



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.2

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:

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 27.04.2021 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

W dniu 27.04.2021 r. *Analiza ekonomiczna* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4231.9.2021.3.KO Pierwotnie analiza została zakończona 22.12.2020 r.

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

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	21
2. Strategia analityczna.....	22
3. Perspektywa	23
4. Horyzont czasowy	24
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	25
5.1. Skuteczność kliniczna	25
5.1.1. Porównanie bezpośrednio, BAR+MTX vs MTX oraz BAR+MTX vs. ADA+MTX	25
5.1.2. Porównanie pośrednie, BAR vs. TCZ oraz BAR vs. TOF	30
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	34
5.2.1. Porównanie bezpośrednio, BAR+MTX vs MTX oraz BAR+MTX vs. ADA+MTX	34
5.2.2. Porównanie pośrednie, BAR vs TCZ oraz BAR vs. TOF	36
6. Technika analityczna.....	37
7. Modelowanie.....	39
7.1. I linia leczenia	39
7.1.1. Struktura modelu.....	39
7.1.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	46

7.1.3. Jakość życia w modelu.....	54
7.1.4. Horyzont czasowy w modelu	70
7.1.5. Dyskontowanie.....	72
7.2. II linia leczenia.....	72
7.2.1. Struktura modelu.....	72
7.2.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	75
7.2.3. Horyzont czasowy w modelu	78
7.2.4. Dyskontowanie.....	79
8. Analiza kosztów.....	79
8.1. Koszt leków.....	81
8.1.1. Dawkowanie leków.....	82
8.1.2. Ceny leków	85
8.1.3. Zestawienie kosztów leków	90
8.2. Koszt podania i przepisania leków.....	92
8.3. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego	93
8.4. Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia.....	93
8.5. Koszt leczenia paliatywnego	95
8.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	95
8.7. Całkowity koszt różniący	96
9. Założenia i dane wejściowe	99
10. Wyniki analizy.....	105

10.1. Analiza kosztów-użyteczności	105
10.2. Analiza minimalizacji kosztów	108
10.3. Zestawianie kosztów i konsekwencji	110
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	113
11.1. Analiza scenariuszy i wartości skrajnych w I linii leczenia	113
11.2. Analiza scenariuszy i wartości skrajnych w II i kolejnych linii leczenia	122
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości dla I linii leczenia	127
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	130
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	131
13. Walidacja modelu	138
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	138
13.2. Walidacja konwergencji.....	142
13.3. Walidacja zewnętrzna	142
14. Ograniczenia i założenia	145
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	150
16. Dyskusja	152
17. Załączniki	158
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	158
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	158
17.1.2. Strategia wyszukiwania	158
17.1.3. Selekcja badań.....	159

17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	161
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	161
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	170
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	171
17.2.2. Strategia wyszukiwania	171
17.2.3. Selekcja badań.....	172
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	175
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	175
17.3. Wyniki analizy wrażliwości dla dodatkowego komparatora	176
17.4. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej	183
17.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	183
18. Spis tabel	186
19. Spis rysunków	192
20. Bibliografia.....	195

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology</i> – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
ACR20	ang. <i>American College of Rheumatology 20% improvement</i> – 20-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR
ACR50	ang. <i>American College of Rheumatology 50% improvement</i> – 50-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR
ACR70	ang. <i>American College of Rheumatology 70% improvement</i> – 70-procentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR
ADA	adalimumab
AIAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWW	wielokierunkowa analiza wrażliwości
BAR	baricytynib
bDMARDs	ang. <i>biologic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> - Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CDAI	ang. <i>Clinical Disease Activity Index</i> – wskaźnik klinicznej aktywności choroby
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CMA	ang. <i>cost minimisation analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CR	ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRP	ang. <i>C Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne
csDMARDs	ang. <i>conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – tradycyjne, syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CZN	cena zbytu netto
DAS	ang. <i>Disease Activity Score</i> – wskaźnik aktywności choroby
DAS28	ang. <i>Disease Activity Score</i> – skala aktywności choroby uwzględniająca 28 stawów
DAS28-CRP	Ang. <i>Disease Activity Score 28 - C Reactive Protein</i> – skala aktywności choroby uwzględniająca 28 stawów oraz poziom CRP
DES	ang. <i>discrete event simulation</i> – model dyskretnej symulacji zdarzeń

Skrót	Rozwinięcie
DMARDs	ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i> – leki modyfikujące przebieg choroby
eGFR	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> , szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ERAS	ang. <i>Early Rheumatoid Arthritis Study</i> – badanie wczesnego reumatoidalnego zapalenia stawów
FACIF-F	Ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue</i> – kwestionariusz zmęczenia osób przewlekle chorych
GMM	ang. <i>growth mixture model</i> - mieszane modele wzrostu
HAQ	ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny zdrowia
HAQ-DI	ang. <i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i> – wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia
HDA	ang. <i>high disease activity</i> – wysoka aktywność choroby
HDL	ang. <i>high-density lipoprotein</i> – lipoproteiny wysokiej gęstości
HR	ang. <i>Hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
LDA	ang. <i>low disease activity</i> – mała aktywność choroby
LDL	ang. <i>low-density lipoprotein</i> – lipoproteiny niskiej gęstości
LEF	leflunomid
MDA	ang. <i>medium disease activity</i> – mała aktywność choroby
mITT	ang. <i>modified intent to treat</i> - zmodyfikowana populacja z intencją leczenia, grupa chorych w badaniu klinicznym, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leczenia
MJS	ang. <i>morning joint stiffness</i> – poranna sztywność stawów
MRI	ang. <i>Magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
mTSS	ang. <i>van der Heijde-modified Total Sharp Score</i> – skala Sharpa zmodyfikowana przez van der Heijde
MTX	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
NDB	ang. <i>The National Data Bank for Rheumatic Diseases</i> – baza danych dotyczących chorób reumatycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NRS	ang. <i>Numerical Rating Scale</i> – skala numeryczna
OB	odczyn Biernackiego

Skrót	Rozwinięcie
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnice
SAE	ang. <i>serious adverse event</i> – poważna działania/zdarzenia niepożądane
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SDAI	ang. <i>Simplified Disease Activity Index</i> – uproszczony wskaźnik aktywności choroby
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SF-36	ang. <i>Short Form-36 (Health Survey)</i> - krótki formularz oceny stanu zdrowia
SSE	ang. <i>sum square errors</i> – suma błędów kwadratowych
TCZ	tocilizumab
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworu
tsDMARDs	ang. <i>targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
UCZ	urzędowa cena zbytu
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WPAI-RA	ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment-Rheumatoid Arthritis</i> - kwestionariusz oceny produktywności i niepełnosprawności w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

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

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

Szczegółowy opis kryteriów kwalifikacji do Programu lekowego dla baricytynibu zamieszczono w *Projekcie Programu Lekowego Leczenia RZS* dołączonym do wniosku.

Obecnie baricytynib refundowany jest w ramach *Programu Lekowego Leczenia RZS* u chorych, którzy kwalifikują się do PL z wysoką aktywnością choroby. Niniejsze wnioskowanie obejmuje więc rozszerzenie kryteriów kwalifikacji o chorych z umiarkowaną aktywnością choroby po niepowodzeniu csDMARDs (ang. *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs* – tradycyjne, syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby), jak również możliwość leczenia chorych z umiarkowaną do wysokiej aktywności choroby w II i kolejnych liniach leczenia, po niepowodzeniu leczenia w ramach programu lekowego.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Wśród dorosłych chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby, nieleczonych wcześniej w programie lekowym, a wykazanych brakiem skuteczności lub nietolerancją na klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby istnieje bardzo duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii. Chorzy na RZS z wysoką aktywnością choroby mogą być leczeni w ramach programu lekowego, w którym dostępne jest kilka leków. Natomiast dla chorych z umiarkowaną postacią, którzy nie byli leczeni wcześniej w PL opcje terapeutyczne są bardzo ograniczone. Zgodnie z literaturą, zarówno umiarkowana, jak i ciężka postać RZS

łączą się ze znaczącym obniżeniem jakości życia chorych, które związane jest z chronicznymi, obciążającymi dolegliwościami bólowymi, utrzymującym się zmęczeniem i wpływem na pogorszenie sprawności fizycznej. Wprowadzenie wcześniejszej terapii może diametralnie zmienić sytuację chorych, opóźniając lub uniemożliwiając progresję choroby i chroniąc pacjentów przed inwalidztwem, jak również znacząco wpłynąć na komfort życia. Rozszerzenie spektrum II i kolejnych linii leczenia może zapewnić chorych dostęp do skutecznej terapii, wpływającą na zmniejszenie obciążeń mających wpływ na jakość życia chorych.

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 istniejącej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę leczenia dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, w analizie baricytynib w skojarzeniu z metotreksatem (BAR+MTX) porównano z metotreksatem (MTX).

Do oceny opłacalności stosowania baricytynibu względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów (CUA). Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością (QALY). Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach badania klinicznego *RA-BEAM* bezpośrednio porównującego BAR+MTX z PLC+MTX. W *Analizie klinicznej* zaprezentowano wyniki dla porównania *BAR+csDMARDs* oraz *PLC+csDMARDs*, przy czym określenie *csDMARDs* posłużyło do opisu przedstawicieli grupy klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby.

W niniejszej analizie w populacji chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby uwzględniono porównanie tylko z jednym z komparatorów z grupy *csDMARDs* (MTX) ze względu na fakt, że jest to interwencja najczęściej stosowana, zalecana jako lek pierwszego wyboru w rekomendacjach i według klinicystów. Ponadto jedynie dane z badania *RA-BEAM* mogą przybliżyć dokładnie dane o skuteczności baricytynibu, który zgodnie z *Charakterystyką*

Produktu Leczniczego Olumiant® może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

W niniejszej analizie uwzględniono wyniki z badania *RA-BEAM* dla całej populacji chorych, zarówno chorych z umiarkowaną, jak i wysoką aktywnością, jednak jak wykazano w *Analizie klinicznej* wnioskowanie dla populacji chorych z umiarkowaną aktywnością RZS jest zasadne na podstawie opublikowanych danych dla populacji ogólnej.

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, gdy w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu powinno dokonać się obliczeń wartości współczynników kosztów-użyteczności.

Jak określono jednak powyżej wnioskowanie dla danego wskazania (rozszerzenie kwalifikacji do PL dla chorych z umiarkowaną aktywnością choroby) zasadne jest przy uwzględnieniu danych dla populacji ogólnej, przez co wspomniany art. 13 nie ma uzasadnienia. Argumentem potwierdzającym brak konieczności szacowania współczynników kosztów-użyteczności jest opinia analityków *ATOMiT* z wcześniejszego raportu dla leku Olumiant® o braku uzasadnienia występowania okoliczności art. 13. We wcześniejszym raporcie porównanie z adalimumabem oparto również na badaniu *RA-BEAM*, przy czym nie wszystkie dane wykorzystane we wcześniejszym raporcie odpowiadały wnioskowanej populacji z wysoką aktywnością choroby (stanowiło to pewne ograniczenia). Poprzednia analiza dla leku Olumiant® stanowiła podstawę wydania pozytywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT dla objęcia leku Olumiant® refundacją, który to proces zakończył się wydaniem pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia.

W związku z rozważaniami o wnioskowaniu dla danego wskazania na podstawie wyników dla populacji ogólnej, jak również w celu potwierdzenia dalszej zasadności refundacji leku zgodnie z zapisami *ChPL Olumiant®*, w niniejszej analizie zdecydowano się na zaprezentowanie wyników porównania dla dodatkowego komparatora względem baricytynibu w skojarzeniu z metotreksatem (BAR+MTX), tj. dla adalimumabu w skojarzeniu z metotreksatem (ADA+MTX), który nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych w populacji chorych z umiarkowaną aktywnością choroby. Przy czym złożony w 2018 r. wniosek o objęcie refundacją adalimumabu obejmował również populację umiarkowaną. Wniosek ten również otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT [Adalimumab Rekomendacja 2018].

Do oceny opłacalności stosowania baricytynibu względem powyższego komparatora również wykonano analizę CUA. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach badania klinicznego *RA-BEAM* bezpośrednio porównującego BAR+MTX z ADA+MTX, przy czym wykorzystano dane dla całej populacji włączonej do badania (czyli chorych od umiarkowanej do wysokiej aktywności).

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną w II i kolejnych liniach leczenia, czyli grupie chorych z umiarkowaną do wysokiej aktywności po niepowodzeniu terapii stosowanych w I linii leczenia w ramach *Programu lekowego leczenia RZS*, w analizie baricytynib w skojarzeniu z MTX porównano z tocilizumabem stosowanym w skojarzeniu z MTX oraz tofacytinibem stosowanym w skojarzeniu z MTX.

W ramach *Analizy klinicznej* dla II i kolejnych linii leczenia nie udało się odnaleźć randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących analizowane technologie terapeutyczne, przy czym udało się odnaleźć randomizowane badania kliniczne, które zostały wykorzystane do porównania pośredniego. Bazując na wynikach *Analizy klinicznej* nie ma jednak jasnych i klarownych, istotnych statycznie dowodów klinicznych na wyższą skuteczność którejkolwiek z rozpatrywanych technologii. Zdecydowano się więc na przeprowadzenie analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów (ang. *cost minimisation analysis, CMA*), która polega na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

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

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.

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

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla BAR+MTX vs MTX

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

¹ [Redacted footnote text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dodatkowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla BAR+MTX vs ADA+MTX – I linia leczenia

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CMA) dla BAR vs TCZ – II i kolejne linie leczenia

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[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]

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CMA) dla BAR+MTX vs TOF+MTX – II linia leczenia

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Baricytynib w przypadku chorych z umiarkowaną aktywnością choroby jest skuteczną alternatywą dla chorych, którzy mogą być leczeni jedynie klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. Dla chorych z umiarkowaną do wysokiej aktywności choroby, po niepowodzeniu leczenia I linii (terapii w ramach programu lekowego) refundacja baricytynibu powiększy spektrum terapeutyczne dla chorych wymagających skutecznego leczenia.

[Redacted text block]

Zastosowanie BAR+MTX w I linii leczenia chorych z umiarkowaną aktywnością choroby związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu z oboma komparatorami – MTX oraz ADA+MTX (w wariacie z uwzględnieniem RSS). Natomiast

zastosowanie BAR+MTX po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia w PL w porównaniu z TCZ+MTX przy uwzględnieniu wariantu RSS prowadzi do oszczędności. [REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z zapisami *Programu lekowego* nie istnieją ograniczenia co do zmiany leków na substancje o tym samym mechanizmie działania. Wytyczne wskazują, że przy nieskuteczności leków o określonym mechanizmie, pacjenci powinni być w dalszej kolejności leczeni innymi substancjami [Analiza problemu decyzyjnego]. Jednak jeżeli u chorego stosowana jest skuteczna terapia daną substancją, a odstawia to leczenie ze względu na działania niepożądane, nie wyklucza to zastosowania leku o podobnym skutecznym mechanizmie działania w kolejnej linii leczenia.

Biorąc pod uwagę wskazanie do stosowania leku Olumiant®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem, brak skutecznego leczenia w ramach programu lekowego dla chorych z umiarkowaną aktywnością choroby, możliwość znaczącej poprawy jakości życia chorych, finansowanie baricytynibu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

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

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

Populacja:

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

Interwencja:

- ⊗ baricytynib (BAR).

Komparatory:

- ⊗ metotreksat (MTX) – I linia leczenia;
- ⊗ adalimumab (ADA) – I linia leczenia;
- ⊗ tocilizumab (TCZ) – II i kolejne linie leczenia;
- ⊗ tofacytynib (TOF) – II i kolejne linie leczenia.

Wyniki:

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

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których stwierdzono

niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby [*Analiza kliniczna*].

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

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna dla I linii leczenia opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu symulacji dyskretnej sterowanej zdarzeniami (DES), w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla BAR+MTX względem MTX oraz dodatkowego komparatora ADA+MTX stosowanych w Polsce w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub wysokiej aktywności², u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*, csDMARDs). Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej – RA-BEAM* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, gdy w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu powinno dokonać się obliczeń wartości współczynników kosztów-użyteczności. Zgodnie z przedstawionym w *Analizie klinicznej* możliwym rozszerzeniem wnioskowania dla danego wskazania na podstawie oceny dla populacji ogólnej, wspomniany art. 13 nie ma uzasadnienia.

Potwierdzeniem uzasadnienia dla braku konieczności szacowania współczynników kosztów-użyteczności jest opinia analityków *ATOMiT* z wcześniejszego raportu dla leku Olumiant® o braku występowania okoliczności art. 13. We wcześniejszym raporcie porównanie z adalimumabem oparto również na badaniu *RA-BEAM*, przy czym nie wszystkie dane

² W przypadku komparatora ADA+MTX stosowany jest on w aktualnej sytuacji refundacyjnej w ramach *Programu lekowego leczenia RZS*, przy czym do PL kwalifikowani są chorzy z wysoką aktywnością choroby.

wykorzystane we wcześniejszym raporcie odpowiadały wyodrębnionej populacji z wysoką aktywnością choroby (stanowiło to pewne ograniczenia). Poprzednia analiza dla leku Olumiant® stanowiła podstawę dla wydania przez Prezesa AOTMiT pozytywnej rekomendacji dla objęcia leku Olumiant® refundacją, który to proces zakończył się wydaniem pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia.

Analiza ekonomiczna dla II i kolejnych linii leczenia opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki porównania pośredniego dla BAR+MTX względem TCZ+MTX oraz TOF+MTX stosowanych w Polsce u chorych z umiarkowaną lub wysoką aktywnością po niepowodzeniu wcześniejszych terapii dostępnych w ramach *Programu lekowego*. Ze względu na brak wykazania w *Analizie klinicznej* istotnej statystycznie, klarownej wyższej skuteczności, którejs z porównywanych technologii medycznych przeprowadzono analizę techniką minimalizacji kosztów. Rozważano więc koszty inkrementalne porównujące stosowanie analizowanych produktów leczniczych. Obliczenia oparto na badaniu odnalezionym w ramach *Analizy klinicznej – RA-BEACON*.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o oba modele zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy analizy CUA wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową). Natomiast w przypadku analizy CMA dla wszystkich wariantów wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej, w rozumieniu ceny leku, dla którego inkrementalne koszty stosowania technologii będą równe zeru.

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).
-

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

W przypadku analizy CMA, biorąc pod uwagę równoważną skuteczność analizowanych technologii, przyjęto, że wystarczającym horyzontem dla porównania analizowanych terapii będzie horyzont dwuletni, równy długości decyzji o objęciu refundacją.

W analizę wrażliwości testowano także krótsze horyzonty czasowe. W modelu CUA zaadaptowanym do warunków polskiej praktyki klinicznej zachowano możliwość testowania krótszego horyzontu czasowego (10 lat i 20 lat). Wyniki dla krótszych horyzontów przetestowano w analizie wrażliwości. Z kolei w przypadku modelu stworzonego *de novo* w analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz krótszego horyzontu czasowego (1,5 roku), zgodne z aktualnym możliwym czasem leczenia w *Programie lekowym leczenia RZS*.

Wybór analizowanego horyzontu czasowego dla obu wykonanych analiz został ze szczegółami opisany w rozdziałach 7.1.4. oraz 7.2.3.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

5.1.1. Porównanie bezpośrednie, BAR+MTX vs MTX oraz BAR+MTX vs. ADA+MTX

W Analizie klinicznej przeprowadzono ocenę skuteczności BAR+csDMARDs względem PLC+csDMARDs u chorych na RZS o aktywności umiarkowanej lub wysokiej na podstawie badań *RA-BEAM*, *RA-BUILD* oraz *I4C-MC-JADA* biorąc pod uwagę następujące punkty końcowe:

- ocena odpowiedzi na leczenie i aktywności choroby:
 - ocena w skalach SDAI (ang. *Simplified Disease Activity Index*, uproszczony wskaźnik aktywności choroby), CDAI (ang. *Clinical Disease Activity Index*, wskaźnik klinicznej aktywności choroby), DAS28 (ang. *Disease Activity Score 28*, skala aktywności choroby uwzględniająca 28 stawów);
 - odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR (ang. *American College of Rheumatology*, Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne);
 - ocena zmiany średnich wartości wskaźników ostrej fazy – CRP (ang. *C Reactive Protein*, białko C-reaktywne) i OB. (odczyn Biernackiego);
 - ocena aktywności choroby w wizualnej skali analogowej VAS, przez badacza lub chorego;
 - ocena obrzęknięcia i bolesności stawów;
 - ocena progresji radiologicznej choroby:
 - skala mTSS (ang. *van der Heijde-modified Total Sharp Score*, skala Sharpa zmodyfikowana przez van der Heijde);
 - ocena stopnia uszkodzenia stawów na podstawie rezonansu magnetycznego (MRI, ang. *Magnetic Resonance Imaging*);
 - ocena poziomu biomarkerów uszkodzenia stawów;
 - ocena natężenia bólu odczuwanego przez chorego - w skali VAS (ang. *Visual Analogue Scale*, wizualna skala analogowa) i NRS (ang. *Numerical Rating Scale*, skala numeryczna)
-

- ocena porannej sztywności stawów:
 - czas trwania porannej sztywności stawów w ocenie chorego - wskaźnik MJS (ang. *morning joint stiffness*, poranna sztywność stawów);
 - ocena sztywności stawów przez chorego w skali numerycznej NRS;
- ocena jakości życia:
 - ocena stopnia niepełnosprawności - wskaźnik HAQ-DI (ang. *Health Assessment Questionnaire Disability Index*, wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia);
 - ocena zmęczenia przez chorego w skali numerycznej NRS;
 - ocena funkcjonalna chorych wg wskaźnika FACIT-F (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue*, kwestionariusz oceny zmęczenia osób przewlekle chorych);
 - ocena produktywności chorych i stopnia pogorszenia aktywności wg kwestionariusza WPAI-RA (ang. *Work Productivity and Activity Impairment-Rheumatoid Arthritis*, kwestionariusz oceny produktywności i niepełnosprawności w reumatoidalnym zapaleniu stawów);
 - ocena produktywności raportowana przez chorych;
 - ocena jakości życia wg formularza SF-36 (ang. *Short Form-36 (Health Survey)*, krótki formularz oceny stanu zdrowia);
 - ocena jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*, europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach).

W przypadku porównania przedstawionego w *Analizie klinicznej* brano pod uwagę jedynie schemat dawkowania 4 mg, a maksymalne porównanie przeprowadzono dla okresu obserwacji 24. tygodnie.

Część wnioskowanej populacji (w I linii leczenia) stanowi grupa chorych o umiarkowanej aktywności po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego, która mogłaby kwalifikować się do programu lekowego B.33. Opisywane w *Analizie klinicznej* badania, dostępne w literaturze obejmują jednak szerszą populację, tj. chorych od aktywności umiarkowanej do wysokiej po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego, dlatego też uwzględniono w obu analizach dodatkowe *Dane od Wnioskodawcy*.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dotyczące wszystkich punktów końcowych rozważanych w ramach uwzględnionych badań przedstawiono w *Analizie klinicznej*.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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 list item]

Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 28., Tabela 30.).

5.1.2. Porównanie pośrednie, BAR vs. TCZ oraz BAR vs. TOF

W ramach oceny skuteczności dla II linii leczenia wykonano porównanie pośrednie BAR vs. TCZ oraz BAR vs. TOF. Skuteczność terapii BAR była oceniana na podstawie badania *RA-BEACON*, w przypadku TCZ na podstawie badania *RADIATE*, a dla TOF na podstawie badania *ORAL Step* [Analiza kliniczna].

Porównanie BAR vs TCZ

Dla porównania BAR vs. TCZ przeprowadzono ocenę poniższych punktów końcowych dla maksymalnego okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie:

- ocena odpowiedzi na leczenie i aktywności choroby:
 - ocena w skali DAS28;
 - odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR;
- ocena jakości życia:
 - ocena stopnia niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI;
 - ocena jakości życia wg formularza SF-36.

Jak zauważono w *Analizie klinicznej*, wyniki oceny skuteczności przedstawione w skali DAS28 wskazują na istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych leczonych BAR osiągających remisję oraz niską aktywność choroby, przy czym wyniki te należy traktować ze szczególną ostrożnością, ze względu na fakt, że autorzy badania nie przedstawili informacji, czy ocena

dokonana została na podstawie skali DAS28-CRP czy DAS28-OB (analitycy dokonali przeliczenia obu wariantów). Ponadto efekt leczenia w grupie kontrolnej w badaniu *RA-BEACON* dla BAR był wyższy niż w przypadku badania *RADIATE* dla TCZ, co wpłynęło na zmniejszenie różnicy w częstości występowania remisji choroby pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną w badaniu *RA-BEACON*. Z wymienionych powodów bardziej odpowiednim sposobem interpretacji wyników jest odniesienie odsetków chorych z remisją choroby, które uzyskano w grupach dla ocenianych interwencji – w przypadku oceny remisji w skali DAS28-CRP odsetki te są zbliżone, tj. 21,5% chorych z odnotowaną remisją RZS wśród chorych leczonych BAR oraz 30% chorych w stanie remisji w grupie chorych leczonych TCZ. Dodatkowo, w grupie kontrolnej w badaniu *RADIATE* dla TCZ odsetek chorych z niską aktywnością choroby w skali DAS28-CRP był niemal dwukrotnie niższy niż w przypadku badania *RA-BEACON* dla BAR, co wpłynęło na wielkość różnic pomiędzy grupą interwencji badanej a kontrolnej i w konsekwencji wynik porównania pośredniego.

Biorąc pod uwagę ocenę odpowiedzi według kryteriów ACR w *Analizie klinicznej* wykazano, iż ocenę wyników ACR20 również należy interpretować z dużą ostrożnością. Częstość występowania odpowiedzi ACR20 była istotnie statystycznie niższa w przypadku chorych leczonych BAR niż TCZ w populacji ogólnej, w podgrupie chorych po leczeniu co najmniej 2 inhibitorami TNF-alfa oraz chorych po leczeniu adalimumabem. W grupie kontrolnej w badaniu *RADIATE* dla TCZ odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie był dwukrotnie, a w niektórych przypadkach nawet trzykrotnie niższy niż w przypadku badania *RA-BEACON* dla BAR, co wpłynęło na wielkość różnic pomiędzy grupą interwencji badanej a kontrolnej i w konsekwencji wynik porównania pośredniego. Należy przy tym zauważyć, że częstość odpowiedzi na leczenie jaką uzyskiwano w grupach ocenianych interwencji była zbliżona (w populacji ogólnej wynosiła 46,3% chorych w badaniu *RA-BEACON* dla BAR oraz 50,0% chorych w badaniu *RADIATE* dla TCZ, natomiast efekt grupy kontrolnej był odpowiednio na poziomie 27,3% chorych z odpowiedzią w przypadku badania dla BAR oraz 10,1% chorych z odpowiedzią w badaniu dla TCZ).

Przeprowadzona analiza możliwych przyczyn heterogeniczności wyników w grupach kontrolnych nie zidentyfikowała jednoznacznej przyczyny wpływającej na taki kształt wyników.

Co jednak najbardziej istotne, w przypadku częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR50 i ACR70 w populacji ogólnej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BAR a TCZ. Na podstawie jednoznacznych wyników dla tych parametrów można

wnioskować o porównywalnej skuteczności baricytynibu i tocilizumabu w przypadku tych punktów końcowych.

W *Analizie klinicznej* przedstawiono szczegółowy opis porównania pośredniego. Biorąc pod uwagę powyższe można wnioskować o porównywalnej skuteczności BAR z TCZ.

Porównanie BAR vs TOF

Dla porównania BAR vs. TOF przeprowadzono ocenę poniższych punktów końcowych dla maksymalnego okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni:

- ocena odpowiedzi na leczenie i aktywności choroby:
 - ocena w skali DAS28;
 - odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR;
- ocena natężenia bólu;
- ocena jakości życia:
 - ocena stopnia niepełnosprawności wg wskaźnika HAQ-DI;
 - ocena jakości życia wg formularza SF-36.

W ramach wykonanego porównania pośredniego nie zaobserwowano żadnych istotnych statystycznie różnic w ocenianych punktach końcowych dla okresu 12. tygodnia.

Biorąc pod uwagę, że wyniki dla porównania pośredniego BAR vs. TCZ przedstawione w *Analizie klinicznej* oraz scharakteryzowane w niniejszym rozdziale, dla części z punktów końcowych (dla porównania z tocilizumabem) trzeba interpretować z dużą ostrożnością, w modelowaniu niniejszej analizy postawiono uwzględnić punkty końcowe, których ocena dotycząca skuteczności była jednoznaczna, tj. parametry odpowiedzi ACR50 oraz ACR70. Dodatkowymi argumentami wspierającymi ten wybór są:

- zachowanie spójności w modelowaniu pomiędzy liniami (uwzględnienie w modelowaniu I linii oceny odpowiedzi według parametru ACR);
 - modelowanie przebiegu RZS w oparciu o kryterium ACR w opisywanych w literaturze raportach oraz publikacjach [CADTH 2019, NICE TA466, Ren 2018, Schlueter 2020];
 - stanowisko ekspertów klinicznych zawarte w rekomendacji NICE dla baricytynibu, dotyczące wskazania, że tocilizumab stosowany w skojarzeniu z csDMARDs ma podobną skuteczność do innych leków biologicznych, mimo lepszych wyników EULAR
-

dla TOC w porównaniu z innymi technologiami. Stwierdzenie to, eksperci podparli argumentami o innej charakterystyce badania dla TOC. Ponadto w rekomendacji wskazano, że tocilizumab stosowany w monoterapii wykazuje podobne efekty do stosowania baricytynibu i innych leków biologicznych stosowanych w skojarzeniu z csDMARDs [NICE TA466].

W przypadku porównania BAR vs. TOF dostępne są wyniki jedynie dla 12 tyg. Przy czym na ich podstawie można wnioskować o zbliżonej skuteczności porównywanych interwencji. Ze względu na zapisy dotyczące czasu oceny odpowiedzi zawarte w *Programie Lekowym Leczenia RZS*, które ostateczną ocenę skuteczności i decyzję o przedłużeniu terapii określają w czasie 6. miesięcy (ok. 24 tygodni), przyjęto, że założenie o równorzędnej skuteczności w 12 tyg. może być ekstrapolowane do 24. tygodnia, a wykorzystanie w modelowaniu dostępnych wyników dla 24. tyg dla porównania BAR vs. TOC w modelowaniu dla porównania BAR vs. TOF nie będzie stanowiło istotnego ograniczenia niniejszej analizy.

Podsumowując, w niniejszej analizie w modelowaniu II i kolejnych linii leczenia wykorzystano następujące punkty końcowe, oceniane w 24. tygodniu badania:

- ⊕ ocena odpowiedzi na leczenie wyrażona kryteriami ACR, tj. ACR50, ACR70

zaprezentowane w badaniu *RA-BEACON* [Genovese 2016]. W modelowaniu uwzględniono również odsetek nawrotów na podstawie badania *RA-BEAM* [Dane od Wnioskodawcy], analogicznie do modelowania I linii leczenia.

Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 29., Tabela 31.).

5.2. Profil bezpieczeństwa

5.2.1. Porównanie bezpośrednio, BAR+MTX vs MTX oraz BAR+MTX vs. ADA+MTX

Oceny bezpieczeństwa baricytynibu podawanego w skojarzeniu z metotreksatem względem metotreksatu oraz adalimumabu podawanego w skojarzeniu z metotreksatem dokonano na podstawie badań *RA-BEAM*, *RA-BUILD* oraz *I4V-MC-JADA* [Analiza kliniczna].

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych dla maksymalnego okresu obserwacji 24 tygodni:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- wyniki badań laboratoryjnych.

Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dotyczące wszystkich rozważanych badań przedstawiono w *Analizie klinicznej*. Poniżej, w związku z uwzględnieniem w niniejszej analizie komparatora MTX uwzględniono tylko ocenę na podstawie badania *RA-BEAM* [Taylor 2017].

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa przedstawionego w *Analizie klinicznej* nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zgonów.

Nie odnotowano również istotnie statystycznie ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W badaniu *RA-BEAM* w czasie 24-tygodniowego okresu obserwacji odnotowana częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia wyniosła 71% w grupie BAR+MTX oraz 61% w grupie PLC+MTX. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami w badaniu *RA-BEAM* były zakażenia – zakażenia ogółem w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie występowały w grupie badanej u 36% chorych, a w grupie kontrolnej u 28% chorych. Zdarzeniami występującymi z częstością >5% były w badaniu *RA-BEAM*: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (8% BAR+MTX vs 7% PLC+MTX).

Istotną statystycznie przewagę PLC+MTX względem BAR+MTX (niższa częstość występowania zdarzeń niepożądanych) stwierdzono jedynie w odniesieniu do takich zdarzeń jak: nieżyt żołądka i jelit oraz podwyższona aktywność CPK we krwi. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych różnice w częstości ich występowania nie były istotne statystycznie.

W badaniu *RA-BEAM* stwierdzono występowanie istotnych statystycznie różnic między grupami w ocenie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych. Istotnie statystycznie częściej u chorych w grupie BAR+MTX raportowano obniżoną liczbę neutrofilii. W grupie BAR+MTX istotnie częściej niż w grupie PLC+MTX stwierdzano również podwyższoną

aktywność AIAT (ang. *alanine aminotransferase*, aminotransferaza alaninowa) oraz fosfokinazy kreatynowej (CPK, ang. *creatine phosphokinase*), a także podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL³. W przypadku cholesterolu frakcji HDL⁴ prawidłowe stężenie raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej.

[Redacted text block]

Tabela 1.
Wskaźniki występowania działań/zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie CUA, w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości

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

³ ang. *low-density lipoprotein* – lipoproteiny niskiej gęstości

⁴ ang. *high-density lipoprotein* – lipoproteiny wysokiej gęstości

Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 9. (Tabela 28., Tabela 30.).

5.2.2. Porównanie pośrednie, BAR vs TCZ oraz BAR vs. TOF

Oceny bezpieczeństwa baricytynibu względem tocilizumabu dokonano na podstawie porównania wyników z badania *RA-BEACON* oraz *RADIATE*, natomiast dla porównania BAR z TOF na podstawie badań *RA-BEACON* oraz *ORAL-Step* [Analiza kliniczna].

Porównanie BAR vs TCZ

W przypadku porównania BAR vs. TCZ wykonano porównanie dla maksymalnego okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodni. Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstościach występowania zgonów bądź w występowaniu zdarzeń niepożądanych po 24 tygodniach terapii dla porównywanych interwencji.

Porównanie BAR vs TOF

Oceny bezpieczeństwa baricytynibu podawanego w skojarzeniu z metotreksatem względem tofacytynibu podawanego w skojarzeniu z metotreksatem dokonano na podstawie porównania wyników z badania *RA-BEACON* oraz *ORAL Step* dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

-
- zgony;
 - ciężkie zdarzenia niepożądane;
 - zdarzenia niepożądane.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstościach występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych bądź w występowaniu zdarzeń niepożądanych po 12 tygodniach terapii dla porównywanych interwencji.

W przypadku obu porównań – BAR+MTX vs. TCZ+MTX oraz BAR+MTX vs. TOF+MTX można uznać profil bezpieczeństwa za zbliżony. W analizie dla II linii leczenia (CMA) nie uwzględniono więc występowania działań/zdarzeń niepożądanych.

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego w I linii leczenia chorych z umiarkowaną aktywnością choroby a komparatorami (MTX oraz ADA+MTX) oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej dla I linii leczenia 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).

Biorąc pod uwagę wyniki *Analizy klinicznej* dla komparatorów wybranych w ramach II i kolejnych linii leczenia, w tej części analizy ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów** (CMA) polegająca na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

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).

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 **51 838 PLN**, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **155 514 PLN**.

Oszacowana w ramach analizy CMA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.



7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania BAR+MTX vs. MTX oraz ADA+MTX w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano model symulacji dyskretnej sterowanej zdarzeniami (ang. *discrete event simulation*, DES). Model pozwala na przeprowadzenie symulacji na podstawie średnich wartości charakterystyk pacjentów (kohortowo) lub na podstawie

rzeczywistych charakterystyk pojedynczych pacjentów włączonych do badania *RA-BEAM* oraz *RA-BUILD*. Model został skonstruowany w taki sposób, aby zniwelować niejednorodność chorych włączonych do badania pod względem parametrów klinicznych.

Model został zaadaptowany tak, aby w możliwie największym stopniu oddawał warunki refundacji określone przez kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu lekowego, który stanowi polską praktykę kliniczną w leczeniu chorych na RZS oraz zapisy zawarte w proponowanym *Projekcie Programu Lekowego Leczenia RZS* związane z wnioskowanym poszerzeniem kryteriów włączenia do PL.

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).

7.1. I linia leczenia

7.1.1. Struktura modelu

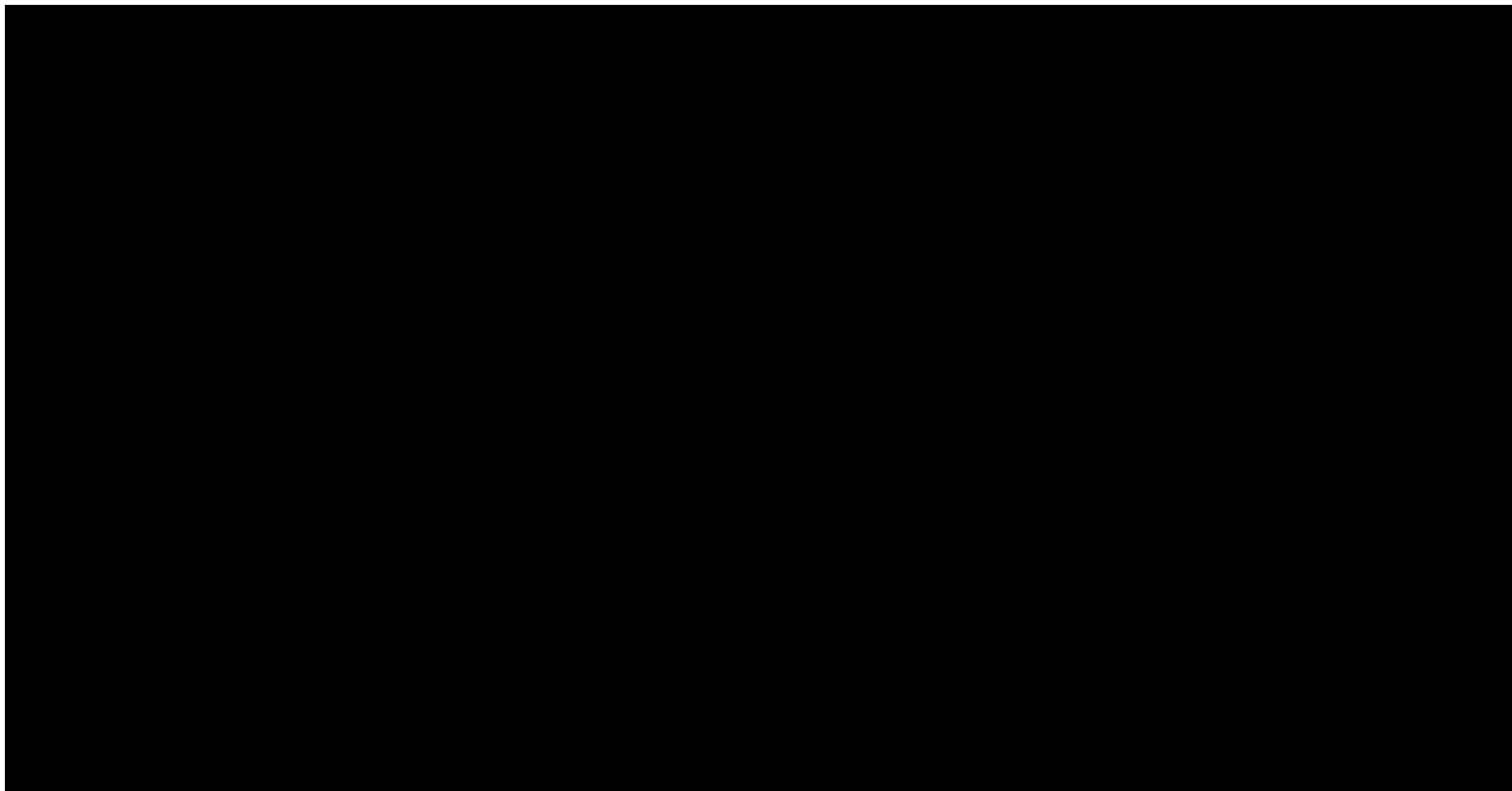
[Redacted content]



Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji równej 45 lat. Przyjęto więc czas modelowania równy 45 lat, co przekłada się na dożywni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni).

Strukturę modelu ekonomicznego prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



[Redacted text block]

Tabela 2.
Charakterystyka początkowa chorych na podstawie badań RA-BEAM oraz RA-BUILD

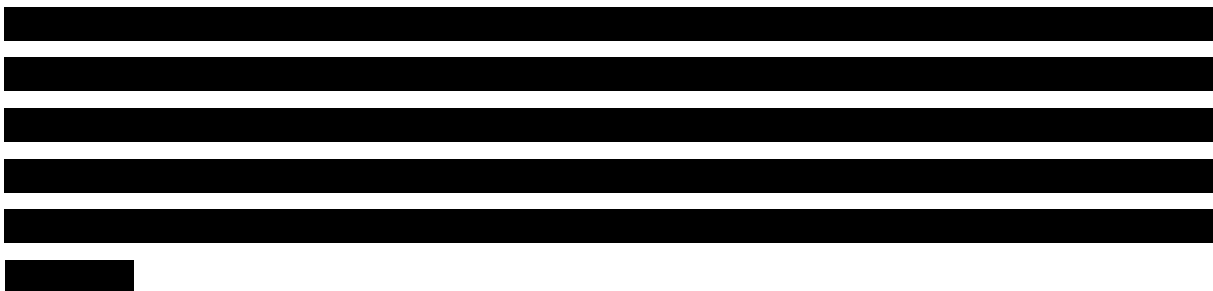
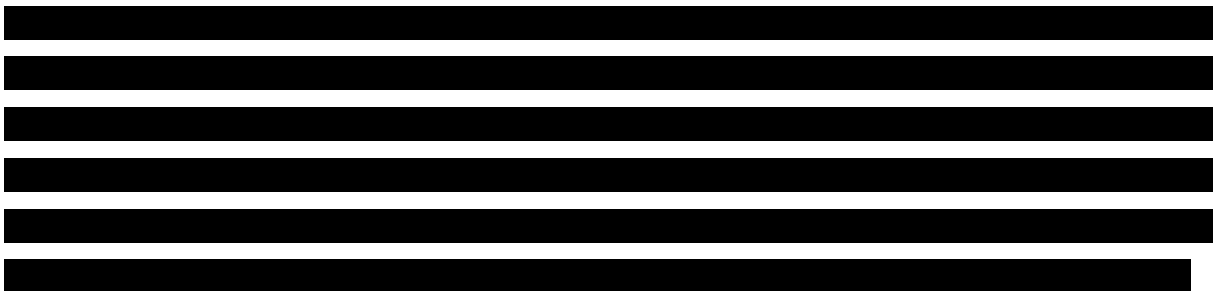
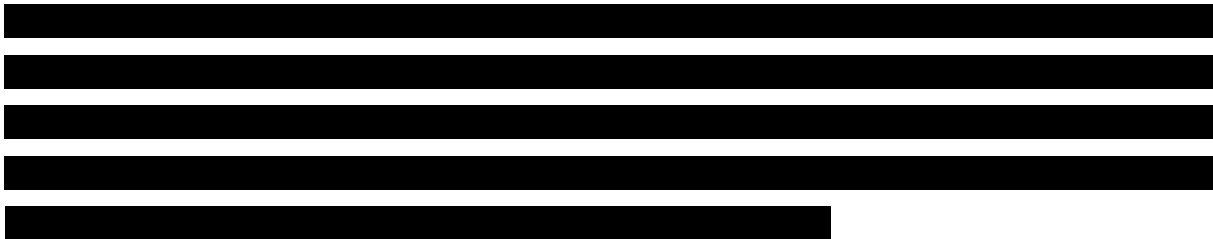
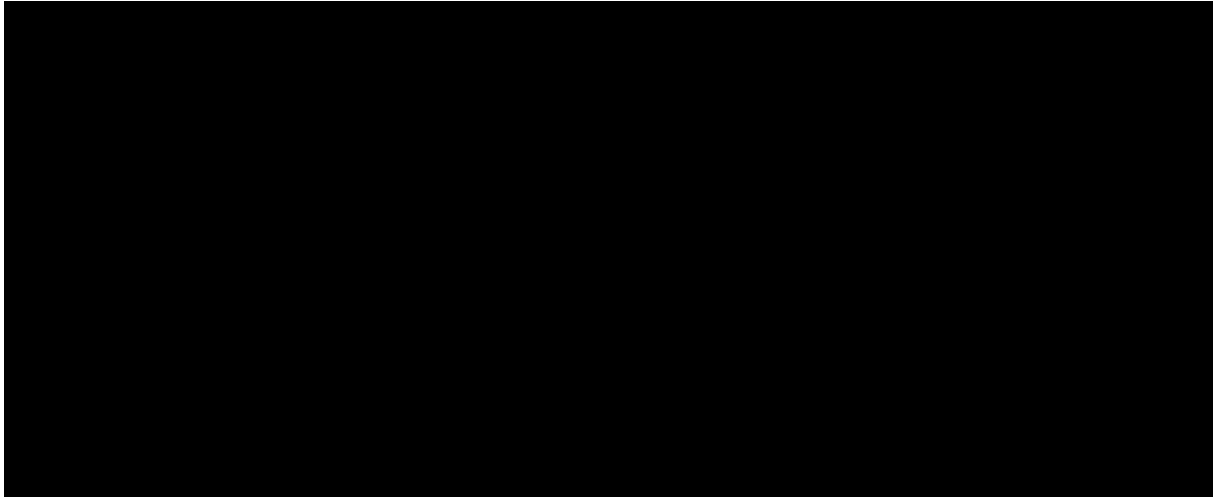
Populacja	Odsetek kobiet (%)	Wiek początkowy		Początkowy pomiar HAQ	
		Średnia	Odchylenie standardowe (SD)	Średnia	Odchylenie standardowe (SD)
Chorzy z umiarkowaną do wysokiej aktywności (po niepowodzeniu/nietolerancji csDMARDs)	78,82	52,81	12,18	1,55	0,87
Chorzy z wysoką aktywności (po niepowodzeniu/nietolerancji csDMARDs)	79,09	52,89	12,12	1,61	0,63

Uwzględnienie pełnej charakterystyki chorych oddaje częściowo wyniki dla grupy chorych, u których baricytynib jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego (kwalifikacja z wysoką aktywnością choroby). Poszerzenie tej populacji (czyli rozszerzenie kwalifikacji do I linii leczenia w ramach PL dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS) stanowić może dokładne przybliżenie dla pełnej populacji w której refundowany może być BAR (populacji zgodnej z ChPL Olumiant®).

[Redacted text block]

Rysunek 2.

Rozkład pomiarów jakości życia HAQ-DI na początku badania dla populacji mITT, na podstawie badania *RA-BEAM*



.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych przedstawiono w rozdziale 7.1.3.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi zdarzeniami.

7.1.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

7.1.2.1. Ocena odpowiedzi na leczenie

Zgodnie z kryteriami wyłączenia z zawartymi w *Projekcie Programu Lekowego Leczenia RZS*, w którym technologia wnioskowana miałyby być finansowana, chory musi zakończyć leczenie, jeśli:

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

Pierwsze z kryteriów wyłączenia z programu lekowego określa moment oceny odpowiedzi na leczenie już po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii (w przeliczeniu ok. 13 ± 4 tygodnie, co można utożsamić z 12. tygodniem z badania). Niemniej żaden oceniany w badaniu w 12. tygodniu punkt końcowy nie pozwala na określenie odsetka chorych, którzy po tym okresie osiągnęliby co najmniej umiarkowane nasilenie choroby (ang. *moderate disease activity*, MDA), mierzonej jako spadek wartości wskaźnika DAS28 poniżej 5,1 lub spadek wartości wskaźnika DAS poniżej 3,7, lub spadek wartości w skali SDAI poniżej 26. Brak jest zatem wiarygodnych danych klinicznych odpowiadających temu kryterium z programu. Ponadto w przypadku chorych rozpoczynających leczenie z umiarkowaną postacią choroby zapis ten nie ma znaczenia (chyba, że u chorych nastąpi pogorszenie objawów, przy czym jest to raczej mało prawdopodobna sytuacja). W związku z tym odstąpiono w modelu od wprowadzenia możliwości zakończenia leczenia w 12. tygodniu terapii.

Zgodnie z drugim kryterium wyłączenia z programu, aby kontynuować leczenie należy osiągnąć co najmniej niską aktywność choroby – LDA, ang. *low disease activity* (DAS 28 \leq 3,2 albo DAS \leq 2,4, albo SDAI \leq 11) w 6. miesiącu leczenia. Dla każdego symulowanego pacjenta wchodzącego do modelu początkowa odpowiedź na leczenie jest zatem szacowana w 24. tygodniu terapii (co w przybliżeniu odpowiada szóstemu miesiącowi \pm 1 miesiąc zdefiniowanemu w programie lekowym).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 3.
Wyniki skuteczności klinicznej określonej prawdopodobieństwem uzyskania niskiej aktywności choroby w 24. tygodniu leczenia

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

[Redacted text block]

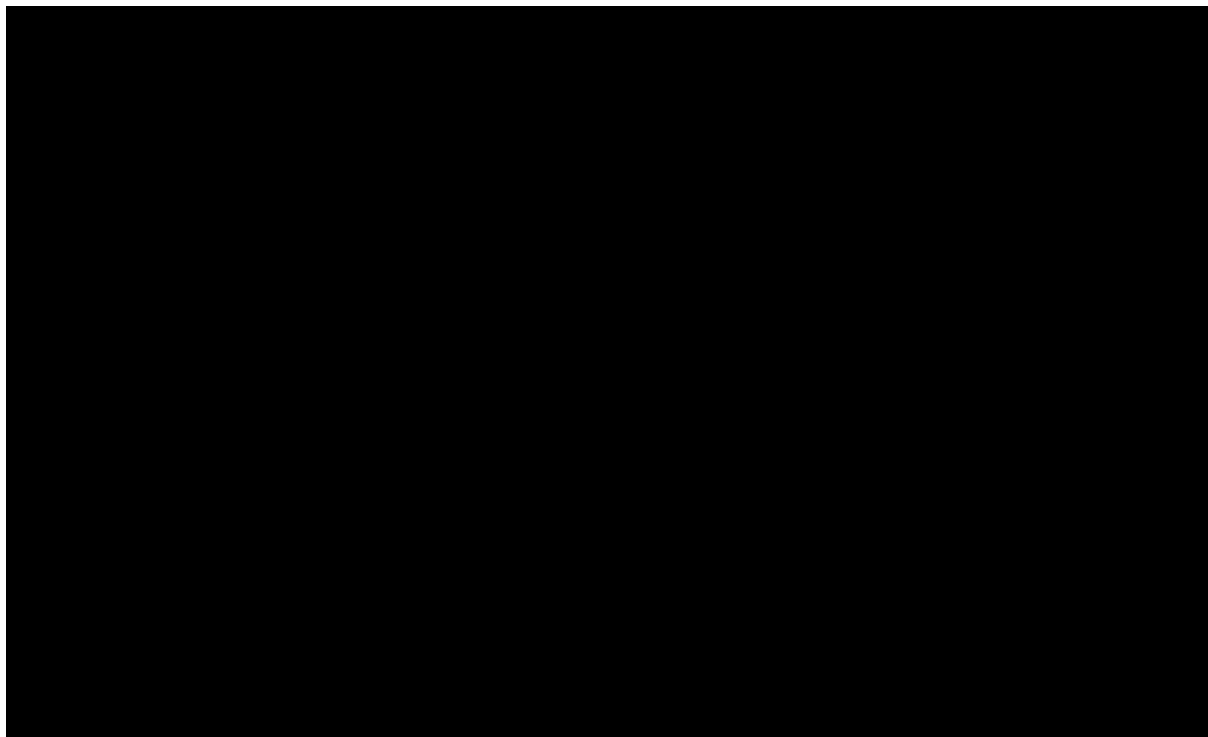
Tabela 4.
Wyniki skuteczności klinicznej określonej prawdopodobieństwem uzyskania niskiej aktywności choroby w 24. tygodniu leczenia

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

[Redacted text block]

Rysunek 3.

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Rysunek 4.

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 5.
Statystyki dopasowania modeli parametrycznych do danych empirycznych

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.1.2.3. Nawrót choroby

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.1.2.4. Zgon

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

Ponadto w modelu założono zwiększoną umieralność z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów. [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Tabela 6.

[Redacted table header]

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

7.1.3. Jakość życia w modelu

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu wskazano w rozdziale 7.1.1. 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 (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach. EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*) jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

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

[Redacted text block]

Tabela 7.
Wartości obniżki w skali HAQ zależne od początkowej odpowiedzi na leczenie: średnia

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

[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]

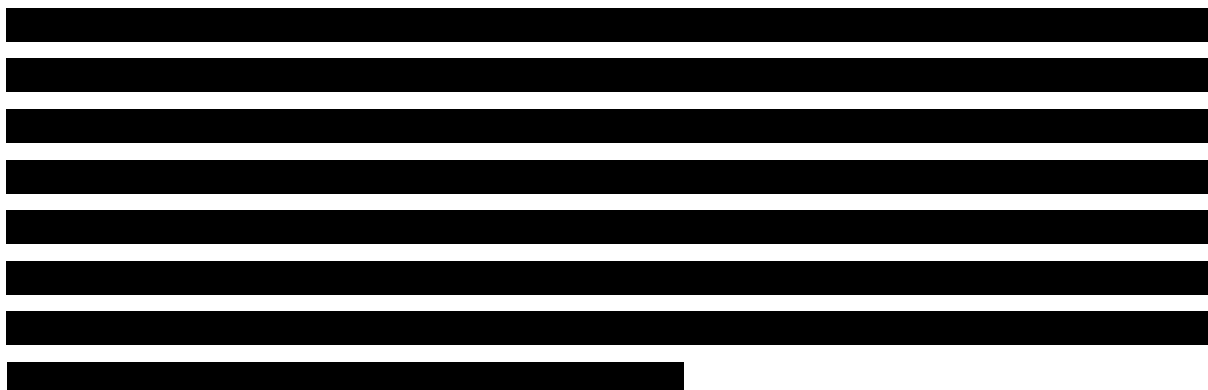
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

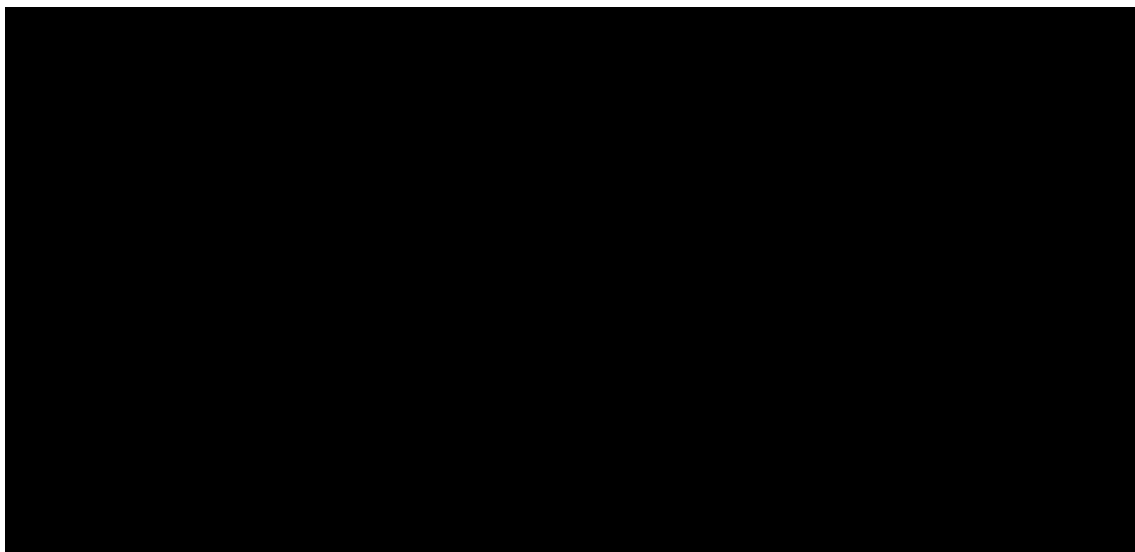


Rysunek 5.

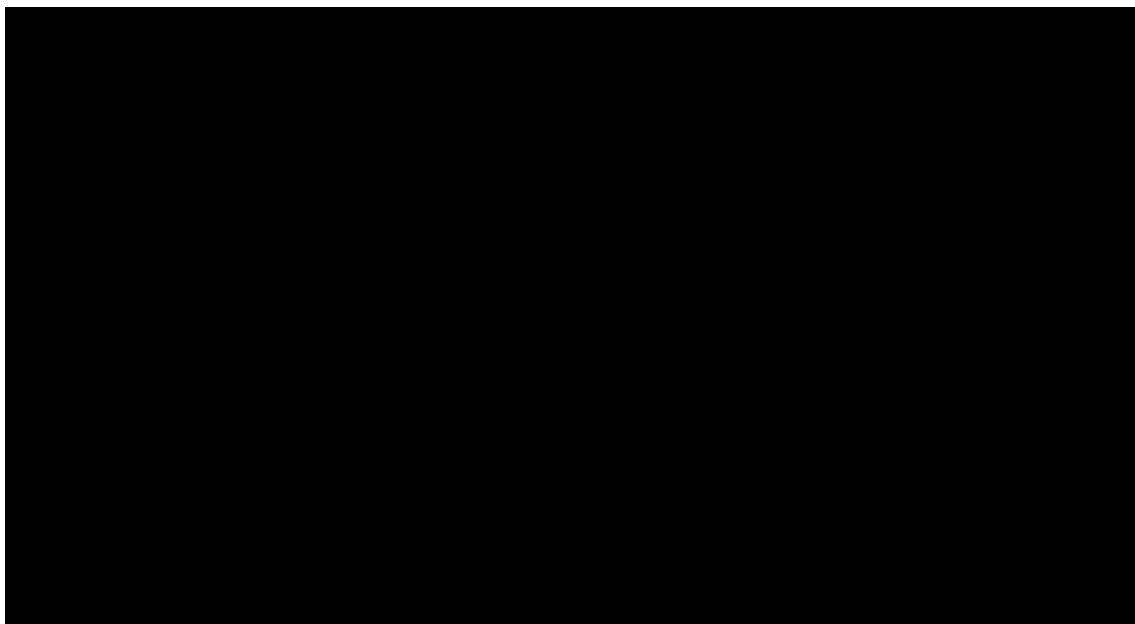


Rysunek 6.

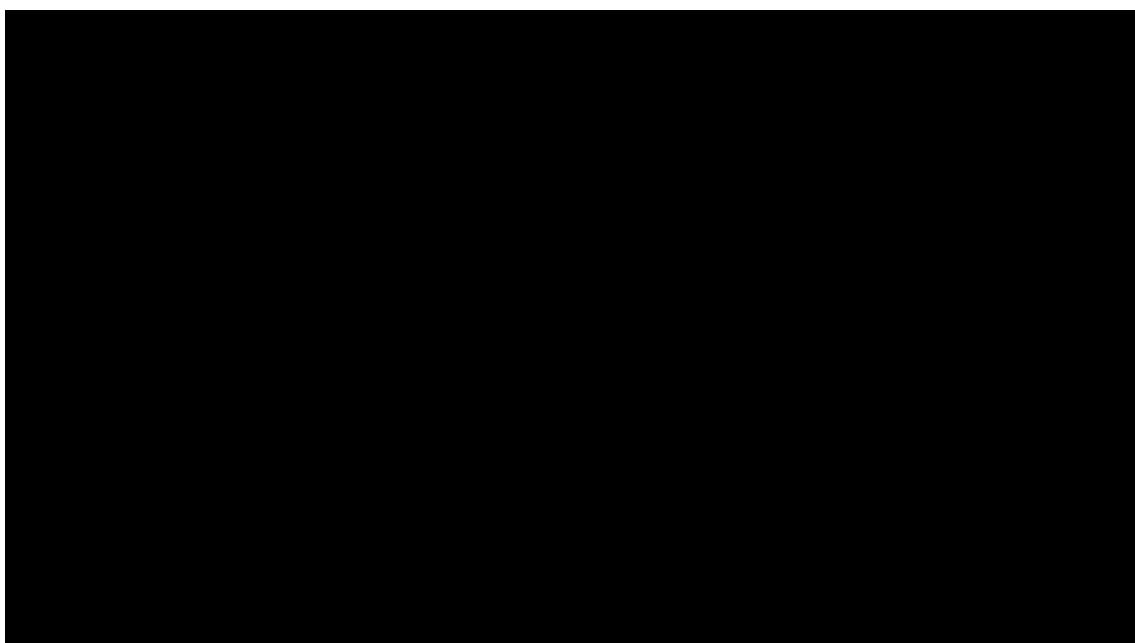




Rysunek 7.

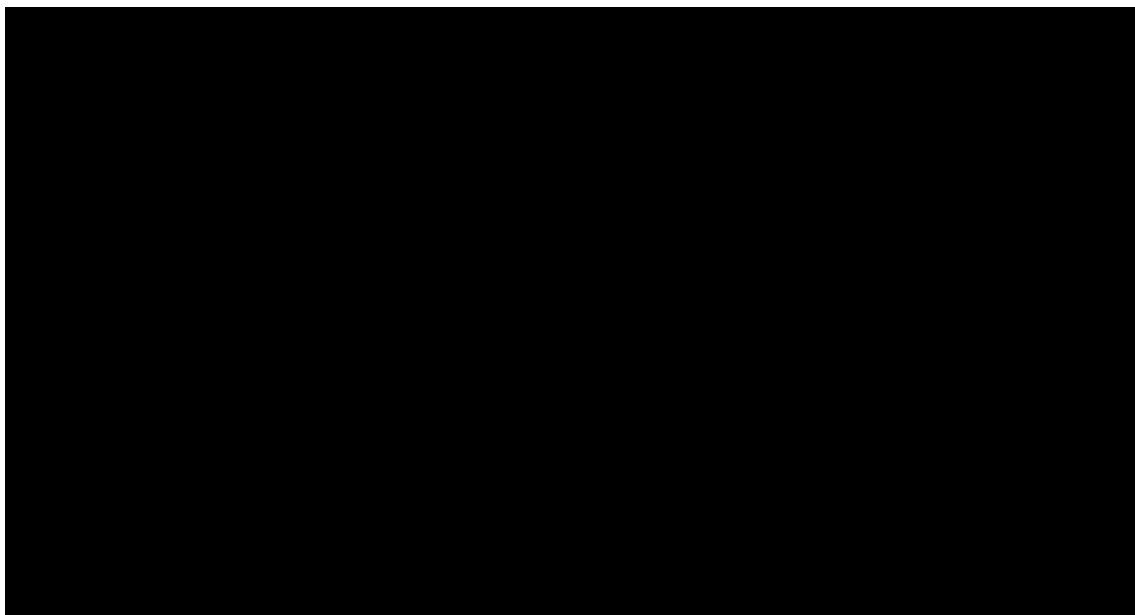


Rysunek 8.



Rysunek 9.

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Rysunek 10.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 9.
Charakterystyka pacjentów w każdej z wyodrębnionych grup – średnia (odchylenie standardowe)

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

[Redacted text block]

Tabela 10.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 12.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 13.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

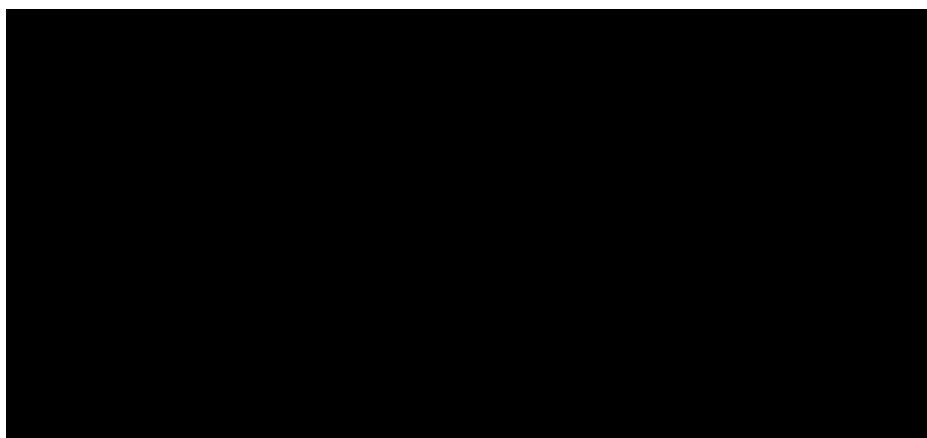
[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Rysunek 14.

[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]

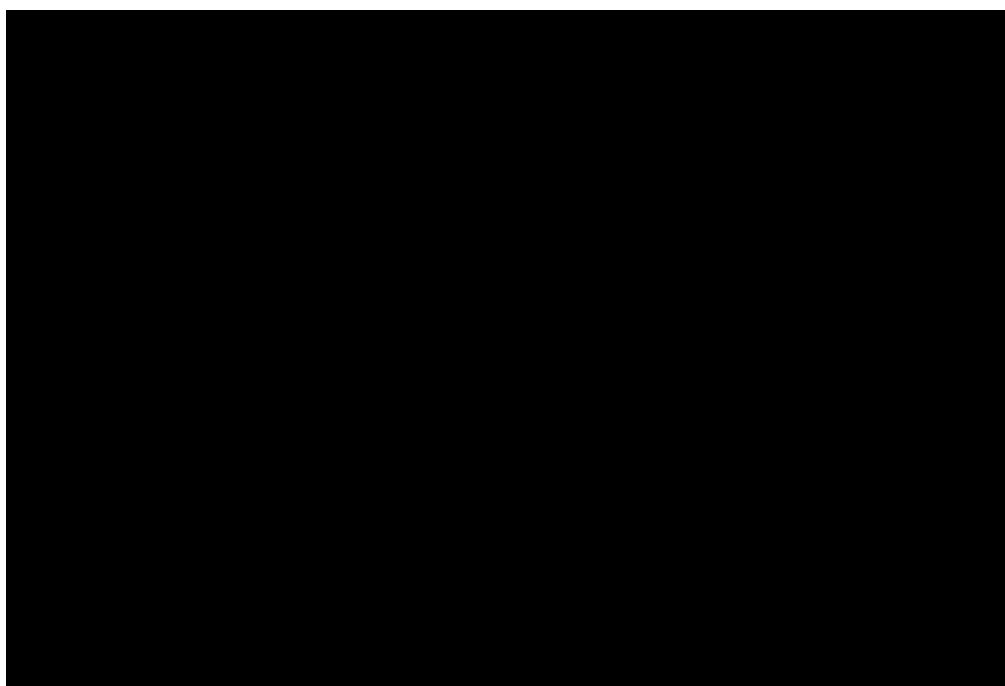
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

Rysunek 15.

[Redacted text]



[Redacted text]

Rysunek 16.

[Redacted text]

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

[Redacted text]

7.1.4. 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, natomiast uwzględnienie w analizie wrażliwości horyzontu dokładnie 45-letniego (przy czym 1 rok to 365,25 dni) jest rozwiązaniem technicznym, zgodnym w wygasającym prawdopodobieństwie przeżycia chorych po tym okresie.

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

Dodatkowo przyjęcie horyzontu czasowego analizy równego 45 lat zgodne jest z uwzględnionym horyzontem analizy ekonomicznej przedłożonej w NICE dla ocenianej technologii medycznej (z pozytywną rekomendacją [NICE TA466]), jak i wcześniejszego raportu dla leku Olumiant® [AWA Olumiant 2018]. W *AWA Olumiant 2018* analitycy wskazali, że 45-letni horyzont czasowy jest wystarczający do porównania różnic między analizowanymi technologiami. Obie analizy otrzymały pozytywną rekomendację agencji oceny technologii medycznych [NICE TA466, Rekomendacja Olumiant 2018]. Przytoczone analizy potwierdzają, iż uwzględnione założenie jest prawidłowe.

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

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

Należy przyjąć, że badania kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [*Orlewska 1999, Drummond 2003*].

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

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

Konkludując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywočním) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie

dożywotnim, aby należycie uwzględnić powyżej opisywany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc właściwie interpretowane.

7.1.5. 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 terażniejszych, czemu służy dyskontowanie.

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

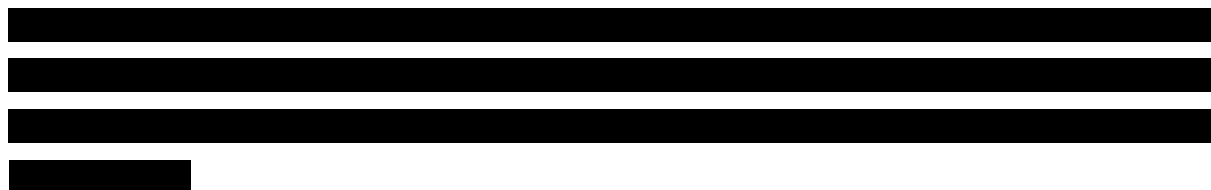
7.2. II linia leczenia

7.2.1. Struktura modelu

Model dla II linii leczenia stworzono *de novo*, wykorzystując technikę minimalizacji kosztów. Rozpatrywane są w nim są więc jedynie koszty różniące dla porównywanych technologii.

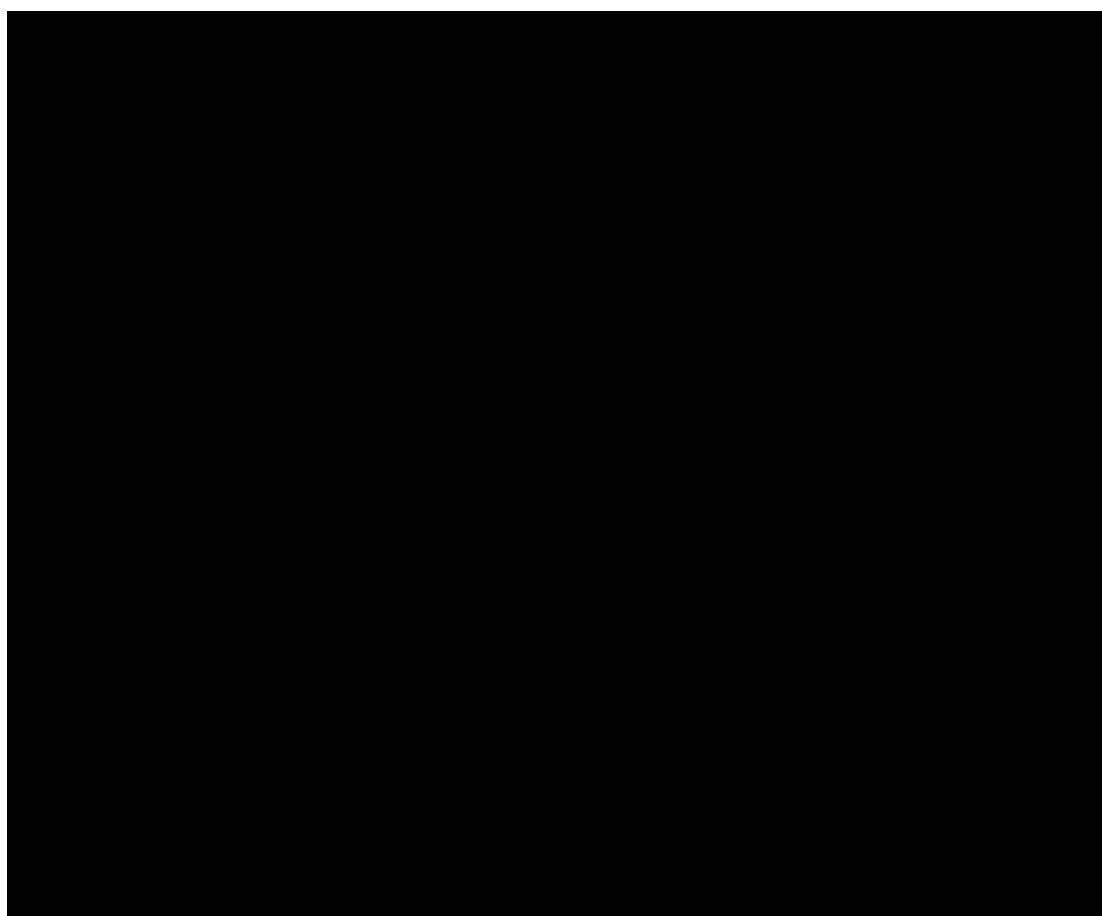
Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.





Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 17.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6 [Redacted footnote text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.2.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

7.2.2.1. Ocena odpowiedzi na leczenie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w niniejszej analizie odsetki.

[Redacted text block]

Tabela 13.

[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]

7.2.2.3. Nawrót choroby

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.2.2.4. Zgon

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.2.3. 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.

Specyfika RZS jak wspomniano w powyższych rozdziałach, ma istotny wpływ na jakość życia chorych, jak również zróżnicowanie kosztów terapii w dłuższym horyzoncie czasowym (najlepiej dożywotnim). Jednak w przypadku porównania technologii dla których nie wykazano istotnych klinicznie różnic w skuteczności, wystarczającym będzie horyzont krótszy. Zdecydowano się na wybór dwuletniego horyzontu by oddać zmiany, które wpływają na naliczanie kosztów różniących terapii w zależności od odpowiedzi na zastosowane leczenie w warunkach programu lekowego. Jest to zatem podejście zgodne z przedstawionym w rozdziale dotyczącym horyzontu czasowego dla I linii modelowania (rozdział 7.1.4.), zakładającym, że w wybranym horyzoncie czasowym powinny być oddane wszystkie różnice pomiędzy porównywanymi technologiami.

W analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowy wariant horyzontu czasowego obejmujący jedynie możliwy czas trwania leczenia w ramach *Programu Lekowego Leczenia RZS*.

7.2.4. Dyskontowanie

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej dla modelowania II i kolejnych linii leczenia przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów.

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 wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*) w niniejszej analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia);
- koszty przepisania i podania leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia);

-
- koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych (uwzględnione w analizie wrażliwości w modelowaniu dla I linii leczenia);
 - koszty leczenia paliatywnego (uwzględnione w modelowaniu dla I linii leczenia);
 - koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego (uwzględnione w modelowaniu dla I linii leczenia);
 - koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia (uwzględnione w modelowaniu dla I linii leczenia).

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

W modelowaniu dla I linii za nieróżniące uznano koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych, ale jedynie w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości uwzględniono wariant, gdzie koszty będą różniące dla porównywanych technologii. Zaznaczyć należy, że nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w występowaniu działań/zdarzeń niepożądanych w porównaniu BAR z komparatorami (szczegółowy opis analizy profilu bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale 5.2.)

W przypadku modelowania II linii jako różniące koszty wyróżniono jedynie koszty interwencji i komparatorów oraz koszty podania leków oraz ich przepisania. Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich:

- koszt terapii skojarzonej;
- koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia paliatywnego;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

uznano za nieróżniące dla tego modelowania, 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. W poniższej tabeli (Tabela 14.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 14.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne nieuwzględnione w modelowaniu dla II linii leczenia

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt terapii skojarzonej	Przy równoważnej skuteczności porównywanych opcji terapeutycznych, zakładając wyniki na podstawie modelowania dla drugiej linii na podstawie publikacji <i>Genovese 2016</i> przyjęto jeden odsetek chorych stosujących MTX w skojarzeniu w technologii wnioskowaną lub komparatorem. W badaniach analizowanych w porównaniu pośrednim odsetek stosowania MTX delikatnie się różnił – ok. 15%, przy czym we wszystkich badaniach zdecydowana większość chorych stosowała MTX. Przyjęto, że oba badania porównują stosowanie interwencji oraz komparatora jako substancji skojarzonej lub w monoterapii łącznie. Ponadto, uznano, że różnice w odsetkach stosujących MTX są małe, a przy niskim koszcie MTX miałyby to nikły wpływ na wyniki analizy. Przyjęto więc, że koszty terapii skojarzonej dla II linii będą nieróżniące
Koszt kwalifikacji chorych do leczenia biologicznego w <i>Programie lekowym</i>	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorami w tej samej wysokości
Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	Przy braku różnic w skuteczności pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorami koszt będzie nieróżniący
Koszt leczenia paliatywnego	Przy braku różnic w skuteczności pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorami koszt będzie nieróżniący
Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorami.

Roczne zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na jednego chorego oszacowano na podstawie danych pochodzących z danych z charakterystyk leczniczych oraz zapisów *Programu Lekowego Leczenia RZS*.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*Dane od Wnioskodawcy*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ* oraz *Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*].

8.1. Koszt leków

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

8.1.1. Dawkowanie leków

BARICYTYNIB

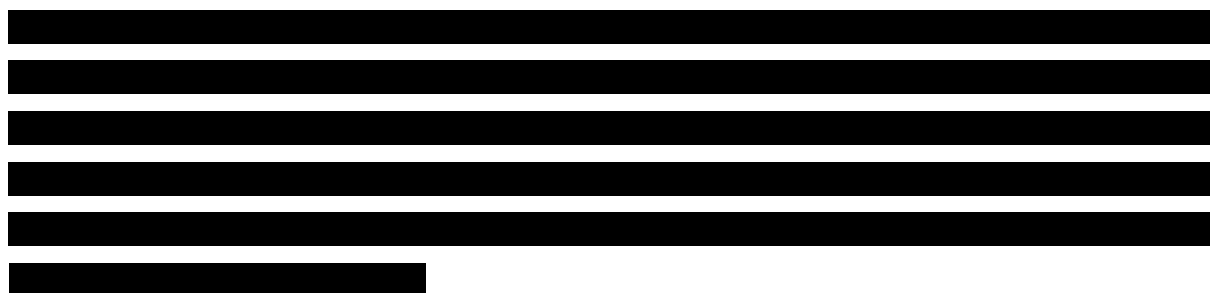
Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Olumiant®* określono, że w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs* – DMARDs) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Olumiant® może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

Baricytynib podawany jest w dawce 4 mg raz na dobę. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w przebiegu przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

Zgodnie z *ChPL Olumiant®* dawka 2 mg raz na dobę zalecana jest u chorych w wieku 75 lat i starszych, a także u pacjentów z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Dodatkowo zgodnie z *ChPL Olumiant®* dawka 2 mg raz na dobę może być stosowana u pacjentów, u których osiągniętą stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę.

Dawka 2 mg jest również zalecana u chorych z zaburzeniami czynności nerek.

W analizie, na podstawie publikacji *Taylor 2017* przyjęto, że niewielki odsetek chorych, tj. 4% chorych będzie stosował dawkę 2 mg. W badaniu byli to chorzy z zaburzeniami czynności nerek, tj. z niskim współczynnikiem eGFR (ang. *estimated glomerular filtration rate*, szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej) mieszczącym się w zakresie 40-60 ml/min/1,73 m² [Taylor 2017].



METOTREKSAT

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

W analizie, w modelowaniu I linii założono, iż metotreksat będzie podawany w takiej samej dawce (20 mg tygodniowo) w ramieniu komparatora, jak i w skojarzeniu z BAR i ADA. Przyjętą średnią dawkę oparto na najczęstszym dawkowaniu metotreksatu dla chorych zakwalifikowanych do badania *RA-BEAM* (15 do 25 mg) [*Analiza kliniczna*].

W modelowaniu II linii nie uwzględniono kosztów terapii skojarzonej.

ADALIMUMAB

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Humira®* określono, że w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, adalimumab podawany jest w dawce 40 mg podskórnie co drugi tydzień. Produkt Humira® można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

TOCILIZUMAB (TCZ)

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego RoActemra®* określono, że tocilizumab może być stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. anti-TNF). Dawkowanie u chorych z RZS obejmuje dawkę 8 mg/kg masy

ciała we wlewie dożylnym raz na cztery tygodnie lub w dawkę 162 mg przy podaniu podskórnym raz na tydzień.

TOFACYTYNIB (TOF)

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xeljanz®* określono, że tofacytynib w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub z nietolerancją na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby.

Tofacytynib może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub jeśli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

Zalecane dawkowanie w RZS to 5 mg podawane dwa razy na dobę.

Leki paliatywne

Przyjęto na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Leflunomide®* oraz *Charakterystyki Produktu Leczniczego Equoral®*, iż chory będzie stosował leflunomid i cyklosporynę⁷ w dawce odpowiednio 15 mg dziennie (z uwzględnieniem dawki początkowej 100 mg przez pierwsze 3 dni) oraz 3 mg / kg masy ciała dziennie.

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione dawkowanie w poniższej analizie.

Tabela 15.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

Substancja	Jednorazowa dawka leku (mg)	Częstotliwość podania leku
Baricytynib (BAR)	4 lub 2	Raz na dobę
Metotreksat (MTX)	20	Raz na tydzień
Adalimumab (ADA)	40	Raz na dwa tygodnie

⁷ W przypadku cyklosporyny rozważano dwie prezentacje doustną oraz w postaci iniekcji (z udziałami 50%). Dla cyklosporyny nie naliczono kosztu podania.

Substancja	Jednorazowa dawka leku (mg)	Częstotliwość podania leku
Tocilizumab (TCZ) s.c.	162	Raz na tydzień
Tocilizumab (TCZ) i.v.	8 mg/kg masy ciała	Raz na 4 tygodnie
Tofacytynib	5 mg	Dwa razy na dobę
Leflunomid	15 mg dziennie (z uwzględnieniem dawki początkowej 100 mg przez pierwsze 3 dni)	Raz dziennie
Cyklosporyna	3 mg / kg masy ciała	Raz dziennie

8.1.2. Ceny leków

BARICYTYNIB

Obecnie lek jest finansowany w ramach *Programu Lekowego Leczenia RZS* w I linii leczenia, u chorych, którzy kwalifikują się do programu z wysoką aktywnością choroby. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w tym samym programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.4. Ze względu na niski odsetek stosowania zmniejszonej dawki 2 mg, za podstawę limitu przyjęto opakowanie *Olumiant®* 4 mg.

[Redacted text block]

W obliczeniach analizy uwzględniono ponadto założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS), w ramach której Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do [Redacted text block]

[Redacted text block]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 16.).

Tabela 16.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

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

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt leków w przeliczeniu na opakowanie, koszt za mg oraz koszt leczenia w cyklu. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

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

METOTREKSAT

Metotreksat (MTX) jest obecnie finansowany w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę i wydawany jest choremu za odpłatnością ryczałtową.

Koszty leków (formy doustnej i podskórnej) określono na podstawie *Obwieszczenia MZ* wybierając po jednym z przedstawicieli dla danych form podania, konserwatywnie wybierając prezentacje, dla których koszt za mg będzie niski.

W analizie podstawowej uwzględniono koszt substancji podawanej doustnie, w analizie wrażliwości przetestowano zaś wpływ uwzględnienia kosztu metotreksatu podawanego podskórnie.

Uwzględnione ceny leków oraz koszty ich stosowania przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 18., Tabela 19., Tabela 20.).

ADALIMUMAB

Adalimumab jest obecnie finansowany w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. W wariantach bez RSS wykorzystano cenę ADA z *Obwieszczenia MZ* (oszacowany średni koszt za mg), natomiast w wariantach z RSS do kalkulacji ceny leku wykorzystano *Dane NFZ* (średni koszt za mg substancji) lub w przypadku braku danych koszt ze *Sprawozdania NFZ za 2020 r.* (biorąc pod uwagę wartość refundacji oraz liczbę rozliczonych jednostek).

Uwzględnione ceny leków oraz koszty ich stosowania przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 18., Tabela 19., Tabela 20.).

TOCILIZUMAB

Tocilizumab jest obecnie finansowany w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. W wariantach bez RSS wykorzystano cenę TOC s.c. oraz TOC i.v. z *Obwieszczenia MZ* (oszacowany średni koszt za mg), natomiast w wariantach z RSS do kalkulacji ceny leku wykorzystano *Dane NFZ* (średni koszt za mg substancji) lub w przypadku braku danych koszt ze *Sprawozdania NFZ za 2020 r.* (biorąc pod uwagę wartość refundacji oraz liczbę rozliczonych jednostek).

Uwzględnione ceny leków oraz koszty ich stosowania przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 18., Tabela 19., Tabela 20.).

W celu oszacowania kosztu terapii TOC na podstawie danych ze *Sprawozdania NFZ z 2020r.* oszacowano udziały prezentacji TOC s.c. oraz i.v. w celu oszacowania średniego kosztu

terapii (określono, że 62% chorych będzie stosować postać podskórną, a 38% postać dożylną). W analizie wrażliwości testowano skrajne udziały dla obu prezentacji.

TOFACYTYNIB

Tofacytynib jest obecnie finansowany w ramach *Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. W wariantach bez RSS wykorzystano cenę TOF z *Obwieszczenia MZ* (oszacowany średni koszt za mg), natomiast w wariantach z RSS do kalkulacji ceny leku wykorzystano *Dane NFZ* (średni koszt za mg substancji) lub w przypadku braku danych koszt ze *Sprawozdania NFZ za 2020 r.* (biorąc pod uwagę wartość refundacji oraz liczbę rozliczonych jednostek).

Uwzględnione ceny leków oraz koszty ich stosowania przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 18., Tabela 19., Tabela 20.).

Leki paliatywne

W związku z założeniem, iż chory będzie stosował leflunomid i cyklosporynę⁸ przyjęto, że chory będzie systematycznie monitorowany. Koszty leków paliatywnych określono na podstawie *Obwieszczenia MZ* wybierając po jednym z przedstawicieli danych substancji – stanowiących podstawę limitu lub konserwatywnie wybierając prezentację z najniższym kosztem za mg (wśród grupy rozpatrywanych substancji). Leflunomid i cyklosporyna wydawane są świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową.

Uwzględnione ceny leków oraz koszty ich stosowania przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 18., Tabela 19., Tabela 20.).

Tabela 18.
Ceny leków stosowanych w ramach PL na podstawie *Obwieszczenia MZ* (PLN)

Substancja	Prezentacja	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania
MTX (postać doustna)	Metotab 10 mg, tabl., 10 mg	100 tabl.	62,64	65,77	76,85

⁸ W przypadku cyklosporyny rozważano dwie prezentacje doustną oraz w postaci iniekcji (z udziałami 50%). Dla cyklosporyny nie naliczono kosztu podania.

Substancja	Prezentacja	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania
MTX (postać podskórna)	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,375 ml	16,49	17,31	22,27
ADA	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg	1 amp.-strzyk. 0,4 ml	499,54	524,52	400,33
	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml	1 998,17	2 098,08	1 601,32
	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml	1 998,17	2 098,08	1 601,32
	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	6 amp.-strzyk. 0,8 ml	5 994,52	6 294,25	4 803,96
	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	6 wstrzykiwaczy 0,8 ml	5 994,52	6 294,25	4 803,96
	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. + 2 gaziki	2 455,11	2 577,87	1 601,32
	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	2 455,11	2 577,87	1 601,32
	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 wstrz. + 2 gaziki	2 455,11	2 577,87	1 601,32
	Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 40 mg	2 amp. - strzyk. z zabezpieczeniem	1 944,00	2 041,20	1 601,32
	Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 40 mg	2 wstrzykiwacze	1 944,00	2 041,20	1 601,32
	Idacio, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	1 fiol. 0,8 ml + 1 strzyk. + 1 igła + 1 nasadka + 2 gaziki	762,53	800,66	800,66
	Idacio, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki	1 525,07	1 601,32	1 601,32
	Idacio, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki	1 525,07	1 601,32	1 601,32
	Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki	2 002,54	2 102,67	1 601,32
Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki	2 002,54	2 102,67	1 601,32	
TOC	RoActemra, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg/ml	4 amp.-strz.	2 948,40	3 095,82	3 095,82

Substancja	Prezentacja	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	2 106,00	2 211,30	2 211,30
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1 053,00	1 105,65	1 105,65
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	2 106,00	2 211,30	2 211,30
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	421,20	442,26	442,26
TOF	Xeljanz, tabl. powl., 10 mg	56 szt.	6 193,64	6 503,32	6 503,32
	Xeljanz, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	3 096,82	3 251,66	3 251,66
Leflunomid	Leflunomide medac, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	48,49	50,91	60,50
Cyklosporyna	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	113,89	119,58	134,06
	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	277,02	290,87	310,64

8.1.3. Zestawienie kosztów leków

W poniższej tabeli przedstawiono koszty leków uwzględnione na podstawie *Obwieszczenia MZ*. Ceny leków stosowanych w ramach *Programu Lekowego Leczenia RZS* wyróżnionych na *Obwieszczeniu MZ* zostały uwzględnione w wariantach z RSS, natomiast koszt na podstawie *Danych DGL* lub *Sprawozdania NFZ* za 2020 r. w wariantach bez RSS.

Tabela 19.
Koszty leków uwzględniony w niniejszej analizie

Substancja	Koszt za mg (PLN) (Perspektywa NFZ/Perspektywa wspólna)	Źródło danych
<i>Wariant z RSS</i>		
MTX (postać doustna)	0,07 / 0,08	Obwieszczenie MZ
MTX (postać podskórna)	2,31 / 2,97	Obwieszczenie MZ
ADA	6,05	Dane DGL
TOC s.c.	3,16	Dane DGL
TOC i.v.	3,68	Sprawozdanie NFZ za 2020 r.
TOF	7,43	Sprawozdanie NFZ za 2020 r.
Leflunomid (lek paliatywny)	0,17 / 0,20	Obwieszczenie MZ
Cyklosporyna doustna (lek paliatywny)	0,05 / 0,05	Obwieszczenie MZ
Cyklosporyna podskórna (lek paliatywny)	0,06 / 0,06	Obwieszczenie MZ
<i>Wariant bez RSS</i>		
MTX (postać doustna)	0,07 / 0,08	Obwieszczenie MZ
MTX (postać podskórna)	2,31 / 2,97	
ADA	20,02	
TOC s.c.	4,78	
TOC i.v.	5,53	
TOF	11,61	
Leflunomid (lek paliatywny)	0,17 / 0,20	
Cyklosporyna doustna (lek paliatywny)	0,05 / 0,05	
Cyklosporyna podskórna (lek paliatywny)	0,06 / 0,06	

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

Tabela 20.
Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

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

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

8.2. Koszt podania i przepisania leków

W przypadku baricytynibu, tofacytynibu, jak i metotreksatu (podawanego doustnie) założono, że ze względu na formę leków, nie będą naliczane koszty podania, a przepisanie leków będzie odbywać się w ramach wizyt monitorujących.

W przypadku komparatorów podawanych drogą iniekcji podskórnej (adalimumab, tocilizumab), założono, że podanie leku odbywa się w ramach świadczenia 5.08.07.0000004. *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu*, którego koszt wyceniany jest na 108,16 PLN⁹, zgodnie z *Zarządzenie Programy lekowego*.

W analizie podstawowej założono, iż chory będzie w odstępach 3-miesięcznych dokonywał wizyt ambulatoryjnych w celu wydania leku i podawania go samodzielnie w domu. W analizie wrażliwości przetestowano dwa dodatkowe scenariusze: pierwsze zakłada, iż każde podanie ADA, TOC s.c. wymaga wizyty ambulatoryjnej (tj. 26 wizyt w roku), drugi zaś przyjmuje, iż

⁹ W analizie w przypadku wyceny wartości na podstawie *Zarządzeń* przyjęto wartość 1 punktu równą 1 PLN.

koszt podania jest zerowy – pacjent przyjmuje lek samodzielnie, a wydanie leku zbiega się z wizytami monitorującymi przebieg leczenia w programie.

W wariacie analize wrażliwości porównującej BAR z MTX stosowanym podskórnie, koszt podania podskórnego naliczany jest analogicznie, jak w analizie podstawowej dla leków (ADA, TOC s.c.).

W przypadku leków podawanych drogą infuzji dożylną (TOC i.v.) założono, że podanie dożylnego leku wykonuje się w ramach *Hospitalizacji związanej z wykonaniem programu*, której koszt wyceniony jest na 486,72 PLN [Zarządzenie Programy lekowego]. Wycena dotyczy każdorazowego podania leku tą drogą.

Tabela 21.
Koszt podania ADA i BAR (PLN)

Substancja	Koszt podania w roku (PLN)
BAR	0,00
Leki podskórne – analiza podstawowa	432,64
Leki podawane drogą infuzji (TOC i.v.)	6 349,26
Leki podskórne (analiza wrażliwości – koszt przy każdym podaniu)	2 812,16
Leki podskórne (analiza wrażliwości – bez kosztu podania)	0,00

8.3. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego

Wycena kwalifikacji chorych do programu lekowego naliczana jest w ramieniu baricytynibu w porównaniu BAR+MTX vs. MTX (tylko w tym porównaniu jest to koszt nieróżniący). Wycena tego kosztu została przeprowadzona zgodnie z obowiązującym *Zarządzeniem Programy Lekowego*. Zgodnie z wyceną dla świadczenia *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności* (kod świadczenia: 5.08.07.0000023), koszt kwalifikacji wynosi 338,00 PLN.

8.4. Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Wycena monitorowania i diagnostyki w *Programie Lekowym Leczenia RZS* określona została na podstawie wyceny obowiązującej w aktualnie realizowanym programie lekowym, zgodnie z obowiązującym *Zarządzeniem Programy Lekowe*. Pełne koszty badań w tym programie ujęte

zostały w ramach rocznej wyceny ryczałtowej, rozliczanej w częściach odpowiadających okresowi realizacji świadczeń w programie. Zestawienie danych dotyczących kosztów diagnostyki w ramach obowiązującego programu lekowego zestawiono w tabeli poniżej. W analizie modelowania I linii leczenia przyjęto, że diagnostyka i monitorowanie terapii rozliczane są proporcjonalnie do okresu leczenia.

Tabela 22.

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

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

W przypadku terapii metotreksatem u chorych z umiarkowaną aktywnością choroby (rozważania dotyczą terapii MTX jako komparatora), częstotliwość oraz rodzaj badań określono na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Ebetrexat®*. Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w *ChPL Ebetrexat* badania (morfologia krwi z rozmazem, liczba płytek krwi, aktywność enzymów wątrobowych, badanie czynności nerek, stężenie bilirubiny oraz albuminy, jak również zdjęcie rentgenowskie) należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia lub po ponownym zastosowaniu po okresie przerwy. W trakcie leczenia należy wykonywać badania co najmniej raz w miesiącu (przez kolejnych 6 miesięcy), a następnie przynajmniej co trzy miesiące (zbliżony zestaw badań, poza badaniem RTG). Dla zestawu badań kontrolnych nie obejmujących zdjęcia rentgenowskiego przyjęto, że koszt równy będzie wycenie świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*, natomiast zestaw badań obejmujących RTG, przed rozpoczęciem leczenia będzie równe wycenie świadczenia *W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu*, zgodnie z wyceną zawartą w *Zarządzenie opieka ambulatoryjna*. W poniższej tabeli przedstawiono koszty uwzględnione w modelowaniu. Ze względu na sposób modelowania, oddzielnie uwzględniono dodatkowy koszt dla pierwszego roku (obejmujący badanie przed rozpoczęciem leczenia oraz początkowy okres stosowania) oraz koszt roczny (koszt rocznego monitorowania MTX).

Rysunek 18.

Koszt monitorowania w trakcie terapii w ramieniu komparatora MTX

Świadczenie	Wycena (PLN)	Częstotliwość w 1. roku	Częstotliwość roczna w dalszej terapii	Koszt p. NFZ / p. wspólna w 1. Roku (PLN)	Koszt roczny monitorowania w dalszej terapii (PLN)
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00	6	4	583,00	300,00
W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	133,00	1	n/a		

8.5. Koszt leczenia paliatywnego

Koszt leczenia paliatywnego uwzględniony został jedynie w modelowaniu I linii leczenia. Uwzględniono, że po zakończeniu leczenia w I linii (BAR lub ADA), jak również w przypadku zakończenia leczenia MTX chorzy stosują leczenie paliatywne z wykorzystaniem leków csDMARDs. Przyjęto, iż chory będzie stosował leflunomid i cyklosporynę w dawce odpowiednio 15 mg dziennie (z uwzględnieniem dawki początkowej 100 mg przez pierwsze 3 dni) oraz 3 mg / kg masy ciała dziennie.

W ramach leczenia paliatywnego założono okresowe badania diagnostyczne, które będą odbywać się 2 razy w roku. W ramach badań diagnostycznych przyjęto analogiczny zestaw badań wykonywanych w trakcie monitorowania leczenia metotreksatem, przy czym konserwatywnie założono, że będą one odbywać się dwa razy rzadziej (jako kontrolna diagnostyka parametrów leczenia w nieaktywnej terapii). Wycenę sporządzono na podstawie *Zarządzenia leczenie ambulatoryjne*. Opisane koszty przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.

Koszt badań diagnostycznych w leczeniu paliatywnym (PLN)

Świadczenie	Wycena świadczenia	Częstotliwość badań	Łączny koszt roczny w perspektywie NFZ i perspektywie wspólnej
W12 – Świadczenie specjalistyczne 2-ego typu	75	2	150

8.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie podstawowej nie uwzględniono kosztów leczenia działań/zdarzeń niepożądanych.

W ramach analizy wrażliwości wyceniono koszty zdarzeń niepożądanych najczęściej obserwowanych w badaniu *RA-BEAM*.

Przyjęto, że niezbędne badania i zabiegi dla obu działań wykonane zostaną w ramach hospitalizacji rozliczanej jako koszt jednorazowy w ramach grup JGP. Szczegóły na temat liczby wykonanych hospitalizacji i długości hospitalizacji (za 2019 r.) [Statystyki JGP] oraz jej kosztu [Zarządzenia Leczenie Szpitalne] przedstawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 24.

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

Świadczenie	Liczba hospitalizacji	Długość hospitalizacji – mediana (dni)	Wycena z Zarządzenia Leczenie Szpitalne	Ważony koszt świadczenia (PLN)
Poważne infekcje				
F47E CHOROBY INFEKCYJNE JELIT > 65 R.Ż.	2 007	5	2 390	2 039,10
F47F CHOROBY INFEKCYJNE JELIT < 66 R.Ż.	3 368	4	1 830	
Zapalenie płuc				
D18 ZAPALENIE PŁUC NIETYPOWE, WIRUSOWE	45 790	8	4 252	3 234,98
D47 ZAPALENIE PŁUC Z PW	8 365	8	2 370	
D48 ZAPALENIE PŁUC BEZ PW	24 087	7	1 602	
Zakażeni wirusem herpes zoster				
J46 DUŻE CHOROBY INFEKCYJNE SKÓRY	8 924	6	2 362	2 362,00

8.7. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższych tabelach. Ze względu na konstrukcję modelu część z kosztów została przedstawiona w ujęciu rocznym, część w całym horyzoncie modelowania (różniący koszt porównywanych technologii medycznych / leków oraz całkowity koszt różniący). W przypadku podanych kosztów rocznych należy zwrócić uwagę na orientacyjny charakter kosztów, ze względu na możliwe różnice w długości terapii.

*Uwzględnia wszystkie leki oszacowane w niniejszej analizie (komparatory, terapia skojarzona, leki paliatywne)

Tabela 27.

Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS (PLN) w modelowaniu II linii leczenia

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

9. Założenia i dane wejściowe

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

Tabela 28.
Dane wejściowe do modelu I linii

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Źródło danych dla parametru
Horyzont czasowy	45-letni (dożywni)	Założenie
Ocena odpowiedzi w początkowym okresie leczenia	Rozdział 7.1.2.1	RA-BEAM
Redukcja wartości HAQ w początkowym okresie leczenia	Rozdział 7.1.3	Malottki 2011
Parametry opisujące krzywą dyskontynuacji leczenia	Rozdział 7.1.2.2	██████████
Prawdopodobieństwo nawrotu po zakończeniu leczenia	Rozdział 7.1.2.3.	RA-BEAM
Wartości HR w zależności od wartości wskaźnika HAQ dostosowujące ryzyko zgonu u chorych z RZS	Rozdział 7.1.2.4	██████████
Dawka dobową BAR	4 mg / 2 mg	ChPL Olumiant®
Odsetek chorych z dawką 2 mg	4%	Taylor 2017
Cena zbytu netto BAR	██████████	Dane od Wnioskodawcy
██████████	██████████	Dane od Wnioskodawcy
Koszty komparatorów i pozostałych leków	Rozdział 8.1.	Obwieszczenie MZ, Dane DGL, Sprawozdanie NFZ za 2020 r., ChPL Humira®, ChPL Ebetrexat®
Koszt podania i przepisania leków	Rozdział 8.2.	Zarządzenie Programy Lekowe
Koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego	Rozdział 8.3.	Zarządzenie Programy Lekowe
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia	Rozdział 8.4.	Zarządzenie Programy Lekowego, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, ChPL Ebetrexat®
Koszt leczenia paliatywnego	Rozdział 8.5.	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (analiza wrażliwości)	Rozdział 8.6.	Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki NFZ
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	3,5%	Wytyczne AOTMiT

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Źródło danych dla parametru
Stopa dyskonta kosztów	5%	Wytyczne AOTMiT

Tabela 29.
Dane wejściowe do modelu II linii

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Źródło danych dla parametru
Stopa dyskonta kosztów	5%	Wytyczne AOTMiT
Długość cyklu w modelu (miesiące)	6	Założenie
Horyzont czasowy modelu (cykle)	4	Założenie
Charakterystyka chorych (% kobiet, wiek wejścia do modelu, waga chorych)	Rozdział 7.2.1.	Genovese 2016, Dane od Wnioskodawcy
Ocena odpowiedzi na leczenie	Rozdział 7.2.2.1.	Genovese 2016
Prawdopodobieństwo utrzymania się odpowiedzi	Rozdział 7.2.2.2.	Talor 2017; Fleishchmann 2019
Prawdopodobieństwo nawrotu po zakończeniu leczenia	Rozdział 7.2.2.3.	Dane od Wnioskodawcy
Ryzyko zgonu dla chorych odpowiadających na leczenie i nieodpowiadających na leczenie	Rozdział 7.2.2.4.	Molina 2015, Dane od Wnioskodawcy
Parametry kosztowe		
CZN netto za opakowanie leku Olumiant bez RSS (PLN)	██████	Dane od Wnioskodawcy
██████	██████	Dane od Wnioskodawcy
Odsetek chorych z dawką 2 mg	4%	Taylor 2017
Koszty komparatorów	Rozdział 8.1.	Obwieszczenie MZ, Dane DGL, Sprawozdanie NFZ za 2020 r., ChPL RoActemra®, ChPL Xeljanz®
Koszty podania i przepisania leków	Rozdział 8.2.	Zarządzenie Programy Lekowe

W modelu przyjęto założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych. Dla kluczowych założeń przeprowadzono analizę scenariuszy oraz analizę wartości skrajnych. Parametry analizy podstawowej oraz parametry i scenariusze analizy wrażliwości zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 30.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości w modelowaniu I linii leczenia

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

*Warianty testowane jedynie w porównaniu BAR+MTX vs. ADA+MTX

Tabela 31.
Parametry analizy wrażliwości wykorzystane w modelowaniu dla II linii leczenia

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, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariancie z RSS i bez RSS.

Wartości inkrementalnych kosztów, QALY i współczynnika kosztów-użyteczności oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku

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

10.2. Analiza minimalizacji kosztów

W przypadku analizy minimalizacji kosztów brano pod uwagę całkowite koszty różniące leczenia lekiem Olumiant® oraz leczenia z użyciem komparatorów. Podsumowanie kosztów dla analizowanych technologii medycznych (w tym podsumowanie kosztów inkrementalnych stanowiących wynik analizy CMA przedstawiono w poniższych tabelach. Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej w wariancie z RSS i bez RSS (wyniki dla perspektyw są tożsame).

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero. Wyniki analizy oszacowania ww. ceny dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej również przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 34.
Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora

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

10.3. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: QALY został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta¹⁰. Parametry te określono w rozdziale 9.

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta. Parametry te określono w rozdziale 9.

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

¹⁰ przyjęto, że te 2 parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów (analiza scenariuszy).

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższych rozdziałach.

11.1. Analiza scenariuszy i wartości skrajnych w I linii leczenia

W tabelach w poniższym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla głównego komparatora – BAR+MTX, natomiast wyniki analizy wrażliwości dla dodatkowego komparatora ADA+MTX przedstawiono w załączniku 17.3.

Tabela 38.
Wyniki analizy scenariuszy i wartości skrajnych dla porównania BAR+MTX vs. MTX – perspektywa płatnika publicznego z RSS dla I linii leczenia

Scenariusz	Wartość skrajna	Wartość skrajna						
		W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7
Scenariusz 1	Wartość skrajna	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7
Scenariusz 2	Wartość skrajna	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7
Scenariusz 3	Wartość skrajna	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7
Scenariusz 4	Wartość skrajna	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7
Scenariusz 5	Wartość skrajna	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7
Scenariusz 6	Wartość skrajna	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7
Scenariusz 7	Wartość skrajna	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7
Scenariusz 8	Wartość skrajna	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7
Scenariusz 9	Wartość skrajna	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7

Wyniki przeprowadzonej analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej, w wariancie bez RSS i z RSS) na wyniki porównania ocenianych technologii medycznych mają scenariusze uwzględniające (wyniki podano w wariancie bez RSS):

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

11.2. Analiza scenariuszy i wartości skrajnych w II i kolejnych linii leczenia

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla dodatkowych scenariuszy i wartości skrajnych uwzględnionych w niniejszej analizie dla II linii leczenia.

Wyniki przeprowadzonej analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej, w wariancie bez RSS i z RSS) na wyniki porównania ocenianych technologii medycznych mają scenariusze uwzględniające (wyniki podano w wariancie z RSS):

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości dla I linii leczenia

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

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

Tabela 44.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono 1000 symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

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

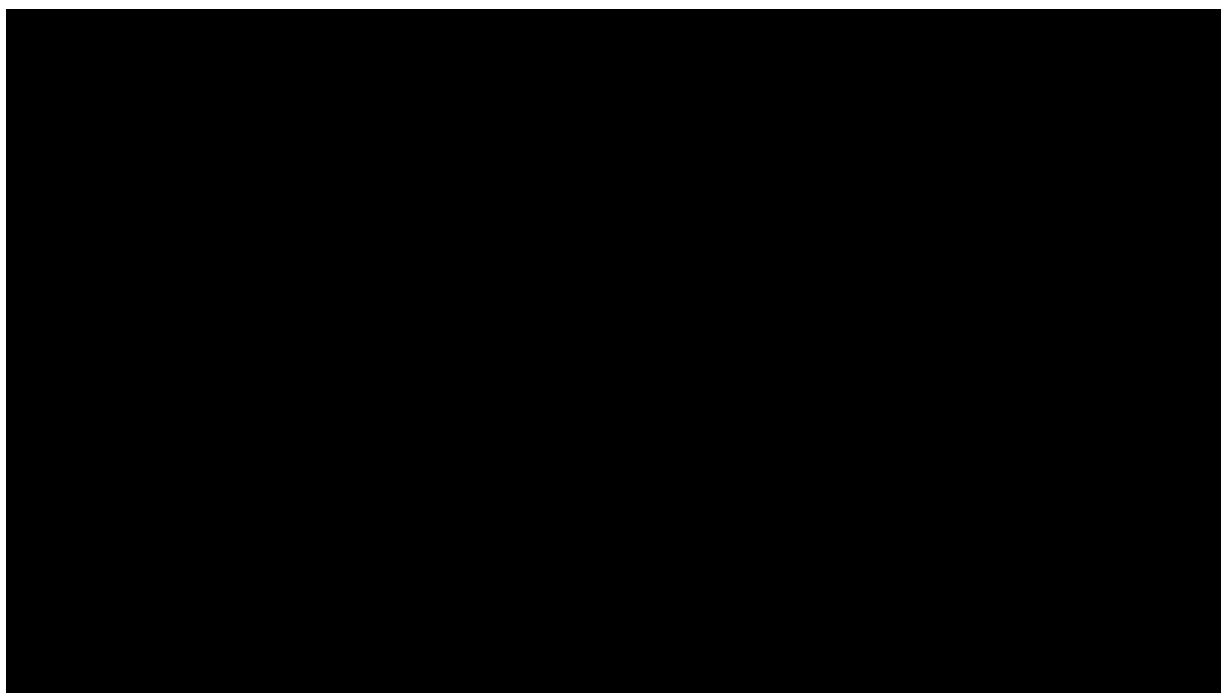
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

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

Na poniższych wykresach przedstawiono jedynie wykresy dla perspektywy płatnika publicznego (wykresy dla perspektywy wspólnej są zbliżone, a arkusz kalkulacyjny pozwala na przeliczenie wyników analizy) rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności.

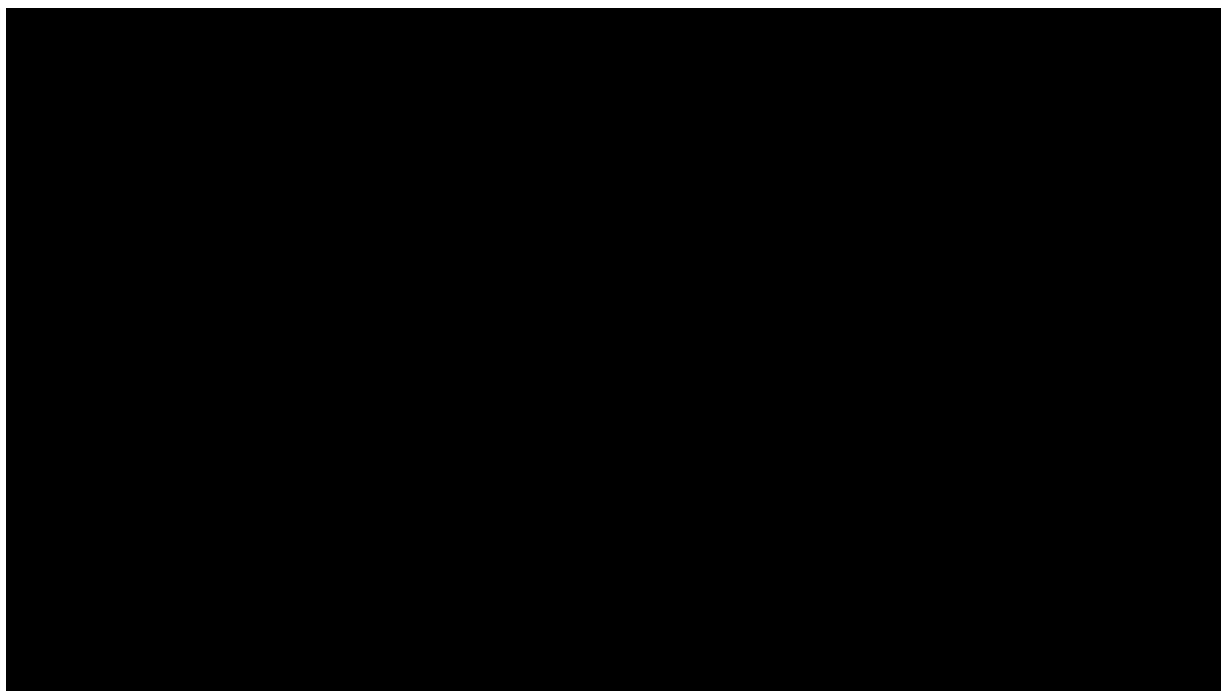
Rysunek 19.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego z RSS, dla porównania BAR+MTX vs. MTX



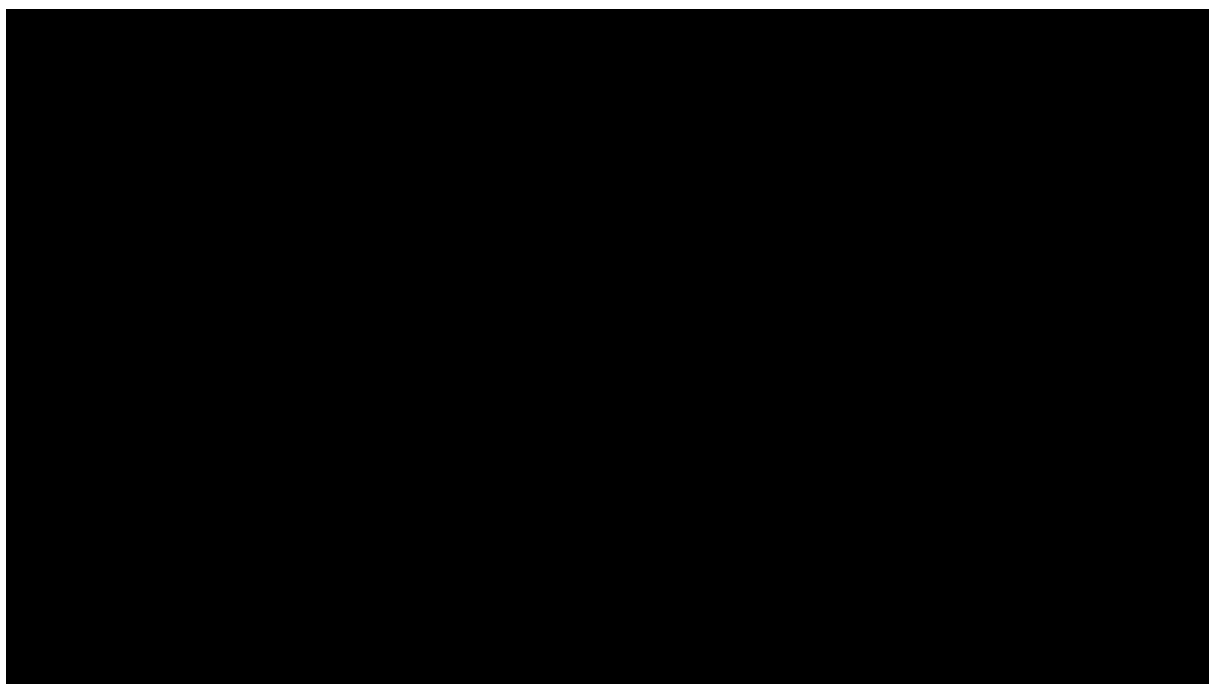
Rysunek 20.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego bez RSS, dla porównania BAR+MTX vs. MTX

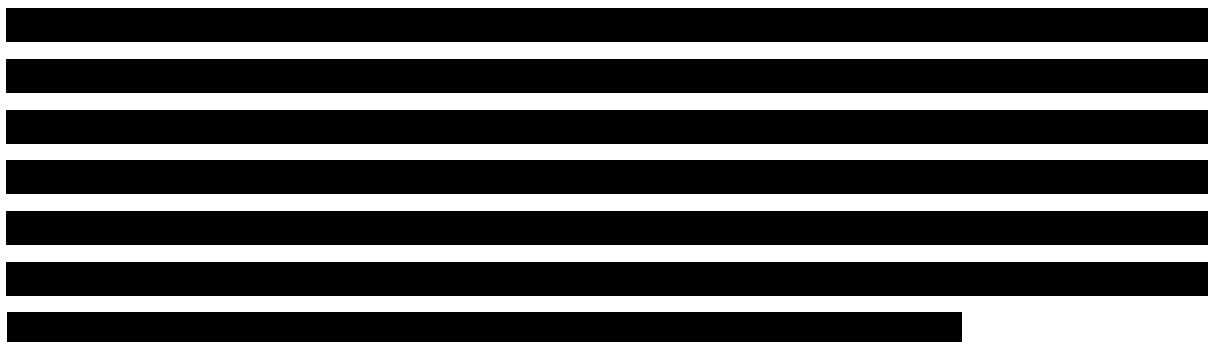
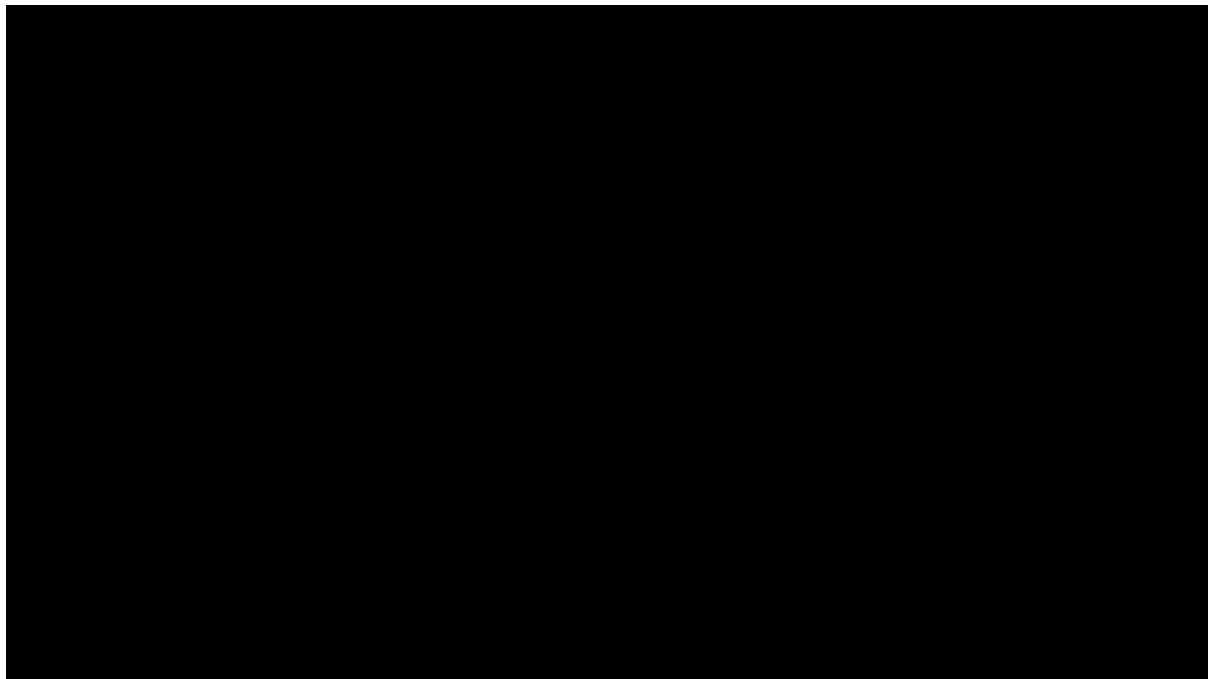


Rysunek 21.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego bez RSS, dla porównania BAR+MTX vs. ADA+MTX



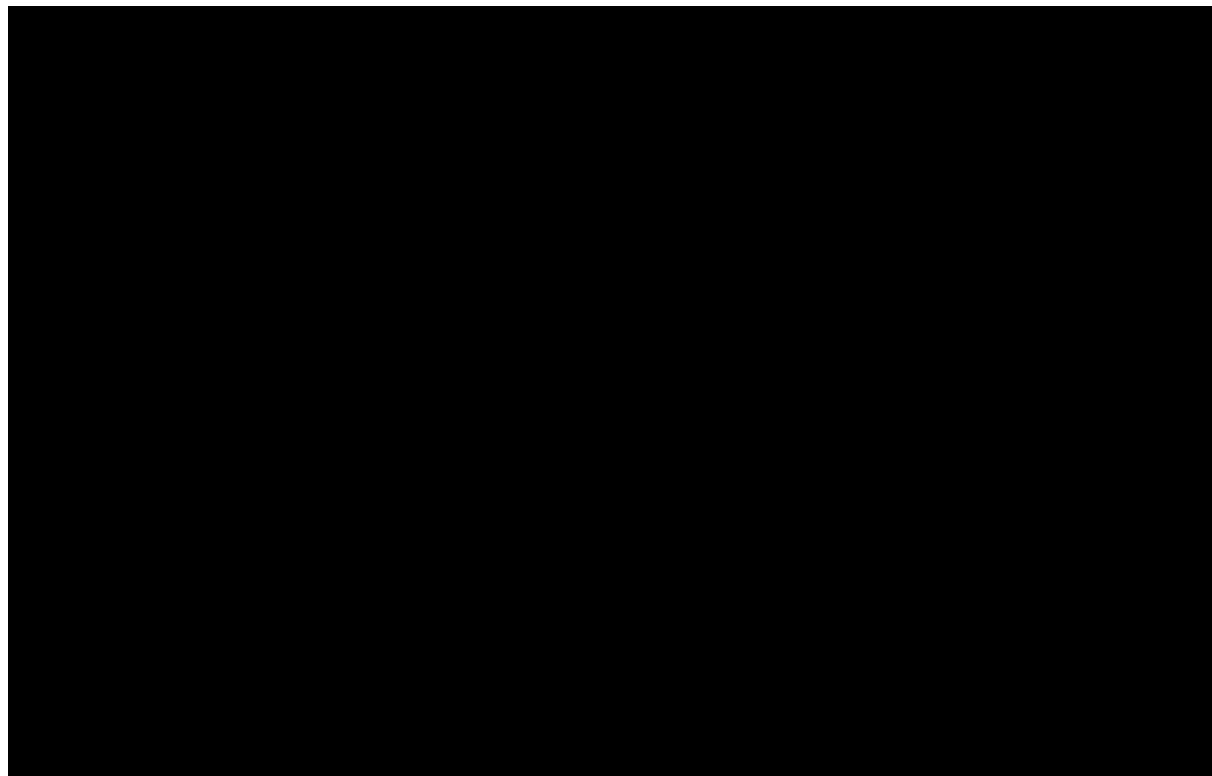
Rysunek 22.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego bez RSS, dla porównania BAR+MTX vs. ADA+MTX



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

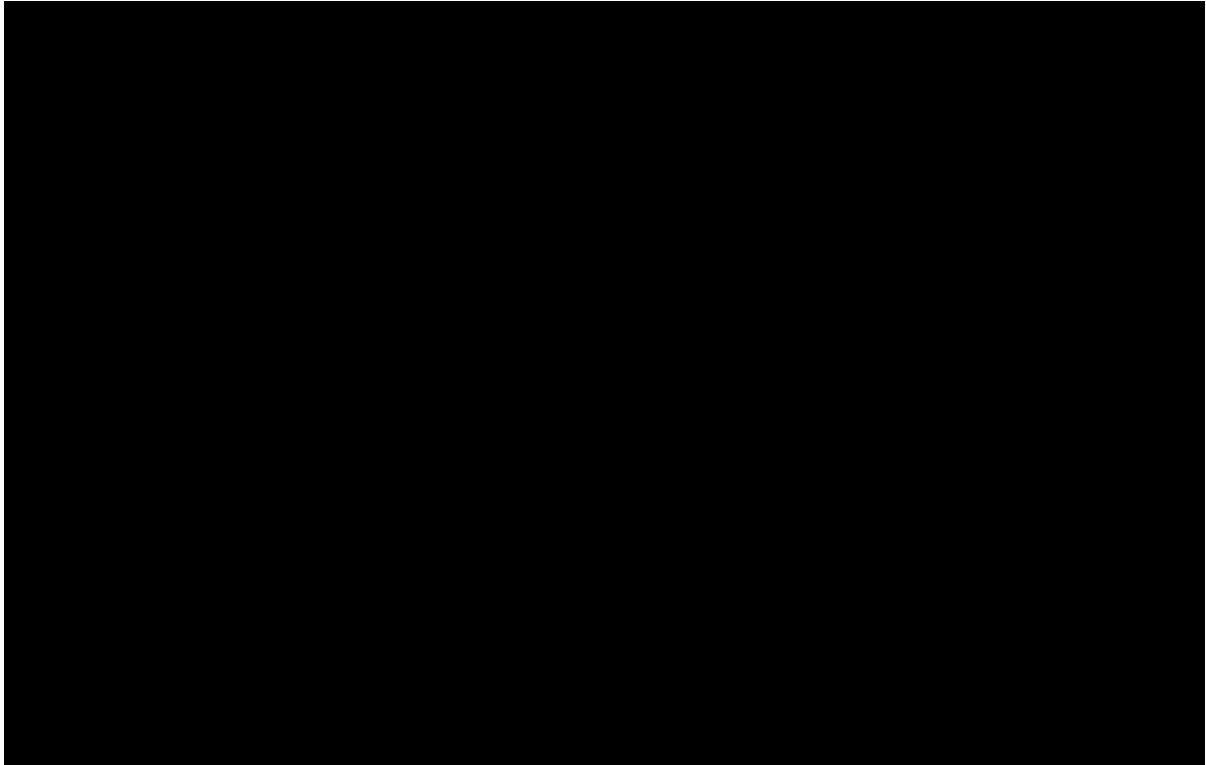
Rysunek 23.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla porównania BAR+MTX vs. MTX komparatora – perspektywa płatnika publicznego z RSS



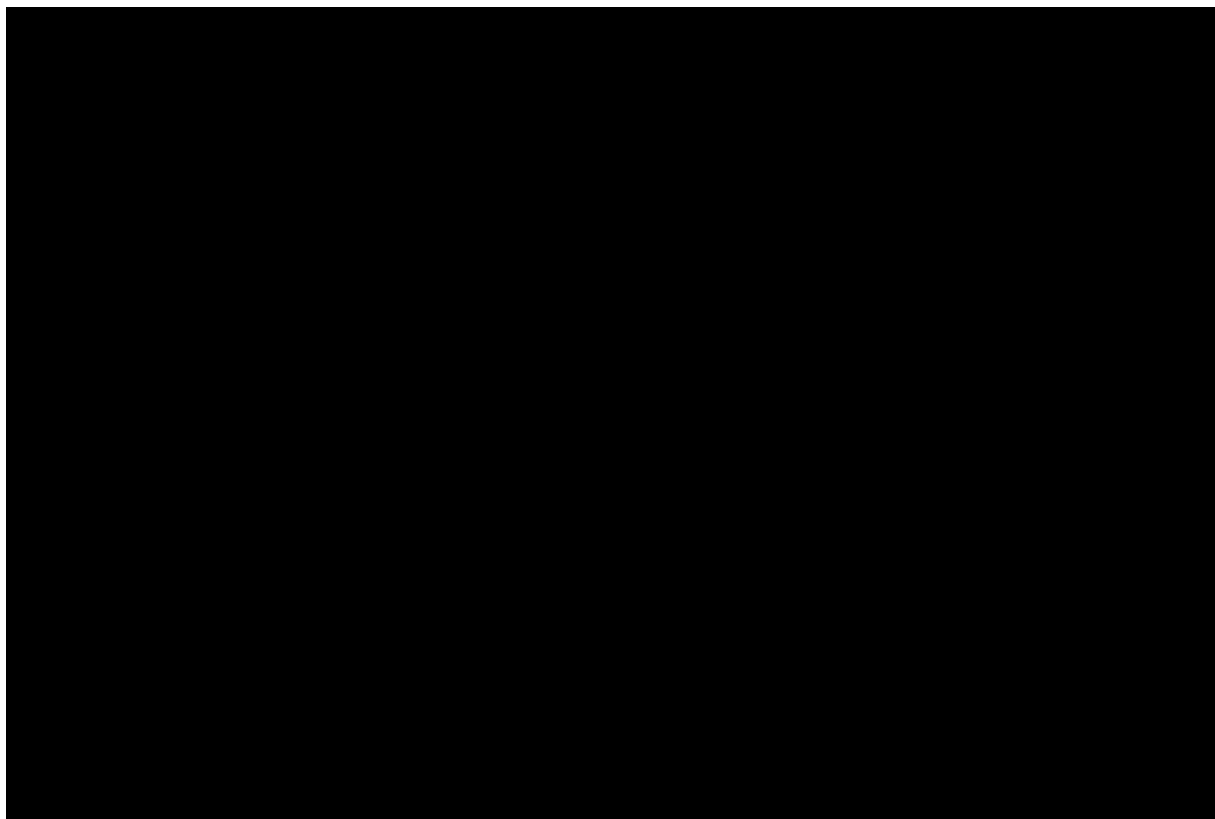
Rysunek 24.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla BAR+MTX vs. MTX – perspektywa płatnika publicznego bez RSS



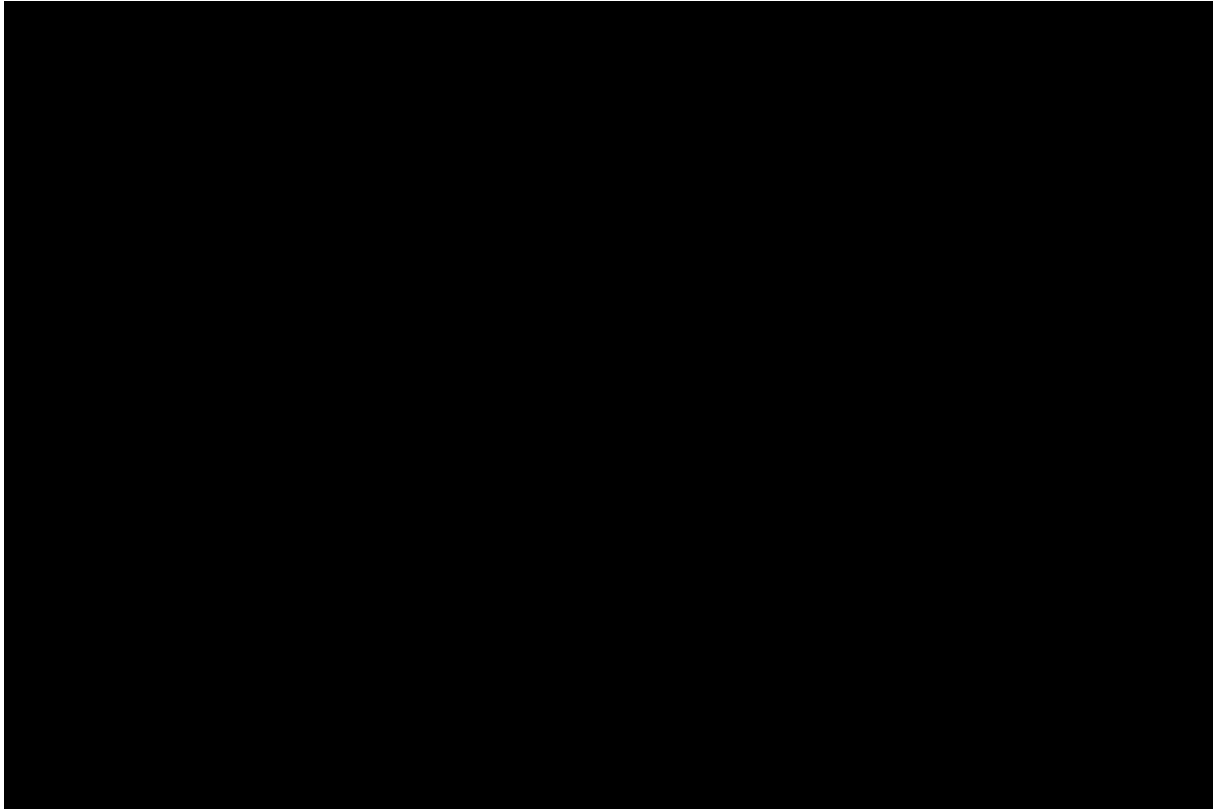
Rysunek 25.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla porównania BAR+MTX vs. ADA+MTX komparatora – perspektywa płatnika publicznego z RSS



Rysunek 26.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla BAR+MTX vs. ADA+MTX – perspektywa płatnika publicznego bez RSS



13. Walidacja modelu

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

Zgodnie z *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. Sprawdzone, 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.

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

- odsetek chorych w stanie „Odpowiedź na leczenie” + odsetek chorych w stanie „Brak odpowiedzi na leczenie” (w tym także chorzy ze stanu „Rozpoczęcie leczenia w PL”) + odsetek chorych w stanie „Stabilny stan bez objawów RZS” = 1;

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 5 analiz ekonomicznych, *NICE TA466*, *Schlueter 2020*, *Van der Laar 2020*, *CADTH 2019*, *Ren 2018* w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji – leku Olumiant®. Wyniki wszystkich analiz przedstawiono w rozdziale dotyczącym dyskusji – rozdział 16.

13.3. Walidacja zewnętrzna

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

Najistotniejszą walidacją poniższego modelowania jest fakt, że model opisywany w niniejszej analizie oparty jest na wcześniejszym modelowaniu dla leku Olumiant® przedstawionym AOTMiT, a w analizie weryfikacyjnej dla wcześniejszego raportu, w trakcie weryfikacji wewnętrznej Agencja nie odnalazła w modelu ekonomicznym błędów, które wpływałyby istotnie na wyniki analizy [AWA Olumiant 2018].

Niemniej, Jednym z głównych ograniczeń w niniejszej analizie jest brak długoterminowych danych na temat postępu choroby mierzonej wskaźnikiem HAQ u chorych stosujących baricytynib. W analizie dla wszystkich terapii założono, iż wartość w skali HAQ nie będzie się zmieniać podczas leczenia. Nie jest to jednak założenie, które jest możliwe do walidacji na

podstawie badania *RA-BEAM*. Badanie *RA-BEYOND* dostarcza dodatkowych dowodów na utrzymywanie się wyniku w skali HAQ-DI u chorych stosujących BAR, a także podobnych wyników w odniesieniu do postępu radiograficznego w porównaniu do ADA. Niemniej dopiero wyniki z pełnego okresu obserwacji (badanie trwa 7 lat) pozwolą pełne poparcie powyższego założenia. Dodatkową walidację w tym zakresie opisano ze szczegółami we wcześniejszym raporcie dla leku Olumiant® [AWA Olumiant 2018].

Oprócz walidacji w ramach oceny modelowania przez *AOTMiT*, najistotniejszymi elementami walidacji niniejszego modelowania jest raport NICE powstały z wykorzystaniem tego samego oryginalnego modelu, jak i późniejsze publikacje opisujące raport NICE [Ren 2018] lub samo modelowanie [Schlueter 2020].

W publikacji *Schlueter 2020*, która również opisuje modelowanie z uwzględnionym parametrem ACR, również można znaleźć informacje o walidacji modelu, jak również podsumowanie, że model został skonstruowany biorąc pod uwagę najlepsze praktyki w modelowaniu RZS opierającym się na metodologii DES.

Przed przygotowaniem modeli na potrzeby składania raportów do agencji oceny technologii medycznych, model był walidowany przez ekspertów w dziedzinie reumatologii oraz modelowania farmakoekonomicznego, obejmujący sensowność danych wejściowych, przyjętych założeń terapeutycznych, jak i samej poprawności kodu i przeliczeń. W trakcie procesu oceny modelowania przez agencję NICE oraz CADTH wykryte ewentualne błędy zostały poprawione w kolejnych wersjach modelowania, przy czym jak zauważono w rekomendacjach agencji, błędy te nie miały wpływu na wyniki wnioskowania z analizy [NICE TA466, CADTH 2019]. Można uznać, iż daje to gwarancję, iż model jest wolny od błędów strukturalnych i obliczeniowych, a przyjęte założenia (struktura modelowania DES, ocena odpowiedzi z wykorzystaniem kryteriów ACR itp.) zgodne są z praktyką modelowania przebiegu RZS w analizach farmakoekonomicznych.

W raporcie *CADTH 2019* większość krytycznych uwag w zakresie modelowania dotyczyła naliczania kosztów. Jednak ze względu na adaptację modelu do polskich warunków kosztowych oraz uwzględnionych komparatorów większość z przedstawionych tam uwag nie ma odniesienia do niniejszego modelowania (w analizie CADTH 2019 uwzględnione jest cała populacja ze wskazania z *ChPL Olumiant®*, czyli analizowana jest ścieżka pełnego leczenia tsDMARDs/bDMARDs). W raporcie CADTH 2019 podniesiono również fakt uwzględnienia kosztów zdarzeń niepożądanych jedynie w analizie wrażliwości i braku naliczania obniżenia

użyteczności związanej z ich występowaniem. Należy jednak zauważyć, że jak wskazano w rozdziałach dotyczących działań/zdarzeń niepożądanych (rozdział 5.2.1, rozdział 7.1.3, rozdział 8.6) w przypadku analizy dla komparatorów ADA oraz MTX, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w występowania ciężkich działań niepożądanych, wyróżniono natomiast grupę cięższych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, które mogą mieć wpływ na koszty leczenia. Niemniej jak wskazują wyniki analizy, zmiana dla wariantu uwzględniającego zdarzenia niepożądane jest minimalna. W raporcie CADTH wskazano również, że bazując na wartościach jakości życia z badań, uwzględnione zostało w tych pomiarach już obniżenie użyteczności. Autorzy analizy *CADTH 2019* wskazali na kwestie niepewności oszacowań, związane m.in. z zastosowanymi metodami oceny jakości życia, jednak jak również sami zauważają, autorzy modelowania rozpoznają te ograniczenia testując różne warianty szacowania użyteczności (podobnie jak to przyjęto w poniższym modelowaniu).

W analizie *CADTH 2019* wskazano również na niejednorodność populacji, która została uwzględniona w modelowaniu (populacja umiarkowana wraz z ciężką) postulując, iż powinny one być rozdzielone ze względu na różną charakterystykę chorych w danych podgrupach. Jak uwidoczniło w Tabeli 2. początkowa charakterystyka chorych jest zróżnicowana, przy czym sami autorzy modelowania również dostrzegają ograniczenia związane z uwzględnieniem populacji łączonej. Uwzględnienie oddzielnie populacji umiarkowanej ze względu na niską liczebność tej grupy mogłoby nie gwarantować stabilności wyników niniejszego modelowania. W scenariuszu analizy wrażliwości uwzględniony został jednak wariant dla wyodrębnionej populacji z wysoką aktywnością choroby, nie wskazując znaczącej różnicy w wynikach analizy w porównaniu z populacją ogólną. Jest to dodatkowym argumentem potwierdzającym możliwość zbliżonego wnioskowania dla obu tych populacji.

W przypadku II linii leczenia brakuje długoterminowych badań dotyczących skuteczności leczenia baricytynibem po wcześniejszym leczeniu innymi lekami bDMARDs/tsDMARDs. Wpłynęło to również na sam wybór techniki modelowania (technika minimalizacji kosztów) opierającej się na założeniach o równej skuteczności analizowanych interwencji (związanymi z pewnymi ograniczeniami opisanymi w poniższym rozdziale).

Dla części przyjętych w modelowaniu parametrów (również tych dotyczących kosztów), które wiążą się z pewnymi ograniczeniami rozpatrywano dodatkowe scenariusze lub alternatywne parametry w przeprowadzonej analizie wrażliwości.

14. Ograniczenia i założenia

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

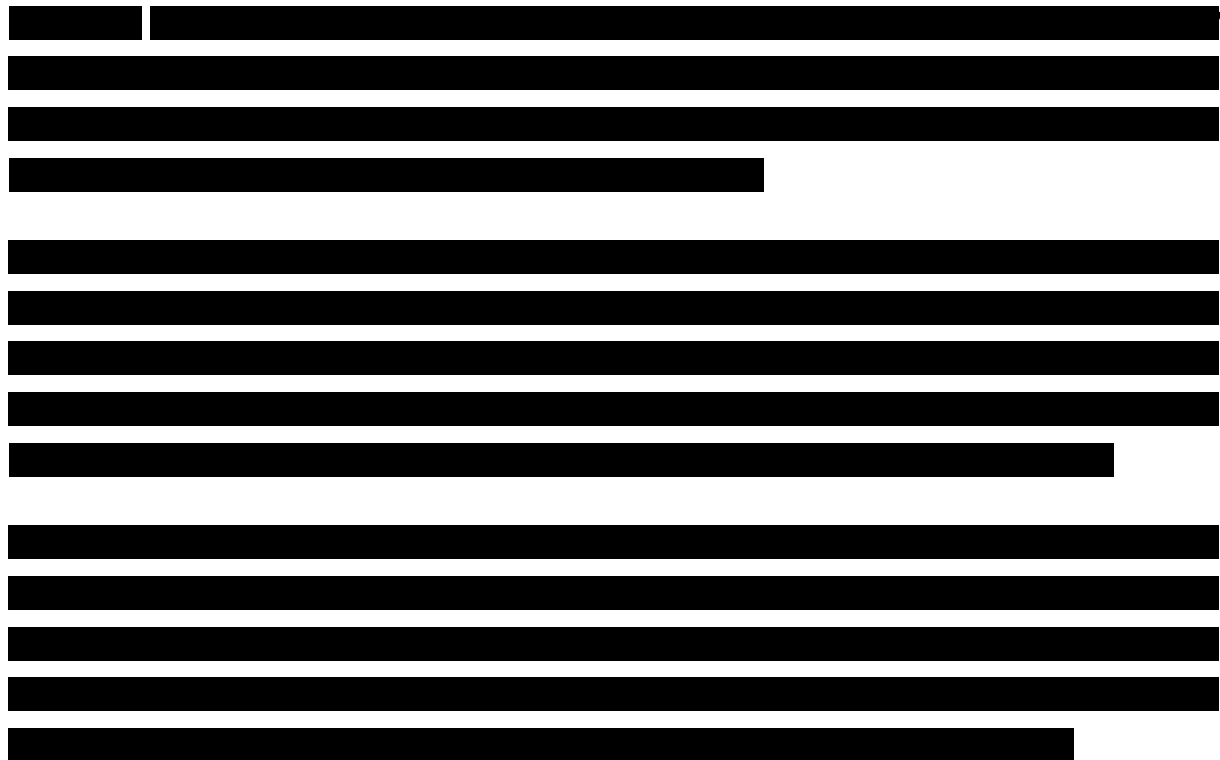
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach istniejącej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.4. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie prezentacja Olumiant®, 4 mg, 35 tabl. w związku z tym, że większość chorych stosować powinna dawkę 4 mg. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

W obu modelowaniach (dla I i II linii) uwzględniono odpowiednie koszty:

- koszty leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia);
- koszty przepisania i podania leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia);
- koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych (uwzględnione w analizie wrażliwości w modelowaniu dla I linii leczenia);
- koszty leczenia paliatywnego (uwzględnione w modelowaniu dla I linii leczenia);
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego (uwzględnione w modelowaniu dla I linii leczenia, dla porównania BAR+MTX vs. MTX);
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia (uwzględnione w modelowaniu dla I linii leczenia).

Dla wszystkich uwzględnionych w niniejszej analizie komparatorów stosowanych w ramach programu lekowego oszacowano koszty na podstawie *Obwieszczenia MZ* w wariancie bez RSS oraz koszty na podstawie *Danych NFZ* lub w przypadku ich braku na podstawie *Statystyk NFZ za 2020 r.* w wariancie bez RSS.

Koszty komparatora MTX, metotreksatu stosowanego w terapii skojarzonej oraz leków paliatywnych określono na podstawie *Obwieszczenia MZ*.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalność stosowania:

- BAR+MTX względem MTX;
- BAR+MTX względem ADA+MTX;
- BAR względem TCZ;
- BAR względem TOF;

w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby.

W analizie rozważano dwie linie leczenia. W celu wykazania opłacalności rozszerzenia refundacji baricytynibu dla chorych z umiarkowaną aktywnością choroby przeprowadzono modelowanie z wykorzystaniem techniki użyteczności kosztów (wykorzystano model dostarczony przez *Wnioskodawcę*).

W przypadku modelowania wyników dla II linii leczenia, dla chorych z umiarkowaną lub wysoką aktywnością po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia w ramach programu lekowego przeprowadzono modelowanie z wykorzystaniem techniki minimalizacji kosztów.

Dla obu linii modelowania oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej* oraz *Danych od Wnioskodawcy*.

Koszty uwzględnione w analizach oszacowano na podstawie *Danych DGL, Statystyk NFZ za 2020 r., Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy 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 dożywotnym horyzoncie czasowym (dla I linii modelowania) oraz w horyzoncie 2-letnim (dla II linii modelowania).

[Redacted content]

Biorąc pod uwagę wskazanie do stosowania leku Olumiant®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem, brak skutecznego leczenia w ramach programu lekowego dla chorych z umiarkowaną aktywnością choroby, możliwość znaczącej

poprawy jakości życia chorych, finansowanie baricytynibu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.2. W przeglądzie odnaleziono pięć publikacji: *NICE TA466*, *Ren 2018*, *CADTH 2019*, *Van der Laar 2020* oraz *Schlueter 2019*.

W analizie *NICE TA466* porównano m.in. ścieżki leczenia z BAR w I linii leczenia vs. ADA w I linii leczenia, po niepowodzeniu których chory miał możliwość stosowania kolejnych opcji leczenia biologicznego (rytuksymab, tocilizumab) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Rozpatrywano wyniki skuteczności m.in. dla populacji po niepowodzeniu csDMARDs. Wyniki analizy wskazują, iż ścieżka leczenia adalimumabem w I linii jest zdominowana (mniejsze efekty przy wyższym koszcie) względem ścieżki leczenia baricytynibem w I linii. Dokładne wyniki dla tego porównania zostały jednak zaczernione w raporcie.

W *NICE TA466* analizowano również wyniki porównania BAR z csDMARDs u chorych z umiarkowaną aktywnością choroby. W publikacji *Ren 2018* znajduje się dodatkowy opis do raportu *NICE TA466* dla baricytynibu. Wyniki dla porównania BAR+MTX z csDMARDs, które przedstawiono w publikacji zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 48.
Wyniki z publikacji *Ren 2018*

Populacja	Porównanie	ICER GBP/QALY (PLN/QALY)
cDMARD-IR, chorzy z umiarkowaną aktywnością choroby	BAR+MTX vs cDMARDs	37 420 (183 403)

*wyniki kosztowe podano w przeliczeniu biorąc pod uwagę średni kurs wymiany walut z dnia 18.12.2020 publikowany przez Narodowy Bank Polski 1 GBP = 4,9012 PLN

Uwagi zawarte w publikacji *Ren 2018* dotyczyły sposobu naliczania kosztów (braku uwzględnienia rozkładu wagi chorych, przyjęcia założeń o tej samej skuteczności dla leków w ramach leczenia biologicznego, czy nieuwzględnienie efektywnych cen uwzględniających

RSS dla porównywanych leków. Pojawiały się również uwagi dotyczące metodyki szacowania odsetków odpowiedzi na leczenie na podstawie metaanalizy. Niemniej żadna z tych uwag nie ma zastosowanie w niniejszej adaptacji modelu dla I linii leczenia, a różnice w wynikach pomiędzy niniejszą analizą a wskazanymi wynikami w publikacji *Ren 2018* mogą wynikać przede wszystkim z różnic w wielkości poszczególnych kosztów pomiędzy Polską a Wielką Brytanią, ale także z uwzględnienia jedynie MTX jako przedstawiciela csDMARDs oraz zastosowania w niniejszej analizie modelu CUA dostosowanego do wniosku z 2018 r. uwzględniającego ograniczenie czasu trwania terapii (do 18. miesięcy), jak również uwzględnienia danych do oceny odpowiedzi (w niniejszej analizie uwzględniono jedynie kryterium ACR na podstawie badania *RA-BEAM*, a nie jak w modelowaniu *Ren 2018* na podstawie metaanalizy).

Analiza przedstawiona w *Schlueter 2020* porównuje efektywność kosztową terapii BAR vs ADA z perspektywy płatnika publicznego w dożywotnym horyzoncie czasowym u chorych z umiarkowanym do ciężkiego przebiegu RZS w Hiszpanii. Rozpatrywano chorych z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją leków z grupy csDMARD. Wyniki przedstawione w tabeli poniżej wskazują na dominację leczenia BAR+MTX względem terapii ADA+MTX. Całkowite koszty inkrementalne wyniosły - 558 EUR (-2 528,30 PLN) przy wzroście QALY o 0,09.

Tabela 49.
Wyniki porównania BAR vs. ADA przedstawione w publikacji *Schlueter 2019*

Ścieżka leczenia	Koszty całkowite EUR (PLN)*	Łączne efekty zdrowotne (QALY)	ICER EUR/QALY (PLN/QALY)
Baricitinib	91 249 (405 994)	8,429	Baricytynib dominujący -5 994 (-26 669)
Adalimumab	91 807 (407 477)	8.339	

*wyniki kosztowe podano w przeliczeniu biorąc pod uwagę średni kurs wymiany walut z dnia 18.12.2020 publikowany przez Narodowy Bank Polski 1 EUR = 4,4493 PLN

Opisywane w publikacji *Schlueter 2019* modelowanie opiera się na tym samym modelu co niniejsza analiza, bazując na danych z badań *RA-BEAM* oraz *RA-BUILD*, jak również opierając się na odpowiedzi ACR. Różnice w wynikach wynikają jednak najprawdopodobniej z różnic podyktowanych koniecznością adaptacji do polskich warunków.

W analizie *Van De Laar 2020* porównano wyniki opłacalności stosowania BAR w porównaniu z lekami z grupy bDMARDs po nieodpowiedniej odpowiedzi na MTX w strategii T2T (ang. *treat to target*, konsekwencja w leczeniu), która zakładała konkretne cele terapii, tj. bieżące

monitorowanie postępów leczenia oraz zmianę leku w razie niezadowalających efektów. W tym celu przeprowadzono modelowanie Markowa wykorzystujące symulację Monte Carlo w horyzoncie 5-letnim. Wyniki przedstawione poniżej wskazują na terapię BAR jako leczenie kosztowo efektywne zarówno w przypadkach umiarkowanego, jak i ciężkiego RZS.

Tabela 50.
Wyniki analizy Van De Laar 2020

Strategia leczenia	Koszty całkowite EUR (PLN)*	Łączne efekty zdrowotne (QALY)	ICER EUR/QALY (PLN/QALY)
Strategia Baricitinib	13 430,57 (59 756,64)	3,5643	Olumiant® dominujący -238 418 (-1 060 793,21)
Strategia DREAM T2T	14 288,36 (63 573,20)	3,5607	

*wyniki kosztowe podano w przeliczeniu biorąc pod uwagę średni kurs wymiany walut z dnia 18.12.2020 publikowany przez Narodowy Bank Polski 1 EUR = 4,4493 PLN

W rekomendacjach kanadyjskiej agencji CADTH również wykorzystano podobny model DES do modelowania opłacalności stosowania baricytynibu [CADTH 2019]. Należy jednak mieć na uwadze, że w analizie kanadyjskiej porównanie wykonano dla baricytynibu 2 mg w sekwencji leczenia (uwzględniającego leczenie biologiczne) oraz innych leków tsDMARDs/bDMARDs (w tym adalimumabu) – w dokumencie wskazano, że rekomendowaną dawką są 4 mg, jednak w momencie oceny dawka ta nie była dostępna w Kanadzie. W przypadku nieuwzględnienia mechanizmów RSS ścieżka leczenia rozpoczęta stosowaniem baricytynibu jest technologią zdominowaną względem ścieżki leczenia uwzględniającej leczenie adalimumabem. W analizie nie przedstawiono dokładnego wyniku dla porównania BAR vs. ADA z uwzględnieniem RSS, wskazano jedynie, że ścieżka leczenia z BAR jest opłacalna kosztowo. Szerszy opis dotyczący różnic w modelowaniu pomiędzy CADTH 2019 a niniejszym modelowaniem, które mogły wpłynąć na różnice w wynikach analizy przedstawiono w rozdziale dotyczącym walidacji (rozdział 13.3.)

Poza publikacjami, które odnaleziono w wyniku przeglądu innych analiz ekonomicznych należy wspomnieć o wcześniejszym raporcie dla leku Olumiant®. We wcześniejszej analizie dla leku Olumiant® oceniano stosowanie baricytynibu w porównaniu z adalimumabem w populacji u chorych z wysoką aktywnością RZS [AWA Olumiant 2018].

Modyfikacja niniejszego modelowania w porównaniu z modelem ekonomicznym załączonym do wcześniejszego wniosku objęła kilka parametrów (aktualizacja kosztów, dodanie nowego komparatora), nie wprowadzając jednak istotnych zmian w strukturze, czy kodzie modelu. Dodatkowo w niniejszym modelowaniu uwzględniono zmienioną populację, tj. wprowadzoną ogólną populację chorych obejmującą chorych z umiarkowaną oraz wysoką aktywnością RZS.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Natomiast w II linii leczenia największy wpływ na wyniki analizy mają scenariusze i parametry uwzględniające:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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]

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

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

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów;
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

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

17.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli

poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 52.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D	99 822
#2	"arthritis rheumatoid" OR "rheumatoid arthritis" OR "arthritis deformans" OR "arthrosis deformans" OR "beauvais disease" OR "chronic polyarthritis" OR "progressive poly arthritis" OR "inflammatory arthritis" OR rheumarthritits OR "rheumatic arthritis" OR "rheumatic polyarthritis" OR "chronic articular rheumatism"	141 300
#3	ACR or "American College of Rheumatology" or DAS or DAS28 or "Disease Activity Score" or SDAI or "Simplified Disease Activity Index" OR HAQ OR "Health assessment questionnaire"	25 763
#4	#1 and #2 and #3	326

Data ostatniego wyszukiwania: 20.12.2020

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*.

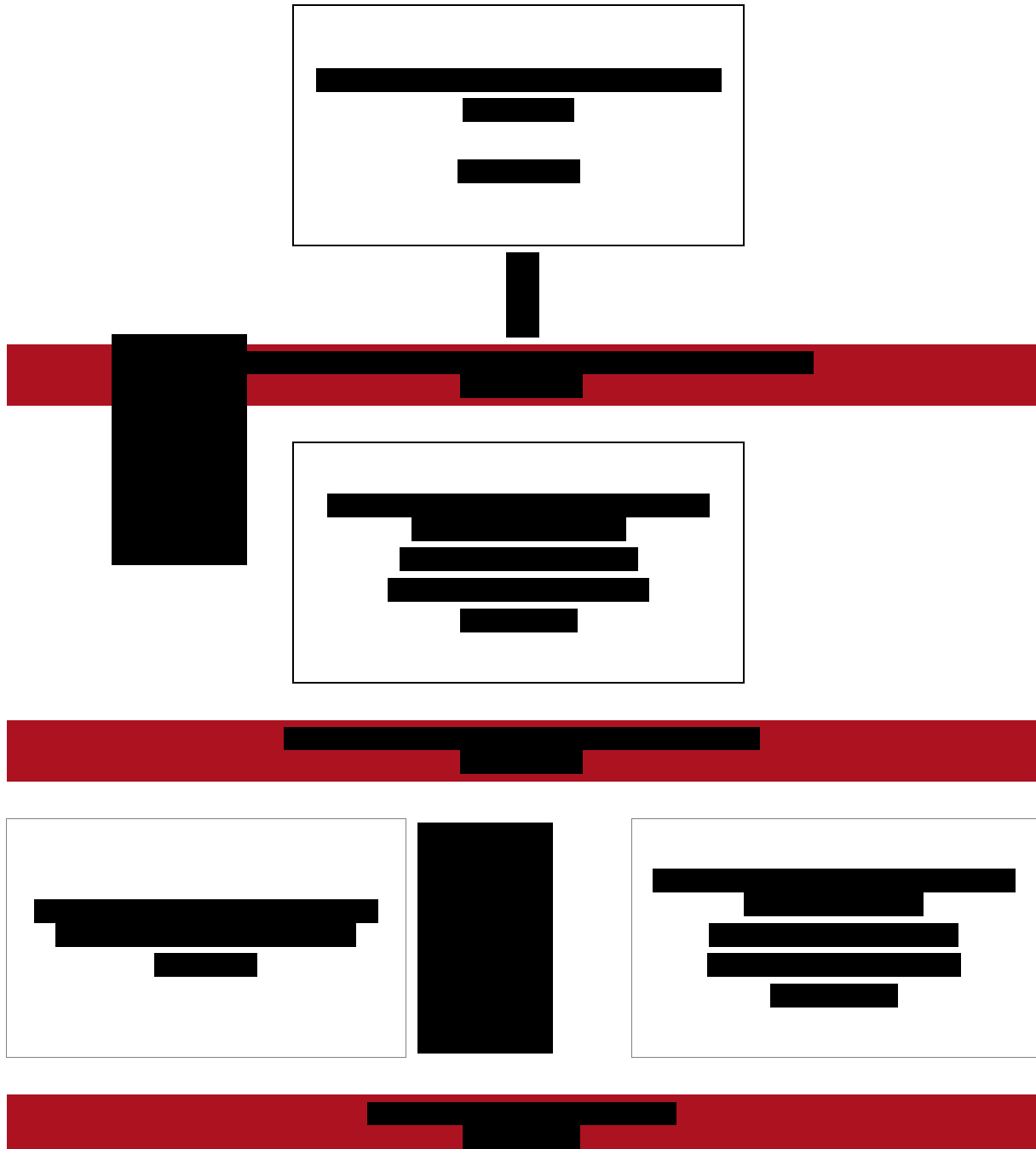
17.1.3. Selekcja badań

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 PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 27.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 18 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 326 publikacji.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 18 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 18 publikacji do oceny jakości życia chorych.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 18 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Katchamart 2019, Bae 2018, Patton 2018, Kim 2016, Rosa-Goncalves 2017, Mian 2016, Alemao 2016, Nair 2015, Hoshi 2015, Hernandez 2013, Hernandez 2011, Malottki 2011, Carreno 2011, Adams 2010, Wolfe 2010, Stanfield 2010, Lillegraven 2010* oraz *Bansback 2007*.

W badaniu *Katchamart 2019* przeprowadzono oszacowanie jakości życia oraz czynników na nie wpływających wśród chorych na RZS. Próbę stanowiło 464 tajskich pacjentów o średniej wartości DAS28 - 3,5 oraz HAQ - 0,7. W wyniku analizy statystycznej ustalono zależność pomiędzy aktywnością choroby mierzoną za pomocą DAS28 i wynikiem w skali HAQ, a jakością życia mierzoną EQ-5D. Wyniki tej analizy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 53.
Wyniki jakości życia na podstawie publikacji *Katchamart 2019*

Poziom wskaźnika		Wartości użyteczności EQ-5D – średnia ± SD	Wartości użyteczności EQ-VAS – średnia ± SD
DAS28	<2,6	0,93 ± 0,10	8,49 ± 1,3
	(2,6 ; 3,2>	0,89 ± 0,12	8,17 ± 1,51
	(3,2 ; 5,1>	0,85 ± 0,14	7,77 ± 1,8
	>5,1	0,79 ± 0,19	7,23 ± 1,85
HAQ	<0,5	0,92 ± 0,09	8,45 ± 1,45

Poziom wskaźnika	Wartości użyteczności EQ-5D – średnia ± SD	Wartości użyteczności EQ-VAS – średnia ± SD
<0,5 ; 1,1)	0,88 ± 0,09	7,97 ± 1,62
<1,1 ; 1,6)	0,80 ± 0,16	7,4 ± 1,71
<1,6 ; 2,1)	0,72 ± 0,19	6,81 ± 1,78
>2,1	0,72 ± 0,16	6,17 ± 1,79

Publikacja *Patton 2018* opisuje proces tworzenia algorytmów mapujących w celu ułatwienia szacowania jakości życia w modelach ekonomicznych u chorych na RZS w populacji chińskiej. W celu stworzenia algorytmu szacującego relację pomiędzy pomiarami kwestionariusza HAY a EQ-5D-5L wykorzystano dane dotyczące jakości życia (HAQ, VAS oraz EQ-5D) chorych z dwóch szpitali w Chinach. Wykorzystano metodologię regresji liniowej i probitowej. Autorzy określili, że lepszymi algorytmami mapowania są modele uwzględniające pomiar bólu (szacowany z wykorzystaniem kwestionariusza VAS) oraz modele regresji probitowej. W niniejszej analizie nie przedstawiono wielkości parametrów regresji ze względu na obszerność opracowania (jak również nieuwzględnienie algorytmu w szacowaniach niniejszego modelowania). Pełny opis algorytmu można jednak znaleźć w suplemencie do publikacji *Patton 2018*.

Celem badania opisanego w *Bae 2018* było analizy koreańskich pacjentów z RZS stosujących leki DMARDs przez okres co najmniej 6 miesięcy, oraz określenie czynników wpływających na przykre dolegliwości związane z ich zdrowiem. Opisano między innymi związek pomiędzy aktywnością choroby mierzoną wskaźnikiem DAS28-ESR, a jakością życia mierzoną EQ-5D. W tym celu, na podstawie danych zebranych od 2000 pacjentów przeprowadzono statystyczną analizę jednowymiarową, a następnie na jej podstawie analizę wielowymiarową. Oszacowane wartości różnic w EQ-5D w zależności od aktywności choroby przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54.
Wyniki jakości życia na podstawie publikacji *Bae 2018*

DAS28-ESR	Jednowymiarowa, β (95% CI)	Wielowymiarowa, β (95% CI)
< 3.2	Ref.	Ref.
3.2 – 5.1	-0,20 (-0,22; -0,17)	-0,17 (-0,20; -0,15)
>5.1	-0,36 (-0,41; -0,30)	-0,31 (-0,36; -0,25)

Celem badania opisanego w publikacji *Kim 2016* było skonstruowanie modelu mapującego wartości użyteczności EQ-5D na podstawie wartości wskaźników HAQ, VAS w odniesieniu do

natężenia bólu oraz DAS28 w populacji chorych na RZS w Korei Południowej. Badana grupa w 86% składała się z kobiet, charakteryzowała się średnią wartością wskaźnika HAQ równą 0,62, DAS28 równą 2,85 zaś EQ-5D równą 0,70. Autorzy metodą regresji liniowej opracowali funkcję mapującą o równaniu: $EQ-5D = 0,95 - 0,21 \cdot HAQ - 0,24 \cdot VAS/100 - 0,01 \cdot DAS28$.

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

Tabela 55.

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

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

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

Celem badania opisanego w publikacji Mian 2016 była ocena tego, w jaki sposób zmniejszenie stopnia niepełnosprawności i poprawa jakości życia są zdeterminowane przez ocenę redukcji wskaźników aktywności choroby DAS28 dla dwóch strategii leczenia RZS. Zgodnie z kryteriami EULAR dobra odpowiedź na leczenie jest rozumiana jako uzyskanie wartości wskaźnika DAS28 $< 3,2$ z jednoczesną redukcją wartości o $> 1,2$. Umiarkowana odpowiedź na leczenie jest zaś rozumiana jako wartość wskaźnika DAS28 $> 3,2$ z jednoczesną redukcją wartości o $> 1,2$. Chory z redukcją wartości DAS28 $< 0,6$ jest traktowany jako nieodpowiadający

na leczenie. Na podstawie obserwacji 205 pacjentów spełniających kryteria leczenia biologicznego wykonano pomiar jakości życia w zależności od odpowiedzi zgodnie z kryteriami EULAR na początku badania oraz 12 miesięcy po rozpoczęciu badania. Oszacowane wartości użyteczności EQ-5D w zależności od aktywności choroby przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56.

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

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

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

Tabela 57.

Wartości użyteczności EQ-5D w analizowanych grupach chorych w badaniu *Alemao 2016*

Poziom wskaźnika		Wartość użyteczności dla chorych osiagających poziom wskaźnika	Wartość użyteczności dla chorych nieosiagających poziom wskaźnika
DAS29-CRP<2,6	I rok	0,85	0,78
	II rok	0,84	0,76
	III rok	0,85	0,75
	IV rok	0,84	0,75
	V rok	0,86	0,78
SDAI≤3,3	I rok	0,91	0,79
	II rok	0,92	0,78

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

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

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

Tabela 58.

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

Wskaźnik		Poziom referencyjny	LDA	MDA	HDA
DAS28-CRP	I rok	0,85	0,82	0,78	0,73
	II rok	0,84	0,83	0,76	0,72
	III rok	0,85	0,80	0,76	0,68
	IV rok	0,84	0,80	0,76	0,69
	V rok	0,86	0,80	0,79	0,71
SDAI≤3,3	I rok	0,91	0,84	0,80	0,75
	II rok	0,92	0,82	0,80	0,72
	III rok	0,91	0,83	0,78	0,71
	IV rok	0,92	0,82	0,76	0,73
	V rok	0,94	0,84	0,81	0,73
CDAI≤2,8	I rok	0,91	0,83	0,79	0,74

Wskaźnik		Poziom referencyjny	LDA	MDA	HDA
	II rok	0,92	0,82	0,77	0,72
	III rok	0,90	0,82	0,77	0,70
	IV rok	0,92	0,80	0,76	0,72
	V rok	0,95	0,83	0,79	0,73

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

Tabela 59.

Wartości współczynników regresji w modelu opisanym w publikacji *Nair 2015*

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

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

badania określili wartości użyteczności dla poszczególnych podgrup m.in. w zależności od wartości wskaźnika HAQ. Odpowiednie wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 60.

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

Poziom wskaźnika		Wartości użyteczności EQ-5D – średnia	Wartości użyteczności EQ-5D – odchylenie standardowe
HAQ	0	0,91	0,13
	~0,5	0,81	0,14
	~1,0	0,73	0,12
	~1,5	0,65	0,11
	~2,0	0,58	0,10
	~2,5	0,54	0,11
	~3,0	0,47	0,14

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

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

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

2013 – sposób modelowania jest jednak identyczny w obu badaniach). Szczegółowy opis przytoczonego w publikacji modelu przedstawiono w rozdziale 7.1.3.

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

W publikacji *Carreno 2011* opisano obserwacyjne, przekrojowe, wielośrodkowe badanie przeprowadzone na grupie 244 dorosłych pacjentów chorych na RZS. Średnie wartości HAQ-DI oraz EQ-5D w badanej grupie wynoszą odpowiednio 1,02 oraz 63,1. W toku badania m.in. oszacowano wartości parametrów funkcji EQ-5D w zależności od wartości HAQ-DI z wykorzystaniem regresji liniowej. Parametry regresji przedstawiono w poniższej tabeli.

W publikacji *Adams 2010* opisano badanie mające na celu m.in. wyjaśnić zależność między wartościami w specyficznym dla choroby kwestionariuszem HAQ-DI, a bardziej uniwersalnym EQ-5D. W tym celu 504 pacjentów z RZS oraz łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) wypełniło kwestionariusze przed rozpoczęciem terapii biologicznej oraz po upływie 12 miesięcy. Zebrane dane poddano analizie regresji w celu otrzymania oszacowań wartości parametrów funkcji mapującej. Interesujące nas oszacowania uwzględniono w zbiorczym zestawieniu w poniższej tabeli.

Tabela 61.
Parametry funkcji mapujących postaci $EQ-5D = a + b1 \times HAQ$

Parametr funkcji mapującej	<i>Carreno 2011</i>	<i>Adams 2010</i>
a	0,9567	0,79
b1	-0,309	-0,24

Celem badania *Wolfe 2010* było porównanie miar EQ-5D dla populacji amerykańskiej oraz brytyjskiej i SF-6D oraz znalezienie algorytmu mapowania dla każdej z miar w oparciu o zmienne kliniczne. Badanie przeprowadzono na próbie 12 424 pacjentów z RZS. W najprostszej wersji modelu użyto HAQ jako jedynego predyktora, natomiast w wersjach bardziej złożonych uwzględniono chociażby VAS czy zdrowie psychiczne. Parametry oszacowanych modeli przedstawia poniższa tabela.

Tabela 62.
Wyniki jakości życia na podstawie publikacji Wolfe 2010

Model	Parametr funkcji mapującej	Populacja amerykańska EQ-5D	Populacja brytyjska EQ-5D	SF-6D
Model prosty	HAQ	-0,172	-0,248	-0,120
	Wyraz wolny	0,911	0,895	0,811
Model pośredni	HAQ	-0,107	-0,148	-0,082
	Pomiar bólu w skali VAS	-0,029	-0,044	0,017
	Wyraz wolny	0,953	0,959	0,835
Model złożony	HAQ	-0,097	-0,134	-0,070
	Pomiar bólu w skali VAS	-0,024	-0,037	-0,010
	Zdrowie psychiczne	0,002	0,004	0,003
	Wyraz wolny	0,741	0,657	0,566

Celem badania opisanego w *Stanfield 2010* jest opisanie związku między miarami uciążliwości RZS, charakterystyką kliniczną oraz jakością życia związaną ze zdrowiem. Wieloośrodkowe, przekrojowe badanie przeprowadzono na próbie 170 australijskich pacjentów. W toku analizy statystycznej, przy wykorzystaniu regresji liniowej oszacowano parametry funkcji mapującej wartości HAQ na EQ-5D zgodnie ze wzorem: $(EQ-5D = 0,9567 - 0,309 \times HAQ)$

W badaniu opisanym w *Lillegraven 2010* przeprowadzono analizę porównawczą pomiędzy instrumentami 15D, EQ-5D, SF-6D i EQ-VAS oraz analizę ich powiązania z parametrami klinicznymi. Opracowane modele regresji liniowej powstały na bazie danych zebranych od 1041 pacjentów chorych na RZS i zostały dopasowane do różnych instrumentów, wartości HAQ, wieku, płci, oceny pacjentów, długości trwania choroby i poziomu edukacji. Oszacowania parametrów modelu znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 63.
Wyniki jakości życia na podstawie publikacji Lillegraven 2010

Predyktor	15D	EQ-5D	SF-6D	EQ-VAS
HAQ	-0,071	-0,019	-0,116	-0,127
HAQ ²	-0,002	-0,063	0,018	0,001
Płeć	-0,024	-0,056	-0,010	-0,049
Wiek	0,000	0,003	0,000	0,000
Poziom edukacji	0,006	0,024	0,013	-0,003

Predyktor	15D	EQ-5D	SF-6D	EQ-VAS
Ocena ogólna VAS	-0,001	-0,005	-0,002	-0,003
Czas trwania choroby	0,000	0,001	0,000	0,000
Wyraz wolny	0,983	0,765	0,823	0,923

W badaniu opisanym w publikacji *Bansback 2007* wzięto za cel zbadanie zależności między EQ-5D i SF-6D, a HAQ-DI wśród pacjentów z RZS oraz scharakteryzowanie komponentów determinujących jakość życia. Do analizy regresji użyto danych zebranych od 151 pacjentów brytyjskich oraz 319 kanadyjskich. Zaproponowano model z 22 zmiennymi objaśniającymi odpowiadającym poszczególnym domenom kwestionariusza HAQ-DI. Ze względu na rozbudowanie modelu w niniejszym rozdziale nie przytoczono opisu algorytmu (i nie został on również wykorzystany w oszacowaniach niniejszej analizy), można go jednak odnaleźć w pełnej wersji publikacji.

Wartości użyteczności oszacowane przez autorów publikacji *Katchamart 2019*, *Bae 2018*, *Patton 2018*, *Rosa-Goncalves 2017*, *Kim 2016*, *Mian 2016*, *Nair 2015*, *Alemao 2016*, *Hoshi 2015*, *Carreno 2011*, *Wolfe 2010*, *Stanfield 2010*, *Adams 2010*, *Lillegraven 2010* oraz *Bansback 2007*. nie zostały ostatecznie uwzględnione w niniejszej analizie z uwagi na rozbieżności w charakterystyce badanych grup w porównaniu z grupą objętą badaniem *RA-BEAM* bądź z uwagi na trudności w dostosowaniu wyodrębnionych wartości użyteczności do struktury modelu globalnego.

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

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

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby;
- **interwencja:** baricytynib (BAR);
- **komparatory:** adalimumab (ADA); metotreksat (MTX) lub csDMARDs, tocilizumab (TCZ), tofacytynib (TOF)¹¹
- **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 pogłądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.2.2. Strategia wyszukiwania

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

¹¹ ADA, MTX, csDMARDs dotyczyły I linii leczenia, zaś TCZ oraz TOF II linii leczenia

Tabela 64.

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*	1 411 962	96 969
#2	Olumiant OR baricytynib	441	388
#3	#1 AND #2	33	8

Data ostatniego wyszukiwania: 20.12.2020

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 65.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Olumiant	1

Data ostatniego wyszukiwania: 20.12.2020

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 zdefiniowanego komparatorów.

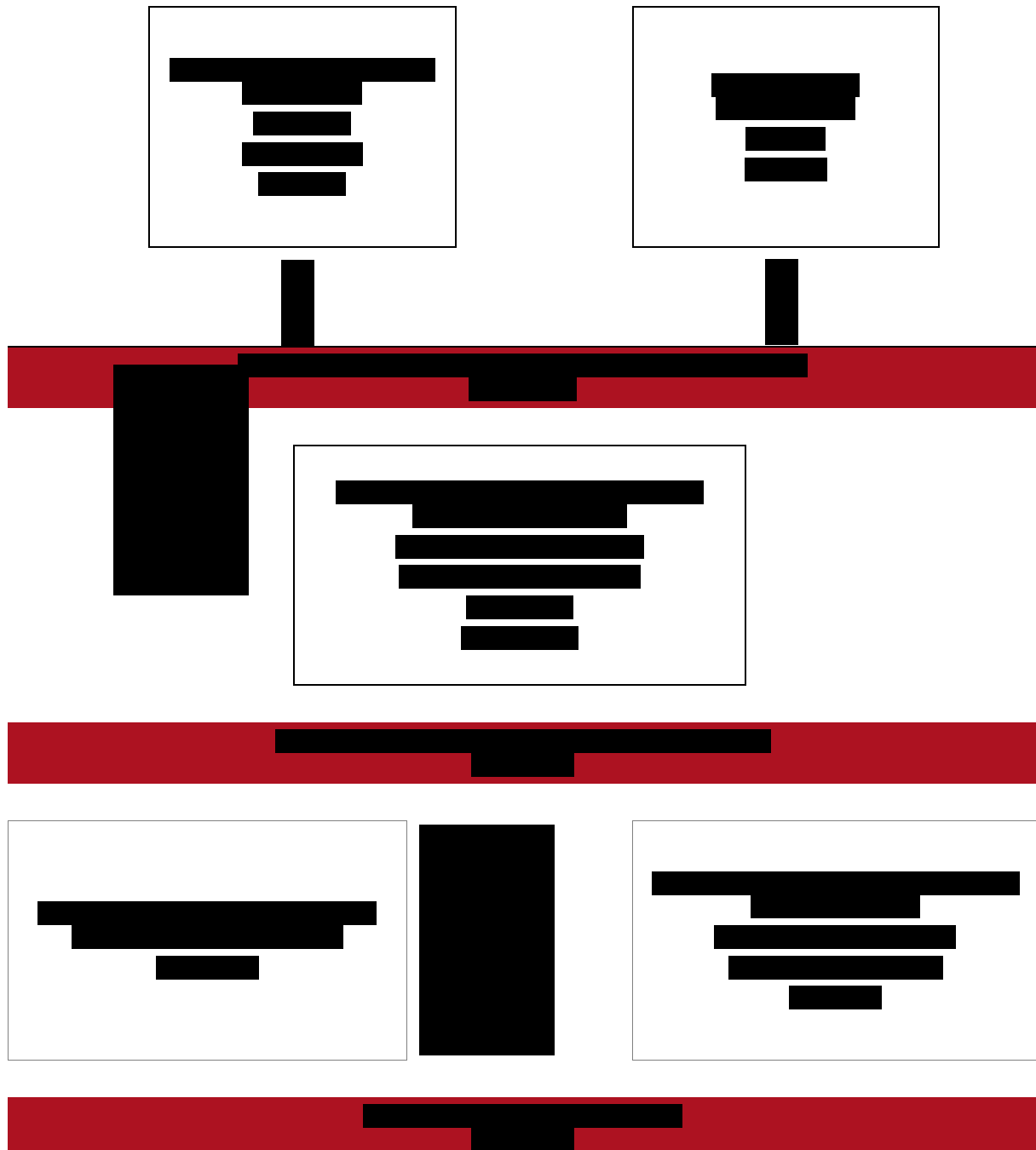
17.2.3. Selekcja badań

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 28.

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 42 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 33 publikacji;
- ⊗ w bazie Cochrane odnaleziono 8 publikacji;
- ⊗ w bazie NICE odnaleziono 1 publikacji.

Pomiędzy wynikami dla wskazanych baz odnaleziono jeden duplikat.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy 5 publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono pięć innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania BAR w porównaniu z MTX lub ADA w analizowanej populacji.

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

Tabela 69.

Wyniki analizy scenariuszy i wartości skrajnych dla porównania BAR+MTX vs. ADA+MTX – perspektywa wspólna bez RSS dla I linii leczenia

Scenariusz	Wartość skrajna	Wartości skrajne						
		W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7
Scenariusz 1	Wartość skrajna	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7
Scenariusz 2	Wartość skrajna	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7
Scenariusz 3	Wartość skrajna	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7
Scenariusz 4	Wartość skrajna	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7
Scenariusz 5	Wartość skrajna	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7
Scenariusz 6	Wartość skrajna	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7
Scenariusz 7	Wartość skrajna	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7
Scenariusz 8	Wartość skrajna	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7
Scenariusz 9	Wartość skrajna	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7
Scenariusz 10	Wartość skrajna	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7

17.4. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że lek Olumiant® jest obecnie refundowany w grupie limitowej 1192.0, *Baricytynib*.

Wnioskowany lek spełnia więc kryteria kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na tę samą nazwę międzynarodowej, te same mechanizmy działania i te same działania terapeutyczne. W stosunku do obecnie refundowanego preparatu, wniosek obejmuje jedynie rozszerzenie kryteriów kwalifikacji i do PL i zapisów PL, czyli poszerza populację chorych, w których baricytynib będzie mógł być stosowany.

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

Tabela 70.

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- 12.
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)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.2.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1
5.2.	dotatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.1
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 10.2.
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	TAK, rozdział 10.2.
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

18. Spis tabel

Tabela 1. Wskaźniki występowania działań/zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie CUA, w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości.....	36
Tabela 2. Charakterystyka początkowa chorych na podstawie badań <i>RA-BEAM</i> oraz <i>RA-BUILD</i>	43
Tabela 3. Wyniki skuteczności klinicznej określonej prawdopodobieństwem uzyskania niskiej aktywności choroby w 24. tygodniu leczenia	48
Tabela 4. Wyniki skuteczności klinicznej określonej prawdopodobieństwem uzyskania niskiej aktywności choroby w 24. tygodniu leczenia	48
Tabela 5. Statystyki dopasowania modeli parametrycznych do danych empirycznych	51
Tabela 6. [REDACTED]	54
Tabela 7. Wartości obniżki w skali HAQ zależne od początkowej odpowiedzi na leczenie: średnia.....	55
Tabela 8. [REDACTED]	61
Tabela 9. Charakterystyka pacjentów w każdej z wyodrębnionych grup – średnia (odchylenie standardowe).....	62
Tabela 10. [REDACTED]	63
Tabela 11. [REDACTED]	64
Tabela 12. Parametry związane ze skutecznością analizowanej technologii, przyjęte jako prawdopodobieństwa przejść w modelu II linii.....	76
Tabela 13. [REDACTED]	77

Tabela 14. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne nieuwzględnione w modelowaniu dla II linii leczenia.....	81
Tabela 15. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie	84
Tabela 16. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	86
Tabela 17. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	86
Tabela 18. Ceny leków stosowanych w ramach PL na podstawie <i>Obwieszczenia MZ</i> (PLN)	88
Tabela 19. Koszty leków uwzględniony w niniejszej analizie	91
Tabela 20. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	91
Tabela 21. Koszt podania ADA i BAR (PLN)	93
Tabela 22. Diagnostyka w programie lekowym <i>Leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i>	94
Tabela 23. Koszt badań diagnostycznych w leczeniu paliatywnym (PLN).....	95
Tabela 24. Koszt jednorazowej hospitalizacji w ramach leczenia zapalenia tkanki łącznej oraz <i>herpes zoster</i>	96
Tabela 25. Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS (PLN) w modelowaniu I linii leczenia.....	97
Tabela 26. Koszty stosowania porównywanych technologii bez uwzględnienia RSS w I linii modelowania (PLN)	98
Tabela 27. Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS (PLN) w modelowaniu II linii leczenia	99
Tabela 28. Dane wejściowe do modelu I linii	100
Tabela 29. Dane wejściowe do modelu II linii	101

Tabela 30. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości w modelowaniu I linii leczenia	102
Tabela 31. Parametry analizy wrażliwości wykorzystane w modelowaniu dla II linii leczenia	103
Tabela 32. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów	106
Tabela 33. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku	107
Tabela 34. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora.....	108
Tabela 35. Inkrementalne koszty oraz cena progowa leku	109
Tabela 36. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorami dla I linii leczenia	111
Tabela 37. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorami dla II linii leczenia	112
Tabela 38. Wyniki analizy scenariuszy i wartości skrajnych dla porównania BAR+MTX vs. MTX – perspektywa płatnika publicznego z RSS dla I linii leczenia	114
Tabela 39. Wyniki analizy scenariuszy i wartości skrajnych dla porównania BAR+MTX vs. MTX – perspektywa płatnika publicznego bez RSS dla I linii leczenia	115
Tabela 40. Wyniki analizy scenariuszy i wartości skrajnych dla porównania BAR+MTX vs. MTX – perspektywa wspólna z RSS dla I linii leczenia	117
Tabela 41. Wyniki analizy scenariuszy i wartości skrajnych dla porównania BAR+MTX vs. MTX – perspektywa wspólna bez RSS dla I linii leczenia	118
Tabela 42. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania BAR vs. TCZ oraz BAR vs. TOF – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS	123




Tabela 43. Wyniki analizy scenariuszy dla porównania BAR vs. TCZ oraz BAR vs. TOF – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej	124
Tabela 44. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	128
Tabela 45. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	130
Tabela 46. Wyniki walidacji wewnętrznej w perspektywie płatnika publicznego z RSS, dla I linii leczenia	140
Tabela 47. Wyniki walidacji wewnętrznej w perspektywie płatnika publicznego z RSS, dla II linii leczenia	140
Tabela 48. Wyniki z publikacji <i>Ren 2018</i>	152
Tabela 49. Wyniki porównania BAR vs. ADA przedstawione w publikacji <i>Schlueter 2019</i> .	153
Tabela 50. Wyniki analizy <i>Van De Laar 2020</i>	154
Tabela 51. Wyniki wcześniejszej analizy dla leku Olumiant® [AWA Olumiant 2018].....	155
Tabela 52. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	159
Tabela 53. Wyniki jakości życia na podstawie publikacji <i>Katchamart 2019</i>	161
Tabela 54. Wyniki jakości życia na podstawie publikacji <i>Bae 2018</i>	162
Tabela 55. Wartości użyteczności w zależności od aktywności choroby zaczerpnięte z publikacji <i>Rosa-Goncalves 2017</i> – mediana (zakres przyjmowanych wartości).....	163
Tabela 56. Wartości użyteczności w zależności od aktywności choroby zaczerpnięte z publikacji <i>Mian 2016</i> – średnia (95% przedział ufności).....	164

Tabela 57. Wartości użyteczności EQ-5D w analizowanych grupach chorych w badaniu <i>Alemao 2016</i>	164
Tabela 58. Wartości użyteczności EQ-5D w zależności od aktywności choroby na podstawie badania <i>Alemao 2016</i>	165
Tabela 59. Wartości współczynników regresji w modelu opisanym w publikacji <i>Nair 2015</i>	166
Tabela 60. Wartości użyteczności EQ-5D w analizowanych podgrupach chorych w badaniu <i>Hoshi 2015</i>	167
Tabela 61. Parametry funkcji mapujących postaci EQ-5D = a + b1 × HAQ.....	168
Tabela 62. Wyniki jakości życia na podstawie publikacji <i>Wolfe 2010</i>	169
Tabela 63. Wyniki jakości życia na podstawie publikacji <i>Lillegraven 2010</i>	169
Tabela 64. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	172
Tabela 65. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	172
Tabela 66. Wyniki analizy scenariuszy i wartości skrajnych dla porównania BAR+MTX vs. ADA+MTX – perspektywa płatnika publicznego z RSS dla I linii leczenia	176
Tabela 67. Wyniki analizy scenariuszy i wartości skrajnych dla porównania BAR+MTX vs. ADA+MTX – perspektywa płatnika publicznego bez RSS dla I linii leczenia	177
Tabela 68. Wyniki analizy scenariuszy i wartości skrajnych dla porównania BAR+MTX vs. ADA+MTX – perspektywa wspólna z RSS dla I linii leczenia	179
Tabela 69. Wyniki analizy scenariuszy i wartości skrajnych dla porównania BAR+MTX vs. ADA+MTX – perspektywa wspólna bez RSS dla I linii leczenia	181

Tabela 70. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi
w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.....183

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej	42
Rysunek 2. Rozkład pomiarów jakości życia HAQ-DI na początku badania dla populacji mITT, na podstawie badania <i>RA-BEAM</i>	44
Rysunek 3. 	49
Rysunek 4. 	50
Rysunek 5. 	57
Rysunek 6. 	57
Rysunek 7. 	59
Rysunek 8. 	59
Rysunek 9. 	60
Rysunek 10. 	62
Rysunek 11. 	66
Rysunek 12. 	67
Rysunek 13. 	67
Rysunek 14. 	68

Rysunek 15. 	69
Rysunek 16.  	69
Rysunek 17. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej	73
Rysunek 18. Koszt monitorowania w trakcie terapii w ramieniu komparatora MTX	95
Rysunek 19. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego z RSS, dla porównania BAR+MTX vs. MTX	131
Rysunek 20. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego bez RSS, dla porównania BAR+MTX vs. MTX	132
Rysunek 21. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego bez RSS, dla porównania BAR+MTX vs. ADA+MTX	132
Rysunek 22. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego bez RSS, dla porównania BAR+MTX vs. ADA+MTX	133
Rysunek 23. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla porównania BAR+MTX vs. MTX komparatora – perspektywa płatnika publicznego z RSS	135
Rysunek 24. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla BAR+MTX vs. MTX – perspektywa płatnika publicznego bez RSS	136
Rysunek 25. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla porównania BAR+MTX vs. ADA+MTX komparatora – perspektywa płatnika publicznego z RSS	136
Rysunek 26. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla BAR+MTX vs. ADA+MTX – perspektywa płatnika publicznego bez RSS	138
Rysunek 27. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	160

Rysunek 28. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą174

20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Adalimumab Rekomendacja 2018	Rekomendacja nr 23/2018 z dnia 22 marca 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml, 2 wstrzykiwacze +2 gaziki; Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 ampułko-strzykawki 0,8 ml + 2 gaziki; Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 ml/0,8 ml, 2 zestawy (1 fiolka 0,8 ml + 1 strzykawka + 1 igła +1 nasadka na fiolkę + 2 gaziki); Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml, 2 ampułko-strzykawki 0,4 ml + 2 gaziki nasączone alkoholem, w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06; M08)”
Adams 2010	Adams R., Walsh C., Veale D., I in., <i>Understanding the Relationship between the EQ-5D, SF-6D, HAQ and Disease Activity in Inflammatory Arthritis</i> . Pharmacoeconomics 2010; 28 (6): 477-487
Alemo 2016	Alemo E., Joo S., Kawabata H. i in., <i>Effects of Achieving Target Measures in Rheumatoid Arthritis on Functional Status, Quality of Life and Resource Utilization: Analysis of Clinical Practice Data</i> , Arthritis Care & Research Vol. 68, No. 3, March 2016, pp 308-317
Analiza kliniczna	██████████, <i>Olumiant® (baricytynib) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby. Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2020
Analiza problemu decyzyjnego	██████████, <i>Olumiant® (baricytynib) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej lub wysokiej aktywności, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby. Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2020
AWA Olumiant 2018	Analiza weryfikacyjna do Wniosku o objęcie refundacją leku Olumiant (baricytynib) w programie lekowym: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06)”, Nr: OT.4331.7.2018. 2018
Bae 2018	Bae S.C, Cho S.K., Won S., i in., <i>Factors associated with quality of life and functional disability among rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs for at least 6 months</i> . Int J Rheum Dis. 2018 May;21(5):1001-1009.
Bansback 2007	Bansback N., Marra C., Tsuchiya A., i in., <i>Using the Health Assessment Questionnaire to Estimate Preference-Based Single Indices in Patients With Rheumatoid Arthritis</i> . Arthritis Rheum. 2007 Aug 15;57(6):963-71.
Barton 2011	Barton P., <i>Development of the Birmingham Rheumatoid Arthritis Model: past, present and future plans</i> , Rheumatology 2011;50:iv32-iv38
CADTH 2019	CADTH Common Drug Review, <i>Pharmacoeconomic Review Report Baricitinib (Olumiant), For use in combination with methotrexate (MTX) for the treatment of adult patients with moderate to severe rheumatoid arthritis who have responded inadequately to one or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Baricitinib may also be used as monotherapy in cases of intolerance to MTX</i> , 2019
Carlson 2015	Carlson J, Ogale S, Dejonckheere F i in., <i>Economic Evaluation of Tocilizumab Monotherapy Compared to Adalimumab Monotherapy in the Treatment of Severe Active Rheumatoid Arthritis</i> . Value in Health , 173-179. 2015.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Carreno 2011	Carreno A., Fernandez i., Badia X., i in., <i>Using HAQ-DI to estimate HUI-3 and EQ-5D utility values for patients with rheumatoid arthritis in Spain</i> , Value in Health 13 (2011) 192-200
ChPL Cimzia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 7.11.2020)
ChPL Ebetrexat®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebetrexat® http://leki.urpl.gov.pl/files/21_Ebetrexat_20.pdf (data dostępu: 7.11.2020)
ChPL Enbrel®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 7.11.2020)
ChPL Equoral®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Equoral® http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Equoral_kap_ela_25_50_100.pdf (data dostępu: 7.11.2020)
ChPL Humira®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira® https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007100932109/anx_32109_pl.pdf (data dostępu: 7.11.2020)
ChPL Leflunomide®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Leflunomide® http://leki.urpl.gov.pl/files/30_LeflunomideSandoz_20.pdf (data dostępu: 7.11.2020)
ChPL Methotrexat-Ebewet®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
ChPL Olumiant®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Olumiant® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 7.11.2020)
ChPL Remsima®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remsim-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 7.11.2020)
ChPL RoActemra®	Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 7.11.2020)
ChPL Simponi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 7.11.2020)
Dane DGL	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2020 r., https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7841.html
Dane od Wnioskodawcy	Dane otrzymane przez Zamawiającego w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej oraz danych z badania RA-BEAM / RA-BUILD
Davis 2012	Davis S., Tappenden P., Cantrell A., <i>A review of studies examining the relationship between progression-free survival and overall survival in advanced or metastatic cancer</i> , http://www.nicedsu.org.uk/PFSOS%20Report.FINAL.06.08.12.pdf
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Fleischmann 2019	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
Heiduk 2016	Heiduk K, Vencovsky J, Pavelka K i in., <i>Léèba revmatoidní artritidy preparáty biologické léèby v Èeské republice: Základní pøehled a hodnocení úèinnosti a bezpečnosti léèby z dat registru ATTRA</i> . 2016
Hernandez 2012a	Hernandez Alava M, Wailoo A, Wolfe F i in., <i>A comparison of direct and indirect methods for the estimation of health utilities from clinical outcomes</i> . HEDS Discussion Paper 12/12 2012;1-27.
Hernandez 2012b	Hernandez AM, Wailoo AJ, Ara R. <i>Tails from the peak district: adjusted limited dependent variable mixture models of EQ-5D questionnaire health state utility values</i> . Value Health 2012 May;15(3):550-61.
Hernandez 2013	Hernandez AM, Wailoo A, Wolfe F i in., <i>The relationship between EQ-5D, HAQ and pain in patients with rheumatoid arthritis</i> , Rheumatology 2013;52:944-950
Hoshi 2016	Hoshi D., Tanaka E., Igarashi A. i in., <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
Karnon 2012	Karnon J, Stahl J, Brennan ACJ, i in., <i>Modeling using Discrete Event Simulation: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-4</i> . Value in Health 2012;15
Katchamart 2019	Katchamart W., Narongroeknawin P., Chanapai W. I Thaweerathakul P., <i>Health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis</i> . BMC Rheumatology (2019) 3:34
Kim 2016	Kim H-L., Kim D., Jang E.J. i in., <i>Mapping health assessment questionnaire disability index (HAQ-DI) score, pain visual analog scale (VAS), and disease activity score in 28 joints (DAS28) onto the EuroQol-5D (EQ-5D) utility score with the KORean Observational study Network for Arthritis (KORONA) registry data</i> , Rheumatol Int (2016) 36:505-513
Lillegraven 2010	Lillegraven S., Kristiansen I.S., Kvien T.K., <i>Comparison of utility measures and their relationship with other health status measures in 1041 patients with rheumatoid arthritis</i> . Ann Rheum Dis 2010;69:1762–1767
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;15(14):1-278
Manders 2016	Manders SH, Kievit W, Jansen TL i in., <i>Effectiveness of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Combination with Various csDMARD in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Data from the DREAM Registry</i> . J Rheumatol 2016 Oct;43(10):1787-94
Mian 2016	Mian A.N., Ibrahim F., Scott D.L. i in., <i>Optimal responses in disease activity scores to treatment in rheumatoid arthritis: Is DAS28 reduction of >1,2 sufficient?</i> , Arthritis Research & Therapy (2016) 18:142
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 Musculoskeletal Disord. 2015; 16:277.
Nair 2016	Nair S.C., Welsing P., Karien A. i in., <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

Publikacja/Źródło danych	Referencje
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 TA375	<i>Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed</i> , Technology appraisal guidance [TA375], NICE: https://www.nice.org.uk/guidance/ta375
NICE TA466	<i>Baricitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis</i> , Technology appraisal guidance [TA466], NICE: https://www.nice.org.uk/guidance/ta466/
Norton 2013	Norton S., Sacker A., Dixey J., i in., <i>Trajectories of functional limitation in early rheumatoid arthritis and their association with mortality</i> , Rheumatology (Oxford). 2013, Nov;52(11):2016-24.
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018
Olumiant Rekomendacja 2018	Rekomendacja nr 52/2018 z dnia 25 maja 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Olumiant (baricytynib), tabletki powlekane, 4 mg, 35 tabl., w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06)”. 2018
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Patton 2018	Patton T., Hu H., Luan L., I in. <i>Mapping between HAQ-DI and EQ-5D-5L in a Chinese patient population</i> , Qual Life Res. 2018; 27(11): 2815–2822
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 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2021 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
Protokół z Posiedzenia Rady Przejrzystości	Protokół nr 48 z posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 23 listopada 2020 roku w formie wideokonferencji , BP.401.50.2020.LAn, 2020, Protokol_RP_48_2020.pdf (aotm.gov.pl) (data dostępu: 18.12.2020)
Rekomendacja Prezesa AOTMiT	Rekomendacja nr 23/2018 z dnia 22 marca 2018 r. Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych
Ren 2018	Ren S., Bermejo I., Simpson E., i in., <i>Baricitinib for Previously Treated Moderate or Severe Rheumatoid Arthritis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal</i> . PharmacoEconomics. 2018. 36:769–778
Rosa-Goncalves 2017	Rosa-Goncalves D., Bernardes M., Costa L., Quality of life and functional capacity in patients with rheumatoid arthritis – Cross-sectional study, Reumatol Clin. 2017. http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2017.03.002

Publikacja/Źródło danych	Referencje
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
Schlueter 2019	Schlueter M., Finn E., Diaz S., i in., <i>Cost-effectiveness analysis of baricitinib versus adalimumab for the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in Spain</i> . ClinicoEconomics and Outcomes Research 2019;11 395–403
Schlueter 2020	Schlueter M., Rouse P., Pitcher A., i in. <i>A modeling framework for the economic evaluation of baricitinib in moderate-to-severe rheumatoid arthritis</i> . Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2020 Apr;20(2):221-228.
Scholz 2014	Scholz S, Mittendorf T. <i>Modeling rheumatoid arthritis using different techniques-a review of model construction and results</i> . Health Economics Review 2014;4(1):1-16.
Sprawozdanie NFZ z 2020 r.	<p>Uchwała Nr 11/2020/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 r. strona internetowa: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-112020iv,6543.html</p> <p>Uchwała Nr 5/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. strona internetowa: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52021iv,6555.html</p>
Stanfield 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> . Clinical Therapeutics/Volume 32, Number 7, 2010
Statystyki NFZ	Statystyki NFZ dotyczące leczenie szpitalnego, strona internetowa: https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a data dostępu (18.12.2020)
Taylor 2017	Taylor P. C., Keystone E. C., van der Heijde D. i in., <i>Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis</i> , N Engl J Med 2017, 376: 652-662
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
Van der Laar 2020	Van De Laar C.J., Oude Voshaar M.A.H., Fakhouri W.K.H., i in., <i>Cost-Effectiveness of a JAK1/JAK2 Inhibitor vs a Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug (bDMARD) in a Treat-to-Target Strategy for Rheumatoid Arthritis</i> . Clinicoecon Outcomes Res. 2020, 12:213-222.
Wolfe 2010	Wolfe F., Michaud K., Wallenstein G., <i>Scale characteristics and mapping accuracy of the US EQ-5D, UK EQ-5D, and SF-6D in patients with rheumatoid arthritis</i> . J Rheumatol. 2010 Aug 1;37(8):1615-25.
Wykaz leków refundowanych / Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 105/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 10 lipca 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 155/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 6 października 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 196/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 grudnia 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe