela 88.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs TOC w populacji chorych po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego – perspektywa płatnika publicznego.....	271

Tabela 89. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania UPA vs TOC w populacji chorych po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego – perspektywa wspólna.....	275
--	-----

19. Spis rysunków

- Rysunek 1. Ścieżki leczenia modelowane w populacji chorych uprzednio nieleczonych w ramach programu lekowego28
- Rysunek 2. Ścieżki leczenia modelowane w populacji chorych po niepowodzeniu terapii w ramach programu lekowego29
- Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu90**
- Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą97
-

Publikacja/Źródło danych	Referencje
ChPL Diclac 150 Duo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diclac 150 Duo
ChPL Ebetrexat	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebetrexat
ChPL Enbrel	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel
ChPL Encorton	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton
ChPL Equoral	Charakterystyka Produktu Leczniczego Equoral
ChPL Ibuprofen Pabi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ibuprofen Pabi
ChPL Imuran	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imuran
ChPL Leflunomide Sandoz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Leflunomide Sandoz
ChPL Methotrexat Ebewe	Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat Ebewe
ChPL Metypred	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metypred
ChPL Olumiant	Charakterystyka Produktu Leczniczego Olumiant
ChPL Polcortolon	Charakterystyka Produktu Leczniczego Polcortolon
ChPL Remicade	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade
ChPL Rinvoq™	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq™, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Rinvoq-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 04.02.2020 r.)
ChPL RoActemra	Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra
ChPL Salazopyrin EN	Charakterystyka Produktu Leczniczego Salazopyrin EN
ChPL Simponi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi
ChPL Xeljanz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz
Clark 2004	Clark W., Jobanputra P., Barton P., Burls A., <i>The clinical and cost-effectiveness of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis in adults: a systematic review and economic analysis</i> . Health Technol Assess. 2004 May;8(18), 1-105.
Dane dostarczone przez Zamawiającego	Dane dostarczone przez Zamawiającego w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej.
Dane GUS – tablice trwania życia	Tablice trwania życia GUS za 2018 r.
Dane NFZ – średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych	NFZ, Komunikaty DGL – Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2019 r.
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-marzec 2019 r.)
Drummond 2005	Drummond M.F., Barbieri M., Wong J.B., <i>Analytic choices in economic models of treatments for rheumatoid arthritis: What makes a difference?</i> Med Decis Making. 2005 Sep-Oct;25(5):520-33.
Fleischmann 2019	Fleischmann R., Pangan A.L., Song I.H. i in., <i>Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial</i> , Arthritis and Rheumatology 2019, 71 (11): 1788-1800

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Fleischmann 2019a	Fleischmann R.M., Genovese M.C., Enejosa J.V. i in., <i>Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response</i> , Ann Rheum Dis 2019, 78(11):1454-1462
Gaujoux-Viala 2011	Gaujoux-Viala C., Rat A.C., Guillemin F., <i>Comparison of the EQ-5D and the SF-6D utility measures in 813 patients with early arthritis: results from the ESPOIR cohort</i> , J Rheumatol. 2011 Aug;38(8):1576-84.
Genovese 2018	Genovese M.C., Fleischmann R., Combe B. i in., <i>Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial</i> , The Lancet 2018, 391 (10139): 2513-2524
Ghiti Moghadam 2016	Ghiti Moghadam M., Vonkeman H.E., Ten Klooster P.M. i in., <i>Stopping Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment in Patients With Established Rheumatoid Arthritis in Remission or With Stable Low Disease Activity: A Pragmatic Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial</i> . Arthritis Rheumatol. 2016 Aug;68(8):1810-7
Hawthorne 2000	Hawthorne G., Buchbinder R., Defina J., <i>Functional Status and Health-related Quality of Life Assessment in Patients with Rheumatoid Arthritis (Working Paper 116)</i> , Monash University Centre for Health Program Evaluation, 2000.
Hernandez Alava 2013	Hernández Alava M., Wailoo A., Wolfe F. i in., <i>The relationship between EQ-5D, HAQ and pain in patients with rheumatoid arthritis</i> . Rheumatology (Oxford). 2013 May;52(5):944-50.
Hoshi 2015	Hoshi D., Tanaka E., Igarashi A., <i>Profiles of EQ-5D utility scores in the daily practice of Japanese patients with rheumatoid arthritis; Analysis of the IORRA database</i> , Mod Rheumatol. 2016;26(1):40-5.
Jura-Pótorak 2011	Jura-Pótorak A., Olczyk K., <i>Diagnostyka i ocena aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów</i> , Diagnostyka Laboratoryjna 2011; 47(4), s. 431-438
Katchamart 2019	Katchamart, W., Narongroeknawin, P., Chanapai W. i in., <i>Health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis</i> . BMC Rheumatol 3, 34 (2019)
Lee 2015	Lee M.Y., Park S.K., Park S.Y. i in., <i>Cost-effectiveness of Tofacitinib in the Treatment of Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis in South Korea</i> . Clin Ther. 2015 Aug;37(8):1662-76.e2.
Malottki 2011	Malottki K., Barton P., Tsourapas A. i in., <i>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</i> , Health Technol Assess. 2011 Mar;15(14):1-278.
Marra 2007	Marra C.A., Marion S.A., Guh D.P. i in., <i>Not all "quality-adjusted life years" are equal</i> . J Clin Epidemiol. 2007 Jun;60(6):616-24.
Molina 2015	Molina E., del Rincon I., Restrepo J.F., <i>Mortality in Rheumatoid Arthritis (RA): factors associated with recording RA on death certificates</i> . BMC Musculoskelet Disord. 2015; 16:277.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Nair 2016	Nair S.C., Welsing P.M., Marijnissen A.K., <i>Does disease activity add to functional disability in estimation of utility for rheumatoid arthritis patients on biologic treatment?</i> Rheumatology (Oxford). 2016 Jan;55(1):94-102.
Navarro Coy 2019	Navarro Coy N., Hyrich K., Pavitt S. i in., <i>FRI0684 NOVEL MAPPING FUNCTION ILLUSTRATES NONLINEARITY BETWEEN TRIAL ACR RESPONSE, DAS28 CHANGE AND EULAR RESPONSE CRITERIA</i> , Annals of the Rheumatic Diseases (2019), 78, 1040.2-1041.
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2013, https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781 (data dostępu 04.02.2020 r.)
Nikiphorou 2016	Nikiphorou E., Norton S., Young A. i in., <i>Association between rheumatoid arthritis disease activity, progression of functional limitation and long-term risk of orthopaedic surgery: combined analysis of two prospective cohorts supports EULAR treat to target DAS thresholds</i> , Ann Rheum Dis. 2016 Dec;75(12):2080-2086.
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015–2017
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Pennington 2014	Pennington B., Davis S., <i>Mapping from the Health Assessment Questionnaire to the EQ-5D: the impact of different algorithms on cost-effectiveness results</i> . Value Health. 2014 Dec;17(8):762-71.
Program lekowy leczenia RZS	Program lekowy „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” regulowany załącznikiem B.33 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2020 r.
Projekt programu lekowego leczenia RZS	Projekt programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” – zapisy programu przedstawiono w załączniku dołączonym do raportu
Raport NICE – leki biologiczne	https://www.nice.org.uk/guidance/ta375/resources/adalimumab-etanercept-infliximab-certolizumab-pegol-golimumab-tocilizumab-and-abatacept-for-rheumatoid-arthritis-not-previously-treated-with-dmards-or-after-conventional-dmards-only-have-failed-pdf-82602790920133 (data dostępu: 04.02.2020 r.)
Raport NICE – tofacytytib	https://www.nice.org.uk/guidance/ta480/documents/committee-papers (data dostępu: 04.02.2020 r.)
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Smolen 2008	Smolen J.S., Beaulieu A., Rubbert-Roth A. i in., <i>Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial</i> , The Lancet 2008, 371 (9617): 987-997
Soini 2011	Soini E.J., Hallinen T.A., Puolakka K. i in., <i>Cost-effectiveness of adalimumab, etanercept, and tocilizumab as first-line treatments for moderate-to-severe rheumatoid arthritis</i> . J Med Econ. 2012;15(2):340-51.
Sprawozdania z działalności NFZ	Załączniki IV.3.2. do Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 r., IV kwartał 2016 r., II kwartał 2017 r., IV kwartał 2017 r., II kwartał 2018 r., IV kwartał 2018 r. II kwartał 2019 r.
Standfield 2010	Standfield L., Norris S., Harvey C. i in., <i>Relationship between rheumatoid arthritis disease severity, health-related utility, and resource use in Australian patients: A cross-sectional, multicenter study</i> . Clin Ther. 2010 Jul;32(7):1329-42.
Stevenson 2016	Stevenson M., Archer R., Tosh J. i in., <i>Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation</i> , Health Technol Assess. 2016 Apr;20(35):1-610.
Tanno 2006	Tanno M., Nakamura I., Ito K. i in., <i>Modeling and cost-effectiveness analysis of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in Japan: a preliminary analysis</i> . Mod Rheumatol. 2006;16(2):77-84.
Ustawa o refundacji	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
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2020 r.
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 88/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 czerwca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 134/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 1 października 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe