

ANALIZA EKONOMICZNA

CERTOLIZUMAB PEGOL W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW

Wersja 2.0



Kraków – wrzesień 2010
(aktualizacja – luty 2012)



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 16 września 2010

Projekt zaktualizowano: 16 lutego 2012

Projekt dostosowano do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku. Dostosowanie zakończono dnia 31.07.2012 roku.

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów nieznan.

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza ekonomiczna została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

UCB Pharma Sp. z o.o.

ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

Słowniczek i spis skrótów	5
Słownik pojęć.....	10
Streszczenie.....	11
1. Wstęp.....	17
1.1. Cel.....	17
1.2. Problem zdrowotny	18
1.3. Interwencja oceniana	18
1.4. Uzasadnienie metodyki analizy opłacalności	19
2. Metodyka.....	22
2.1. Technika analityczna	22
2.2. Struktura modelu.....	22
2.3. Populacja docelowa	23
2.4. Stan aktualny	23
2.5. Porównywane interwencje	25
2.6. Perspektywa analizy	26
2.7. Horyzont czasowy analizy	27
2.8. Pomiar efektów zdrowotnych.....	27
2.9. Pomiar kosztów.....	36
2.10. Dyskontowanie.....	39
2.11. Próg opłacalności.....	39
2.12. Analiza wrażliwości	39
3. Dane źródłowe uwzględnione w analizie	43
3.1. Dane dotyczące charakterystyki wejściowej populacji	43
3.2. Dane dotyczące efektów zdrowotnych	46
3.3. Dawkowanie.....	60
3.4. Dane dotyczące wartości HAQ	68
3.5. Dane dotyczące czasu trwania terapii biologicznej	75
3.6. Dane dotyczące czasu przeżycia	81
3.7. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia	83
3.8. Dane dotyczące kosztów leczenia.....	85

4. Charakterystyka modelu Markowa	91
4.1. Założenia	91
4.2. Struktura modelu Markowa	93
4.3. Metoda obliczania QALY	95
4.4. Metoda obliczenia średniej zmiany wartości HAQ w zależności od uzyskanej odpowiedzi ACR	98
4.5. Czas trwania terapii lekami biologicznymi	99
4.6. Prawdopodobieństwo zgonu.....	101
4.7. Opcje modelu	102
5. Walidacja	104
5.1. Walidacja wewnętrzna	104
5.2. Walidacja konwergencji	104
6. Wyniki analizy ekonomicznej	108
6.1. Wyniki oceny klinicznej	109
6.2. Wyniki analizy ekonomicznej	110
6.3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości	114
7. Podsumowanie	130
8. Wnioski	133
9. Dyskusja	135
10.Ograniczenia	143
11.Bibliografia	150
12.Spis tabel, rysunków i wykresów	159
12.1. Spis tabel	159
12.2. Spis rysunków	162
12.3. Spis wykresów	162
13.Aneks	164
13.1. Zestawienie parametrów używanych w modelu	164
13.2. Wartości deterministyczne oraz rozkłady parametrów uwzględnionych w modelu	171
13.3. Wyniki analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego i pacjentów	176
13.4. Jednokierunkowe analizy wrażliwości	194
13.5. Strategie wyszukiwania badań do analizy	215

SŁOWNICZEK I SPIS SKRÓTÓW

ACR	Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (<i>American College of Rheumatology</i>)
ACR20	Odpowiedź na leczenie, poprawa o co najmniej 20% wg kryteriów ACR (<i>American College of Rheumatology response criteria; improvement no less than 20% according to ACR response criteria</i>)
ACR50	Odpowiedź na leczenie, poprawa o co najmniej 50% wg kryteriów ACR (<i>American College of Rheumatology response criteria; improvement no less than 50% according to ACR response criteria</i>)
ACR70	Odpowiedź na leczenie, poprawa o co najmniej 70% wg kryteriów ACR (<i>American College of Rheumatology response criteria; improvement no less than 70% according to ACR response criteria</i>)
ADA	Adalimumab
Anty-TNFα	Inhibitor czynnika martwicy nowotworów α (<i>Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitor</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
ARMADA	Akronim randomizowanego badania klinicznego mającego na celu ocenę efektywności adalimumabu w leczeniu długotrwałego reumatoidalnego zapalenia stawów o aktywnym przebiegu
ATTRACT	Akronim randomizowanego badania klinicznego mającego na celu ocenę wpływu infliksymabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem na postęp zmian destrukcyjnych stawów we wczesnym stadium RZS
BIW	Podanie leku dwa razy w tygodniu (<i>Biweekly</i>)
CEA	Analiza kosztów-efektywności (<i>Cost- Effectiveness Analysis</i>)
CEAC	Krzywa opłacalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CI	Przedział ufności; przedział, w obrębie którego z przyjętym prawdopodobieństwem (zwykle 95%) mieści się rozważany parametr (np. średnia) (<i>Confidence Interval</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Analysis</i>)
CZP	Certolizumab pegol
DANBIO	Akronim narodowego rejestru terapii biologicznych w Danii

DANCER	Akronim wieloośrodkowego badania klinicznego, mającego na celu ocenę efektywności różnych poziomów dawkowania rytuksymabu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów
DAS / DAS28	Wskaźnik aktywności choroby stosowany u pacjentów z RZS, wyznaczany na podstawie liczby obrzękniętych stawów (<i>Disease Activity Score / Disease Activity Score 28</i>)
DMARD	Lek modyfikujący przebieg choroby (<i>Disease Modifying Antirheumatic Drug</i>)
DREAM	Akronim holenderskiego rejestru terapii biologicznych stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS
EOW	Podanie leku co dwa tygodnie (<i>Every Other Week</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (<i>EuroQoL Instrument</i>)
ETA	Etanercept
EULAR	Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem (<i>The European League Against Rheumatism</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny w Polsce
HAQ	Kwestionariusz oceny stanu zdrowia (<i>Health Assessment Questionnaire</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
HUI	Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (<i>Health Utility Index</i>)
ICD9-CM	Międzynarodowa klasyfikacja procedur medycznych (<i>International Classification System for Surgical, Diagnostic and Therapeutic Procedures</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
INF	Infliksymab

ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
JAVA	Oprogramowanie JAVA (<i>JAVA Software</i>)
LORHEN	Akronim włoskiego rejestru terapii lekami anty-TNF α (<i>Lombardy Rheumatology Network</i>)
LY	Lata życia (<i>Life Years</i>)
LY	Zyskane lata życia (<i>Life Years Gained</i>)
MIZS	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MP	Metylprednizolon
MR	Śmiertelność względna (<i>Mortality Ratio</i>)
MTX	Metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NDB	Amerykańska baza danych dotyczących chorób reumatycznych (<i>National Data Bank for Rheumatic Diseases</i>)
NICE	Brytyjska Agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NOR-DMARD	Akronim norweskiego rejestru terapii lekami DMARD stosowanymi w leczeniu chorób reumatycznych (<i>Norwegian DMARD Register</i>)
NS	Wynik (różnica) nieistotny statystycznie (<i>Statistically Not Significant</i>)
OB	Odczyn Biernackiego (<i>Biernacki Reaction</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
PLC	Placebo
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probability Sensitivity Analysis</i>)

QALY	Długość życia skorygowana jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
QoL	Jakość życia (<i>Quality of Life</i>)
QUEST-RA	Akronim badania epidemiologicznego mającego na celu ocenę ogólnego stanu zdrowia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w 15 państwach europejskich
QW	Podanie leku raz w tygodniu (<i>Once a week</i>)
RABBIT	Akronim niemieckiego rejestru terapii biologicznych stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS
RAQoL	Kwestionariusz oceny jakości życia związanej z reumatoidalnym zapaleniem stawów (<i>Rheumatoid Arthritis Quality of Life</i>)
REFLEX	Akronim randomizowanego badania klinicznego mającego na celu ocenę długoterminowej efektywności rytuksymabu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RZS, RA	Reumatoidalne zapalenie stawów (<i>Rheumatoid Arthritis</i>)
s.c.	Iniekcja podskórna (<i>Subcutaneous Injection</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SF-36	Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (<i>Short Form Health Survey</i>)
SF-6D	Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (<i>Six-Dimensional Health State Classification</i>)
SG	Metoda bezpośredniego pomiaru użyteczności stanu zdrowia za pomocą loterii (<i>Standard Gamble</i>)
SMR	Standaryzowane współczynniki śmiertelności (<i>Standardized Mortality Ratio</i>)
SSATG	Akronim szwedzkiego rejestru terapii lekami anty-TNF α
START	Akronim randomizowanego badania klinicznego mającego na celu ocenę efektywności infliksymabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów

STURE	Akronim szwedzkiego rejestru terapii lekami anti-TNF α
TEMPO	Akronim randomizowanego badania klinicznego mającego na celu ocenę efektywności etanerceptu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów
TennCare	Akronim amerykańskiego programu opieki zdrowotnej w ramach państwowego programu Medicaid w stanie Tennessee
TNF	Czynnik martwicy nowotworu (<i>Tumor Necrosis Factor</i>)
TTO	Metoda bezpośredniego pomiaru użyteczności stanu zdrowia za pomocą „handlowania czasem” (<i>Time Trade-Off</i>)
UK	Wielka Brytania (<i>United Kingdom</i>)
VBA	Język programowania aplikacji Microsoft Excel® (<i>Visual Basic for Applications</i>)
VAS	Wizualna skala analogowa pomiaru użyteczności stanu zdrowia (<i>Visual Analogue Scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

SŁOWNIK POJĘĆ

Odpowiedź na leczenie	Poprawa o co najmniej 20% wg kryteriów ACR (odpowiedź ACR20).
Brak odpowiedzi na leczenie	Brak poprawy o co najmniej 20% w skali ACR w momencie pierwszej oceny efektywności stosowanego leczenia.
Wzrost aktywności choroby w trakcie leczenia	Wzrost wartości DAS28 o co najmniej 1,2 do wartość przekraczającej 5,1.
Leki biologiczne	Certolizumab pegol, adalimumab, etanercept, infliksymab, rytuksymab.
Leki anty-TNFα	Certolizumab pegol, adalimumab, etanercept, infliksymab.

STRESZCZENIE

- Cel** Celem analizy ekonomicznej jest porównanie opłacalności stosowania certolizumabu pegol z adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem w leczeniu dorosłych z RZS o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym terapii metotreksatem, zgodnie z zapisami projektu programu lekowego, obejmującego leczenie agresywnej postaci RZS certolizumabem pegol (zwany dalej „projektem PL”).
- Metodyka analizy** Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Dodatkowo w aneksie przedstawiono wyniki w przypadku uwzględnienia perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Komparatory (adalimumab, etanercept, infliksymab) dla porównania z certolizumabem pegol wybrano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych.
- W celu analizy kosztów i ujętych łącznie efektów zdrowotnych (QALY) opracowano model Markowa. Efektywność analizowanych interwencji określono w oparciu o odsetki pacjentów uzyskujących poszczególne odpowiedzi zgodnie z kryteriami ACR. Naturalny przebieg choroby modelowano za pomocą osiąganego wyniku kwestionariusza HAQ (ang. *Health Assessment Questionnaire*). Zależność wskaźników użyteczności stanu zdrowia od wartości HAQ oraz średniej zmiany wartości HAQ od uzyskanej odpowiedzi w skali ACR pozyskano z opublikowanych doniesień naukowych odnalezionych w wyniku przeszukania systematycznego. Cena certolizumabu pegol pochodzi od Zamawiającego. Pozostałe dane kosztowe pochodzą z obecnie obowiązujących dokumentów katalogu substancji czynnych i procedur stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych (TPZ) NFZ.
- W analizie założono, że pacjenci nie mogą zmieniać stosowanego leku anti-TNF α , to jest, są leczeni tylko jednym lekiem anti-TNF α (certolizumabem pegol, adalimumabem, etanerceptem lub infliksymabem), a w przypadku zakończenia terapii, nie jest możliwe rozpoczęcie leczenia żadnym innym lekiem z tej grupy leków (anti-TNF α). Zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku, TPZ w swoim brzmieniu obowiązują do dnia 30 czerwca 2012 roku. Od 1 lipca 2012 roku tracą one moc prawną, zaś finansowanie leków, które do tej pory objęte będą TPZ, odbywać się będzie w ramach programów lekowych. Ze względu na niepewny charakter dotyczący kształtu programów lekowych, w analizie założono, że w przypadku RZS zmiana nastąpi na poziomie prawnym dotyczącym sposobu kontraktowania i rozliczania świadczeń. Założono, że wszystkie zasady dotyczące sposobu postępowania z pacjentami, opisane w TPZ, jak również wartość wyceny leków i innych świadczeń medycznych do tej pory finansowanych w ramach TPZ, nie ulegną zmianie po wprowadzeniu programów lekowych.
- W analizie założono, że efektywność stosowanej terapii oceniana jest w 3-miesięcznych odstępach czasu. W przypadku zakończenia terapii lekiem anti-TNF α założono podjęcie terapii rytuksymabem, który jest lekiem stosowanym w kolejnej, po niepowodzeniu terapii lekami anti-TNF α , linii leczenia RZS w Polsce. Założony maksymalny czas trwania terapii rytuksymabem (od podania pierwszej do ostatniej dawki tego leku) obejmuje 5 lat. Pacjenci

mogą zakończyć wcześniej terapię rytuksymabem w przypadku, gdy nie osiągną adekwatnej odpowiedzi na leczenie, ocenianej po 6 miesiącach od podania dawki leku. Po zakończeniu terapii rytuksymabem podejmowane jest leczenie metotreksatem.

W ramach kategorii kosztowych uwzględniono koszty leków anti-TNF α , koszty podania leków anti-TNF α , koszty kwalifikacji i monitorowania terapii lekami anti-TNF α , koszty terapii rytuksymabem, koszty metotreksatu oraz koszty medyczne niezwiązane z leczeniem biologicznym.

[REDACTED]

W ramach efektów zdrowotnych uwzględniono długość życia skorygowaną jego jakością (QALY), długość życia (LY) oraz średni czas trwania terapii lekiem anti-TNF α jednego pacjenta (liczonej od podania pierwszej do ostatniej dawki leku anti-TNF α , łącznie z występującymi w tym czasie okresami remisji choroby).

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Wyniki analizy

Wyniki oceny klinicznej

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana jego jakością w dożywotnim horyzoncie czasowym wynosi: 7,91 QALY (CI_{95%} [5,34; 9,79]) dla certolizumabu pegol, 7,66 QALY (CI_{95%}[5,39; 9,40]) dla adalimumabu, 7,75 QALY (CI_{95%}[5,36; 9,67]) dla etanerceptu i 7,67 QALY (CI_{95%} [5,50; 9,44]) dla infliksymabu. Różnice w QALY względem certolizumabu pegol wynoszą: 0,26 QALY (CI_{95%} [-0,14; 0,55]) dla porównania z adalimumabem, 0,16 QALY (CI_{95%} [-0,29; 0,68]) dla porównania z etanerceptem i 0,24 QALY (CI_{95%} [-0,24; 0,70]) dla porównania z infliksymabem. Oszacowane różnice w QALY między porównywanymi interwencjami nie są istotne statystycznie.

[REDACTED]

W dożywotnim horyzoncie czasowym terapia certolizumabem pegol przy cenie hurtowej brutto [REDACTED] za opakowanie zawierające dwie ampułkostrzykawkę (2x200 mg leku) jest [REDACTED] od terapii adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem. Oszacowany w analizie podstawowej koszt terapii jednego pacjenta z reumatoidalnym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym certolizumabem pegol wynosi [REDACTED] (CI_{95%}[REDACTED] adalimumabem wynosi [REDACTED] etanerceptem [REDACTED] zaś infliksymabem [REDACTED]

[REDACTED] Różnice kosztów względem certolizumabu pegol wynoszą: [REDACTED] dla porównania z adalimumabem, [REDACTED] dla porównania z etanerceptem oraz [REDACTED] dla porównania z infliksymabem. Różnica względem porównania certolizumabu pegol z [REDACTED] [REDACTED] statystycznie. Różnice względem porównania certolizumabu pegol z [REDACTED] [REDACTED]. Uzyskane różnice w kosztach są konsekwencją różnic występujących w długości czasów stosowania poszczególnych leków anti-TNF α uwzględnionych w analizie. Oszacowany w analizie średni czas trwania terapii certolizumabu pegol wynosi 2,90 lat, adalimumabem 2,39 lat, etanerceptem 2,53 lat zaś infliksymabem 2,36 lat. Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności względem QALY wynosi: [REDACTED] dla porównania certolizumabu pegol z adalimumabem, [REDACTED] zł dla porównania certolizumabu pegol z etanerceptem [REDACTED] zł dla porównania certolizumabu pegol z infliksymabem.

Analiza probabilistyczna wskazuje, że opisane powyżej wyniki kliniczne [REDACTED] [REDACTED]. Wyniki ekonomiczne dla porównania certolizumabu pegol z adalimumabem i infliksymabem są [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] Jednocześnie poziom akceptowalności certolizumabu pegol dla zdefiniowanego progu opłacalności (99 543 zł) jest [REDACTED] [REDACTED].

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykazano, że z prawdopodobieństwem [REDACTED] terapia certolizumabem pegol [REDACTED] [REDACTED]

Bazowa cena zbytu netto dla 1 mg certolizumabu pegol wynosi [REDACTED]. W dożywotnim horyzoncie czasowym [REDACTED] cena progowa dla 1 mg certolizumabu pegol, przy której inkrementalny współczynnik uzyskania dodatkowego QALY (ICUR) w przypadku stosowania certolizumabu pegol zamiast adalimumabu jest [REDACTED] [REDACTED], zamiast etanerceptu wynosi [REDACTED] oraz zamiast infliksymabu wynosi [REDACTED].

W dożywotnim horyzoncie czasowym terapia certolizumabem pegol przy cenie hurtowej brutto [REDACTED] za opakowanie zawierające dwie ampułkostrzykawki (2x200 mg leku) jest [REDACTED]. Oszacowany w analizie podstawowej koszt terapii jednego pacjenta z reumatoidalnym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym certolizumabem pegol wynosi [REDACTED]

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

Uzyskane różnice w kosztach są konsekwencją różnic występujących w długości czasów stosowania poszczególnych leków anti-TNF α uwzględnionych w analizie. Oszacowany w analizie średni czas trwania terapii certolizumabu pegol wynosi 2,90 lat, adalimumabem 2,39 lat, etanerceptem 2,53 lat, zaś infliksymabem 2,36 lat.

Jednokierunkowe analizy wrażliwości

W jednokierunkowych analizach wrażliwości wykazano, że największy wpływ na wyniki analizy ma uwzględniony horyzont czasowy analizy [redacted] uwzględnienie dla terapii certolizumabem pegol krzywej czasu trwania najkrótszej z terapii lekiem biologicznym oraz przyjęty schemat dawkowania etanerceptu [redacted]), a także źródło danych uwzględnionych do określenia średniej rocznej zmiany wartości HAQ w trakcie kontynuacji terapii biologicznej [redacted]). W wariantach tych uzyskane w analizie wyniki dla porównania certolizumabu pegol z pozostałymi lekami anti-TNF α [redacted]

Kolejnymi istotnymi czynnikami znacząco wpływającymi na wyznaczone inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności są: przyjęte wartości stóp dyskontowych, nie uwzględnienie w analizie terapii rytuksymabem, przyjęcie założenia o pierwszej ocenie efektywności terapii lekami anti-TNF α po 6 miesiącach, źródło danych uwzględnionych do określenia średniej rocznej zmiany wartości HAQ w trakcie kontynuacji terapii biologicznej oraz nieuwzględnienie kosztów podania leków: CZP, ADA i ETA. Pozostałe parametry rozważane w jednokierunkowej analizie wrażliwości dla tego porównania mają niewielki lub umiarkowany wpływ na oszacowane wyniki analizy.

[REDACTED]

Wnioski

W analizie kosztów - użyteczności dla porównania certolizumabu pegol z adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem w dożywotnim horyzoncie czasowym wykazano, że oszacowana średnia wartość QALY wynosi: 7,91 dla certolizumabu pegol, 7,66 dla adalimumabu, 7,75 dla etanerceptu i 7,67 dla infliksymabu. Stosowanie certolizumabu pegol w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym zamiast adalimumabu wydłuża o 0,26 roku skorygowanego jakością, zamiast etanerceptu o 0,16 roku skorygowanego jakością, zaś zamiast infliksymabu o 0,24 roku skorygowanego jakością. Oszacowane w modelu różnice w osiągniętych wartościach QALY [REDACTED]

W analizie deterministycznej wyznaczono koszt inkrementalny uzyskania jednej dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego QALY (ICER). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Stan taki ma miejsce zarówno ze względu na przyjęcie w analizie różnych czasów trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi u pacjentów, którzy uzyskali adekwatną odpowiedź na zastosowane leczenie w momencie oceny efektywności podjętej terapii (na podstawie długoterminowych badań obserwacyjnych), jak również wyższą skuteczność CZP w momencie sprawdzenia odpowiedzi na leczenie względem pozostałych leków. Stosowanie terapii CZP przez dłuższy niż pozostałe leki biologiczne okres wpływa bezpośrednio na wzrost kosztów terapii tym lekiem, jednocześnie prowadząc do uzyskania lepszych wyników zdrowotnych.

[REDACTED]

Wyniki porównania opłacalności terapii certolizumabem pegol z terapią adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem wskazują [REDACTED] w efektach zdrowotnych porównywanych terapii wyrażonych w QALY. [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

1. WSTĘP

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest porównanie opłacalności stosowania certolizumabu pegol z adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem w leczeniu dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym terapii metotreksatem, zgodnie z zapisami projektu programu lekowego, obejmującego leczenie agresywnej postaci RZS certolizumabem pegol (zwany dalej „projektem PL”).

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja: dorośli z RZS o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym terapii metotreksatem.

Interwencja: certolizumab pegol.

Komparatory: adalimumab, etanercept, infliksymab.

Wyniki: efekty zdrowotne mierzono za pomocą lat życia skorygowanych jakością (QALY), długość życia (LY) liczona od momentu pierwszego podania leku anty-TNF α do zgonu pacjenta, długość terapii lekiem anty-TNF α liczona od podania pierwszej do ostatniej dawki tego leku, łącznie z występującymi w tym czasie okresami remisji choroby¹, koszty interwencji medycznych wyrażono w polskich złotych (PLN).

Dodatkowo w analizie wyznaczono ceny progowe, dla których certolizumab pegol staje się terapią opłacalną względem każdego z uwzględnionych komparatorów.

¹ Wyniki nie poddane dyskontowaniu, przedstawione w analizie wrażliwości

1.2. Problem zdrowotny

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, gościec przewlekłe postępujący) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. [1]

Częstość występowania choroby różni się w zależności od położenia geograficznego. Szacuje się, iż w krajach północnej Europy oraz w Ameryce Północnej chorobowość RZS waha się w granicach 0,5%-1,1%, natomiast zapadalność w ciągu roku wynosi około 20-50 przypadków na 100 tys. mieszkańców. W krajach Europy południowej choroba występuje rzadziej, chorobowość wynosi 0,3%-0,7%, natomiast zapadalność szacowana jest na około 10-20 nowych przypadków na 100 tys. mieszkańców w ciągu roku. [2, 3] Według danych prezentowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w Polsce RZS jest przyczyną niepełnosprawności i/lub inwalidztwa około 400 tysięcy osób. [4]

RZS występuje w odmiennych postaciach pod względem dynamiki, postępu zmian destrukcyjnych stawów i czasu, w jakim rozwija się niepełnosprawność. Może przebiegać w sposób ciągły lub też rzutami. U około 70% pacjentów następuje progresja choroby wraz z okresami zaostrzeń oraz remisji, jednak z wciąż postępującą destrukcją stawów. Około 15% pacjentów ma łagodny przebieg choroby, umiarkowaną aktywność choroby, z zajęciem kilku stawów i powolną ich destrukcją, a tylko u około 10% chorych można zaobserwować długotrwałe remisje. [1]

Ze względu na przewlekły charakter RZS i przebieg choroby z okresami zaostrzeń i względnych remisji istotną staje się obiektywna ocena aktywności choroby, jej zaawansowania oraz odpowiedzi na stosowane leczenie.

1.3. Interwencja oceniana

Certolizumab pegol (produkt leczniczy Cimzia[®]) jest pierwszym przeciwciałem przeciwko TNF- α połączonym z polietylenoglikolem, bez fragmentu Fc immunoglobuliny G. Wytwarzany jest na drodze fermentacji mikrobiologicznej. [5]

Lek ten wskazany jest w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu u dorosłych, jeśli odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby, w tym na metotreksat, jest niewystarczająca. Certolizumab pegol może być stosowany w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. [5]

W terapii RZS zalecana dawka początkowa certolizumabu pegol u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podane w 2 dawkach po 200 mg na dobę) podskórnie w okolicę brzucha lub uda w 0., 2. i 4. tygodniu. Następnie od 6 tygodnia stosuje się dawkę podtrzymującą 200 mg co drugi tydzień. [6]

22 kwietnia 2008 r. FDA po raz pierwszy dopuściła certolizumab pegol do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych. W dniu 1 października 2009 r. lek ten został dopuszczony do obrotu również na terenie całej Unii Europejskiej.

Certolizumab pegol aktualnie nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. [7]

Szczegółowa charakterystyka ocenianej interwencji znajduje się opracowanej analizie problemu decyzyjnego [7].

1.4. Uzasadnienie metodyki analizy opłacalności

Analiza ekonomiczna została poprzedzona i oparta na wynikach przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji [5].

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że zarówno certolizumab pegol, jak również uwzględnione w analizie komparatory (adalimumab, etanercept, infliksymab), są interwencjami o udowodnionej skuteczności klinicznej w leczeniu RZS w odniesieniu do uzyskiwania odpowiedzi na leczenie, zmniejszenia stopnia niepełnosprawności oraz spowalniania zmian stawowych. Zaobserwowane w tym zakresie różnice pomiędzy lekami anty-TNF α a placebo należy uznać za istotne klinicznie. [5]

Profil bezpieczeństwa certolizumabu pegol był gorszy niż placebo, co manifestowało się wzrostem ryzyka występowania działań niepożądanych oraz infekcji, a także wzrostem ryzyka wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych; lek ten zmniejszał jednocześnie ryzyko wycofania z badania bez względu na przyczynę. Stosowanie adalimumabu i infliksymabu prowadziło do zwiększenia ryzyka wycofania z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych, ale nie wpływało na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz infekcji. Profil bezpieczeństwa etanerceptu był podobny do placebo, dodatkowo lek zmniejszał ryzyko wycofania z badania bez względu na przyczynę.

Porównanie pośrednie przeprowadzone metodą Buchera wykazało istotnie wyższą skuteczność certolizumabu pegol względem pozostałych ocenianych leków anty-TNF α w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź ACR20 (po 3, 6 lub 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii). Ponadto wykazano przewagę certolizumabu pegol w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź ACR50 i ACR70 względem infliksymabu i etanerceptu oraz klinicznie istotnej poprawy wg HAQ-DI względem etanerceptu. Z porównania pośredniego metodą Buchera wynika, że skuteczność certolizumabu pegol mierzona odsetkiem pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie jest wyższa niż skuteczność pozostałych leków anty-TNF α , jednak prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupach referencyjnych (placebo) w pracach dotyczących certolizumabu pegol ([8, 9]) było niższe niż w grupach dla innych leków anty-TNF α , co potencjalnie może prowadzić do przeszacowania wyników na korzyść certolizumabu pegol.

Certolizumab pegol charakteryzuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa względem pozostałych komparatorów w trakcie pierwszych 6 miesięcy trwania terapii. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między interwencjami w tym okresie. Po 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii w grupie certolizumabu pegol częściej raportowano wystąpienie działań niepożądanych (w tym ciężkich), infekcji i wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych niż w grupie etanerceptu oraz wystąpienie ciężkich działań niepożądanych i ciężkich infekcji niż w grupie infliksymabu. Dokładny opis sposobu przeprowadzania obliczeń oraz otrzymane wyniki porównania pośredniego certolizumabu pegol z analizowanymi lekami anty-TNF α (adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem) przeprowadzonego metodą Buchera zostały zaprezentowane w analizie efektywności klinicznej. [5]

Dodatkowym ograniczeniem przy wnioskowaniu o efektywności klinicznej (skuteczności i bezpieczeństwie) certolizumabu pegol jest specyficzna konstrukcja badań RAPID1 oraz RAPID2. W obu badaniach pacjenci poddawani byli obowiązkowej ewaluacji odpowiedzi na leczenie mierzonej jako wynik ACR20 (w 12 oraz 14 tyg.). Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie byli wykluczani z badania w 16 tyg., z możliwością kontynuacji terapii certolizumabem pegol w ramach badania otwartego. Pacjenci, którzy zdecydowali się na wzięcie udziału w badaniu otwartym nie byli poddawani dalszej ocenie w zakresie bezpieczeństwa. Ponieważ odsetek pacjentów wykluczonych z powodu braku skuteczności terapii w 16 tyg. był większy w grupie placebo niż w grupie certolizumabu pegol, pacjenci z tego ramienia cechowali się krótszą ekspozycją na leczenie, a co za tym idzie również krótszym okresem zbierania danych dla skuteczności i bezpieczeństwa mierzonego w tej grupie pacjentów. To z kolei może wpływać na kierunek wnioskowania zarówno w porównaniu bezpośrednim, jak i pośrednim z innymi inhibitorami TNF- α (przeszacowanie wyników na korzyść certolizumabu pegol w aspekcie skuteczności oraz na jego niekorzyść w aspekcie bezpieczeństwa).

Odsetki pacjentów w grupach referencyjnych z daną odpowiedzią na leczenie raportowane w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej istotnie się od siebie różniły, co wskazuje na występowanie wśród analizowanych prac znacznej heterogeniczności pod względem badanych populacji. W takim przypadku porównanie pośrednie interwencji przeprowadzone metodą Buchera nie jest wiarygodne, gdyż metoda ta ignoruje różnice występujące w charakterystykach grup kontrolnych uwzględnionych w obliczeniach badań klinicznych. Generowane wyniki tego typu metaanaliz mogą wobec tego nie odzwierciedlać rzeczywistej efektywności ocenianych interwencji. W celu weryfikacji wyników porównania pośredniego uzyskanych metodą Buchera, przeprowadzono metaanalizę przy zastosowaniu metod korygujących rozbieżności w grupach referencyjnych analizowanych badań klinicznych.

Wyniki jakościowe metaanalizy przeprowadzonej metodą alternatywną, korygującą rozbieżności uwzględnionych badań klinicznych, która została zastosowana w niniejszej analizie ekonomicznej, są zgodne z wnioskami płynącymi z wyników porównania pośredniego przeprowadzonego metodą Buchera. Również w tym przypadku certolizumab pegol wykazuje wyższą efektywność niż porównywane interwencje w rozważanym wskazaniu. Wyznaczone tą metodą prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie w analizowanych punktach czasowych przyjmują

jednak dla wszystkich rozważanych leków anti-TNF α wartości nie mniejsze, a w większości przypadków znacznie wyższe od odpowiadających im wartości prawdopodobieństw otrzymanych metodą Buchera. Korekta ta wynika z próby zniwelowania znacznych różnic w wartościach prawdopodobieństw uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupach referencyjnych w badaniach oceniających efektywność certolizumabu pegol oraz wartościach tych prawdopodobieństw w grupach referencyjnych w badaniach dotyczących skuteczności pozostałych leków anti-TNF α uwzględnionych w analizie. Szczegółowy opis sposobu przeprowadzania obliczeń oraz wyniki uzyskane tą metodą zostały przedstawione w rozdziale 3.2.

Każde porównanie pośrednie interwencji jest obarczone błędem, wynikającym z konieczności przyjęcia w przeprowadzanych obliczeniach określonej metodyki. Głównym zagrożeniem jest dobór właściwego - dla przeprowadzanego porównania - modelu matematycznego, który powinien możliwie najwierniej odzwierciedlać rzeczywiste relacje między rozważanymi zmiennymi. Żaden aparat matematyczny nie uwzględnia jednak wszystkich możliwych zmiennych oraz relacji między nimi, mogących mieć wpływ na opisywany układ. W rzeczywistości zawsze istnieje pewien zakres niepewności, którego model nie uwzględnia, a który może wygenerować błąd uzyskanych wyników.

Brak badań z porównaniem bezpośrednim, ograniczenia metody porównania pośredniego oraz różnice w ryzyku wyjściowym (w grupach referencyjnych) pomiędzy badaniami sprawiają, że uzyskane wyniki nie przesądzają jednoznacznie o istnieniu statystycznie, a co ważniejsze, klinicznie istotnych różnic między lekami, aczkolwiek porównanie pośrednie wskazuje, że siła działania certolizumabu pegol może być wyższa niż innych leków anti-TNF α , przy nieco mniej korzystnym profilu bezpieczeństwa. [5] W celu jednoznacznego potwierdzenia tej tezy konieczne byłoby jednak przeprowadzenie badań klinicznych porównujących bezpośrednio certolizumab pegol z pozostałymi lekami anti-TNF α .

Z powodu braku możliwości bezpośredniego porównania analizowanych interwencji oraz różnic we wnioskach wynikających z przeprowadzonych porównań pośrednich nie sposób jednoznacznie udzielić odpowiedzi na pytanie o brak istotnych klinicznie różnic pomiędzy terapiami. Z tego względu przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów nie jest uzasadnione (w pliku excelowskim dołączonym do niniejszego dokumentu udostępniono jednakże możliwość przeprowadzenia takowej analizy). Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych [10] zdecydowano się więc na przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności (CUA).

Porównania interwencji dokonano za pomocą modelowania statystycznego w oparciu o dane kliniczne przedstawione w przeglądzie systematycznym [5]. Modelowanie, w odróżnieniu od testów statystycznych, w których oceniana jest istotność uzyskanych wyników w odniesieniu do pojedynczego punktu końcowego, kumuluje wpływ wszystkich punktów końcowych w jeden parametr efektywności – QALY. Przeprowadzenie CUA pozwala dodatkowo wyznaczyć prawdopodobieństwo opłacalności stosowania danej interwencji zamiast pozostałych w zależności od przyjętego proggu opłacalności.

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

W ramach niniejszego opracowania ze względu na występowanie różnic w efektywności między porównywanymi interwencjami przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA). Koszty oraz efekty zdrowotne dla certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu zostały wyznaczone w oparciu o model, który umożliwi modelowanie przebiegu choroby u dorosłych pacjentów z RZS.

W opracowanej analizie porównano opłacalność poszczególnych leków anty-TNF α w oparciu o koszty związane z zastosowaniem danej interwencji i jej konsekwencjami oraz jakością życia pacjentów, wynikającą z przebiegu choroby. Im gorsza jakość życia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się odpowiednim stanom zdrowia. Użyteczność zawiera się zazwyczaj w przedziale [0; 1], gdzie 1 oznacza wagę stanu pełnego zdrowia, a 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Znając ścieżkę życia pacjenta oraz użyteczności poszczególnych stanów zdrowia, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego jakością (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), na podstawie którego wnioskuje się o opłacalności:

$$ICUR_{CZP \text{ vs } ADA/ETA/INF} = \frac{\text{koszt}_{CZP} - \text{koszt}_{ADA/ETA/INF}}{QALY_{CZP} - QALY_{ADA/ETA/INF}}$$

Im niższa wartość ICUR, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu certolizumabu pegol zamiast jednego z leków: adalimumabu, etanerceptu lub infliksymabu.

Certolizumabu pegol zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z adalimumabem, etanerceptem lub infliksymabem, jeżeli wartość ICUR znajdzie się poniżej progu opłacalności (por. rozdział 2.11). Interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

2.2. Struktura modelu

W celu przeprowadzenia porównania opłacalności ocenianych interwencji opracowano dożywotni model Markowa z długością cyklu wynoszącą 3 miesiące. Przebieg leczenia RZS jest oddzielnie modelowany u każdego pacjenta stosującego lek anty-TNF α , a uzyskane wyniki są uśredniane na

całą kohortę uwzględnioną w analizie. Wybór typu modelu, długości cyklu i horyzontu czasowego analizy został podyktowany specyfiką analizowanego problemu zdrowotnego.

W modelu zbudowanym na potrzeby niniejszej analizy wyodrębniono następujące stany zdrowotne:

- aktywna terapia lekami anti-TNF α ,
- brak aktywnego leczenia anti-TNF α ,
- aktywna terapia rytuksymabem,
- zgon.

Pacjent rozpoczyna proces od podjęcia terapii jednym z analizowanych leków anti-TNF α . Następnie, zgodnie z rozkładem prawdopodobieństw przypisanym do zastosowanego leku, przemieszcza się pomiędzy wyróżnionymi stanami modelu. U pacjenta, u którego po okresie 3 miesięcy od podania pierwszej dawki leku (okres 1 cyklu w modelu) zastosowane leczenie nie przynosi oczekiwanych rezultatów, dotychczasowa terapia jest przerywana. W przeciwnym razie terapia jest kontynuowana zgodnie z krzywą czasu trwania terapii danym lekiem. W przypadku zakończenia terapii z zastosowaniem leku anti-TNF α (ze względu na brak odpowiedzi po 3 miesiącach od podania pierwszej dawki leku bądź w późniejszym okresie), podejmowana jest terapia kolejnej linii leczenia RZS, z zastosowaniem rytuksymabu. Terapia tym lekiem jest stosowana przez okres co najmniej 6 miesięcy, kiedy sprawdzana jest odpowiedź na leczenie. W przypadku uzyskania odpowiedzi terapia jest kontynuowana przez okres wyznaczony na podstawie rozkładu Weibulla. W przypadku zakończenia terapii z zastosowaniem tego leku (w momencie sprawdzenia odpowiedzi po 6 miesiącach lub później) podejmowana jest terapia metotreksatem, która jest kontynuowana do zgonu pacjenta. Zgodnie z przyjętym horyzontem czasowym analizy, proces Markowa kończy się w momencie zgonu pacjenta, który może nastąpić w każdym cyklu w modelu.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli z RZS o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym terapii metotreksatem. Przyjęta definicja jest zgodna z zapisami projektu programu lekowego (zwanego dalej „projektem PL”), obejmującego leczenie RZS o przebiegu agresywnym certolizumabem pegol.

2.4. Stan aktualny

Aktualnie certolizumab pegol jest wskazany do stosowania w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu u dorosłych, jeśli odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby, w tym na metotreksat, jest niewystarczająca. Certolizumab pegol (produkt leczniczy Cimzia[®]) może być stosowany w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

Obecnie w leczeniu RZS stosuje się leki z następujących grup: tradycyjne DMARD, leki biologiczne, niesterydowe leki przeciwzapalne oraz glikokortykosteroidy, przy czym dwie ostatnie grupy leków stosowane są głównie pomocniczo lub na początkowych etapach terapii RZS.

Tradycyjne DMARD stosuje się jako terapię pierwszego rzutu lub w skojarzeniu z lekami biologicznymi. Leki te powinny być stosowane nie później niż w okresie 3 miesięcy od rozpoznania choroby. Do leków DMARD należą: metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, hydroksychlorochina, minocyklina, D-penicylamina, sole złota, cyklosporyna, azatiopryna. [7]

Leki biologiczne stosowane są zazwyczaj w kombinacji z tradycyjnymi DMARD w celu zwiększenia skuteczności ich działania i wdrażane są w razie braku odpowiedzi na leczenie tradycyjnymi DMARD, występowania działań niepożądanych bądź szybkiej progresji choroby, pomimo stosowanej terapii. Do grupy leków biologicznych, których działanie polega na blokowaniu głównych cytokin pozapalnych (TNF- α i IL-1 β), biorących udział w rozwoju RZS, zalicza się antagonistów TNF- α i leki anty-IL-1 β : certolizumab pegol, infliksymab, golimumab, etanercept, adalimumab, anakinrę, rytuksymab, tocilizumab i abatacept. Spośród zagranicznych agencji HTA za finansowaniem certolizumabu w ramach świadczeń gwarantowanych opowiedziały się brytyjskie agencje HTA (NICE, NHS Scotland) oraz australijska agencja (PBAC), natomiast kanadyjski CADTH uznał refundowanie certolizumabu za niezasadne w świetle ilości i jakości danych naukowych oraz dostępności alternatywnych opcji terapeutycznych. Wszystkie zagraniczne agencje HTA wydały pozytywną rekomendację w sprawie finansowania adalimumabu, golimumabu, tocilizumabu oraz rytuksymabu w terapii RZS. Infliksymab uzyskał pozytywną opinię w sprawie refundowania w terapii RZS wydaną przez NICE oraz PBAC, pozostałe agencje nie przedstawiły swojego stanowiska w tej sprawie. Etanercept rekomendowany jest przez wszystkie agencje, za wyjątkiem kanadyjskiego CADTH, który nie wydał żadnej opinii w tej sprawie. Abatacept uzyskał pozytywną opinię w sprawie finansowania ze środków publicznych przez australijski PBAC oraz kanadyjski CADTH, podczas gdy pozostałe agencje, tj.: NICE oraz NHS Scotland nie rekomendują finansowania leku w opisywanym wskazaniu. [7]

Aktualnie w Polsce część leków biologicznych objęta jest refundacją w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Do preparatów, które nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych należą: certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab oraz abatacept. Polska agencja HTA nie wydała do tej pory swojego stanowiska w sprawie refundowania dwóch pierwszych leków. W lutym 2010 r. Prezes AOTM wydał pozytywną rekomendację dotyczącą zakwalifikowania tocilizumabu do TPZ jako świadczenia gwarantowanego. Z kolei w przypadku abataceptu Rada Konsultacyjna AOTM w dniu 30 czerwca 2008 r. wydała negatywną opinię w sprawie finansowania tego leku w RZS u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym przynajmniej jednym inhibitorem TNF- α . W grupie leków, które aktualnie objęte są finansowaniem ze środków publicznych, pozytywną opinię Rady Konsultacyjnej AOTM uzyskały: adalimumab, etanercept oraz infliksymab. Rada Konsultacyjna rekomenduje stosowanie tych leków w I linii leczenia biologicznego, w wyborze terapii inicjującej wskazując na lek najtańszy. [7]

Zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [11], terapeutyczne programy zdrowotne w swoim obecnym brzmieniu będą obowiązywać do dnia 30 czerwca 2012 roku. Od 1 lipca 2012 roku tracą one swoją moc prawną, zaś finansowanie leków, które do tej pory objęte będą terapeutycznymi programami zdrowotnymi, odbywać się będzie w ramach programów lekowych. Ze względu na niepewny charakter dotyczący przyszłego kształtu programów lekowych, w analizie założono, że w przypadku RZS zmiana nastąpi na poziomie prawnym dotyczącym sposobu kontraktowania i rozliczania świadczeń. Założono, że wszystkie zasady dotyczące sposobu postępowania z pacjentami, opisane w terapeutycznym programie zdrowotnym, jak również wartość wyceny leków i innych świadczeń medycznych do tej pory finansowanych w ramach TPZ, nie ulegną zmianie po wprowadzeniu programów lekowych. [REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowy opis wytycznych postępowania oraz schematów terapeutycznych stosowanych w terapii biologicznej RZS w Polsce przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [7].

2.5. Porównywane interwencje

W analizie ekonomicznej porównano terapię certolizumabem pegol z dostępnymi obecnie w Polsce terapiami alternatywnymi: adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem pod względem uzyskiwanych korzyści zdrowotnych i kosztów ponoszonych na leczenie RZS w Polsce. Szczegółowy opis porównywanych interwencji przedstawiono w analizie klinicznej ([REDACTED])

[REDACTED]

W przypadku chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie co najmniej jednym spośród analizowanych leków anty-TNF α (adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem lub certolizumabem pegol) przyjęto, iż podejmowana jest u nich terapia rytuksymabem (preparat MabThera[®]), który aktualnie w Polsce jest

stosowany w kolejnej linii leczenia RZS po niepowodzeniu terapii lekami anti-TNF α . Założenie to jest zgodne z opisem programu lekowego, obejmującego leczenie aktywnego RZS certolizumabem pegol (zwanego dalej „projektem PL”) [12] oraz opisem aktualnie obowiązującego TPZ dotyczących leczenia pacjentów z RZS lekami biologicznymi.

Sposób dawkowania analizowanych leków biologicznych przyjęto na podstawie stosownych charakterystyk produktów leczniczych [6, 13–16], projektu PL [12] (odnośnie dawkowania certolizumabu pegol) oraz zapisów obowiązującego TPZ „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym” z dnia 15 lutego 2012 roku [17] (odnośnie dawkowania adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu oraz rytuksymabu). Szczegółowy opis uwzględnionego w analizie sposobu dawkowania analizowanych interwencji zamieszczono w rozdz. 3.3.

2.6. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki. Ze względu na planowany sposób finansowania certolizumabu pegol w leczeniu RZS (w ramach programu lekowego), w analizie przyjęto, że koszt terapii lekami biologicznymi w całości jest pokrywany przez płatnika publicznego.

Jedynym kosztem uwzględnionym w analizie, który jest współdzielony przez płatnika publicznego i pacjentów, jest koszt terapii wspomagającej (metotreksat). Średni koszt dziennej dawki metotreksatu jest niewielki (0,11 zł dla płatnika publicznego lub 0,22 zł w przypadku współpłacenia) i nie ma wpływu na wartość inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Z tego względu w analizie przyjęto, iż jest to koszt pomijalny i nie uwzględniono go w obliczeniach podstawowych. W aneksie (rozdz. 13.3) przedstawiono szczegółowe wyniki analizy przy uwzględnieniu całkowitego kosztu płatnika i pacjentów za metotreksat. Uzyskane wyniki nie różnią się od wyników analizy podstawowej co potwierdza słuszność przyjętego założenia.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z terapią lekiem biologicznym oraz koszty medyczne niezwiązane ze stosowaniem leków biologicznych (np. koszty hospitalizacji niezwiązanych z podaniem leku, wizyt ambulatoryjnych, rehabilitacji itp.), gdyż świadczenia te są finansowane przez NFZ. W niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, gdyż w analizie efektywności klinicznej [REDACTED] nie wykazano istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie porównywanych interwencji w ciągu pierwszych 6 miesięcy ich stosowania. Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy jest pominięcie kosztów bezpośrednich niemedycznych.

2.7. Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą, której przebieg, mimo stosowanej terapii, jest przewlekły z występującymi nawrotami, prowadzi do postępującej destrukcji stawów, deformacji i inwalidztwa chorego. [18] Omawiane interwencje można stosować przez długi czas, a pewne wyniki zdrowotne generowane u pacjentów z RZS stosujących leki biologiczne mogą ujawniać się w pełni dopiero przy uwzględnieniu okresu całego życia pacjenta. Przyjęcie krótszego horyzontu czasowego może prowadzić wobec tego do pominięcia pewnego okresu, w czasie którego stosowane jest leczenie biologiczne. W konsekwencji prowadzić to może do pominięcia znacznej części kosztów ponoszonych na finansowanie leczenia RZS. Z uwagi na charakter choroby, jej znaczny wpływ na jakość życia chorego oraz prawdopodobny wpływ na jego długość życia, dożywotni horyzont czasowy uznano za najbardziej uzasadniony.

W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia dla krótszych niż dożywotni wartości horyzontu czasowego analizy. Pozwala to przedstawić spodziewane efekty zdrowotne oraz ponoszone przez płatnika (lub płatnika publicznego i pacjentów w przypadku współpłacenia za leki) koszty na początku terapii RZS. Jest to szczególnie istotne ze względu na fakt, że terapia lekami biologicznymi związana jest z wyższymi kosztami na początku terapii, które następnie maleją w jej trakcie (m.in. ze względu na okresy przerw w terapii spowodowanej wystąpieniem remisji choroby oraz zróżnicowany schemat dawkowania ADA, INF i CZP w trakcie terapii). Tym samym przyjęte podejście pozwala na oszacowanie krótkoterminowej opłacalności ocenianych interwencji.

2.8. Pomiar efektów zdrowotnych

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji oceniono na podstawie badań klinicznych zgromadzonych w ramach przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej [redacted] oraz badań odnalezionych w trakcie systematycznych przeszukiwań bazy Medline przez PubMed [19]. W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące efekty zdrowotne związane z interwencjami stosowanymi w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów:

- odpowiedź na leczenie mierzona jako procent poprawy w skali ACR:
 - ACR20 - co najmniej 20% poprawa w skali ACR,
 - ACR50 - co najmniej 50% poprawa w skali ACR,
 - ACR70 - co najmniej 70% poprawa w skali ACR,
- spadek stopnia niepełnosprawności mierzonego za pomocą kwestionariusza HAQ,
- czas trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi u pacjentów, którzy uzyskali adekwatną odpowiedź na stosowane leczenie,
- poprawa jakości życia mierzona za pomocą kwestionariuszy EQ-5D (analiza główna) oraz SF-6D (scenariusz 9 analizy wrażliwości).

2.8.1. Odpowiedź na leczenie

W trakcie prac rozważano możliwość uwzględnienia w analizie ekonomicznej dwóch metod oceny odpowiedzi na terapię lekami biologicznymi:

- kryteria EULAR (ang. *The European League Against Rheumatism*) [5] – kryteria zalecane przez Europejską Ligę do Walki z Chorobami Reumatycznymi, opracowane w oparciu o różnicę między wartością parametru oceny aktywności choroby DAS28 przed leczeniem i po wdrożonej terapii (Tabela 1),

Tabela 1.
Ocena stopnia odpowiedzi na leczenie w oparciu o zmianę wartości DAS28 (EULAR Response Criteria) [21]

Wartość DAS28 przed leczeniem	Zmiana (spadek) wartość DAS28 po leczeniu		
	>1,2	0,6–1,2	<0,6
<3,2	odpowiedź dobra	odpowiedź umiarkowana	brak odpowiedzi
3,2–5,1	odpowiedź umiarkowana	odpowiedź umiarkowana	brak odpowiedzi
>5,1	odpowiedź umiarkowana	brak odpowiedzi	brak odpowiedzi

- kryteria ACR (ang. *American College of Rheumatology*) – kryteria zalecane przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne, uwzględniające ocenę następujących aspektów:
 - liczba bolesnych stawów,
 - liczba obrzękniętych stawów,
 - co najmniej 3 spośród następujących wskaźników: aktywność choroby oceniana przez lekarza lub chorego (np. VAS, ang. *Visual Analogue Scale*), dolegliwości bólowe oceniane przez chorego (np. VAS), ocena upośledzenia fizycznego przez chorego (HAQ), wartości wskaźników zapalenia (Odczyn Biernackiego <OB> i stężenie białka C-reaktywnego <CRP>). [5]

Aktualnie obowiązującym w Polsce kryterium oceny skuteczności leczenia chorych na RZS są kryteria europejskie, oparte na wskaźniku aktywności choroby DAS28. Odnalezione w dostępnych badaniach klinicznych dane dotyczące liczby pacjentów leczonych lekami anty-TNF α , którzy uzyskali odpowiedź zgodnie z kryteriami EULAR, są jednak znacznie ograniczone. W szczególności w jednym z badań klinicznych, w którym oceniano skuteczność certolizumabu pegol w porównaniu z placebo, dane tego typu dostępne są jedynie dla 24. tygodnia terapii (RAPID2 2009 [9]). W drugim z badań dotyczących skuteczności CZP w rozważanym wskazaniu (RAPID1 2008 [8]) nie raportowano danych dotyczących tego punktu końcowego. W pozostałych publikacjach uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej [redacted] dane dotyczące odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na stosowane leczenie zgodnie z kryteriami EULAR są również niepełne.

Amerykańskie kryteria oceny skuteczności leku (ACR) są zdecydowanie częściej stosowane w publikacjach od kryteriów europejskich (EULAR). Są one zawarte w większości z uwzględnionych badań klinicznych, a wyniki dotyczące poszczególnych odpowiedzi zgodnych z kryteriami ACR (ACR20, ACR50 i ACR70) przedstawiono dla różnych punktów czasowych. W dwóch dostępnych

badaniach klinicznych (RAPID1 2008, RAPID2 2009 [8, 9]), oceniających skuteczność certolizumabu pegol w terapii RZS podano odsetki pacjentów, którzy uzyskali poszczególne odpowiedzi ACR (ACR20, ACR50 i ACR70) po 1., 2., 4., 6., 8., 10., 12., 24. i 54. tygodniu terapii. W pozostałych publikacjach uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej rozważane punkty końcowe (odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70) analizowano z podobną częstotliwością. W trzech badaniach uwzględnionych w analizie efektywności rytuksymabu w leczeniu pacjentów z RZS po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem anty-TNF α (DANCER 2006 [22], REFLEX 2006 [23], Strand 2006 [24] i Edwards 2004 [25] odnaleziono w ramach przeszukania systematycznego, opisane w rozdz. 3.2.3) przedstawiono wyniki dotyczące odsetka pacjentów, którzy uzyskali daną odpowiedź w skali ACR w 4., 8., 12., 16., 20., 24., 48. oraz 104. tygodniu terapii. Dane dotyczące odpowiedzi zgodnych z kryteriami EULAR prezentowano w odnalezionych publikacjach przeważnie tylko dla tygodnia 24. Wyjątek stanowi badanie REFLEX 2006, w którym stosowne dane zostały przedstawione dla tygodnia 4., 8., 12., 16., 20. i 24.

Właściwe modelowanie stanu zdrowia pacjenta w trakcie terapii lekami biologicznymi wymaga uzyskania danych klinicznych w punkcie czasowym, który odpowiada momentowi oceny efektywności stosowanej terapii biologicznej. Zgodnie z zapisami projektu PL [12] oraz obowiązującego TPZ leczenia RZS [17] w analizie przyjęto, iż efektywność terapii lekiem anty-TNF α oceniana jest po 12 tygodniach (tj. 3 miesiącach), zaś rytuksymabem po 24 tygodniach (tj. 6 miesiącach) od podania pierwszej dawki leku. Na potrzeby analizy należało wobec tego określić odsetki pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na stosowane leczenie w tych punktach czasowych (niezależnie od przyjętego kryterium oceny efektywności terapii). Ze względu na brak wystarczających danych do określenia odsetków pacjentów, którzy uzyskują odpowiedź na wdrażane leczenie zgodnie z kryteriami EULAR (opartych na wartości parametru DAS28) w analizie przyjęto, że odpowiedź pacjenta na zastosowane leki biologiczne mierzona jest zgodnie z kryteriami ACR.

Analiza wykresów z uwzględnionych badań klinicznych, na których zaprezentowane zostały odsetki pacjentów uzyskujących poszczególne odpowiedzi w skali ACR (ACR20, ACR50 i ACR70) na zastosowane terapie lekami anty-TNF α w kolejnych punktach czasowych wskazuje, iż wartości tych odsetków początkowo znacząco rosną (do 3 miesiąca trwania terapii), a następnie stabilizują się i utrzymują na stałym poziomie aż do końca okresu obserwacji. Podobną stabilizację efektów zdrowotnych, poprzedzoną ich znaczną poprawą w początkowym okresie leczenia, zaobserwowano również w odnalezionych badaniach obserwacyjnych [26–28] dotyczących leków anty-TNF α oraz w uwzględnionych w analizie badaniach dotyczących rytuksymabu. Nie odnaleziono ponadto danych pozwalających określić charakter zależności, jaka występuje między wynikami zdrowotnymi (mierzonymi za pomocą skali ACR) w kolejnych punktach czasowych. Zaobserwowany trend procentowej poprawy w skali ACR u pacjentów stosujących leki biologiczne sugeruje przyjęcie założenia, iż uzyskana u pacjenta w wyniku podjętego leczenia odpowiedź w skali ACR w momencie pierwszej oceny efektywności stosowanej terapii utrzymuje się przez cały okres terapii danym lekiem biologicznym aż do momentu jej przerwania.

W analizie uwzględniono ponadto, że poprawa stanu zdrowia pacjenta (mierzona w skali ACR) w początkowym okresie leczenia (do momentu pierwszej oceny skuteczności terapii) następuje stopniowo. Tempo osiągnięcia odpowiedzi na leczenie w trakcie terapii lekiem anty-TNF α wyznaczono w oparciu o dane dotyczące wyników ACR20, ACR50 i ACR70 określone dla tygodnia 2., 4. i 8., które zaczerpnięto z uwzględnionych badań klinicznych. W przypadku uwzględnienia w analizie momentu pierwszego badania kontrolnego w punkcie czasowym następującym później niż w 3. miesiącu od podania pierwszej dawki leku anty-TNF α , przy szacowaniu tego parametru dodatkowo uwzględniono 13. tydzień terapii. W odniesieniu do efektywności terapii rytuksymabem w czasie do momentu pierwszej oceny skuteczności leczenia zastosowano analogiczne podejście jak w przypadku leków anty-TNF α , opierając się na wynikach klinicznych (poszczególne odpowiedzi w skali ACR) określonych dla 4. i 13. tygodnia terapii raportowanych w uwzględnionych badaniach. W analizie wrażliwości dopuszczono możliwość nie uwzględnienia omówionej efektywności krótkoterminowej leków biologicznych (scenariusz 13a) lub uwzględnienia podejścia zastosowanego w opiniowanej przez NICE analizie ekonomicznej Connock 2009 [29] (scenariusz 13b). Oszacowanie tempa osiągnięcia odpowiedzi na leczenie, które zostało wykorzystane w przytoczonej analizie dla wszystkich leków biologicznych, zaczerpnięto z badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu pegol w leczeniu pacjentów z RZS. Przy uwzględnieniu podejścia zastosowanego w analizie Connock 2009 oprócz tempa odpowiedzi na leczenie w trakcie terapii, niezbędna była również opcja zmiany czasu pierwszego sprawdzania efektywności interwencji (w analizie podstawowej wynoszącego 3 miesiące, w scenariuszu 13b czas ten wynosi 6 miesięcy).

Definicje stanów zdrowia w analizie zdefiniowano w sposób naturalny w oparciu o faktyczny stan, w jakim znajduje się pacjent. Oznacza to, że nie wyróżniono żadnych dodatkowych warunków, w szczególności odnoszących się do wartości parametrów klinicznych opisujących aktywność choroby, koniecznych do spełnienia w celu ustalenia stanu, w jakim pacjent znajduje się w analizie. Zasady przejść między stanami w momencie oceny efektywności terapii biologicznej oparto na kryteriach ACR. Adekwatna odpowiedź na stosowane leczenie w tym punkcie czasowym jest zdefiniowana jako uzyskanie co najmniej 20% poprawy w skali ACR. Przejścia między stanami w pozostałych punktach czasowych w trakcie leczenia biologicznego zdefiniowano w oparciu o czas trwania terapii stosowanym lekiem biologicznym.

2.8.2. Charakterystyka wejściowa populacji

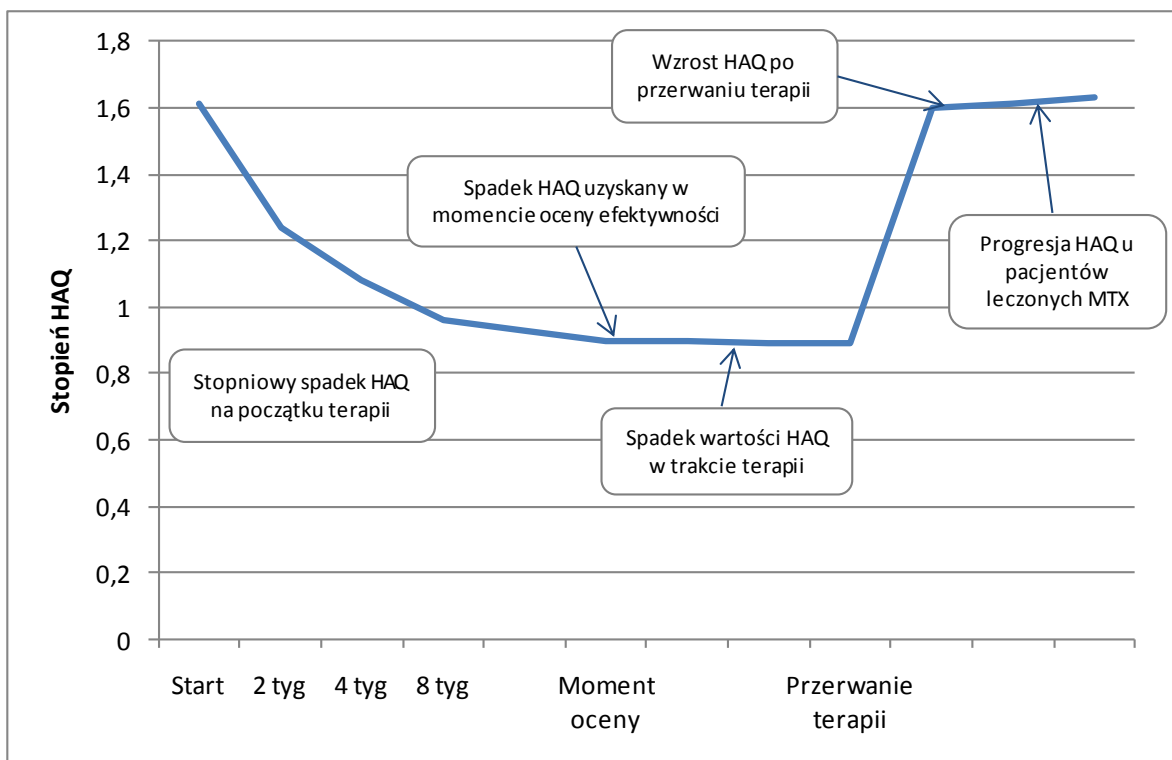
Charakterystyka pacjentów z RZS w analizie obejmuje: wiek, masę ciała, płeć, stopień niepełnosprawności HAQ. Dane dotyczące charakterystyki ogólnej populacji chorych na RZS w Polsce zaczerpnięto z badań epidemiologicznych odnalezionych w ramach przeprowadzonych przeszukiwań bazy Medline przez PubMed [19] oraz późniejszego przeszukania referencji uwzględnionych w analizie publikacji. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.1. Referencje do źródeł danych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 2).

2.8.3. Modelowanie wartości HAQ w czasie

Obok wyróżnionych metod oceny efektywności leczenia RZS istotnym wskaźnikiem stanu zdrowia pacjenta jest wynik kwestionariusza HAQ. Parametr ten służy do oceny funkcjonalnej niepełnosprawności chorych i jest często stosowany zarówno w badaniach klinicznych, jak i w codziennej praktyce lekarskiej. W analizie parametr ten posłużył do modelowania naturalnego przebiegu choroby u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, gdyż istnieją naukowe dowody [30] na jego silny związek z określoną w populacji pacjentów z RZS użytecznością stanu zdrowia, śmiertelnością oraz wysokością kosztów medycznych niezwiązanych z leczeniem biologicznym.

Poniżej opisano uwzględnione w analizie podejście dotyczące zmiany wartości HAQ w czasie, natomiast na wykresie (Rysunek 1) zilustrowano sposób modelowania naturalnego przebiegu choroby u pacjentów z RZS w niniejszej analizie.

Rysunek 1.
Naturalny przebieg choroby u pacjenta z RZS od momentu rozpoczęcia terapii lekiem biologicznym



Zmiana HAQ związana z podjętą terapią biologiczną

W celu wyznaczenia wpływu podjętej terapii biologicznej w momencie oceny jej efektywności na stopień niepełnosprawności mierzony za pomocą kwestionariusza HAQ przeprowadzono przeszukanie bazy Medline przez PubMed [19] (opisane w rozdz.13.5.2). Przeszukanie miało na celu wyznaczenie zależności kryteriów ACR (określających w niniejszej analizie efektywność stosowanego leku) z wartością HAQ. Zgodnie z dostępnymi doniesieniami naukowymi analizowane parametry kliniczne są ze sobą skorelowane. [31–33]

Odnaleziono dwie publikacje (Scott 2000 [34] i Kielhorn 2006 [33]) prezentujące konwersję poszczególnych odpowiedzi ACR (brak odpowiedzi ACR20, ACR20, ACR50, ACR70) na odpowiadające im bezwzględne zmiany wartości wskaźnika HAQ. Uzyskaną zależność wykorzystano następnie w analizie ekonomicznej do modelowania wartości wskaźnika HAQ u chorych z RZS leczonych biologicznie w momencie oceny efektywności stosowanego leczenia. W analizie podstawowej zmianę wartości HAQ równoważną danej odpowiedzi w skali ACR wyznaczono na podstawie wartości średnich uzyskanych dla tej odpowiedzi ACR w odnalezionych publikacjach, w analizie wrażliwości uwzględniono zaś dane z poszczególnych prac osobno (scenariusz 10a i 10b). Szczegółowy opis odnalezionych danych oraz sposobu szacowania omawianej zależności przedstawiono odpowiednio w rozdziale 3.2 i 4.4. Referencje do źródeł danych przedstawiono w tabeli (Tabela 2).

Zmiana wartości HAQ u pacjentów kontynuujących terapię biologiczną

RZS jest, mimo stosowanego leczenia, chorobą postępującą. Do wyrażenia przebiegu choroby w czasie u pacjentów z RZS kontynuujących terapię biologiczną (po wcześniejszym uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na stosowane leczenie) oraz u pacjentów nieleczonych aktywnie lekami biologicznymi (po przerwaniu terapii biologicznej) posłużono się stopniem niepełnosprawności mierzonym za pomocą kwestionariusza HAQ. W celu określenia przeciętnej rocznej zmiany wartości HAQ w tych dwóch grupach pacjentów przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy Medline przez PubMed [19] (opisane w rozdz. 13.5.2).

Z uwagi na przyjętą w analizie definicję populacji docelowej, w przeprowadzonym przeszukaniu skupiono się na wyodrębnieniu badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z długotrwałym RZS po niepowodzeniu terapii lekami DMARD oraz będących w trakcie lub po zakończeniu terapii biologicznej. Uwzględnione w analizie badania dotyczące zmian wartości HAQ w czasie charakteryzowały się zróżnicowanym typem (badania obserwacyjne [27, 28, 35–38] i eksperymentalne [29, 39, 40]), stosowanymi terapiami oraz czasem obserwacji badanej populacji (od 1 roku [39] do 11 lat [35]). Czynniki te wpływają na wzrost niepewności uzyskanych wyników. Średnia roczna zmiana wartości HAQ u pacjentów z RZS kontynuujących leczenie biologiczne w uwzględnionych badaniach wahała się od -0,324 do 0,030. Rozbieżność uzyskanych wyników jest znaczna. Ze względu na niewielką liczbę odnalezionych prac, w których badana populacja odpowiada definicji populacji docelowej niniejszej analizy, w przeprowadzanych obliczeniach posłużono się danymi z wszystkich odnalezionych prac [27–29, 35–40]. Szczegółowy opis uwzględnionych danych oraz sposób przeprowadzenia obliczeń przedstawiono w rozdziale 3.4. Referencje do źródeł danych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 2).

Zmiana wartości HAQ u pacjentów nieleczonych aktywnie lekami biologicznymi

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeszukania bazy Medline przez PubMed [19] dotyczącego zmian wartości HAQ w analizowanej populacji (opisane w rozdz. 13.5.2), odnaleziono jedno badanie (Wolfe 2010 [35]), w którym wyróżniono populację pacjentów z RZS po przerwaniu

terapii biologicznej. Było to najdłuższe i największe z odnalezionych badań, trwające 11 lat [35]. Oszacowana średnia zmiana wartości HAQ w badanej populacji w ciągu roku wynosiła 0,013. Wartość ta pokrywa się z wynikami uzyskanymi w badaniach przeprowadzonych w ostatnich latach w ogólnej populacji pacjentów z RZS (bez względu na rodzaj stosowanego leczenia, w tym leków biologicznych oraz stopień aktywności choroby). Jak raportują autorzy tych badań, średnia roczna zmiana wartości HAQ w badanych populacjach waha się od 0,01 do 0,03. [34, 41]

Omówione średnie zmiany wartości HAQ (w trakcie kontynuacji oraz po przerwaniu terapii biologicznej w populacji pacjentów z RZS) w ciągu roku zostały wykorzystane do modelowania naturalnego przebiegu choroby w czasie (za wyjątkiem okresów aktywnego leczenia biologicznego w punkcie czasowym, w których następuje ocena efektywności terapii). Szczegółowy opis uwzględnionych danych oraz sposób przeprowadzenia obliczeń przedstawiono w rozdziale 3.4. Referencje do źródeł danych przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 2).

Wzrost wartości HAQ po przerwaniu terapii biologicznej

Po zakończeniu terapii lekami biologicznymi u pacjentów z RZS następuje progresja schorzenia. Przebieg choroby modelowany jest w analizie na podstawie stopnia niepełnosprawności pacjenta mierzonego za pomocą kwestionariusza HAQ. Nie odnaleziono danych dotyczących zmiany wartości HAQ w analizowanej sytuacji. Z uwagi na przyjęte w analizie założenia oraz uwzględnione dane dotyczące uzyskanej odpowiedzi na stosowane leczenie w momencie oceny efektywności terapii biologicznej przyjęto, że przerwanie terapii lekiem biologicznym (niezależnie od przyczyny) skutkuje wzrostem wartości HAQ o wartość uzależnioną od poprawy stanu zdrowia pacjenta uzyskaną na początku terapii. Wielkość tej zmiany oszacowano jako równą zmianie wartości HAQ osiągniętej od rozpoczęcia terapii biologicznej do momentu oceny jej efektywności, z uwzględnieniem wartości progresji HAQ występującej w trakcie aktywnego leczenia biologicznego, omówionego w poprzednim paragrafie (rebound assumption).

2.8.4. Czas trwania terapii biologicznej

Terapia lekami biologicznymi u chorych na RZS jest kontynuowana, po uprzednim uzyskaniu odpowiedzi na zastosowane leczenie, do momentu:

- stwierdzenia wzrostu aktywności choroby w trakcie leczenia (definiowane jako wzrost wartości DAS28 o co najmniej 1,2 do wartości powyżej 5,1),
- uzyskania remisji (definiowane jako uzyskanie wartości DAS28 poniżej 2,6), a w przypadku nie osiągnięcia remisji uzyskanie niskiej aktywności choroby (tj. DAS28 poniżej 3,2),
- upłynięcia 1 roku od momentu rozpoczęcia terapii w przypadku braku osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby,
- wystąpienia ciężkich działań niepożądanych lub innych przyczyn, bezpośrednio niezwiązanych ze stosowaną terapią (np. plany posiadania potomstwa), uniemożliwiających jej dalsze kontynuowanie.

Czas do przerwania terapii lekami anty-TNF α określono w analizie na podstawie odnalezionych publikacji, w których zaprezentowane zostały krzywe czasu trwania terapii adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem w populacji pacjentów z RZS (opis przeszukania zamieszczono w rozdz. 13.5.3). Nie odnaleziono publikacji, w których przedstawiono dane dotyczące czasu trwania terapii certolizumabem pegol oraz rytuksymabem w analizowanej populacji. Z uwagi na przyjęty w analizie schemat stosowania leków biologicznych w obliczeniach uwzględniono wyniki badań, w których analizowano terapie biologiczne stosowane w skojarzeniu z metotreksatem. Potrzebne dane odnaleziono w 7 pracach, w których omówione zostały dane zgromadzone w ramach europejskich rejestrów terapii biologicznych: [28, 42–47] oraz w 6 długoterminowych badaniach obserwacyjnych [48–53]. Na bazie zgromadzonych danych dla każdego z analizowanych leków biologicznych wyznaczono krzywe czasu trwania terapii w populacji pacjentów z RZS. Przyjęto, że zmienna opisująca czas trwania poszczególnych terapii biologicznych ma rozkład Weibulla. Jest to rozkład prawdopodobieństwa najczęściej stosowany w analizie przeżycia do modelowania czasu trwania określonego stanu. [54] Uwzględnione w analizie dane zostały szczegółowo omówione w rozdziale 3.5, natomiast opis sposobu przeprowadzania obliczeń dotyczących czasu trwania terapii biologicznych przedstawiono w rozdziale 4.5. Referencje do źródeł danych przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 2).

2.8.5. Jakość życia

Na podstawie odnalezionych publikacji naukowych można wnioskować, iż miara niepełnosprawności oceniana skalą HAQ jest najlepszą determinantą jakości życia chorych na RZS (ocenionej w trakcie 5-letniej obserwacji) [30, 55]. Z uwagi na te doniesienia ocenę użyteczności stanu zdrowia pacjenta oceniano w analizie na podstawie osiągniętej przez chorego wartości wskaźnika HAQ.

Określenie zależności użyteczności stanu zdrowia od stopnia niepełnosprawności mierzonej skalą HAQ dokonano w oparciu o badania epidemiologiczne odnalezione w wyniku systematycznego przeszukania bazy Medline przez PubMed [19] (opisane w rozdz. 13.5.4). Odnaleziono 23 publikacje, określające jakość życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D oraz 6 publikacji, w których pomiaru użyteczności dokonano za pomocą kwestionariusza SF-6D. Uwzględnione w analizie dane dotyczące użyteczności stanu zdrowia pacjentów z RZS zostały szczegółowo omówione w rozdziale 3.7. Sposób szacowania wartości współczynników omówionej zależności wartości HAQ oraz użyteczności stanu zdrowia został przedstawiony w rozdziale 4.3. Referencje do źródeł danych przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 2).

Na podstawie uzyskanej zależności pomiędzy stopniem niepełnosprawności, a osiągniętą użytecznością stanu zdrowia, wyznaczono lata życia skorygowane jakością (QALY) dla porównywanych interwencji medycznych.

2.8.6. Czas przeżycia

Przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów prowadzi nieuchronnie do postępującej destrukcji stawów, deformacji, niepełnosprawności i niejednokrotnie do przedwczesnego zgonu chorego. [21] Czas przeżycia chorych na RZS w porównaniu z czasem przeżycia odpowiedniej pod względem wieku i płci grupy ludzi zdrowych jest krótszy średnio o 10–15 lat, natomiast jest porównywalny z czasem przeżycia osób z chorobami serca i ziarnicą złośliwą. [18] W celu oszacowania śmiertelności dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów o agresywnym przebiegu choroby przeszukano bazę Medline przez PubMed [19] (opisane w rozdz. 13.5.5).

Zgodnie z dostępnymi doniesieniami naukowymi najlepszym wyznacznikiem zwiększenia poziomu śmiertelności w populacji pacjentów z RZS jest wynik kwestionariusza HAQ [30, 55]. W 8 odnalezionych badaniach prezentowano zależność śmiertelności pacjenta od jego stanu zdrowia mierzonego w skali HAQ [56–63]. W 5 spośród tych badań raportowano otrzymane wyniki w postaci względnego hazardu, który określa, jaki wpływ na śmiertelność pacjenta z ocenianej populacji ma wzrost (lub spadek) osiąganego stopnia niepełnosprawności HAQ o jeden punkt. Wyniki odnalezionych publikacji potwierdzają, iż ryzyko zgonu u pacjentów z RZS jest istotnie wyższe niż w populacji ludzi zdrowych.

W przeprowadzonej analizie czasu przeżycia chorych z RZS skorzystano z modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Przeprowadzono metaanalizę wyekstrahowanych z badań wartości względnego hazardu. Kompilując uzyskany wynik oraz dane o śmiertelności w populacji ogólnej (z aktualnych tablic trwania życia publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny <GUS> [64]), wyznaczono prawdopodobieństwo zgonu pacjenta na RZS w zależności od osiąganego stopnia niepełnosprawności HAQ. Wykorzystana w analizie metoda obliczania prawdopodobieństwa zgonu pacjenta z RZS oparta na modelu proporcjonalnego hazardu Coxa została przedstawiona w rozdziale 4.5. Referencje do źródeł danych przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 2).

Źródła danych dotyczących efektów klinicznych stosowania ocenianych terapii, czasu trwania terapii biologicznych, jakości życia pacjentów z RZS oraz czasu ich przeżycia uwzględnionych w analizie opłacalności zestawiono w Tabeli 2.

Tabela 2.
Zestawienie źródeł pozostałych danych uwzględnionych w analizie

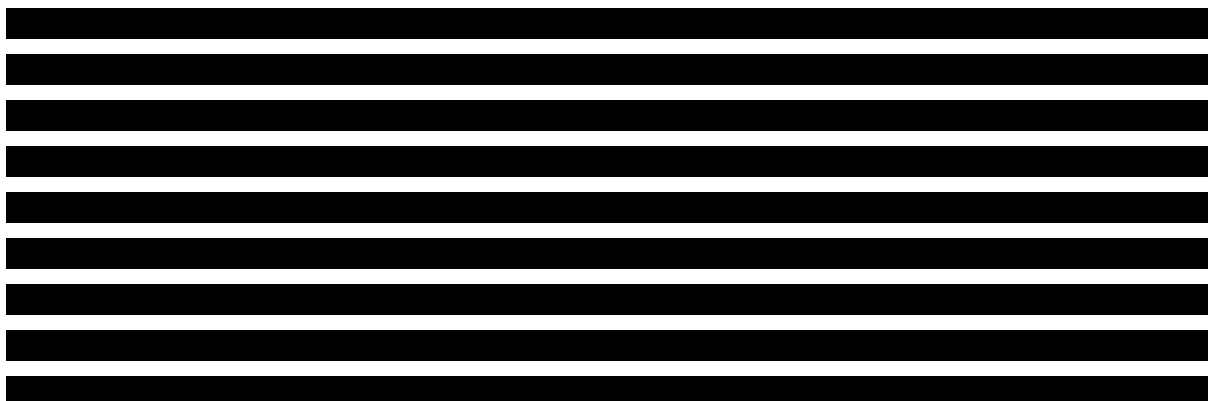
Rodzaj danych	Źródło
Charakterystyka wejściowa populacji	Rupiński 2005 [65], Olewicz-Gawlik 2007 [30], Kowalczyk 2009 [66], Prajs 2006 [67], Sokka 2008 [68], Targońska-Stepniak 2011 [69], RAPID1 2008 [8], RAPID2 2009 [9], ARMADA 2003 [70], Keystone 2004 [71, 72], Kim 2007 [73], Chen 2009 [74], TEMPO 2004 [39, 75–84], Lan 2004 [85], ATTRACT 1999 [86–94], Niewada 2009 [95]
Ocena efektywności CZP mierzona w skali ACR	RAPID1 2008 [8], RAPID2 2009 [9]
Ocena efektywności ADA mierzona w skali ACR	ARMADA 2003 [70], Keystone 2004 [71, 72], Kim 2007 [73], Chen 2009 [74]
Ocena efektywności ETA mierzona w skali ACR	Weinblatt 1999 [96–98], Lan 2004 [85], TEMPO 2004 [39, 75–84]

Rodzaj danych	Źródło
Ocena efektywności INF mierzona w skali ACR	Abe 2006 [99], START 2006 [100, 101], ATTRACT 1999 [86–94]
Ocena efektywności RTX mierzona w skali ACR	DANCER 2006 [22], REFLEX 2006 [23], Strand 2006 [24], Edwards 2004 [25]
Relacja między HAQ a ACR	Scott 2000 [34], Kielhorn 2006 [33]
Zmiana HAQ związana z kontynuacją leczenia biologicznego	Wolfe 2010 [35], Genevay 2007 [36], Kievit 2008 [28], Lekander 2010 [37], Barra 2009 [38], Nagasawa 2009 [27], Baumgartner 2004 [40], TEMPO [39], model NICE [29, 102–104]
Zmiana HAQ u pacjentów nieleczonych aktywnie lekami biologicznymi	Wolfe 2010 [35], Scott 2003 [41]
Czas do przerwania terapii lekiem biologicznym	LORHEN [42], DANBIO [43], SSATG [44], SCQM [45], DREAM [28], NOR-DMARD [46], RABBIT [47], Voulgari 2005 [48], Ducoulombier 2007 [105], Brocq 2007 [50], Heiberg 2008 [46], Figueiredo 2008 [51], Fernandez-Nebro 2007 [53]
Użyteczności stanów zdrowia	Marra 2005 [106], Kobelt 2004 [26], Kobelt 2008 [107], Hurst 1997 [108], Ariza-Ariza 2006 [109], Bansback 2007 [110], Jacobsson 2007 [111], Scott 2007 [112], Witney 2006 [113], Michaud 2005 [114], Gonçalves-Campolina 2009 [115], Linde 2008 [116], Kaplan 2005 [117], Adams 2010 [118], Carreno 2011 [119], Lillegraven 2010 [120], Standfield 2010 [121], Staples 2011 [122], Wolfe 2010 [123]
Czas przeżycia	Wolfe 2005 [62], Sokka 2004 [57], Yelin 2002 [56], Sihvonen 2004 [58], Wolfe 1994 [59]

2.9. Pomiar kosztów

W analizie ekonomicznej uwzględniono koszty z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (w przypadku leczenia dodatkowego).

W analizie uwzględniono ponoszone przez płatnika koszty leków anti-TNF α (certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu oraz infliksymabu), koszty podania tych leków, koszty monitorowania oraz koszty kwalifikacji do leczenia. Dodatkowo uwzględniono koszty związane z terapią preparatem MabThera[®] (rytuksymab) stosowanym w przypadku niepowodzenia terapii lekami anti-TNF α . Ponadto uwzględniono koszty leków stosowanych w skojarzeniu z terapią lekiem biologicznym (metotreksat). W przypadku uwzględnienia w analizie perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjentów koszt terapii metotreksatem będzie jedynym kosztem współpłaconym przez płatnika publicznego i pacjentów.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. W analizie efektywności klinicznej [5] nie wykazano istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie porównywanych interwencji w ciągu pierwszych 6 miesięcy trwania terapii. Istotna statystycznie przewaga etanerceptu i infliksymabu nad certolizumabem pegol wykazana dla wybranych punktów końcowych rozważanych w zakresie bezpieczeństwa analizowanych interwencji po 12 miesiącach trwania terapii jest najpewniej znacząco zawyżona na niekorzyść certolizumabu pegol, z uwagi na wyraźne różnice w ryzyku bazowym w grupach referencyjnych badań uwzględnionych odpowiednio dla certolizumabu pegol (RAPID 1 [8]), etanerceptu (TEMPO [39, 75–84]) i infliksymabu (ATTRACT 1999 [86–94]). Działania niepożądane, które raportowano w badaniach były w większości łagodne lub umiarkowane. Za wyjątkiem infekcji najczęściej raportowano: ból głowy, nadciśnienie i ból pleców. Najczęściej jedyną konsekwencją wystąpienia działań niepożądanych była dyskontynuacja stosowanej dotychczas terapii biologicznej, co zostało uwzględnione w krzywych czasu trwania terapii biologicznej zastosowanych w analizie. Z uwagi na charakter analizowanych punktów końcowych oraz ich trudny w uchwyceniu wpływ na koszty terapii zdecydowano się nie uwzględniać tej kategorii w opracowanej analizie.

Ze względu na przewlekły charakter choroby, wiążący się ze rosnącym poziomem niepełnosprawności, prowadzącym w późniejszych okresach choroby do trwałego kalectwa, uwzględniono koszty medyczne związane z przeprowadzanymi zabiegami specjalistycznymi, pobytem pacjenta w szpitalu, wizytami ambulatoryjnymi, rehabilitacją oraz inne koszty związane z opieką chorego, lecz nieujęte w kosztach terapii biologicznej. Koszty tego typu ujawniają się w ciągu całego życia pacjenta. Obliczenia oparto na wielomianowej zależności kosztów medycznych niezwiązanych z leczeniem biologicznym ponoszonych w związku z reumatoidalnym zapaleniem stawów od wartości wskaźnika niepełnosprawności HAQ pacjenta. Zależność ta została zaczerpnięta z wyników badania ankietowego zawartego w publikacji Kaczor 2007 [124], w którym określono wysokość wymienionych kosztów w warunkach polskich. Współczynniki rozważanej zależności zostały odpowiednio skorygowane o współczynnik wzrostu cen opłat związanych ze zdrowiem za lata 2008-2011.

Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy (perspektywa płatnika) jest brak uwzględnienia kosztów pośrednich niemedycznych, głównie związanych ze znacznym ograniczeniem, a w późniejszych etapach choroby zupełnym uniemożliwieniem prowadzenia przez chorego aktywności zawodowej (m.in. koszty orzekanych rent inwalidzkich) oraz wypełniania podstawowych ról społecznych oraz kosztów bezpośrednich niemedycznych (przykładowo transport do szpitala). Pominięcie tej kategorii kosztowej może mieć wpływ na wyniki analizy ekonomicznej, jednak brak jakichkolwiek danych dotyczących wielkości tych kosztów w warunkach polskich uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnej analizy ekonomicznej w tym zakresie. W celu ujęcia tej kategorii kosztowej w niniejszej analizie konieczne byłoby przeprowadzenie kompleksowego badania kosztowego dotyczącego RZS, które jednak wykracza poza zakres tej analizy.

W analizie ekonomicznej założono finansowanie leków anty-TNF α w przypadku wprowadzenia w analizowanym wskazaniu nowego leku tego typu - certolizumabu pegol - na takich samych zasadach, jak odbywa się to aktualnie w terapii adalimumabem, etanerceptem oraz infliksymabem w ramach TPZ „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym” z dnia 15 lutego 2012 roku [17]. W analizie przyjęto dodatkowo, że również sposób finansowania rytuksymabu w ramach wymienionego TPZ nie ulegnie zmianie.

Sposób postępowania z pacjentami w trakcie terapii, zasady podawania leków, monitorowania terapii i diagnostyki wstępnej ustalono na podstawie zapisów projektu PL oraz aktualnie obowiązującego TPZ dotyczących leczenia pacjentów z RZS lekami biologicznymi oraz bezpośrednich konsultacji ze specjalistą z dziedziny reumatologii.

Źródła danych kosztowych niezbędnych do przeprowadzenia analizy opłacalności zestawiono w Tabeli 3.

Tabela 3.
Zestawienie źródeł danych kosztowych uwzględnionych w analizie

Kategoria	Źródło danych
Schemat postępowania w trakcie terapii lekami biologicznymi	Charakterystyki produktów leczniczych [6, 13–16], projekt PL [12] i opis TPZ dotyczące stosowania leków biologicznych w RZS [17], opinia eksperta z dziedziny reumatologii
Dawkowanie leków biologicznych	Charakterystyki produktów leczniczych [6, 13–16], projekt PL [12] i opis TPZ dotyczące stosowania leków biologicznych w RZS [17], opinia eksperta z dziedziny reumatologii
Dawkowanie metotreksatu	Indeks ATC/DDD [125]
Koszt jednostki certolizumabu pegol	Dane Producenta
Koszty pozostałych leków biologicznych uwzględnionych w analizie	Zarządzenie Nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 roku [17] (Załącznik nr 2)
Koszt jednostki metotreksatu	Odpowiednie rozporządzenia Ministra Zdrowia [126]
Koszt monitorowania	
Koszty podania	Zarządzenie Nr 10/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 lutego 2012 roku [17] (Załącznik nr 1, Załącznik nr 3)
Koszty kwalifikacji	
Relacja HAQ i kosztów medycznych niezwiązanych z leczeniem biologicznym	Kaczor 2007 [124], GUS [64]

W oparciu o katalog świadczeń NFZ ustalono wycenę punktową świadczeń oraz koszty ponoszone przez NFZ. Cenę jednego punktu rozliczeniowego NFZ przyjęto na poziomie 10,00 zł dla leków i 51,00 zł dla pozostałych świadczeń. W arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość zmiany powyższych wartości.

2.10. Dyskontowanie

W analizie uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% oraz wyników zdrowotnych (QALY, LY) na poziomie 3,5% rocznie zgodnie z wymogami wytycznych AOTM z kwietnia 2009 roku [10]. Dyskontowano koszty sumaryczne i efekty zdrowotne dla każdego cyklu w modelu wynoszącego 3 miesiące.

Dodatkowo, w analizie wrażliwości, przyjęto następujące roczne stopy dyskontowe:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych (QALY, LY),
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych (QALY, LY),
- 0% dla wyników zdrowotnych (QALY, LY) i 5% dla kosztów.

2.11. Próg opłacalności

Próg opłacalności wskazuje maksymalny akceptowalny koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Próg opłacalności zależy od jednostki efektu klinicznego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. W niniejszej analizie przyjęto, że próg opłacalności wynosi, zgodnie z wymogami MZ, trzykrotność produktu krajowego brutto (PKB) w Polsce na jednego mieszkańca. [127] Zgodnie z ustawą z dnia 26 października 2000 roku, na którą powołano się w wyżej przytoczonych wymogach MZ dotyczących sposobu wyznaczania progu opłacalności w analizach HTA, stosowna wartość produktu krajowego brutto jest szacowana za okres ostatnich trzech lat i ogłaszana w drodze obwieszczenia w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej "Monitor Polski" w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. Ostatnie opublikowane dane dotyczą okresu 2007-2009. Szacowany PKB per capita dla tego wówczas wyniósł 33 181 zł [128], a więc jego trzykrotna wartość to 99 543 zł. Próg opłacalności ustalono zatem na 99 543 zł za uzyskanie jednej jednostki QALY lub LY.

2.12. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć. W związku z tym przeprowadzono obliczenia w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) oraz jednokierunkowej analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku CUA.

W probabilistycznej analizie wrażliwości przeprowadzono 1 000 symulacji, każda po 50 000 pacjentów. W ramach każdej symulacji obliczono średnie koszty, średnią liczbę lat życia (LY), średnią liczbę lat życia skorygowanych jakością (QALY) oraz średnią liczbę lat czasu trwania terapii lekiem anty-TNF α („*Time in treatment*”) oraz umieszczono na płaszczyznach opłacalności (dotyczy wyników dla QALY i LY). Na wykresach każdy punkt odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (99 543 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej):

- dla parametrów ciągłych służących do wyznaczenia charakterystyki wejściowej ocenianej populacji (wiek, masa ciała oraz początkowa wartość HAQ) przyjęto rozkład normalny (odchylenie standardowe wyznaczone na podstawie danych z badań), rozkład ten najlepiej aproksymuje wartości zmiennych skupionych przy wartości średniej [54];
- dla proporcji (płeć, odsetek chorych uzyskujących poszczególne odpowiedzi na leczenie - ACR20, ACR50 oraz ACR70 w populacji nieleczonych biologicznie) przyjęto rozkład beta (odchylenie standardowe wyznaczone na podstawie danych z badań), rozkład ten najlepiej prezentuje niepewność dla parametrów prawdopodobieństw, gdzie dane są dwupunktowe (możliwe jest wystąpienie lub nie wystąpienie danego zdarzenia) [54];
- dla współczynników ryzyka względnego (OR) przyjęto rozkład log-normalny (odchylenie standardowe wyznaczone na podstawie danych z badań), rozkład ten odpowiada ilorazowi dwóch zmiennych niezależnych o dodatnich wartościach, wobec tego najlepiej określa iloraz szans definiowany jako iloraz szansy zajścia zdarzenia (uzyskania odpowiedzi na wdrożoną terapię) w grupie badanej w stosunku do grupy kontrolnej [129];
- dla współczynnika hazardu względnego (HR), który ocenia wpływ zmiany stopnia niepełnosprawności mierzonego przy pomocy wskaźnika HAQ o jeden punkt na śmiertelność chorego przyjęto rozkład log-normalny (odchylenie standardowe wyznaczone na podstawie danych z badań), rozkład ten odpowiada ilorazowi dwóch zmiennych niezależnych o dodatnich wartościach, wobec tego najlepiej określa iloraz funkcji hazardu, opisujących w jaki sposób zmienia się w czasie ryzyko zajścia zdarzenia w grupie badanej w stosunku do grupy kontrolnej [129];
- dla wartości stałej progresji HAQ, wynikającej z długoterminowych korzyści terapeutycznych w rozważanej populacji (odpowiednio w trakcie terapii lekami anty-TNF α , terapii rytuksymabem oraz terapii metotreksatem) przyjęto rozkład normalny (odchylenie standardowe wyznaczone na podstawie danych z badań), rozkład ten najlepiej aproksymuje wartości zmiennych skupionych przy wartości średniej [54];
- dla bezwzględnej zmiany HAQ, odpowiadającej poszczególnym odpowiedziom ACR uzyskanym przez pacjenta w wyniku terapii (brak odpowiedzi ACR20, odpowiedź ACR20,

ACR50 i ACR70), ze względu na brak dostępnych danych dotyczących rozrzutu wartości oraz postaci rozkładu, przyjęto rozkład jednostajny z możliwym odchyleniem 5%, który gwarantuje możliwie największą losowość we wskazanym przedziale;

- dla parametrów, uzyskanych w wyniku regresji liniowej określających liniową zależność użyteczności stanu pacjenta od osiągniętej wartości HAQ, przyjęto rozkład normalny (odchylenie standardowe wyznaczone na podstawie danych z badań), rozkład ten najlepiej aproksymuje wartości zmiennych skupionych przy wartości średniej [54];
- dla współczynników relacji liniowej między stopniem niepełnosprawności HAQ chorego, a ponoszonymi na jego leczenie kosztami pośrednimi, ze względu na brak wymaganych do zastosowania modelu regresji liniowej danych, przyjęto rozkład jednostajny o możliwym odchyleniu 5%, który gwarantuje możliwie największą losowość we wskazanym przedziale;
- dla czasu trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi u pacjentów z RZS przyjęto rozkład Weibulla, jest to rozkład prawdopodobieństwa najczęściej stosowany do modelowania czasu do zajścia zdarzenia, ze względu na jego elastyczność w dostosowaniu do tego typu danych [54].

Zestawienie wszystkich parametrów i rozkładów prawdopodobieństwa wykorzystanych w PSA zamieszczono w aneksie (rozdz. 13.1).

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości stopy dyskontowej oraz parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- roczna stopa dyskontowa równa:
 - 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych (scenariusz 1a),
 - 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych (scenariusz 1b),
 - 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych (scenariusz 1c),
- dawka infliksymabu:
 - dawka realna (scenariusz 2a),
 - dawka zgodna z zapisami TPZ leczenia pacjentów z RZS i MIZS (3 mg/kg masy ciała) (scenariusz 2b),
- podanie etanerceptu w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu (scenariusz 3),
- nie uwzględnienie w analizie terapii rytuksymabem, tzn. pacjent w przypadku niepowodzenia terapii lekiem anty-TNF α stosuje do końca życia wyłącznie terapię metotreksatem (scenariusz 4),
- ocena efektywności terapii lekiem anty-TNF α po 6 miesiącach od podania pierwszej dawki leku (scenariusz 5),
- uwzględnienie 3-miesięcznej przerwy między kolejnymi terapiami biologicznymi (scenariusz 6),
- horyzont czasowy analizy:

- koniec krótszej z terapii w zależności, czy wcześniej zakończy się terapia lekiem porównywanym z certolizumabem pegol, czy terapia certolizumabem pegol (scenariusz 7a),
- 6 miesięcy (scenariusz 7b),
- 12 miesięcy (scenariusz 7c),
- 18 miesięcy (scenariusz 7d),
- krzywa czasu trwania terapii certolizumabem pegol u pacjentów z RZS:
 - krzywa czasu trwania najkrótszej z terapii lekiem biologicznym (oszacowana dla infliksymabu) (scenariusz 8a),
 - krzywa czasu trwania najdłuższej z terapii lekiem biologicznym (oszacowana dla etanerceptu) (scenariusz 8b),
- uwzględnienie w analizie kwestionariusza SF-6D jako miary użyteczności (scenariusz 9),
- średnia zmiana wartości HAQ odpowiadająca poszczególnym odpowiedziom w skali ACR:
 - dane zaczerpnięto z badania Scott 2000 [34] przeprowadzonego w populacji pacjentów z RZS leczonych lekami DMARD (scenariusz 10a),
 - dane zaczerpnięto z badania Kielhorn 2006 [33] przeprowadzonego na populacji pacjentów z aktywną postacią RZS po niepowodzeniu terapii lekami anti-TNF α leczonych rytuksymabem (scenariusz 10b),
- średnia roczna zmiana wartości HAQ w trakcie kontynuacji terapii biologicznej (po uzyskaniu uprzednio adekwatnej odpowiedzi na stosowane leczenie):
 - dane zaczerpnięte z odnalezionych badań obserwacyjnych (scenariusz 11a),
 - dane zaczerpnięte z odnalezionych badań randomizowanych (scenariusz 11b),
 - wartość uwzględniona w analizie ekonomicznej opublikowanej przez NICE (scenariusz 11c),
 - wartość minimalna (scenariusz 11d),
 - wartość maksymalna (scenariusz 11e),
- uwzględnienie średniej rocznej zmiany wartości HAQ u pacjentów z RZS nieleczonych aktywnie lekami anti-TNF α (stosujących metotreksat) na poziomie 0,031 – wartość wyznaczona na podstawie przeglądu badań Scott 2003 [41] (scenariusz 12),
- efektywność krótkoterminowa leków biologicznych:
 - nie uwzględnienie efektywności krótkoterminowej stosowania leków biologicznych w analizowanym wskazaniu (scenariusz 13a),
 - uwzględnienie efektywności krótkoterminowej leków biologicznych zgodnie z danymi zaczerpniętymi z pracy Connock 2009 [29] przy jednoczesnym uwzględnieniu czasu pierwszej oceny efektywności interwencji 6 miesięcy (scenariusz 13b),
- nieuwzględnienie kosztów podania leków: certolizumabu pegol, adalimumabu i etanerceptu (scenariusz 14).

3. DANE ŹRÓDŁOWE UWZGLĘDNIONE W ANALIZIE

W analizie ekonomicznej uwzględniono dane dotyczące efektów zdrowotnych (w tym wartości użyteczności) oraz dane kosztowe.

3.1. Dane dotyczące charakterystyki wejściowej populacji

Dane dotyczące charakterystyki ogólnej populacji chorych na RZS o agresywnym przebiegu choroby (wiek, masa ciała, płeć <odsetek kobiet>, stopień niepełnosprawności HAQ) raportowano w licznych badaniach epidemiologicznych odnalezionych w ramach przeprowadzonych przeszukiwań bazy Medline przez PubMed [19] oraz późniejszego przeszukania referencji uwzględnionych w analizie publikacji (opis wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 13.3). Cechy charakteryzujące rozważaną populację odnaleziono ponadto w badaniach klinicznych uwzględnionych w przeprowadzonym w 2011 roku przeglądzie systematycznym Skarżyńska-Duk 2011 [5].

Parametry niezwiązane bezpośrednio z przebiegiem choroby, tj. wiek, masa ciała oraz płeć wyznaczono w analizie w oparciu o polskie dane epidemiologiczne. Celem niniejszej analizy jest ocena aspektów zdrowotnych i kosztowych porównywanych interwencji w Polsce, z tego względu określenie danych wejściowych analizy w oparciu o polskie dane epidemiologiczne wydaje się najbardziej zasadne.

Dla wieku przyjęto rozkład normalny, jako najlepiej opisujący wartości zmiennych skupionych przy wartości średniej, zaś dla płci - jako zmiennej opisującej proporcję - rozkład beta [54]. Odchylenie standardowe dla zmiennych określających te cechy charakterystyczne pacjentów z RZS wyznaczono, traktując dane z polskich badań epidemiologicznych jako wartości próbki losowej. Uwzględnione w obliczeniach wartości parametrów oraz przyjęte w analizie parametry rozkładów przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4.
Płeć i średni wiek pacjentów w populacji docelowej – wartości z badań epidemiologicznych

Publikacja	Liczba kobiet (Odsetek)	Wiek [lata]	Źródło
Kowalczyk 2009	79 (84,0%)	55,2	[66]
Olewicz-Gawlik 2007	53 (73,6%)	56,9	[30]
Prajs 2006	151 (77,0%)	56,3	[67]
Rupiński 2005	147 (87,0%)	55,4	[65]
Sokka 2008 (QUEST-RA)	557 (86,8%)	53,2	[68]
Niewada 2009	231 (79,4%)	57,6	[95]
Targońska-Stępnik 2011	111 (79,3%)	50,3	[69]
Wartość średnia (SD)	81,0% (5,1%)	55,0 (2,5)	-

Ocenę średniej masy ciała chorych na RZS odnaleziono w dwóch publikacjach (Niewada 2009 [95], Targońska-Stępnik 2011 [69]). Praca Niewada 2009 stanowi opracowanie wyników badania przeprowadzonego w maju i czerwcu 2009 roku w 13 losowo wybranych polskich ośrodkach reumatologicznych. Celem badania było przybliżenie charakterystyki demograficzno-klinicznej oraz schematu leczenia stosowanego u chorych z RZS w Polsce. Ośrodki uczestniczące w badaniu wyłoniono w drodze losowania prostego, spośród 53 placówek, które zarejestrowały pacjentów leczonych biologicznie w systemie informatycznym „Ewidencja pacjentów z RZS i MIZS” na dzień 28 kwietnia 2009 r. Przeprowadzona procedura losowania ośrodków zapewniła reprezentatywny charakter uzyskanych wyników w skali całego kraju. Do analizy badania zostali włączeni wszyscy dorośli pacjenci z RZS hospitalizowani w wybranych ośrodkach w okresie ostatnich 3 miesięcy. W sumie w badaniu przeanalizowano dane 291 chorych. W omówionym badaniu średnia masa ciała chorego wynosiła 70,0 kg (wartość oszacowana w całej populacji uwzględnionej w badaniu, tj. pacjentów z RZS leczonych biologicznie).

Celem badania Targońska-Stępnik 2011 była ocena wpływu przewlekłego RZS na stan odżywiania chorych. Średnia masa ciała pacjentów uczestniczących w tym badaniu wynosi około 67 kg, a zatem charakterystyka pacjentów z RZS ze względu na średnią masę ciała w obu odnalezionych badaniach jest zbliżona.

Jakkolwiek masa ciała jest parametrem charakteryzującym całą populację chorych na RZS, jednak istotny wpływ wywiera ona najprawdopodobniej wyłącznie na koszty ponoszone na leczenie chorych stosujących infliksymab. Lek ten podawany jest w dawkach określanych na podstawie masy ciała pacjenta. Nie odnaleziono danych mogących świadczyć o wpływie masy ciała chorego na którykolwiek z pozostałych ocenianych aspektów zdrowotnych lub kosztowych. W badaniu Targońska-Stępnik 2011 jedynie 10,7% pacjentów otrzymywało leczenie infliksymabem, zaś podana w pracy charakterystyka odnosi się do całej grupy badanej. Z tego względu w opracowanej analizie ekonomicznej przyjęto, iż zmienna opisująca masę ciała pacjenta z RZS ma rozkład normalny z parametrami określonymi w publikacji Niewada 2009 dla grupy pacjentów leczonych wyłącznie infliksymabem, które wynoszą odpowiednio 69,5 kg dla wartości średniej oraz 14,10 kg dla odchylenia standardowego.

Tabela 5.
Masa ciała pacjentów w populacji docelowej – wartości z badań epidemiologicznych

Parametr	Średnia [kg]	SD [kg]	Źródło
Masa ciała	69,50	14,10	[66]

Odnosnie początkowego stopnia niepełnosprawności HAQ w analizowanej populacji nie odnaleziono danych polskich. Z uwagi na agresywny przebieg choroby w rozważanej populacji prawdopodobne jest, że średni stopień niepełnosprawności HAQ w populacji docelowej jest wyższy od średniej wartości HAQ w całej populacji pacjentów z RZS. Z tego względu średnią wartość HAQ w populacji

docelowej określono w oparciu o uwzględnione w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badania kliniczne, w których analizowana populacja była zgodna z populacją przyjętą w niniejszej analizie, a wyniki dotyczące początkowej wartości HAQ prezentowano w formie wartości średnich. Z analizy dotyczącej początkowej wartości HAQ odrzucono tym samym badanie Abe 2006 [99], w którym nie analizowano wyników kwestionariusza HAQ oraz badania Weinblatt 1999 [96] i START [100, 101], w których dane dotyczące wartości HAQ przedstawiono w formie median.

Na potrzeby analizy określono wartość średnią stopnia niepełnosprawności ważoną liczebnościami prób z uwzględnionych badań klinicznych. W obliczeniach skorzystano z danych dla wszystkich grup analizowanych w uwzględnionych badaniach, niezależnie od zastosowanej interwencji. Wykorzystane do obliczeń dane oraz wynik końcowy przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6.
Średni stopień niepełnosprawności HAQ – wartości z badań klinicznych

Badanie	Grupa	N	Wartość HAQ	SD	Źródło
RAPID 1	PLC + MTX	199	1,70	0,60	[8]
	CZP 400 mg s.c. w 0, 2 i 4 tyg., następnie 200 mg EOW + MTX	393	1,70	0,60	
	CZP 400 mg s.c. w 0, 2 i 4 tyg., następnie 400 mg EOW + MTX	390	1,70	0,60	
RAPID 2	PLC + MTX	127	1,60	0,60	[9]
	CZP 400 mg s.c. w 0, 2 i 4 tyg., następnie 200 mg EOW + MTX	246	1,60	0,60	
	CZP 400 mg s.c. w 0, 2 i 4 tyg., następnie 400 mg EOW + MTX	246	1,60	0,60	
Keystone 2004	PLC + MTX	200	1,48	0,59	[71, 72]
	ADA 40 mg s.c. EOW + MTX	207	1,45	0,63	
	20 mg ADA s.c. QW + MTX	212	1,44	0,64	
Chen 2009	PLC + MTX	12	1,80	0,15	[74]
	ADA 40 mg s.c. EOW + MTX	35	1,70	0,10	
Kim 2007	PLC + MTX	63	1,30	0,63	[73]
	ADA 40 mg s.c. EOW + MTX	65	1,40	0,59	
ARMADA	PLC + MTX	62	1,64	0,63	[70]
	ADA 40 mg s.c. EOW + MTX	67	1,55	0,61	
	ADA 20 mg s.c. EOW + MTX	69	1,52	0,62	
	ADA 80 mg s.c. EOW + MTX	73	1,55	0,66	
TEMPO	PLC + MTX	227	1,70	0,70	[39, 75–84]
	ETA 25 mg BIW + MTX	230	1,80	0,60	
	ETA 25 mg BIW	223	1,70	0,70	

Badanie	Grupa	N	Wartość HAQ	SD	Źródło
ATTRACT	PLC+MTX	88	1,70	0,60	[86–94]
	INF 3 mg/kg i.v. w 0., 2. i 6. tyg., następnie co 8 tyg. + MTX	86	1,80	0,60	
	INF 3 mg/kg i.v. w 0., 2. i 6. tyg., następnie co 4 tyg. + MTX	86	1,70	0,60	
	INF 10 mg/kg i.v. w 0., 2. i 6. tyg., następnie co 8 tyg. + MTX	87	1,70	0,60	
	INF 10 mg/kg i.v. w 0., 2. i 6. tyg., następnie co 4 tyg. + MTX	81	1,70	0,60	
Lan 2004	PLC + MTX	29	1,23	bd	[85]
	ETA 25 mg BIW + MTX	29	0,99	bd	
Suma	Wartość średnia HAQ oraz SD	3830	1,62	0,62	-

Ocena stanu zdrowia pacjenta mierzona za pomocą kwestionariusza HAQ uwzględnia samoocenę pacjenta w okresie ostatniego tygodnia. Przedstawia się go jako wartość od 0 do 3, gdzie 0 oznacza stan pełnego zdrowia, a 3 stan, gdy chory nie jest w stanie wykonywać codziennych czynności. Jakkolwiek zakres wartości HAQ jest ograniczony, jednak zgodnie z obserwacjami odnotowanymi w odnalezionych badaniach epidemiologicznych [130] wyniki kwestionariusza mają rozkład zbliżony do normalnego. Stąd w analizie ekonomicznej dla pacjentów rozpoczynających leczenie biologiczne przyjęto, że wartość HAQ ma rozkład normalny z parametrami oszacowanymi na podstawie dostępnych danych.

3.2. Dane dotyczące efektów zdrowotnych

3.2.1. Efektywność terapii lekami anty-TNF α

Skuteczność porównywanych interwencji (adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu oraz certolizumabu pegol) uzyskano na podstawie badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego [redacted]. W ramach przytoczonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego randomizowanego badania klinicznego, w którym porównywano bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu pegol z adalimumabem, etanerceptem lub infliksymabem, natomiast każdy z tych leków porównywano z placebo.

Dla certolizumabu pegol odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne:

- RAPID1 2008 [8],
- RAPID2 2009 [9].

W obu pracach oceniano certolizumab pegol (CZP) w populacji chorych z długotrwałym RZS o aktywnej postaci. W badaniach uwzględniono schemat trójramienny: w jednej grupie stosowano placebo oraz w dwóch grupach aktywne leczenie certolizumabem pegol. U pacjentów otrzymujących

certolizumab pegol stosowano dawkę początkową 400 mg s.c. w 0., 2. i 4. tygodniu badania, a następnie w jednej grupie dawka podtrzymująca wynosiła 200 mg co 2 tygodnie, a w drugiej 400 mg co 4 tygodnie. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki dla grupy pacjentów przyjmujących certolizumab pegol w schemacie 400 mg s.c. w 0., 2., 4. tygodniu, a następnie 200 mg co 2 tygodnie (dawkowanie zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi w leczeniu RZS oraz charakterystyką produktu leczniczego Cimzia®). Wszyscy pacjenci otrzymywali metotreksat, niezależnie od przydziału do grupy.

W związku z powyższym na potrzeby przeprowadzanej analizy efektywności klinicznej analizowanych interwencji spośród wszystkich dostępnych badań klinicznych dotyczących adalimumabu (7 badań), etanerceptu (7 badań) oraz infliksymabu (6 badań) wybrano tylko te prace, które pod względem opisywanej populacji (pacjenci z długotrwałym RZS), stosowanego schematu leczenia (terapia biologiczna skojarzona z MTX) oraz sposobu raportowania danych (w punktach czasowych, odpowiadających momentom oceny efektywności zastosowanej terapii) były zbliżone do uwzględnionych w odnalezionych badaniach klinicznych dla certolizumabu pegol.

Dla adalimumabu uwzględniono 4 randomizowane badania kliniczne:

- ARMADA 2003 [70],
- Keystone 2004 [71, 72],
- Kim 2007 [73],
- Chen 2009 [74].

Dla etanerceptu uwzględniono 3 randomizowane badania kliniczne:

- Weinblatt 1999 [96–98],
- Lan 2004 [85],
- TEMPO 2004 [39, 75–84].

Dla infliksymabu uwzględniono 3 randomizowane badania kliniczne:

- Abe 2006 [99],
- START 2006 [100, 101],
- ATTRACT 1999 [86–94].

Skuteczność leczenia biologicznego mierzono za pomocą procentowej zmiany wyjściowej wartości parametru ACR. Wynik oceny odpowiedzi na leczenie przedstawiany jest w formie 20, 50 lub 70 procentowej poprawy i określany jest jako ACR20, ACR50 lub ACR70 (przykładowo ACR20 oznacza poprawę wyjściowej wartości ACR o co najmniej 20%).

W odnalezionych dla certolizumabu pegol badaniach klinicznych (RAPID1 2008 [8], RAPID2 2009 [9]) oceny odpowiedzi na leczenie w skali ACR (ACR20, ACR50 oraz ACR70) dokonywano po 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 32, 40, 48 oraz 52 tygodniach od momentu rozpoczęcia leczenia. Dla adalimumabu skuteczność wdrażanej terapii podano dodatkowo w 3. tygodniu terapii. W pozostałych uwzględnionych badaniach efektywność leku oceniano w równie niewielkich odstępach czasu. Najdłuższym badaniem, spośród wszystkich uwzględnionych w przeglądzie systematycznym, było badanie dotyczące etanerceptu - TEMPO 2004 [39, 75–84]. W badaniu tym oceny efektywności

leczenia dokonywano w 2., 4., 8., 12., 16., 20., 24., 32., 40., 48., 52. oraz 104. tygodniu od rozpoczęcia leczenia. Schemat monitorowania odpowiedzi na leczenie uwzględniony w badaniach dotyczących infliksymabu odzwierciedla schemat podawania tego leku. Odsetki pacjentów uzyskujących poszczególne odpowiedzi w skali ACR na leczenie infliksymabem dostępne są dla 2., 6., 10., 14., 18., 22., 26., 30. oraz 54. tygodnia terapii.

Analiza wykresów prezentujących odsetki pacjentów uzyskujących poszczególne odpowiedzi (ACR20, ACR50 i ACR70) na stosowane terapie lekami anty-TNF α w kolejnych punktach czasowych z uwzględnionych badań klinicznych wskazuje, iż wartości tych odsetków początkowo znacząco rosną (do 3 miesiąca trwania terapii), a następnie stabilizują się i utrzymują na stałym poziomie aż do końca okresu obserwacji. Podobną stabilizację efektów zdrowotnych, poprzedzoną ich znaczną poprawą w początkowym okresie leczenia, zaobserwowano również w odnalezionych badaniach obserwacyjnych [27, 28, 131]. Jednocześnie na podstawie zgromadzonych wyników nie sposób określić postaci zależności zachodzącej między odpowiedziami ACR uzyskanymi w różnych punktach czasowych, a założenie o ich niezależności wydaje się być niewłaściwe. W analizie przyjęto wobec tego założenie, że uzyskana u pacjenta procentowa poprawa w skali ACR w momencie oceny efektywności stosowanej terapii utrzymuje się przez cały okres trwania terapii danym lekiem anty-TNF α aż do momentu jej przerwania. Dodatkowo u pacjentów kontynuujących stosowanie leków anty-TNF α w punktach czasowych następujących po badaniu efektywności podjętej terapii uwzględniono wpływ długotrwałego stosowania leków anty-TNF α na stopień niepełnosprawności mierzony za pomocą kwestionariusza HAQ zgodnie z opisem zamieszczonym w rozdziale 3.3. Uwzględniona zmiana wartości HAQ w czasie jest efektem postępującego charakteru choroby oraz długofalowego działania terapii lekami anty-TNF α .

W analizie podstawowej uwzględniono ponadto, że poprawa stanu zdrowia pacjenta (mierzona w skali ACR) w początkowym okresie leczenia następuje stopniowo, od 0% w momencie podania pierwszej dawki leku do poziomu danej odpowiedzi w skali ACR uzyskanej w momencie oceny efektywności zastosowanego leczenia. Tempo osiągnięcia danej odpowiedzi ACR na podjętą terapię lekiem anty-TNF α w tym czasie wyznaczono w oparciu o dane dotyczące wyników ACR20, ACR50 i ACR70 dla tygodnia 2., 4. i 8., które zaczerpnięto z uwzględnionych badań klinicznych. W przypadku uwzględnienia w analizie momentu pierwszego badania kontrolnego w punkcie czasowym następującym później niż w 3 miesiącu od podania pierwszej dawki leku, przy szacowaniu tego parametru dodatkowo uwzględniono 13 tydzień terapii. W analizie wrażliwości istnieje możliwość nie uwzględnienia wpływu początkowej efektywności stosowanych leków (dotyczącej okresu od rozpoczęcia do momentu oceny efektywności zastosowanego leczenia) na wyznaczone wyniki analizy (scenariusz 13a) lub uwzględnienia podejścia wykorzystanego w analizie ekonomicznej Connock 2009 [29], dotyczącej stosowania certolizumabu pegol w rozważanym wskazaniu. Dane, dotyczące tempa osiągnięcia odpowiedzi na leczenie, które zostały wykorzystane w przytoczonej analizie, zaczerpnięto z badań klinicznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu pegol w leczeniu RZS. Badania przeprowadzono z inicjatywy Producenta. Na podstawie zgromadzonych danych przeprowadzono regresję dla modelu określającego odpowiedź pacjenta w zależności od jego wieku, płci, początkowej użyteczności stanu zdrowia mierzonej za

pomocą kwestionariusza EQ-5D, czasu trwania choroby, liczby stosowanych dotychczas leków typu DMARD i poziomu przeciwciał anti-CCP. Otrzymane w ten sposób wartości współczynników regresji zostały wykorzystane do oszacowania zmiany odpowiedzi na leczenie w czasie. W przytoczonym opracowaniu przyjęto, że 80% odpowiedzi otrzymanej z 6 miesiąca terapii uzyskana jest w 4 tygodniu terapii. Analogiczne założenie przyjęto w analizie wrażliwości przeprowadzonej dla oceny wpływu różnych sposobów modelowania krótkoterminowej efektywności na ostateczne wyniki niniejszego opracowania (scenariusz 13b).

Ostatecznie w analizie uwzględnione zostały dane dotyczące efektywności leków anti-TNF α określone dla punktu czasowego, w którym sprawdzana jest odpowiedź na stosowaną terapię oraz w 2., 4., i 8. tygodniu terapii (gdy ocena skuteczności leczenia odbywa się w punkcie czasowym innym niż 3. miesiąc trwania terapii dodatkowo uwzględniono dane z tygodnia 13.). Przyjęty w analizie podstawowej schemat monitorowania odpowiedzi na leczenie, określony na podstawie zapisów projektu PL oraz TPZ leczenia pacjentów z RZS, zakłada przeprowadzenie pierwszego badania kontrolnego po 3 miesiącach od podania pierwszej dawki leku. W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono możliwość przeprowadzenia analizy przy założeniu, że pierwsza kontrola efektywności terapii odbywa się po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii (scenariusz 5). Z tego względu punkt czasowy odpowiadający 6. miesiącowi terapii również został uwzględniony w przeprowadzonych obliczeniach.

Punkty czasowe uwzględnione w odnalezionych badaniach klinicznych oraz związane ze schematem monitorowania efektywności stosowanego leczenia przyjętym w analizie ekonomicznej są odmienne. W związku z tym dla każdego z rozważanych w analizie punktów czasowych konieczne było przypisanie odpowiednich danych dotyczących efektywności poszczególnych leków anti-TNF α z możliwie najbliższego punktu czasowego analizowanego w uwzględnionych badaniach. Na potrzeby analizy przyjęto, że okres 3 miesięcy odpowiada w przybliżeniu 13 tygodniom, co wynika z faktu, iż rok obejmuje średnio 52 tygodnie. Oznacza to w szczególności, że dla certolizumabu pegol, adalimumabu oraz etanerceptu prawdopodobieństwo uzyskania danej odpowiedzi na leczenie po 3 i 6 miesiącach terapii określono na podstawie danych klinicznych dotyczących odpowiednio 12 oraz 24 tygodnia od podania pierwszej dawki leku. Poprawa uzyskana w badaniach oceniających skuteczność terapii infliksymabem w tygodniach 14. i 22. od podania pierwszej dawki zostały przypisano odpowiednio 3. oraz 6. miesiącowi terapii.

W obliczeniach uwzględniono dane z wszystkich wymienionych powyżej badań klinicznych. Dla każdego z badań wyznaczono odsetek pacjentów z grupy kontrolnej, którzy uzyskali dany stopień poprawy w skali ACR (ACR20, ACR50 oraz ACR70) w kolejnych punktach czasowych. Następnie otrzymane odsetki uśredniono, zachowując podział na analizowane punkty czasowe oraz odpowiedzi ACR. Do obliczeń wykorzystano dane ze wszystkich wymienionych badań klinicznych łącznie, nie rozróżniając ich pod względem ocenianego leku. Dla uzyskanych odsetków odchylenie standardowe obliczono przyjmując rozkład proporcji zgodny z rozkładem Bernoulliego.

Uzyskane wyniki zostały wykorzystane w dalszych obliczeniach. W Tabeli 7 przedstawiono oszacowane prawdopodobieństwa uzyskania 20%, 50% i 70% poprawy w skali ACR (ACR20, ACR50 i ACR70) w ocenianych punktach czasowych u pacjentów z grupy kontrolnej oraz źródła uwzględnionych danych.

Tabela 7.
Prawdopodobieństwo 20%, 50% i 70% poprawy ACR w ocenianych punktach czasowych w przypadku braku leczenia

Punkt czasowy	Zmiana ACR	Prawdopodobieństwo			Źródło
		Średnia	SD	N	
2 tydzień	ACR20	11,40%	1,55%	1 026	RAPID1 2008 [8], RAPID2 2009 [9], ARMADA 2003 [70], Keystone 2004 [71, 72], Kim 2007 [73], Chen 2009 [74], TEMPO 2004 [39, 75–84], Abe 2006 [99], ATTRACT 1999 [86–94] (dla ACR20)
	ACR50	1,92%	0,43%		
	ACR70	0,34%	0,18%		
4 tydzień	ACR20	19,20%	1,23%	1 026	RAPID1 2008 [8], RAPID2 2009 [9], ARMADA 2003 [70], Keystone 2004 [71, 72], Kim 2007 [73], Chen 2009 [74], TEMPO 2004 [39, 75–84], Abe 2006 [99], ATTRACT 1999 [86–94] (dla ACR20)
	ACR50	3,09%	0,54%		
	ACR70	0,67%	0,25%		
8 tydzień	ACR20	27,19%	1,39%	1 026	RAPID1 2008 [8], RAPID2 2009 [9], ARMADA 2003 [70], Keystone 2004 [71, 72], Kim 2007 [73], Chen 2009 [74], TEMPO 2004 [39, 75–84], Abe 2006 [99], ATTRACT 1999 [86–94] (dla ACR20)
	ACR50	7,14%	0,80%		
	ACR70	1,80%	0,42%		
3 miesiąc	ACR20	31,19%	1,47%	997	RAPID1 2008 [8], RAPID2 2009 [9], ARMADA 2003 [70], Keystone 2004 [71, 72], Kim 2007 [73], Chen 2009 [74], Weinblatt 1999 [96–98], Lan 2004 [85], TEMPO 2004 [39, 75–84], Abe 2006 [99]
	ACR50	11,84%	1,02%		
	ACR70	3,01%	0,54%		
6 miesiąc	ACR20	30,82%	1,29%	1 272	RAPID1 2008 [8], RAPID2 2009 [9], ARMADA 2003 [70], Keystone 2004 [71, 72], Kim 2007 [73], Weinblatt 1999 [96–98], TEMPO 2004 [39, 75–84], START 2006 [100, 101]
	ACR50	14,23%	0,98%		
	ACR70	5,97%	0,66%		

Następnym krokiem było przeprowadzenie metaanaliz prawdopodobieństw uzyskania odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 dla porównywanych interwencji (certolizumab pegol, adalimumab, etanercept oraz infliksymab) w uwzględnianych punktach czasowych (2., 4., 8. tydzień oraz moment oceny efektywności podjętej terapii lekiem anty-TNF α - 3. i 6. miesiąc terapii). W obliczeniach wykorzystano dane z wszystkich wymienionych powyżej badań klinicznych. Metaanalizy oparto na parametrze OR (iloraz szans). Oszacowane wartości parametrów OR przedstawiono w Tabeli 8.

Na podstawie uśrednionych prawdopodobieństw uzyskania odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 u chorych nieleczonych aktywnie lekami biologicznymi (wartości oszacowano na podstawie danych określonych dla pacjentów w grupach referencyjnych z uwzględnionych badań klinicznych i przedstawiono w Tabeli 7) oraz uzyskanych wartości parametrów OR dla porównywanych interwencji (Tabela 8) obliczono prawdopodobieństwa uzyskania danej odpowiedzi na leczenie w rozważanych punktach czasowych.

W uwzględnionych w analizie badaniach klinicznych dotyczących infliksymabu nie odnaleziono danych dotyczących 70% poprawy w skali ACR (ACR70) w 2., 4. i 8. tygodniu terapii. Ponadto jedyne

badanie, w którym zaprezentowano dane dotyczące 70% poprawy w skali ACR dla etanerceptu w 2. i 4. tygodniu terapii raportowało brak pacjentów w grupie kontrolnej, którzy uzyskali odpowiedź ACR70. Taka sytuacja uniemożliwia poprawne oszacowanie prawdopodobieństwa w grupie badanej. We wszystkich tych przypadkach konieczne było przyjęcie założeń odnośnie odpowiedzi uzyskanej u chorych leczonych infliksymabem i etanerceptem w brakujących punktach czasowych. Dla etanerceptu w tygodniach 2. i 4. prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR70 wyznaczono jako odsetek pacjentów w grupie badanej, którzy uzyskali odpowiedź ACR50 w danym tygodniu terapii (wartości przedstawione w Tabeli 8) przeskalowany stosunkiem odsetka pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ACR70 do odsetka pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ACR50 w tym punkcie czasowym w grupie referencyjnej. Ostatecznie brakujące dane dla 70% poprawy w skali ACR dla terapii infliksymabem w tygodniu 2, 4 i 8 wyznaczono zgodnie z podejściem konserwatywnym jako wartości maksymalne danych dla pozostałych interwencji dla odpowiednich punktów czasowych.

Uzyskane prawdopodobieństwa poprawy 20%, 50% i 70% w skali ACR dla ocenianych interwencji przedstawiono w Tabeli 8.

Tabela 8.
Dane dotyczące poszczególnych odpowiedzi ACR (ACR20, ACR50, ACR70) w 2, 4 i 8 tygodniu terapii lekami anti-TNF α uwzględnione w analizie

Lek	ACR20			ACR50			ACR70		Źródło
	OR	Prawd.	Źródło	OR	Prawd.	Źródło	OR	Prawd.	
Tydzień 2									
CZP	6,22	44,47%	[8, 9]	4,94	8,81%	[8, 9]	3,95	1,32%	[8, 9]
ADA	2,70	25,81%	[70–74]	3,09	5,71%	[70–74]	2,16	0,72%	[70–74]
ETA	3,31	29,85%	[39, 75–84]	4,35	7,85%	[39, 75–84]	-	2,52%	[39, 75–84]
INF	4,79	38,13%	[86–94, 99]	9,40	15,53%	[99]	-	2,52%	Maksymalny odsetek dla ACR70 pozostałych leków anti-TNF α
Tydzień 4									
CZP	7,26	63,29%	[8, 9]	5,83	15,68%	[8, 9]	5,39	3,52%	[8, 9]
ADA	3,09	42,37%	[70–74]	4,44	12,42%	[70–74]	2,40	1,60%	[70–74]
ETA	2,76	39,59%	[39, 75–84]	6,29	16,71%	[39, 75–84]	-	5,83%	[39, 75–84]
INF	4,32	50,67%	[86–94, 99]	8,98	22,26%	[99]	-	5,83%	Maksymalny odsetek dla ACR70 pozostałych leków anti-TNF α
Tydzień 8									
CZP	6,88	71,99%	[8, 9]	5,83	30,97%	[8, 9]	7,30	11,78%	[8, 9]
ADA	3,17	54,19%	[70–74]	4,50	25,70%	[70–74]	3,56	6,11%	[70–74]
ETA	2,29	46,07%	[39, 75–84]	3,65	21,92%	[39, 75–84]	5,26	8,78%	[39, 75–84]
INF	3,97	59,70%	[86–94, 99]	5,87	31,10%	[99]	-	11,78%	Maksymalny odsetek dla ACR70 pozostałych leków anti-TNF α

Tabela 9.

Dane dotyczące poszczególnych odpowiedzi ACR (ACR20, ACR50, ACR70) w 3, 6 miesiącu terapii lekami anti-TNF α uwzględnione w analizie

Lek	ACR20			ACR50			ACR70			Źródło
	OR	SD(ln(OR))	Prawd.	OR	SD(ln(OR))	Prawd.	OR	SD(ln(OR))	Prawd.	
Miesiąc 3										
CZP	9,14	0,17	80,55%	7,53	0,26	50,28%	11,33	0,49	26,01%	[8, 9]
ADA	4,45	0,17	66,85%	4,40	0,22	37,15%	3,96	0,38	10,95%	[70–74]
ETA	4,14	0,57	65,23%	8,54	1,01	53,42%	4,35	0,28	11,89%	[39, 75–85, 96–98]
INF	5,17	0,45	70,08%	4,74	0,61	38,90%	11,74	1,49	26,70%	[99]
Miesiąc 6										
CZP	10,58	0,19	82,50%	8,93	0,25	59,69%	11,00	0,40	41,15%	[8, 9]
ADA	4,48	0,17	66,62%	6,65	0,21	52,47%	6,84	0,31	30,28%	[70–73]
ETA	3,04	0,73	57,53%	4,88	1,10	44,72%	3,03	0,22	16,13%	[39, 75–84, 96–98]
INF	3,92	0,16	63,59%	4,40	0,22	42,20%	3,34	0,30	17,49%	[100, 101]

W przypadku infliksymabu w analizie uwzględniono trzy możliwe wielkości dawki:

- dawka zgodna ze wskazaniami aktualnego TPZ leczenia chorych na RZS w Polsce, wynosząca 3 mg/kg masy ciała z uwzględnieniem wastage (scenariusz podstawowy),
- realna wielkość pojedynczej dawki, określona na podstawie rozkładu wielkości dawki w populacji chorych leczonych infliksymabem w polskim badaniu Niewada 2009 [95] (scenariusz 2a),
- dawka 3 mg/kg masy ciała bez uwzględnienia wastage (scenariusz 2b).

Nie odnaleziono danych dotyczących efektywności bądź bezpieczeństwa terapii infliksymabem w leczeniu pacjentów z RZS w przypadku stosowania realnej dawki leku (tj. uzyskanej z publikacji Niewada 2009 [95], wynoszącej średnio 3,08 mg/kg masy ciała). W analizie ekonomicznej przyjęto wobec tego, iż rozważane schematy dawkowania generują jednakowe efekty zdrowotne.

3.2.2. Efektywność leków anti-TNF α uwzględniona w analizie minimalizacji kosztów

W przeprowadzanej analizie ekonomicznej, obok analizy kosztów-użyteczności, uwzględniono możliwość przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów.

Średnią skuteczność terapii lekiem anti-TNF α w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów określono na podstawie danych klinicznych analizowanych leków anti-TNF α (certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu) z wszystkich badań opisanych w poprzednim paragrafie, bez rozróżnienia ich pod względem ocenianego leku.

Analogicznie jak w przypadku analizy kosztów-użyteczności, prawdopodobieństwo uzyskania poszczególnych odpowiedzi ACR w analizowanych punktach czasowych (2., 4., 8. tydzień i 3. miesiąc terapii lekami anti-TNF α oraz dodatkowo 6. miesiąc terapii) dla pacjentów nieleczonych biologicznie określono poprzez uśrednienie odsetków pacjentów z grupy kontrolnej, którzy uzyskali dany stopień poprawy w skali ACR (ACR20, ACR50 oraz ACR70) w rozważanym punkcie czasowym we wszystkich uwzględnionych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis sposobu przeprowadzania obliczeń przedstawiono w poprzednim paragrafie, natomiast wyznaczone prawdopodobieństwa 20%, 50% i 70% poprawy w skali ACR w analizowanych punktach czasowych w przypadku braku leczenia przedstawiono w Tabeli 7.

Następnie przeprowadzono metaanalizę prawdopodobieństw uzyskania odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 w uwzględnianych punktach czasowych dla pacjentów leczonych wszystkimi lekami anti-TNF α . W metaanalizach uwzględniono te same dane kliniczne, które posłużyły do określenia efektywności poszczególnych leków anti-TNF α zastosowanych w analizie kosztów-użyteczności (opisane w poprzednim paragrafie). Obliczeń jednak nie przeprowadzono oddzielnie dla poszczególnych leków, lecz potraktowano je łącznie jako jedną interwencję. Obliczenia, podobnie jak w przypadku analizy efektywności poszczególnych leków anti-TNF α , oparto na parametrze OR (iloraz szans).

Na podstawie uśrednionych prawdopodobieństw uzyskania odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 u chorych nieleczonych biologicznie (wartości przedstawione w Tabeli 7) oraz uzyskanych wartości parametrów OR dla leczenia lekami anty-TNF α (Tabela 10) obliczono prawdopodobieństwa uzyskania danej odpowiedzi na leczenie w rozważanych punktach czasowych. Obliczenia przeprowadzono analogicznie jak w analizie efektywności dla poszczególnych leków anty-TNF α opisanej w poprzednim paragrafie dokumentu.

Oszacowane wartości parametrów OR dla porównania leków anty-TNF α z brakiem leczenia (względem prawdopodobieństw uzyskania ACR20, ACR50 i ACR70) w kolejnych punktach czasowych oraz źródła uwzględnionych w szacowaniu danych klinicznych przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10.
Dane dotyczące odpowiedzi ACR20, ACR50, ACR70 w kolejnych punktach czasowych uwzględnionych w analizie minimalizacji kosztów

Punkt czasowy	Zmiana ACR	OR	SD(ln OR) ^a	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie	Źródło
2 tydzień	ACR20	3,71	-	32,29%	RAPID1 2008 [8], ARMADA 2003 [70], Keystone 2004 [71, 72], Kim 2007 [73], Chen 2009 [74], TEMPO 2004 [39, 75–84], Abe 2006 [99], ATTRACT 1999 [86–94] (dla ACR20)
	ACR50	3,97	-	7,20%	
	ACR70	4,52	-	1,50%	
4 tydzień	ACR20	3,55	-	45,74%	RAPID1 2008 [8], ARMADA 2003 [70], Keystone 2004 [71, 72], Kim 2007 [73], Chen 2009 [74], TEMPO 2004 [39, 75–84], Abe 2006 [99], ATTRACT 1999 [86–94] (dla ACR20)
	ACR50	5,12	-	14,04%	
	ACR70	5,04	-	3,30%	
8 tydzień	ACR20	3,57	-	57,17%	RAPID1 2008 [8], ARMADA 2003 [70], Keystone 2004 [71, 72], Kim 2007 [73], Chen 2009 [74], TEMPO 2004 [39, 75–84], Abe 2006 [99], ATTRACT 1999 [86–94] (dla ACR20)
	ACR50	4,40	-	25,27%	
	ACR70	4,89	-	8,20%	
3 miesiąc	ACR20	5,13	0,23	69,93%	RAPID1 2008 [8], RAPID2 2009 [9] ARMADA 2003 [70], Keystone 2004 [71, 72], Kim 2007 [73], Chen 2009 [74] Weinblatt 1999 [96–98], Lan 2004 [85], TEMPO 2004 [39, 75–84], Abe 2006 [99]
	ACR50	5,19	1,65	41,08%	
	ACR70	5,58	1,72	14,76%	
6 miesiąc	ACR20	5,20	0,26	69,85%	RAPID1 2008 [8], RAPID2 2009 [9] ARMADA 2003 [70], Keystone 2004 [71, 72], Kim 2007 [73], Weinblatt 1999 [96–98], TEMPO 2004 [39, 75–84]
	ACR50	6,04	1,80	50,04%	
	ACR70	5,29	1,67	25,16%	

a) dla wybranych parametrów nie przedstawiono wartości SD, gdyż nie zostały one uwzględnione w przeprowadzonej probabilistycznej analizie wrażliwości

3.2.3. Efektywność rytuksymabu

W przypadku niepowodzenia terapii lekami anty-TNF α w analizie założono podjęcie terapii rytuksymabem, zgodnie z obowiązującą w Polsce praktyką kliniczną. Skuteczność rytuksymabu w rozważanym wskazaniu określono na podstawie badań klinicznych odnalezionych w trakcie systematycznego przeszukania bazy Medline przez PubMed [19]. Strategia przeszukania wykorzystana w tym celu została zaprezentowana w aneksie (rozdział 13.5.7). Odnaleziono 7 publikacji:

- Cohen 2006 [23],
- Strand 2006 [24],
- Emery 2006 [22],
- Edwards 2004 [25],
- Owczarczyk 2008 [132],
- Keystone 2009 [133].

W badaniach Owczarczyk 2008 [132] oraz Keystone 2009 [133] oceniano inne punkty końcowe niż poprawa w skali ACR (zmianę wartości DAS28 i postęp zmian radiologicznych mierzony zmodyfikowaną metodą Sharpa). W związku z tym publikacji tych nie uwzględniono w dalszej analizie.

W pozostałych publikacjach omawiano wyniki trzech badań klinicznych:

- DANCER (Emery 2006) [22],
- REFLEX (Cohen 2006) [23],
- Strand 2006 [24], Edwards 2004 [25].

Badanie DANCER (ang. *Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis*) [22] zostało przeprowadzone jako randomizowane, podwójnie zaślepione, podwójnie zamaskowane badanie kontrolowane. W pracy oceniano dwa poziomy dawki rytuksymabu w porównaniu z placebo u pacjentów z aktywną postacią RZS oporną na leki modyfikujące przebieg choroby, włączając w to leki biologiczne. Niezależnie od przydziału do grupy w trakcie badania wszyscy pacjenci otrzymywali MTX. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej terapii monitorowano co 4 tygodnie, ostatnią obserwację przeprowadzono po 24 tygodniach od podania pierwszej dawki rytuksymabu. U pacjentów otrzymujących aktywne leczenie podanie następowało w formie wlewu dożylnego w 0. i 15. dniu od rozpoczęcia terapii. Stosowana dawka rytuksymabu wynosiła w jednej grupie 1 000 mg, w drugiej natomiast 500 mg. W niniejszej analizie, zgodnie ze schematem dawkowania obowiązującym w programie terapeutycznym leczenia chorych na RZS, uwzględniono wyniki dla grupy pacjentów leczonych w dawce 1 000 mg rytuksymabu. W momencie rozpoczęcia badania w grupie placebo znajdowało się 149 pacjentów, natomiast w grupie leczonej aktywnie dawką 1 000 mg RTX 192 pacjentów. W analizie efektywności klinicznej rytuksymabu pod uwagę wzięto dane uzyskane w analizie zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) (która objęła dane o efektach zdrowotnych 122 pacjentów w każdej z analizowanych grup), w celu uwzględnienia pełnych informacji o utracie pacjentów z całego okresu obserwacji.

W publikacji Cohen 2006 [23] analizowano wyniki z pierwszych 24 tygodni badania klinicznego REFLEX (ang. *Randomized Evaluation of Long-Term Efficacy of Rituximab in RA*). Badanie przeprowadzono jako wieloośrodkowe, randomizowane i podwójnie zaślepione badanie trzeciej fazy. Populację badaną stanowili pacjenci z aktywną postacią RZS oraz brakiem wystarczającej odpowiedzi na podanie jednego lub większej liczby leków anti-TNF α (adalimumabu, etanerceptu bądź infliksymabu) lub u których stwierdzono brak tolerancji na tego typu leczenie. W badaniu uczestniczyło 114 ośrodków z Europy, USA, Kanady i Izraela. Pacjenci, uczestniczący w badaniu, zostali drogą randomizacji włączeni do grupy otrzymującej rytuksymab (zgodnie ze schematem dawkowania przyjętym w niniejszej analizie ekonomicznej) bądź placebo. W obu rozważanych grupach stosowano

dotatkowo metotreksat w dawce 10-25 mg na tydzień. Pierwszą dawkę leku przyjęło 208 pacjentów w grupie kontrolnej oraz 309 w grupie badanej. Wyniki badania dostarczają informacji, dotyczących odsetka pacjentów uzyskujących poprawę w skali ACR (ACR20, ACR50, ACR70) oraz w skali DAS28 w obu porównywanych grupach. Analiza efektywności klinicznej porównywanych interwencji została przeprowadzona w całej populacji pacjentów, którzy otrzymali pierwszą dawkę leku (populacja objęta analizą ITT: 201 pacjentów w grupie kontrolnej oraz 298 pacjentów w grupie badanej). Pełen okres obserwacji uwzględniony w badaniu obejmował 2 lata. Po okresie 24 tygodni pacjenci zostali poddani dalszej obserwacji w zakresie długoterminowych punktów końcowych, włączając w to ocenę radiologiczną po 56 tygodniach. W tym okresie czasu 81% pacjentów z grupy otrzymującej pierwotnie placebo, otrzymywało rytuksymab pomiędzy 24 a 56 tygodniem, zgodnie z protokołem przedłużającym obserwację na zasadzie badania otwartego. W związku z tym wyniki dalszej obserwacji (po 24 tygodniu) nie zostały uwzględnione w analizie ekonomicznej. Dostępne dane, dotyczące efektywności stosowanego leczenia, pochodzą w związku z tym z 4., 8., 12., 16., 20. i 24. tygodnia terapii.

W badaniu klinicznym opisanym w publikacjach Strand 2006 [24] oraz Edwards 2004 [22] wzięło udział 26 ośrodków reumatologicznych z 11 krajów (8 krajów europejskich, Australia, Kanada i Izrael). Wśród ośrodków uczestniczących w badaniu znalazły się kliniki z Wrocławia, Warszawy i Lublina, nie podano jednak liczby pacjentów z Polski włączonych do badania. Badanie było randomizowane, podwójnie zaślepiene. Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów uzyskujących 50% poprawę w skali ACR w 24. tygodniu od rozpoczęcia terapii. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczyły poprawy 20% i 70% w skali ACR. Okres obserwacji był najdłuższy spośród uwzględnionych badań – obejmował 2 lata (108 tygodni). W badaniu uczestniczyło 161 pacjentów, w drodze randomizacji podzielonych na cztery grupy pod względem stosowanej terapii:

- monoterapia metotreksatem (40 pacjentów),
- monoterapia rytuksymabem (40 pacjentów),
- terapia rytuksymabem w skojarzeniu z metotreksatem (40 pacjentów),
- terapia rytuksymabem w skojarzeniu z cyklosporyną (41 pacjentów).

Rytuksymab podawany był w dawce 1 000 mg w 0. i 15. dniu od rozpoczęcia terapii. Na potrzeby niniejszej analizy skorzystano z wyników dla grupy leczonej metotreksatem (uwzględnionej jako grupa referencyjna) oraz grupy pacjentów stosujących rytuksymab w skojarzeniu z metotreksatem (grupa badana). Uwzględnione w grupie badanej dawkowanie rytuksymabu jest zgodne z dawkowaniem przyjętym w analizie. Wyniki badania określono na podstawie analizy ITT. Dla pacjentów, którzy zostali wykluczeni z badania przed upływem 24 tygodni od rozpoczęcia terapii przyjęto dane z ostatniej dostępnej obserwacji.

W analizie podstawowej, analogicznie jak dla przypadku leków anty-TNF α opisanego we wcześniejszych paragrafach, przyjęto, że poprawa stanu zdrowia pacjenta (mierzona w skali ACR) w początkowym okresie leczenia odbywa się stopniowo, a następnie ulega stabilizacji. Odsetki pacjentów, u których uzyskano poszczególne odpowiedzi w skali ACR (ACR20, ACR50, ACR70) w punktach czasowych poprzedzających 12. tydzień terapii przedstawiono jedynie w badaniu

REFLEX 2006 (dla 4. i 8. tygodnia terapii). Na podstawie wyników tego badania można wnioskować, że poprawa stanu pacjenta następuje stosunkowo szybko (w 4. tygodniu terapii), a następnie utrzymuje się na stałym poziomie do tygodnia 24. W oparciu o dane dotyczące wyników ACR20, ACR50 i ACR70 dla tygodnia 4 zaczerpnięte z analizowanego badania, określono początkowe tempo osiągania poprawy u pacjentów z RZS leczonych rytuksymabem. W jednokierunkowej analizie wrażliwości istnieje możliwość przeprowadzenia analizy bez uwzględnienia danych dotyczących krótkoterminowej efektywności leków biologicznych (scenariusz 13a), a także uwzględnienia wartości analizowanych parametrów zgodnie z założeniami opiniowanej przez NICE analizy ekonomicznej Connock 2009, dotyczącej stosowania certolizumabu pegol w rozważanym wskazaniu. W przytoczonym opracowaniu przyjęto, że 80% odpowiedzi otrzymanej w 6 miesiącu terapii uzyskana jest w 4 tygodniu terapii. Analogiczne założenie przyjęto w analizie wrażliwości niniejszego opracowania (scenariusz 13b).

Uwzględnione w dalszej analizie dane zostały przedstawione w Tabeli 11, Tabela 12 i Tabela 13.

Tabela 11.
Uzyskanie odpowiedzi ACR20 dla porównania rytuksymabu vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RTX + MTX n/N (%)	PLC + MTX n/N (%)
DANCER 2006 [22]	12 tyg.	65/122 (54%)	34/122 (28%)
	4 tyg.	136/298 (46%)	89/201 (44%)
REFLEX 2006 [23]	12 tyg.	143/298 (48%)	40/201 (20%)
	24 tyg.	151/298 (51%)	36/201 (18%)
Strand 2006 [24]	24 tyg.	29/40 (73%)	15/40 (38%)
	48 tyg.	27/40 (68%)	8/40 (20%)
	104 tyg.	13/40 (33%)	5/40 (13%)

Tabela 12.
Uzyskanie odpowiedzi ACR50 dla porównania rytuksymabu vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RTX + MTX n/N (%)	PLC + MTX n/N (%)
DANCER 2006 [22]	12 tyg.	41/122 (34%)	15/122 (13%)
	4 tyg.	60/298 (20%)	31/201 (15%)
REFLEX 2006 [23]	12 tyg.	68/298 (23%)	15/201 (7%)
	24 tyg.	80/298 (27%)	10/201 (5%)
Strand 2006 [24]	24 tyg.	17/40 (43%)	5/40 (13%)
	48 tyg.	14/40 (35%)	2/40 (5%)
	104 tyg.	8/40 (20%)	4/40 (10%)

Tabela 13.
Uzyskanie odpowiedzi ACR70 dla porównania rytuksymabu vs placebo (analiza jakościowa)

Badanie	Okres obserwacji	RTX + MTX n/N (%)	PLC + MTX n/N (%)
DANCER 2006 [22]	12 tyg.	24/122 (20%)	6/122 (5%)
	4 tyg.	20/298 (7%)	9/201 (4%)
REFLEX 2006 [23]	12 tyg.	20/298 (7%)	7/201 (3%)
	24 tyg.	35/298 (12%)	2/201 (1%)
Strand 2006 [24]	24 tyg.	9/40 (23%)	2/40 (5%)
	48 tyg.	6/40 (15%)	0/40 (0%)
	104 tyg.	4/40 (10%)	3/40 (8%)

W celu określenia skuteczności rytuksymabu w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów dokonano metaanalizy danych ze wszystkich uwzględnionych badań. Analogicznie do sposobu postępowania zastosowanego przy obliczeniach dotyczących efektywności leków anti-TNF α obliczono średni odsetek pacjentów nieleczonych rytuksymabem, którzy uzyskali 20%, 50% i 70% poprawę w skali ACR ważoną liczebnością uwzględnionych prób klinicznych.

Otrzymane prawdopodobieństwa uzyskania poszczególnych odpowiedzi (ACR20, ACR50 i ACR70) u pacjentów nieleczonych rytuksymabem (grupa kontrolna) zaprezentowano w Tabeli 14.

Tabela 14.
Prawdopodobieństwo 20%, 50% i 70% poprawy ACR w ocenianych punktach czasowych w przypadku braku leczenia (dane dla porównania z rytuksymabem)

Punkt czasowy	Zmiana ACR	Prawdopodobieństwo			Źródło
		Średnia	SD ^a	N	
4 tydzień	ACR20	44,3%	-	201	REFLEX 2006 [23]
	ACR50	15,6%	-		
	ACR70	4,7%	-		
3 miesiąc	ACR20	19,9%	2,8%	201	REFLEX 2006 [23]
	ACR50	7,5%	1,9%		
	ACR70	3,5%	1,3%		
6 miesiąc	ACR20	23,4%	2,2%	363	REFLEX 2006 [23], DANCER 2006 [22], Strand 2006 [24]
	ACR50	8,3%	1,4%		
	ACR70	2,8%	0,9%		

a) dla wybranych parametrów nie przedstawiono wartości SD, gdyż nie zostały one uwzględnione w przeprowadzonej probabilistycznej analizie wrażliwości

Dla analizowanych punktów czasowych (4. tydzień oraz 3. i 6. miesiąc terapii) oraz rozważanych odpowiedzi w skali ACR (ACR20, ACR50 i ACR70) określono wartości współczynników ryzyka względnego (OR) dla porównania terapii rytuksymabem w skojarzeniu z metotreksatem oraz terapii metotreksatem na podstawie danych z badań DANCER 2006 [22], REFLEX 2006 [23] oraz Strand 2006 [24].

Obliczone wartości OR oraz prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi ACR20, ACR50 oraz ACR70 u pacjentów nieleczonych aktywnie rytuksymabem posłużyły do oszacowania skuteczności rytuksymabu w analizowanych punktach czasowych. Uzyskane wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Dane wykorzystane w analizie dotyczące efektywności rytuksymabu

Odpowiedź w skali ACR	OR	SD(ln(OR))	Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie	Źródło
Tydzień 4				
ACR20	1,06	-	45,66%	REFLEX 2006 [23]
ACR50	1,38	-	20,39%	
ACR70	1,53	-	7,02%	
Miesiąc 3				
ACR20	3,71	0,21	48,0%	REFLEX 2006 [23]
ACR50	3,67	0,30	22,8%	
ACR70	1,99	0,45	6,7%	
Miesiąc 6				
ACR20	4,00	0,16	55,0%	REFLEX 2006 [23], DANCER 2006 [22], Strand 2006 [24]
ACR50	5,20	0,22	31,9%	
ACR70	6,99	0,36	16,5%	

3.2.4. Efektywność metotreksatu

Definicja populacji docelowej w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego Skarżyńska-Duk 2011 oraz wykorzystanych w analizie ekonomicznej do wyznaczenia efektywności porównywanych interwencji, w szczególności w badaniach uwzględnionych dla certolizumabu pegol (dorośli pacjenci z aktywną postacią RZS po niepowodzeniu terapii metotreksatem), determinuje kliniczną odpowiedź pacjenta na terapię metotreksatem. Na tej podstawie w analizie przyjęto założenie, że pacjenci leczeni wyłącznie metotreksatem (tzn. po zakończeniu terapii biologicznej, w tym terapii rytuksymabem, z powodu braku/utruty odpowiedzi na stosowane leczenie) nie uzyskują poprawy w wyniku tej terapii. Przyjęto arbitralnie, że osiągają oni jedynie naturalny przyrost wartości HAQ związany z postępującym procesem chorobowym, zgodnie z wartością opisaną w rozdziale 3.4.2.

3.3. Dawkowanie

Sposób dawkowania analizowanych leków biologicznych przyjęto na podstawie zapisów projektu PL dotyczącego leczenia RZS certolizumabem pegol [12] (odnośnie dawkowania certolizumabu pegol) i obowiązującego TPZ „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego

idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym” z dnia 15 lutego 2012 roku [17] (odnośnie dawkowania adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu oraz rytuksymabu).

3.3.1. Certolizumab pegol

Zalecana dawka początkowa produktu Cimzia® (certolizumab pegol) u dorosłych pacjentów z RZS wynosi 400 mg (podane w 2 dawkach po 200 mg) podskórnie w okolicę brzucha lub uda w 0., 2. i 4. tygodniu terapii. Następnie stosuje się dawkę podtrzymującą 200 mg co drugi tydzień [6, 12].

W analizie podstawowej przyjęto, że certolizumab pegol podawany jest początkowo w dawce 400 mg (w tygodniach 0., 2. i 4.), a następnie w dawce 200 mg, co dwa tygodnie.

Tabela 16.
Charakterystyka interwencji dla leczenia certolizumabem pegol

Charakterystyka		Schemat dawkowania
Certolizumab pegol	dawka jednorazowa	początkowo 400 mg (3 dawki), następnie 200 mg
	częstość podania	co 2 tygodnie
	droga podania	podskórnie

Zarówno ChPL, jak i projekt programu lekowego dostarczony przez Zamawiającego nie podają alternatywnego sposobu dawkowania certolizumabu pegol w rozważanym wskazaniu. W związku z tym w jednokierunkowej analizie wrażliwości nie przeprowadzono obliczeń przy założeniu alternatywnego dawkowania tego leku.

3.3.2. Adalimumab

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Humira® (adalimumab) [13] zalecana dawka adalimumabu u dorosłych pacjentów z RZS wynosi 40 mg podawana podskórnie, co drugi tydzień. Dawkowanie to jest zgodne z wymogami zawartymi w obowiązującym programie terapeutycznym leczenia RZS [17].

Tabela 17.
Charakterystyka interwencji dla leczenia adalimumabem

Charakterystyka		Schemat dawkowania
Adalimumab	dawka jednorazowa	40 mg
	częstość podania	co 2 tygodnie
	droga podania	podskórnie

Zarówno ChPL, jak i program terapeutyczny nie podają alternatywnego sposobu dawkowania adalimumabu w rozważanym wskazaniu. W związku z tym w jednokierunkowej analizie wrażliwości nie przeprowadzono obliczeń przy założeniu alternatywnego dawkowania tego leku.

3.3.3. Etanercept

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [14] produkt Enbrel[®] (etanercept) u dorosłych z RZS może być podawany w dawce 50 mg na tydzień lub 25 mg dwa razy w tygodniu. Oba sposoby dawkowania wykazywały zbliżony profil bezpieczeństwa i skuteczności. [14] Zgodnie z programem terapeutycznym leczenia RZS i MIZS o przebiegu agresywnym [17] zalecana dawka etanerceptu wynosi 50 mg na tydzień. W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto, iż jednorazowa dawka etanerceptu w terapii RZS wynosi 50 mg i jest podawana raz na tydzień.

W analizie wrażliwości uwzględniono stosowanie etanerceptu w rozważanym wskazaniu w dawce wynoszącej 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (scenariusz 3).

Tabela 18.
Charakterystyka interwencji dla leczenia etanerceptem

Charakterystyka		Schemat dawkowania	
Etanercept	dawka jednorazowa	50 mg	25 mg
	częstość podania	1 raz w tygodniu	2 razy w tygodniu
	droga podania	podskórnice	

3.3.4. Infliksymab

Zalecana dawka produktu Remicade[®] (infliksymab) u dorosłych pacjentów z RZS wynosi 3 mg/kg masy ciała pacjenta, podawane w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny. Po 2. i 6. tygodniu od pierwszego podania należy podać kolejne infuzje w dawce 3 mg/kg masy ciała, a następnie powtarzać infuzje co 8 tygodni. [16, 17]

Produkt Remicade[®] aktualnie jest dostępny w postaci fiolek zawierających 100 mg infliksymabu [15]. Z uwagi na opisany sposób dawkowania, w którym wielkość dawki uzależniona jest od masy ciała pacjenta, w przeważającej większości przypadków stosowania infliksymabu część leku nie jest wykorzystana. Koszt utylizacji niewykorzystanej części leku ponoszony jest przez świadczeniodawców. Zgodnie z zapisami obowiązującego TPZ ta kategoria kosztowa jest uwzględniana w szacowaniu kosztochłonności technologii medycznej z punktu widzenia płatnika publicznego. W analizie podstawowej przyjęto wobec tego, że infliksymab podawany jest w dawce 3 mg/kg masy ciała pacjenta oraz uwzględniono koszty ponoszone w związku z utylizacją niewykorzystanej części leku (tj. dawka infliksymabu z uwzględnieniem wastage).

W analizie wrażliwości uwzględniono podawanie infliksymabu w dawce 3 mg/kg masy ciała pacjenta bez uwzględnienia niewykorzystanej części leku w szacowaniu kosztów terapii (tj. dawka infliksymabu bez uwzględnienia wastage; scenariusz 2b).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Remicade® [15] wielkość dawki infliksymabu może zostać zwiększona w sytuacji, gdy odpowiedź na leczenie nie jest adekwatna lub gdy po kolejnych dawkach odpowiedź na lek zanika. Zgromadzone w polskim środowisku reumatologów dane dotyczące stosowanego u chorych z RZS leczenia, świadczą, iż podawanie dawki preparatu Remicade® innej niż zalecane 3 mg/kg masy ciała jest częstą praktyką w polskich szpitalach [95]. W maju i czerwcu 2009 roku przeprowadzono badanie populacyjne w 13 polskich ośrodkach reumatologicznych. Badaną populację stanowiło 291 chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, z czego 106 leczonych było infliksymabem. Z badania wynika, że ponad połowa pacjentów (54%) leczonych infliksymabem otrzymywało dawkę większą niż zalecane 3 mg/kg masy ciała. Średnią stosowaną dawką infliksymabu było 3,08 mg/kg masy ciała, a największą stosowaną dawką było 4,5 mg/kg masy ciała. Na podstawie zgromadzonych danych określono przybliżony rozkład realnej wielkości dawki infliksymabu stosowanej u pacjentów z RZS. [95] Pozyskane informacje uwzględniono w analizie wrażliwości (scenariusz 2a).

Tabela 19.
Charakterystyka interwencji dla leczenia infliksymabem

Charakterystyka		Schemat dawkowania	
Infliksymab	dawka jednorazowa	3 mg/kg masy ciała z uwzględnieniem wastage	realna dawka leku w warunkach polskich (średnio 3,08 mg/kg masy ciała) 3 mg/kg masy ciała bez uwzględnienia wastage
	częstość podania	0. 2. i 6. tydzień, a następnie co 8 tygodni	
	droga podania	wlew dożylny	

3.3.5. Rytuksymab

Zalecana jednorazowa dawka produktu MabThera® (rytuksymab) zgodnie z treścią TPZ leczenia pacjentów z RZS i MIZS oraz charakterystyki produktu leczniczego wynosi 1000 mg podawana we wlewach dożylnych w tygodniach 0. i 2. Kolejny cykl leczenia może nastąpić nie wcześniej niż po ocenie efektywności terapii po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. [16, 17]

Tabela 20.
Charakterystyka interwencji dla leczenia rytuksymabem

Charakterystyka		Schemat dawkowania	
Rytuksymab	dawka jednorazowa	1000 mg	
	częstość podania	0. i 2. tydzień, kolejna dawka nie wcześniej niż po ocenie efektywności po 6 miesiącach	
	droga podania	wlew dożylny	

3.3.6. Leczenie dodatkowe

Zgodnie z zapisami TPZ leczenia pacjentów z RZS i MIZS oraz stosownych charakterystyk produktów leczniczych, w trakcie terapii lekami biologicznymi wymagane jest równoczesne podawanie metotreksatu. Adalimumab, etanercept oraz certolizumab pegol można stosować również jako monoterapie, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. W przypadku infliksymabu oraz rytuksymabu przeciwwskazania do stosowania metotreksatu wykluczają możliwość podjęcia terapii biologicznej. [6, 13–17]

Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych w trakcie terapii lekami biologicznymi można kontynuować stosowanie innych niż metotreksat leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD), jednak należy zoptymalizować ich stosowanie. Wśród badań klinicznych uwzględnionych w przeprowadzonym w 2011 roku przeglądzie systematycznym [5] odnaleziono jedynie dwie publikacje uwzględniające, równoczesne z terapią lekiem anti-TNF α , stosowanie innych niż metotreksat leków DMARD (w tym w jednym nie sprecyzowano rodzaju stosowanych substancji [74], w jednym stosowaną substancją była sulfasalazyna [134]). Nie odnaleziono innych doniesień naukowych pozwalających na określenie wpływu terapii skojarzonej leku biologicznego z lekiem DMARD na uzyskiwaną skuteczność oraz bezpieczeństwo. Z powyższych powodów jedynym uwzględnionym w analizie leczeniem dodatkowym w terapii lekami biologicznymi jest metotreksat.

Nie odnaleziono jednoznacznych zaleceń dotyczących wielkości dawki metotreksatu stosowanej w terapii skojarzonej z lekiem biologicznym. Zgodnie z opinią specjalisty z dziedziny reumatologii dawka metotreksatu określana jest dla każdego pacjenta z RZS indywidualnie, w zależności od uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie. Jeśli chory uzyskuje odpowiedź przy danej dawce leku, nie jest ona zmieniana. W przeciwnym przypadku, zwiększa się dawkę do optymalnej wielkości 20 - 25 mg. Różnorodność możliwych sposobów podania MTX (doustnie, w formie iniekcji podskórnej lub domięśniowej) dodatkowo utrudnia szacowanie średniej dawki metotreksatu u chorych z RZS leczonych biologicznie. Brak uregulowań dotyczących sposobu stosowania metotreksatu powoduje znaczne trudności szacunkowe. Na potrzeby przeprowadzanych obliczeń wielkość dawki MTX została określona w oparciu o zdefiniowaną dawkę dobową (DDD) [125]. Założono ponadto, zgodnie z opinią eksperta, iż metotreksat w terapii skojarzonej z lekami biologicznymi podawany jest w formie doustnej. Możliwy błąd, powstały na skutek przyjętego uproszczenia, jest zaniedbywalny, ze względu na znikomą - w odniesieniu do kosztów leków biologicznych - koszt metotreksatu.

Tabela 21.
Charakterystyka interwencji dla leczenia metotreksatem

	Charakterystyka	Schemat dawkowania
Metotreksat	dawka jednorazowa	7 DDD (17,5 mg)
	częstość podania	raz w tygodniu
	droga podania	doustnie

3.3.7. Schemat postępowania w trakcie terapii biologicznej

Sposób, w jaki dokonano oceny efektywności leczenia oraz schemat postępowania w trakcie terapii lekami biologicznymi u pacjentów z RZS określone zostały na podstawie zapisów projektu PL i obowiązującego TPZ leczenia RZS lekami biologicznymi w Polsce oraz wytycznych dotyczących stosowania leków anti-TNF α opublikowanych przez brytyjską agencję oceny technologii medycznych NICE [135]. Zalecenia NICE są powszechnie respektowane w państwach europejskich oraz w Polsce, gdzie rekomendacje dotyczące leczenia RZS opublikowane przez to ciało są traktowane jako wyznacznik europejskich standardów w tym zakresie [136].

Określone w wymienionych dokumentach kryteria postępowania odnoszą się do dotychczas stosowanych w leczeniu RZS w Polsce leków anti-TNF α : adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu (dotyczy zapisów TPZ), a także ocenianego w opracowanej analizie certolizumabu pegol, który nie jest obecnie objęty refundacją w Polsce (dotyczy projektu PL). Procedury opisane w przytoczonych dokumentach regulują takie aspekty terapii jak: kryteria włączenia, wykluczenia i ponownej kwalifikacji do terapii biologicznej oraz warunki zmiany danej terapii na terapię innym lekiem biologicznym. Wskazania dotyczące leczenia chorych na RZS rozważanymi lekami anti-TNF α są zbliżone. W oparciu o zasady postępowania opisane w przytoczonych dokumentach określono schemat postępowania wspólny dla wszystkich analizowanych leków anti-TNF α .

Schemat postępowania stosowany w trakcie terapii rytuksymabem u pacjentów, którzy zakończyli terapię lekami anti-TNF α , określono zgodnie z zapisami obowiązującego TPZ „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, który wszedł w życie 15 lutego 2012 roku [17].

Leki anti-TNF α

Zalecenia, dotyczące momentów oceny efektywności terapii lekiem anti-TNF α określone w zapisach projektu PL [12] oraz aktualnie obowiązującego TPZ leczenia RZS lekami biologicznymi [17] są zgodne i wskazują, że ocena ta powinna być dokonywana nie rzadziej niż w wyznaczonych terminach:

- w przypadku rozpoczynania terapii lekami anti-TNF α pierwsze badanie kontrolne należy przeprowadzić po 12 tygodniach dniach (tj. 3 miesiące) od podania pierwszej dawki leku,
- w przypadku kontynuowania terapii lekami anti-TNF α badania kontrolne należy powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach terapii (co 6 miesięcy).

W analizie podstawowej przyjęto wobec tego, że pierwsza ocena efektywności terapii lekami anti-TNF α przeprowadzona zostaje po 3 miesiącach od rozpoczęciu leczenia danym lekiem. Opisany sposób monitorowania terapii lekami anti-TNF α jest zgodny z treściami charakterystyk produktu leczniczego Cimzia[®] oraz Remicade[®] [6, 15], w których zaleca się w przypadku pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej w ciągu pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, rozważenie celowości dalszej kontynuacji leczenia. [6, 15] W analizie wrażliwości uwzględniono możliwość przeprowadzenia oceny skuteczności wdrażanej terapii zgodnie z zaleceniami dotyczącymi

stosowania leków anti-TNF α w leczeniu pacjentów z RZS opublikowanymi przez NICE [137, 138] (scenariusz 5). Wytyczne te zalecają wydłużenie okresu obserwacji wymaganego do oceny skuteczności zastosowanej terapii lekiem anti-TNF α z 3 do 6 miesięcy, z zastrzeżeniem, że jeśli po tym czasie u pacjenta nie uzyskano odpowiedzi na leczenie, należy je przerwać.

Zgodnie z zapisami projektu PL przerwanie terapii lekiem biologicznym może nastąpić po przeprowadzeniu uprzedniej oceny efektywności i bezpieczeństwa terapii, w przypadku:

- uzyskanie przez pacjenta remisji, określonej jako osiągnięcie bezwzględnej wartości DAS28 poniżej 2,6 punktu lub w przypadku nie osiągnięcia remisji - uzyskanie niskiej aktywności choroby, odpowiednio wartości DAS28 poniżej 3,2, utrzymującej się przez okres przekraczający 6 miesięcy,
- braku odpowiedzi na leczenie, określanego jako brak spadku wartości DAS28 w stosunku do wartości obliczonej na początku terapii o więcej niż 1,2 punktu, po pierwszych 3 miesiącach,
- braku osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby po 1 roku leczenia,
- wzrostu aktywności choroby w trakcie leczenia, rozumianego jako wzrost wartości DAS28 o co najmniej 1,2 do wartości przekraczającej 5,1,
- wystąpienia działań niepożądanych, takich jak:
 - reakcja alergiczna na lek,
 - zakażenie o ciężkim przebiegu,
 - czynna gruźlica,
 - objawy niewydolności serca,
 - pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna,
 - stwierdzenie choroby nowotworowej.

W pozostałych przypadkach terapia jest kontynuowana.

Zasady przerywania terapii biologicznej określone w ramach przytoczonego projektu PL w wybranych punktach odbiegają od praktyki klinicznej stosowanej w rozważanym wskazaniu w Europie i USA. Jak raportują autorzy odnalezionych badań epidemiologicznych odsetek pacjentów z RZS przerywających leczenie z powodu wystąpienia remisji bądź niskiej aktywności choroby w takich państwach jak Niemcy (Strangfeld 2009 [139]) i Włochy (Marchesoni 2009 [42]) jest stosunkowo niski i waha się od 0,9% do 2,8% wszystkich przerwanych terapii biologicznych. Zapisy projektu programu lekowego leczenia pacjentów z RZS certolizumabem pegol zalecają tymczasem przerywanie terapii u pacjentów leczonych biologicznie, którzy uzyskali odpowiednio niską aktywność choroby (wartość DAS28 poniżej 3,2) i utrzymali ją przez okres co najmniej 6 miesięcy. Główną konsekwencją takiego podejścia będzie najprawdopodobniej skrócenie czasu trwania terapii lekami biologicznymi w Polsce w stosunku do wyników uzyskiwanych w tym aspekcie w innych państwach europejskich (sytuacja taka jest spowodowana stosunkowo szybkim przerywaniem terapii z powodu bądź braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie, bądź uzyskania niskiej aktywności lub remisji choroby lub w przypadku pacjentów leczonych przez rok – również braku osiągnięcia tego stanu). Kontynuowanie terapii pomimo uzyskania znacznej poprawy stanu zdrowia pacjenta (w tym stanu remisji choroby) wydaje się być słuszne nie tylko ze względu na korzyści zdrowotne jakie osiąga (i przez dłuższy czas utrzymuje)

pacjent przy tak określonym schemacie stosowania terapii biologicznej, lecz również z uwagi na fakt, że przerwanie terapii biologicznej u tych pacjentów najczęściej powoduje w stosunkowo krótkim czasie nawrót objawów (zgodnie z opinią eksperta z dziedziny reumatologii). Istotnym problemem przy uwzględnieniu stanu remisji w analizie ekonomicznej jest dodatkowo brak wiarygodnych danych dotyczących przebiegu choroby u pacjentów z RZS, którzy przerwali leczenie biologiczne w wyniku osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby. Nie znany jest rozkład czasu trwania remisji, przebieg choroby i efekty zdrowotne osiągnięte u pacjenta po ponownym włączeniu do terapii biologicznej (w szczególności związek z wynikami uzyskanymi w poprzednim kursie leczenia).

W analizie z uwagi na zalecenia NICE dotyczące stosowania leków anti-TNF α w leczeniu pacjentów z RZS oraz europejskie standardy dotyczące się analizowanego wskazania przyjęto, że pacjent leczony biologicznie, u którego uzyskana została niska aktywność lub stan remisji choroby nie zaprzestaje stosowania dotychczas podawanego leku biologicznego. Założenie to jest odmienne od podejścia, które obowiązuje w ramach przytoczonego projektu programu lekowego, jednakże pozwala pokazać możliwą realną korzyść zdrowotną wynikającą ze stosowania leków anti-TNF α w rozważanym wskazaniu. Dłuższy czas trwania terapii pozwala wyeksponować różnice w efektach klinicznych osiągniętych w wyniku terapii porównywanymi lekami anti-TNF α , w szczególności te, które pojawiają w dłuższym horyzoncie czasowym, a które przy krótszym czasie trwania leczenia mogłyby być sztucznie zniwelowane. Dodatkowo analiza oparta na tym założeniu pozwala zaprezentować prawdziwe wyniki zdrowotne analizowanych interwencji w oderwaniu od sztywnych zasad obowiązujących w ramach polskiego TPZ leczenia RZS.

W przypadku pacjentów, u których włączany jest kolejny lek biologiczny (tzn. rytuksymab) przyjęto, że leczenie odbywa się w sposób ciągły (tj. między kolejnymi terapiami biologicznymi nie ma przerwy). W analizie wrażliwości uwzględniono możliwość wystąpienia po zakończeniu terapii lekiem anti-TNF α a przed rozpoczęciem terapii rytuksymabem przerwy trwającej 3 miesiące (scenariusz 6). Przerwa w leczeniu biologicznym (w czasie której stosowany jest wyłącznie metotreksat), może wynikać między innymi z konieczności uregulowania aspektów formalnych, związanych z przeprowadzaniem ponownej procedury kwalifikacji pacjenta do programu zdrowotnego.

Rytuksymab

Schemat postępowania w trakcie terapii rytuksymabem jest odmienny od obowiązującego w przypadku terapii lekami anti-TNF α . Zgodnie z zapisami stosownego TPZ [17] ocena efektywności terapii rytuksymabem u chorych z RZS przeprowadzana jest po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii. W przypadku braku uzyskania odpowiedzi lub utraty odpowiedzi na rytuksymab (określane jako brak spadku wartości DAS28 w stosunku do wartości obliczonej podczas wcześniejszej kontroli o więcej niż 1,2 punktu), podejmowany jest kolejny cykl leczenia. W przeciwnym przypadku rytuksymab nie jest podawany. Terapia obejmuje wówczas jedynie monitorowanie stanu zdrowia pacjenta, trwające aż do momentu stwierdzenia utraty odpowiedzi na leczenie. Wobec tego w analizie przyjęto, że pierwsza ocena efektywności terapii rytuksymabem odbywa się po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii. Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w przypadku leków anti-TNF α nie uwzględniono stanów

niskiej aktywności choroby, tj. jeśli pacjent uzyskał odpowiedź na leczenie, to w odstępach 6 miesięcy przyjmuje kolejne kursy leczenia, w przeciwnym przypadku terapia jest przerywana.

Rytuksymab został uwzględniony w analizie w celu zaprezentowania możliwie najpełniejszego spektrum kosztów związanych z leczeniem biologicznym chorych na RZS. Oszacowanie kosztów związanych z samym rytuksymabem nie jest głównym celem niniejszej analizy. Ze względu na znaczny koszt związany ze stosowaniem tego leku, który może zniekształcić wzajemne relacje kosztowe między porównywanymi interwencjami, w analizie przyjęto, że maksymalny czas leczenia rytuksymabem wynosi 5 lat. Po tym okresie terapia jest przerywana. W dołączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość zmiany przyjętego horyzontu czasowego leczenia rytuksymabem chorych z RZS po niepowodzeniu terapii lekami anti-TNF α . W analizie wrażliwości (scenariusz 4) przedstawiono wyniki analizy w przypadku braku uwzględnienia terapii rytuksymabem jako terapii kolejnej linii po niepowodzeniu terapii lekami anti-TNF α .

Inne aspekty

W analizie założono, że pacjenci są leczeni tylko jednym lekiem anti-TNF α (certolizumabem pegol, adalimumabem, etanerceptem lub infliksymabem). W przypadku braku odpowiedzi na stosowaną terapię biologiczną, nie jest możliwe rozpoczęcie leczenia żadnym innym lekiem anti-TNF α . Podejmowana jest wówczas terapia rytuksymabem. W sytuacji przekroczenia przyjętego dla terapii rytuksymabem horyzontu czasowego (5 lat) stosowane jest najlepsze leczenie wspomagające (metotreksat).

3.4. Dane dotyczące wartości HAQ

Informacja uzyskana za pomocą kwestionariusza HAQ dotyczy w głównej mierze jakości funkcjonowania fizycznego chorych (niepełnosprawności), niemniej doniesienia naukowe świadczą, że to właśnie HAQ jest najlepszym czynnikiem predykcyjnym śmiertelności i ogólnej jakości życia chorych na RZS (ocenionej w trakcie 5-letniej obserwacji) [30]. Wynik kwestionariusza HAQ pozwala w sposób ciągły monitorować przebieg choroby u pacjentów z RZS, gdyż obrazuje wpływ zastosowanego leczenia, a także ewentualnych stanów pogorszenia i progresji objawów choroby na ogólną ocenę stanu zdrowia pacjenta. W analizie ekonomicznej parametr ten posłużył do modelowania, obok odpowiedzi na stosowane leczenie, również użyteczności stanu zdrowia, śmiertelności oraz wysokości kosztów medycznych niezwiązanych z leczeniem biologicznym.

3.4.1. Zależność kryteriów oceny efektywności terapii i HAQ

Modelowanie naturalnego przebiegu choroby po podjęciu terapii biologicznej u pacjenta z RZS wymagało określenia zależności, występującej między procentową poprawą mierzoną w skali ACR (obrazującą skuteczność leczenia) a zmianą wartości HAQ uzyskaną w wyniku podjętej terapii. Wśród wielu innych aspektów stanu zdrowia pacjenta z RZS kryteria oceny odpowiedzi na leczenie

opracowane przez ACR (American College of Rheumatology) uwzględniają ocenę upośledzenia fizycznego mierzonego przez chorego za pomocą kwestionariusza HAQ. [5] Wobec tego wydaje się być prawdopodobnym stwierdzenie, iż te dwa wskaźniki poprawy stanu zdrowia pacjenta są ze sobą powiązane. W celu ustalenia dokładnej postaci tej zależności, przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy Medline przez PubMed [19], a następnie dodatkowe przeszukanie referencji odnalezionych publikacji. Wykorzystaną strategię przeszukania przedstawiono w aneksie (rozdz. 13.5.1). Wnioski odnalezionych publikacji wskazują, iż omawiane parametry są wzajemnie powiązane [32, 140–142], jednakże tylko w kilku pracach [33, 34] przedstawiono dane pozwalające określić dokładną postać omawianej zależności.

Celem pracy Scott 2000 [34] było określenie średniej wartości zmiany oceny upośledzenia fizycznego mierzonego za pomocą kwestionariusza HAQ, która odzwierciedla zmianę w wybranych parametrach klinicznych. Praca Scott 2000 została odnaleziona w postaci abstraktu konferencyjnego. Do analizy włączono dane zgromadzone w ramach trzech randomizowanych badań klinicznych oceniających efektywność terapii wybranymi lekami DMARD w populacji pacjentów z aktywną postacią RZS. W ramach badań analizowano efektywność terapii leflunomidem, metotreksatem, sulfasalazyną oraz placebo w rozważanym wskazaniu. Łącznie w badaniach zgromadzono dane kliniczne 1839 pacjentów z aktywną postacią RZS. Na ich podstawie określono za pomocą regresji wieloczynnikowej związek wartości HAQ i analizowanych parametrów klinicznych. W szczególności wyznaczono średnie zmiany wartości HAQ odpowiadające: 0%-19%, 20%-49% oraz 50%-100% poprawie w skali ACR. Wyszczególnione przedziały procentowej poprawy ACR odpowiadają kolejno przypadkom braku uzyskania 20% poprawy w skali ACR, uzyskania odpowiedzi ACR20, ale nie odpowiedzi ACR50 oraz uzyskania odpowiedzi ACR50. Z uwagi na brak szczegółowych danych dla pacjentów, którzy uzyskali od 50% do 69% poprawy w skali ACR oraz dla pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ACR70, danych tych nie można było w sposób bezpośredni zastosować w niniejszej analizie. Na potrzeby przeprowadzanych obliczeń oszacowano brakujące wartości w oparciu o podaną w pracy Scott 2000 średnią zmianę wartości HAQ związaną z uzyskaniem odpowiedzi ACR50. Szczegółowy opis przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w rozdziale 4.4. Uzyskane wyniki przedstawiono w Tabeli 22.

Drugim źródłem danych dotyczących średnich zmian wartości HAQ odpowiadającym poszczególnym odpowiedziom w skali ACR była publikacja Kielhorn 2006 [33] zawierająca analizę danych zgromadzonych w ramach randomizowanego badania klinicznego REFLEX [23]. Celem pracy było określenie rzeczywistych korzyści zdrowotnych osiąganych przez pacjentów z RZS związanych z uzyskaniem 20% poprawy w skali ACR oraz wyróżnienie czynników składowych kryterium ACR, który w najistotniejszy sposób przyczynia się do uzyskania odpowiedzi ACR20. Szczególną uwagę objęto wyznaczenie średniej poprawy oceny upośledzenia fizycznego mierzonego przez chorego za pomocą kwestionariusza HAQ u pacjentów, którzy uzyskali ACR20. W badaniu REFLEX uczestniczyło 520 pacjentów z aktywną postacią RZS po niepowodzeniu terapii lekami anty-TNF α . W okresie 6 miesięcy obserwacji gromadzono dane dotyczące uzyskanych odpowiedzi w skali ACR (uwzględniono dane skategoryzowane na rozłączne przedziały procentowej poprawy w skali ACR odpowiednio: 20%-49%, 50%-69% oraz 70%-100%) oraz zmiany wartości HAQ. W publikacji

określono średnie zmiany wartości HAQ odpowiadające wyróżnionym przedziałom procentowej poprawy w skali ACR. Brakujące dane dla pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi ACR20 (brak poprawy bądź poprawa o mniej niż 20% w skali ACR) zaczerpnięto z opracowań wtórnych opartych na badaniu Kielhorn 2006 [33, 143].

Z uwagi na różnice w charakterystykach populacji uwzględnionych w opisanych powyżej badaniach oraz populacji docelowej niniejszej analizy ekonomicznej oszacowane w badaniach średnie zmiany wartości HAQ u pacjentów osiągających poszczególne odpowiedzi w skali ACR mogą odbiegać od wartości właściwych dla rozważanej w analizie populacji. W analizie podstawowej założono, że średnie zmiany wartości HAQ związane z poszczególnymi odpowiedziami ACR (brak ACR20, ACR20, ACR50 oraz ACR70) są równe średnim wartościom podanym w uwzględnionych badaniach.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono dane dotyczące relacji zmiany wartości HAQ oraz kryteriów oceny efektywności leczenia opracowane przez ACR zaczerpnięte kolejno z badania Scott 2000 [34] (scenariusz 10a) oraz Kielhorn 2006 [33] (scenariusz 10b). Z uwagi na znaczną niepewność uwzględnionych w analizie danych dotyczących analizowanego aspektu w analizie probabilistycznej przyjęto, iż bezwzględne zmiany wartości HAQ określone dla poszczególnych odpowiedzi w skali ACR mają rozkład jednostajny z rozrzutem wartości równym 5%.

Zaczerpnięte z publikacji średnie zmiany wartości HAQ odpowiadające kryteriom ACR uwzględnione w dalszej analizie przedstawiono w Tabeli 22.

Tabela 22.
Średnie zmiany wartości HAQ odpowiadające poszczególnym odpowiedziom zgodnym z kryteriami ACR

Procentowa poprawa w skali ACR [%]	Bezwzględna zmiana wartości HAQ		
	Wartości średnie	Scott 2000 [34]	Kielhorn 2006 [33]
0-19	-0,13	-0,15	-0,10
20-49	-0,45	-0,44	-0,45
50-69	-0,70	-0,56	-0,85
70-100	-0,92	-0,74	-1,11

3.4.2. Dane dotyczące progresji HAQ

Reumatoidalne zapalenie stawów ma zwykle charakter postępujący, prowadzi do destrukcji stawów, zajęcia narządów wewnętrznych i nierzadko inwalidztwa pacjenta. W miarę postępu schorzenia dolegliwości bólowe zwiększają się oraz pojawiają się ograniczenia ruchowe, co przejawia się wzrostem wyniku kwestionariusza HAQ oceny sprawności fizycznej pacjenta. Efektywne leczenie w dłuższym horyzoncie czasowym pozwala jednak niejednokrotnie na ograniczenie postępującego procesu zwyrodnienia i poprawę ogólnej sprawności chorego.

W celu poprawnego modelowania naturalnego przebiegu choroby u pacjentów z RZS konieczne było wyznaczenie zmian wartości HAQ występujących w trakcie długotrwałego stosowania leków

biologicznych (po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie) oraz w czasie terapii metotreksatem u pacjentów nieleczonych aktywnie lekami biologicznymi, po uprzednim zakończeniu terapii tego typu.

W wyniku przeszukania systematycznego bazy Medline przez PubMed [19] (zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w aneksie, rozdz. 13.5.2) odnaleziono 56 badań, określających zmianę wartości HAQ w populacji pacjentów z RZS. Kluczowymi czynnikami, mającymi wpływ na wartość szacowanej w odnalezionych badaniach zmiany stopnia niepełnosprawności w czasie, są: stopień aktywności choroby oraz stosowane w badanej populacji leczenie. Wśród odnalezionych badań 12 przeprowadzono w populacji pacjentów z RZS leczonych biologicznie. Badane populacje cechowały się zbliżoną charakterystyką, pod względem stopnia aktywności i długości czasu trwania choroby, do populacji chorych na reumatoidalne zapalenie stawów uwzględnionych w niniejszej analizie. Analizowane populacje były jednak zróżnicowane pod względem wieku oraz stopniu feminizacji. Czynniki te obok typu uwzględnionych badań (eksperymentalne, obserwacyjne) i czasu trwania podjętej w badaniu obserwacji (od 1 roku do 11 lat) miały znaczący wpływ na uzyskane w badaniach wyniki dotyczące zmian stopnia niepełnosprawności w czasie, przyczyniając się do uzyskania ich znacznego rozrzutu.

Odnaleziono 12 publikacji dotyczących zmiany wartości HAQ u pacjentów z RZS kontynuujących terapię biologiczną (po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi na stosowane leczenie) [26–29, 35–40, 144, 145]. Zgromadzone dane w części prac prezentowano w postaci pojedynczej, skumulowanej wartości, określającej zmianę stopnia niepełnosprawności w danym okresie [29, 35, 37, 38] (wartość średnia lub mediana) w pozostałych zaś publikacjach przedstawiono wykresy wartości HAQ lub ich zmiany w czasie. Z uwagi na występujące trudności w kumulacji danych przedstawionych w formie median, z analizy odrzucono badania, których wyniki prezentowano w tej formie [26, 144, 145].

W publikacjach (TEMPO [39], Baumgartner 2004 [40], Nagasawa 2009 [27], Barra 2009 [38], Kievit 2008 [28], Genevay 2007 [36]) zgromadzone dane przedstawiono w postaci wykresów wartości HAQ lub zmiany wartości HAQ w czasie. Na podstawie zaprezentowanych danych wyznaczono różnice wartości HAQ między poszczególnymi punktami czasowymi wyróżnionymi na osi czasu w poszczególnych pracach. Dane dotyczące okresu od podania pierwszej dawki leku do 3. miesiąca trwania terapii (moment oceny skuteczności leczenia) mogą zniekształcać oszacowanie średniej zmiany wartości HAQ związanej z długoterminowym stosowaniem terapii biologicznej, gdyż uwzględniają one początkową efektywność analizowanych leków. W niniejszej analizie efektywność leku w okresie do momentu oceny efektywności terapii określana jest na podstawie kryteriów ACR. Z tego względu w przeprowadzanych obliczeniach nie uwzględniono danych określonych dla punktów czasowych sprzed 3. miesiąca trwania terapii. Zmiany wartości HAQ wyznaczone dla punktów czasowych następujących po tym okresie przeskalowano w sposób liniowy na okres jednego roku, a następnie uśredniono. Dane z pozostałych publikacji uwzględnionych w analizie (Wolfe 2010 [35], Lekander 2010 [37], analiza opublikowana przez NICE - Connock 2009 [29]) o odmiennym sposobie prezentacji wyników przeskalowano w sposób liniowy na okres jednego roku.

Średnia zmiana wartości HAQ w ciągu roku oszacowana w uwzględnionych publikacjach wahała się od -0,324 do 0,030 i wykazywała istotny związek z typem przeprowadzonego badania. Średnia zmiana wartości HAQ oszacowana w badaniach klinicznych, wynosząca -0,190 znacznie odbiega od wartości 0,009 uzyskanej na podstawie badań obserwacyjnych. Wiąże się to najpewniej z różnicami występującymi w sposobie leczenia analizowanej populacji w badaniach eksperymentalnych [29, 39, 40], gdzie terapia odbywa się w zgodzie z protokołem badania i badaniach obserwacyjnych [27, 28, 35–38], gdzie sposób leczenia nie odbiega znacznie od rzeczywistej praktyki klinicznej. Powodem takiej sytuacji może być również fakt, iż dane zgromadzone w trakcie badań obserwacyjnych niejednokrotnie dotyczą również pacjentów, którzy zakończyli aktywne leczenie biologiczne. Dane dotyczące tej grupy mogą istotnie zawyżać oszacowaną średnią zmianę wartości HAQ na niekorzyść analizowanych interwencji.

Wśród odnalezionych publikacji odnaleziono analizę ekonomiczną Connock 2009 [29] opiniowaną przez NICE, dotyczącą stosowania certolizumabu pegol w rozważanym wskazaniu. Dane dotyczące zmiany wartości HAQ, które zostały wykorzystane w tej analizie, zaczerpnięto z badań klinicznych (ECO46e1, ECO46e2, ECO47e1 i ECO47e2) przeprowadzonych z inicjatywy Producenta. W badaniach oceniano średnią zmianę wartości HAQ oraz użyteczności stanu zdrowia mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D występującą w trakcie kontynuacji terapii certolizumabem pegol w leczeniu pacjentów z RZS po 12. oraz 24. tygodniu od podania pierwszej dawki leku. Badania źródłowe uwzględnionych danych nie są dostępne. Ze względu na przyjęty w niniejszej analizie schemat monitorowania odpowiedzi na stosowane leczenie (ocena efektywności leczenia po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii) w przeprowadzonych obliczeniach wykorzystano dane dotyczące okresu od 12. tygodnia stosowania terapii certolizumabem pegol do końca okresu obserwacji. Uwzględnioną wartość z uwagi na brak dostępu do danych źródłowych zaczerpnięto z analizy ekonomicznej NICE.

W Tabeli 23 zaprezentowano opis uwzględnionych w analizie badań oraz wyznaczone na podstawie ich wyników średnie zmiany wartości HAQ w skali roku.

Tabela 23.
Wartości progresji HAQ z uwzględnionych badań dotyczących zmiany wartości HAQ w trakcie kontynuacji terapii biologicznej

Badanie	Typ badania	Lata	Państwo	N	Średnia roczna zmiana HAQ	Źródło
Baumgartner 2004	randomizowane	bd	USA	464	-0,056	[40]
TEMPO	randomizowane	Rekrutacja 2000-2002, czas obserwacji 1 rok	12 państw europejskich	231	-0,324	[39]
Analiza ekonomiczna opublikowana przez NICE - Connock 2009	randomizowane	bd	USA	3 829	-0,191	[29]
Wolfe 2010	obserwacyjne (dane z bazy danych NDB)	1998-2009	USA	3 829	-0,001	[35]

Badanie	Typ badania	Lata	Państwo	N	Średnia roczna zmiana HAQ	Źródło
Genevay 2007	obserwacyjne (rejestr SCQM-RA)	1997-2005	Szwecja	344	0,003	[36]
Kievit 2008	obserwacyjne (rejestr DREAM)	2003-2007	Holandia	707	-0,075	[28]
Lekander 2010	obserwacyjne (rejestr STURE)	1999-2008	Szwecja	637	0,003	[37]
Barra 2009	obserwacyjne	2000-2007	Kanada	209	0,030	[38]
Nagasawa 2009	obserwacyjne	2003-2006	Japonia	67	-0,015	[27]

Ze względu na stosunkowo niewielką liczbę badań dotyczących zmiany wartości HAQ w czasie, w których badana populacja odpowiada definicji populacji docelowej niniejszej analizy, w przeprowadzanych obliczeniach posłużono się danymi z wszystkich odnalezionych prac. W analizie podstawowej uwzględniono wartość średnią, równą -0,070 wszystkich zgromadzonych wyników (Tabela 23). W celu określenia wpływu rozważanego parametru na ostateczne wyniki analizy w jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono średnie zmiany wartości HAQ określone na podstawie danych z badań obserwacyjnych (-0,009; scenariusz 11a), randomizowanych (-0,190; scenariusz 11b), wartość uwzględnianą w analizie ekonomicznej opublikowanej przez NICE (-0,191; scenariusz 11c) oraz dodatkowo wartość minimalną (-0,324; scenariusz 11d) i maksymalną (0,030; scenariusz 11e) z wszystkich uwzględnionych prac.

W analizie przyjęto, że stopień niepełnosprawności pacjenta zmienia się w czasie w sposób jednostajny.

W probabilistycznej analizie wrażliwości przyjęto, zgodnie z wynikami publikacji Sokka 2006 [34], iż rozkład średniej zmiany HAQ jest w przybliżeniu normalny. Odchylenie standardowe rozkładu prawdopodobieństwa dotyczącego zmian wartości HAQ w trakcie kontynuacji leczenia biologicznego wyznaczono, traktując dane z uwzględnionych badań jako wartości próbki losowej.

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w analizie zmiany wartości HAQ w populacji pacjentów z RZS kontynuujących stosowanie leków biologicznych po uprzednim uzyskaniu odpowiedzi na podjęte leczenie.

Tabela 24.
Uwzględnione w analizie roczne zmiany wartości HAQ osiągnięte w trakcie kontynuacji terapii biologicznej u pacjentów z RZS w zależności od przyjętego scenariusza analizy

Opis	Średnia roczna zmiana HAQ	SD	Badania uwzględnione w obliczeniach
Wartość średnia	-0,070	0,109	[27–29, 35–40]
Wartość średnia z badań randomizowanych	-0,190	0,109	[29, 39, 40]
Wartość średnia z badań obserwacyjnych	-0,009	0,032	[27, 28, 35–38]

Opis	Średnia roczna zmiana HAQ	SD	Badania uwzględnione w obliczeniach
Wartość zaczerpnięta z analizy ekonomicznej opiniowanej przez NICE	-0,191	0,109 ^a	[29]
Wartość minimalna	-0,324	0,109 ^a	[39]
Wartość maksymalna	0,030	0,109 ^a	[38]

a) wartość przyjęta zgodnie z oszacowaniem z głównej analizy

Oszacowana roczna zmiana wartości HAQ w analizie ekonomicznej uwzględniona została w punktach czasowych, w których pacjent kontynuuje leczenie biologiczne po uprzedniej ocenie efektywności stosowanego leku (w analizie podstawowej po 3. miesiącu terapii). Założenie takie zostało przyjęte, gdyż dane o efektywności analizowanych leków, zaczerpnięte z uwzględnionych badań klinicznych, określają pełną zmianę wskaźnika HAQ osiągniętą u pacjentów uczestniczących w badaniu.

W analizie przyjęto, że w populacji pacjentów nieleczonych aktywnie lekami biologicznymi (po uprzednim zakończeniu terapii tego typu) stosowany jest metotreksat. Wśród odnalezionych prac zdecydowana większość odnosiła się do populacji pacjentów z RZS bez podziału na stopień aktywności choroby oraz stosowane w badanej populacji leczenie. W jednej z odnalezionych publikacji dotyczących zmiany wartości HAQ w czasie (Wolfe 2010 [35]) wyróżniono populację pacjentów będących po zakończeniu terapii biologicznej. Badanie to przeprowadzono w oparciu o dane zgromadzone w ramach amerykańskiej bazy danych dotyczących chorób reumatycznych NDB. W ramach przeprowadzonego badania obserwowano populację 18 485 pacjentów z RZS, w tym 4911 leczonych biologicznie przez okres ponad 11 lat. Oszacowana w badaniu średnia zmiana wartości HAQ w ciągu roku u pacjentów, którzy przerwali leczenie biologiczne wyniosła 0,013. Wynik ten nie odbiega znacznie od innych rezultatów dotyczących rozważanego parametru uzyskanych w ostatniej dekadzie w ogólnej populacji chorych na RZS. Średni przyrost wartości HAQ w ciągu roku w tej populacji szacuje się w granicach od -0,006 do 0,119 (zgodnie z wynikami przeglądu Scott 2003 [41]), najczęściej podawana jest jednak wartość bliska 0,03 [41]. Autorzy kilku odnalezionych prac [34, 41, 146] wskazują, że postęp w leczeniu RZS, jaki się dokonał w ostatniej dekadzie, spowodował poprawę ogólnego stanu zdrowia chorych na RZS. Przejawia się to między innymi spadkiem progresji wartości HAQ raportowanej w publikowanych w tym czasie pracach. Od czasu późnych lat 90-tych szacuje się, że wartość HAQ rośnie u pacjentów z RZS o wartość 0,01-0,02 w skali roku. Z uwagi na specyfikę analizowanej populacji oraz istotny wpływ roku publikacji uwzględnionych badań na oszacowany w nich wynik dotyczący zmiany wartości HAQ w czasie w analizie podstawowej w punktach czasowych, w których pacjent nie jest aktywnie leczony lekami biologicznymi uwzględniono wartość 0,013 wyznaczoną w badaniu Wolfe 2010. W celu weryfikacji wpływu analizowanego parametru oraz niepewności związanej z jego oszacowaniem na wyniki analizy w jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono wartość 0,033 podaną w przeglądzie Scott 2003 [41].

W analizie przyjęto, że stopień niepełnosprawności pacjenta zmienia się w czasie w sposób jednostajny.

W probabilistycznej analizie wrażliwości dla zmiany wartości HAQ u pacjentów nieleczonych aktywnie lekami biologicznymi przyjęto rozkład normalny (zgodnie z wynikami pracy Sokka 2006 [34]) z odchyleniem standardowym zaczerpniętym z publikacji Wolfe 2010 [35] (0,002). W poniższej tabeli przedstawiono przyjęte w analizie wartości średniej zmiany HAQ w analizowanych sytuacjach.

Tabela 25.
Uwzględnione w analizie roczne zmiany wartości HAQ osiągnięte u pacjentów z RZS nieleczonych aktywnie lekami biologicznymi w zależności od przyjętego scenariusza analizy

Opis	Średnia roczna zmiana HAQ	SD	Badania uwzględnione w obliczeniach
Analiza podstawowa - wartość średnia (Wolfe 2010)	0,013	0,002	[35]
Jednokierunkowa analiza wrażliwości - wartość z przeglądu Scott 2003	0,033	0,002 ^a	[41]

a) z braku danych wartość przyjęta zgodnie z analizą podstawową

3.5. Dane dotyczące czasu trwania terapii biologicznej

W celu oszacowania długości czasu trwania terapii analizowanymi lekami biologicznymi przeszukano bazę Medline przez PubMed [19] (wykorzystana strategia została przedstawiona w aneksie, rozdz. 13.5.2). W wyniku przeszukania odnaleziono 113 publikacji, z czego w 57 pracach opisywano czas trwania terapii u pacjentów z RZS leczonych biologicznie. Pozostałe publikacje zostały we wstępnej fazie prac odrzucone z dalszej analizy z powodu podstawowej niezgodności ich treści z celem przeprowadzonego przeszukania. Pozostałe badania dotyczyły stosowania adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu w leczeniu pacjentów z RZS. Nie odnaleziono publikacji, w których podano stosowne dane dla terapii certolizumabem pegol lub rytuksymabem. W celu zaprezentowania rzeczywistej praktyki stosowania leków anti-TNF α w leczeniu chorych z RZS w analizie uwzględniono wyłącznie badania obserwacyjne. Odmienny charakter badania (badanie randomizowane) był przyczyną odrzucenia 7 prac [24, 147–152]. Zgodnie z wynikami odnalezionych badań, stosowanie metotreksatu jako leczenia towarzyszącego ma istotny wpływ na czas trwania terapii biologicznej [42, 44, 46]. W niniejszej analizie uwzględniono stosowanie terapii biologicznych wyłącznie w skojarzeniu z metotreksatem, z tego względu do analizy włączono tylko badania, których wyniki można uznać za reprezentatywne dla tego schematu stosowania leków anti-TNF α . Brak przedstawienia rezultatów z podziałem na stosowany schemat leczenia biologicznego (z/bez MTX) oraz stosowanie u znacznej części pacjentów (co najmniej 30%) leków anti-TNF α w monoterapii było powodem odrzucenia 13 prac (Borah 2009 [153], Duftner 2008 [154], Buch 2007 [155], Feltelius 2005 [156], Agarwal 2008 [157], Levalampi 2008 [158], Flendrie 2003 [159], Yazici 2009 [160], Tang 2008 [161], Brocq 2007 [50], Pavelka 2009 [162], Wendling 2005 [163], Stern 2004 [164]).

Najlepszym sposobem prezentowania danych dotyczących czasu trwania terapii biologicznej (za wyjątkiem danych surowych nie odnalezionych w żadnej publikacji) są krzywe przeżycia. Z uwagi na dostępność wiarygodnych źródeł, w których wykorzystano ten sposób prezentacji danych, z dalszej analizy odrzucono 2 dalsze publikacje, w których wyniki zaprezentowano w odmiennej formie [165, 166].

Po uwzględnieniu omówionych uwarunkowań do analizy włączono 13 badań [28, 42–48, 50–53, 105, 167]. Większość z uwzględnionych prac stanowią raporty z działalności obszernych rejestrów terapii biologicznych z państw europejskich oraz USA [28, 42–47, 167], obejmujące swym zasięgiem od 50 do 3609 pacjentów z RZS. Z uwagi na występujące różnice w czasie rejestracji oraz wprowadzania poszczególnych leków anti-TNF α na rynek, a następnie do puli świadczeń refundowanych w poszczególnych państwach, najwięcej z uwzględnionych badań dotyczy stosowania najstarszego z analizowanych leków anti-TNF α - infliksymabu. Krzywą czasu trwania terapii tym lekiem przedstawiono w 13 z uwzględnionych badań [28, 42–45, 47, 48, 50–53, 105, 167], zaś dla adalimumabu i etanerceptu odpowiednio w 5 [28, 42, 43, 45, 167] i w 6 [28, 42–45, 167] pracach. Dodatkowo w dwóch pracach [46, 168] zamieszczono krzywe czasu trwania terapii biologicznej bez podziału na stosowane leki.

Głównymi przyczynami przerwania terapii biologicznej w analizowanych populacjach była utrata odpowiedzi na stosowane leczenie oraz wystąpienie działań niepożądanych. Znacznie rzadziej terapię przerywano z powodu wystąpienia innych powikłań bądź z przyczyn osobistych, niezwiązanych bezpośrednio z zastosowanym leczeniem. W analizie ekonomicznej uwzględniono dane dotyczące czasu trwania leczenia bez względu na przyczyny jego przerwania.

Wyniki uwzględnionych badań wskazują, iż czas trwania terapii biologicznej u pacjentów z RZS jest istotnie uzależniony od stosowanego leku anti-TNF α (adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu) [28, 42–44, 53]. Niemal we wszystkich badaniach wykazano, iż uzyskiwane w tym aspekcie różnice między porównywanymi lekami są istotne statystycznie, w przeważającej większości prac na korzyść etanerceptu.

Wyniki uwzględnionych w analizie badań, przedstawione w postaci krzywych czasu trwania terapii biologicznych (dla poszczególnych leków anti-TNF α bądź ogólnie dla terapii biologicznej bez wyszczególnienia stosowanego leku) są spójne. Wyjątek stanowi badanie Grijalva 2007 [167], w którym przedstawiono dane dotyczące terapii biologicznych stosowanych w leczeniu RZS zgromadzone zostały w ramach amerykańskiej bazy danych TennCare (ang. *Tennessee Medicaid Database*). Baza obejmuje swym zasięgiem populację osób ubezpieczonych w ramach państwowego programu opieki zdrowotnej Medicaid (głównie osoby starsze oraz o niskim dochodzie) bądź mających ograniczony dostęp do świadczeń medycznych. Na podstawie międzynarodowej klasyfikacji procedur medycznych ICD9-CM z rejestru wyodrębniono 26 837 dorosłych pacjentów leczonych z powodu RZS. W analizowanej publikacji Grijalva 2007 zestawiono dane dotyczące czasu trwania terapii poszczególnymi lekami DMARD, w tym lekami biologicznymi (adalimumab, etanercept, infliksymab, anakinra) w leczeniu RZS w analizowanej populacji. Krzywe czasu trwania terapii lekami biologicznymi przedstawiono dla 1036 pacjentów z podziałem na stosowany schemat terapii (z/bez MTX). Jednak w odniesieniu do pozostałych badań uwzględnionych w analizie czasu trwania terapii biologicznych oszacowane w pracy prawdopodobieństwo przerwania terapii tego typu w czasie jest zdecydowanie wyższe. Taka sytuacja może być spowodowana specyfiką amerykańskiego systemu opieki zdrowotnej oraz charakterem populacji objętej programem Medicaid (dotyczącego osób o niskim dochodzie, niejednokrotnie o ograniczonym dostępie do informacji dotyczących efektywności i skuteczności

stosowanego leczenia [167]). Z uwagi na występujące odchylenia długości czasu trwania terapii biologicznych w danych amerykańskich względem europejskich danych w tym zakresie badanie Grijalva 2007 zostało odrzucone z przeprowadzanych w dalszej części analizy obliczeń.

Ostatecznie w analizie czasu trwania terapii biologicznej uwzględnionych 13 badań obserwacyjnych, ich opis oraz zestawienie głównych wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Zestawienie badań uwzględnionych w analizie czasu trwania terapii biologicznych

Rejestr / Badanie	Opis	Państwo	Lata obserwacji	Stosowane leki biologiczne	Liczba pacjentów ^a	Odsetek MTX	Źródło
Brocq 2007	Badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z RZS leczonych infliksymabem w 7 francuskich szpitalach.	Francja	1999-2005	INF+DMARD	104	bd	[50]
DANBIO (Danish Rheumatologic Database)	Duński narodowy rejestr terapii biologicznych stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS, mający na celu oceny stosowania terapii biologicznych w praktyce klinicznej.	Dania	2000-2007	ADA	675	70%	[43]
				ETA	517	61%	
				INF+MTX	1134	87%	
DREAM (ang. Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring)	Holenderski rejestr, obejmujący 11 ośrodków, mający na celu długoterminowe monitorowanie pacjentów z RZS rozpoczynających leczenie lekami anty-TNF α .	Holandia	2003-2004	ADA	267	87%	[28]
				ETA	289	78%	
				INF	151	85%	
Ducoulombier 2007	Badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z RZS leczonych infliksymabem w 7 francuskich szpitalach.	Francja	2000-2001	INF+MTX	50	100%	[105]
Figueiredo 2008	Badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z RZS leczonych biologicznie w jednym z francuskich szpitali.	Francja	2000-2003	INF	152	64%	[51]
Fernandez-Nebro 2007	Badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z RZS rozpoczynających leczenie biologiczne w jednym z hiszpańskich szpitali.	Hiszpania	1999-2006	ADA ^b	22	55%	[53]
				ETA ^b	79	52%	
				INF	60	83%	
LORHEN (ang. Lombardy Rheumatology Network)	Rejestr terapii biologicznych obejmujący 4 ośrodki w Lombardii (płn. Włochy), mający na celu ocenę efektywności i bezpieczeństwa leków anty-TNF α w leczeniu pacjentów z RZS.	Włochy	od 1999	ADA	303	75%	[42]
				ETA	242	72%	
				INF	519	96%	
NOR-DMARD (ang. Norwegian DMARD register)	Norweski rejestr obejmujący 5 ośrodków, mający na celu gromadzenie danych dotyczących stosowania leków DMARD (w tym leków anty-TNF α) w leczeniu chorób reumatycznych.	Norwegia	2000-2006	TNF+MTX	565	100%	[46]
RABBIT (ang. Rheumatoid Arthritis - Observation of Biologic Therapy)	Niemiecki rejestr narodowy mający na celu ocenę efektywności i bezpieczeństwa terapii biologicznych w leczeniu RZS w praktyce klinicznej.	Niemcy	2001-2003	INF	343	64%	[47]
				ETA ^b	511	33%	

Rejestr / Badanie	Opis	Państwo	Lata obserwacji	Stosowane leki biologiczne	Liczba pacjentów ^a	Odsetek MTX	Źródło
SCQM-RA (ang. <i>Swiss Clinical Quality Management for Rheumatoid Arthritis</i>)	Szwajcarski rejestr narodowy, mający na celu długoterminowe monitorowanie pacjentów z RZS leczonych biologicznie.	Szwajcaria	1997-2006	ADA+MTX	882	100%	[45]
				ETA+MTX	887	100%	
				INF+MTX	595	100%	
SSATG (ang. <i>Southern Sweden Anti-rheumatic Treatment Group</i>)	Szwedzki rejestr terapii biologicznych, mający na celu wyodrębnienie czynników związanych z przedwczesnym przerwaniem terapii lekami anty-TNF α	Szwecja	1999-2004	ETA+MTX	179	100%	[44]
				INF+MTX	501	100%	
Vander Cruyssen 2006	Badanie obserwacyjne obejmujące populację pacjentów z RZS leczonych biologicznie w 7 belgijskich klinikach. Badanie przeprowadzono w ramach narodowego programu, mającego na celu rozszerzenie dostępu pacjentów z RZS do terapii lekami anty-TNF α , wdrożonym przed wprowadzeniem refundacji infliksymabu w rozważanym wskazaniu w Belgii.	Belgia	2000-2001	INF	479	90%	[52]
Voulgari 2005	Badanie obserwacyjne przeprowadzone w populacji pacjentów z długotrwałym RZS leczonych infl ksymbem.	Grecja	1999-2003	INF	84	71%	[48]

a) w przypadku dostępności danych o czasie trwania terapii biologicznej w populacji pacjentów leczonych w skojarzeniu z MTX w analizie uwzględniono wyłącznie te dane, b) dane przedstawione dla tej grupy nie zostały uwzględnione w analizie z uwagi na niski odsetek pacjentów stosujących leki biologiczne w skojarzeniu z MTX w tej grupie

Na potrzeby przeprowadzanych obliczeń krzywe czasu trwania terapii biologicznej z uwzględnionych badań przeskalowano tak, aby upływający czas trwania terapii mierzony był w miesiącach. Następnie dla każdego z leków anti-TNF α (adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu) uśredniono krzywe czasu trwania terapii z uwzględnionych badań z wagami równymi liczbom pacjentów stosujących poszczególne leki. W ten sposób wyznaczono skumulowaną krzywą opisującą prawdopodobieństwo przerwania terapii danym lekiem w czasie. Otrzymane krzywe skumulowane wykorzystano w dalszych obliczeniach.

W analizie ekonomicznej przyjęto, że niezależnie od stosowanego leku anti-TNF α czas do przerwania terapii biologicznej ma rozkład Weibulla. Założenie takie wynika z charakteru omawianej zmiennej (opisującej czas do zajścia określonego zdarzenia). Na podstawie skumulowanych krzywych czasu trwania terapii dla poszczególnych leków anti-TNF α , które wyznaczono w oparciu o dane z badań omówionych w Tabeli 26, oszacowano zgodnie z metodą najmniejszych kwadratów konkretne wartości parametrów rozkładu Weibulla. Dokładny opis przeprowadzonych obliczeń zawarto w rozdziale 4.5. Wyestymowane tym sposobem rozkłady posłużyły w przeprowadzanej analizie ekonomicznej do modelowania czasu trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi u pacjentów z RZS.

Ze względu na brak długoterminowych badań dotyczących stosowania certolizumabu pegol oraz rytuksymabu w populacji chorych na reumatoidalne zapalenie stawów oraz czasu trwania terapii tymi lekami, w analizie ekonomicznej przyjęto, iż czas trwania terapii u pacjenta leczonego certolizumabem pegol oraz rytuksymabem jest średnią czasów trwania terapii pozostałymi lekami biologicznymi (adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem). Założenie takie wydaje się zasadne ze względu na podobieństwa występujące w strukturze oraz działaniu certolizumabu pegol oraz pozostałych analizowanych leków biologicznych.

W analizie wrażliwości uwzględniono możliwość zastosowania w przypadku czasu trwania terapii certolizumabem pegol w leczeniu pacjentów z RZS parametrów rozkładu Weibulla oszacowanych dla infliksymabu (najkrótsza z oszacowanych terapii lekiem biologicznym) i etanerceptu (najdłuższa z oszacowanych terapii lekiem biologicznym). Przeprowadzenie analizy wrażliwości w tym zakresie pozwoli na uwzględnienie ewentualnego wpływu na wyniki analizy różnego czasu trwania terapii certolizumabem pegol.

Tabela 27.
Oszacowane parametry rozkładu Weibulla dla czasu trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi

Lek	Parametr skali	Parametr kształtu	Średni czas trwania terapii [msc]
ADA	0,887	59,698	63
ETA	0,842	82,401	90
INF	0,824	52,374	58
CZP	0,838	63,389	70
RTX	0,838	63,389	70

Lek	Parametr skali	Parametr kształtu	Średni czas trwania terapii [msc]
Czas trwania terapii biologicznej w analizie CMA	0,838	63,389	70

3.6. Dane dotyczące czasu przeżycia

Długość życia chorych na RZS w porównaniu z długością życia ludzi zdrowych z odpowiedniej pod względem wieku i płci grupy jest krótsza średnio o 10–15 lat. [18]

W celu oszacowania śmiertelności dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów o agresywnym przebiegu przeszukano bazę Medline przez PubMed [19]. Zastosowaną w tym celu strategię wyszukiwania przedstawiono w aneksie (rozd. 13.5.5). W wyniku przeszukania odnaleziono publikacje epidemiologiczne, prezentujące szeroki zakres danych o śmiertelności w populacji pacjentów z RZS, między innymi w formie standardowych współczynników śmiertelności (SMR), krzywych przeżycia, śmiertelności względnej (MR), oszacowanej w odniesieniu do śmiertelności populacji ogólnej oraz hazardu względnego (HR), określającego wpływ stopnia niepełnosprawności pacjenta mierzonych kwestionariuszem HAQ na prawdopodobieństwo jego śmierci.

Zgodnie z dostępnymi doniesieniami naukowymi najlepszym wyznacznikiem poziomu śmiertelności w populacji chorych na RZS jest wynik kwestionariusza HAQ. [30] W 9 z odnalezionych publikacji prezentowano zależność śmiertelności pacjentów od ich stanu zdrowia ocenianego przy pomocy kwestionariusza HAQ [56–61, 169–171]. Spośród tych publikacji w analizie uwzględniono te prace, w których otrzymane wyniki raportowano w postaci hazardu względnego (HR) oszacowanego względem populacji ogólnej bez zastosowania korekcji względem cech charakterystycznych tej populacji [56–60]. W analizie nie uwzględniono badania Radovits 2011 [63], w którym oceniano śmiertelność w populacji pacjentów z nowo zdiagnozowanym RZS. Wyniki badania, dotyczące wartości HR były zbliżone do wyników pozostałych publikacji. Okres obserwacji wynosił 23 lata, co oznacza, że badanie najpewniej objęło swym zasięgiem również stadium choroby rozważane w niniejszej analizie. Jednocześnie wyniki badania raportowano wyłącznie dla pełnego okresu obserwacji, który uwzględnia w znacznym stopniu początkowy etap choroby, o zdecydowanie łagodniejszym przebiegu. Z tego względu wyniki badania mogą być niewłaściwe do zastosowania w niniejszej analizie. Z uwagi na rozbieżność charakterystyk populacji pacjentów w przytoczonym badaniu oraz w pozostałych pracach, rozważanych w analizie śmiertelności pacjentów z RZS (czas trwania choroby co najmniej 7,3 roku), badania Radovits 2011 nie uwzględniono w dalszej analizie.

Hazard względny określony w uwzględnionych pracach pozwala określić, jak zmienia się śmiertelność pacjenta w zależności od zmiany wartości HAQ o jednostkę. W przeprowadzonej analizie czasu przeżycia chorych z rozważanej populacji oparto się na modelu hazardu proporcjonalnego Coxa.

Uwzględnione badania pochodzą z USA i Finlandii. Okres obserwacji pacjentów uczestniczących w badaniu różnił się w poszczególnych pracach od 2 do 17 lat. Badania obejmowały w większości

populacje pacjentów leczonych w ośrodkach reumatologicznych lub będących pod stałą opieką lekarzy reumatologów. Wartości względnego hazardu podane w uwzględnionych badaniach wahały się od 1,63 do 2,73 punktu, jednak w każdym badaniu wpływ zmiany HAQ na zmianę śmiertelności, w odniesieniu do śmiertelności w populacji ogólnej, był istotny statystycznie. Dla wyekstrahowanych z badań wartości hazardu względnego przeprowadzono metaanalizę. W badaniu Wolfe 1994 [59] podano oszacowaną wartość hazardu względnego, nie przedstawiono jednak informacji o przedziale ufności bądź odchyleniu standardowym tej wartości. Informacja taka konieczna jest w celu uwzględnienia wyników tego badania w przeprowadzanej metaanalizie. W tej sytuacji skorzystano z podanej w badaniu wartości p (p-value), określonej dla testu różnicy śmiertelności w populacji chorych na RZS i populacji ogólnej. Na podstawie tej wartości określono największy możliwy przedział ufności dla oszacowanej wartości HR. Wartość HR z badania Wolfe 1994 oraz oszacowany w ten sposób przedział ufności dla tej wartości uwzględniono w dalszych obliczeniach.

W Tabeli 28 przedstawiono wartości hazardu względnego z uwzględnionych badań oraz uzyskany wynik metaanalizy.

Tabela 28.
Współczynniki hazardu względnego (HR) dla pacjentów z RZS

Źródło	N	HR	CI _{95%} - HR	CI _{95%} + HR
Wolfe 2005 [62]	12 433	2,40	2,1	2,8
Sokka 2004 [57]	1 095	2,73	1,86	4,02
Yelin 2002 [56]	1 269	1,87	1,57	2,22
Sihvonen 2004 [58]	604	1,63	1,25	2,12
Wolfe 1994 [59]	1 405	1,65	-	-
Wartość średnia		1,99	1,67	2,39

Uzyskana w wyniku metaanalizy średnia wartość hazardu względnego została wykorzystana do oszacowania śmiertelności pacjentów z RZS w zależności od płci, wieku oraz osiągniętej wartości HAQ.

Uwzględniając uzyskaną średnią wartość hazardu względnego oraz prawdopodobieństwa śmiertelności w populacji ogólnej z podziałem na wiek i płeć zaczerpnięte z tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) [64], wyznaczono prawdopodobieństwo zgonu pacjenta z reumatoidalnym zapaleniem stawów w zależności od osiągniętej wartości wskaźnika niepełnosprawności HAQ, zgodnie ze wzorem:

$$q = 1 - \left(1 - q_0 \right)^{HR^{HAQ}}$$

gdzie:

q - oznacza prawdopodobieństwo zgonu pacjenta z RZS,

q_0 - oznacza prawdopodobieństwo zgonu odpowiedniej (pod względem wieku i płci) osoby z populacji ogólnej.

W analizie probabilistycznej dla wartości hazardu względnego HR zgodnie z teorią proporcjonalnego hazardu Coxa przyjęto rozkład log-normalny [129].

3.7. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia

Dostępna literatura wskazuje, iż spośród obiektywnych i subiektywnych parametrów aktywności choroby, najsilniejszy związek z ogólną jakością życia pacjenta wykazuje współczynnik niepełnosprawności HAQ. Opierając się na tych doniesieniach, w analizie ekonomicznej użyteczność stanu zdrowia dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym modelowano w oparciu o zmiany wartości HAQ. W celu ustalenia postaci zależności wartości HAQ i użyteczności stanu zdrowia przeszukano bazę Medline przez PubMed [19]. W kryteriach przeszukania nie określono żadnych warunków dotyczących kwestionariusza stosowanego do określenia użyteczności stanu. Ostatecznie jednak, zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTM [10], wykorzystano dane odnoszące się do kwestionariuszy EQ-5D oraz SF-6D.

Odnaleziono 50 publikacji, w których oceniano relację użyteczności stanu zdrowia pacjenta od osiągniętej wartości HAQ. Duże badania epidemiologiczne omawiano niejednokrotnie w kilku odnalezionych publikacjach, dlatego po wstępnej analizie treści publikacji, do analizy włączano te prace, w których opisywano wyniki badania w sposób najwłaściwszy dla dalszych obliczeń. We wstępnej fazie analizy zidentyfikowano 23 niezależne badania epidemiologiczne określające analizowaną zależność w odniesieniu do kwestionariusza EQ-5D oraz 6 do kwestionariusza SF-6D.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonych badań punktacja uzyskana w kwestionariuszu HAQ istotnie koreluje z wynikami kwestionariuszy oceny użyteczności stanu zdrowia. Współczynnik korelacji waha się w poszczególnych publikacjach od -0,80 do -0,51 punktu. Korelacja między omawianymi parametrami jest ujemna, co oznacza, że im wartość HAQ jest wyższa, tym użyteczność stanu zdrowia jest niższa [26, 61, 106–117, 172–174].

Sposób prezentowania wyników był wyraźnie zróżnicowany w odnalezionych publikacjach. Analizowaną zależność przedstawiano w formie liczbowej: współczynników regresji liniowej lub korelacji wartości HAQ i użyteczności stanu zdrowia w badanych populacjach bądź w formie graficznej - jako histogramy lub wykresy punktowe wartości ocenianych zmiennych. W celu ujednoczenia uzyskanych danych, wyniki każdego z uwzględnionych badań przekształcono na współczynniki regresji liniowej analizowanych zmiennych. Uzyskane wyniki były zbliżone dla poszczególnych badań. W dalszych obliczeniach nie uwzględniono wyników badań Tanno 2006 [61], Bansback 2001 [175], Hawthorne 2000 [172] oraz Jobanputra 2002 [173] gdyż nie odnaleziono w nich pełnego zestawu wymaganych do dalszych obliczeń danych (tzn. średnich lub miar rozrzutu pozwalających na oszacowanie odchyłeń standardowych rozważanych zmiennych). Współczynniki zależności z pozostałych publikacji (18 dla kwestionariusza EQ-5D oraz 6 dla kwestionariusza SF-6D) zostały

natomiast skumulowane za pomocą regresji liniowej zastosowanej do wartości analizowanych zmiennych w populacji łącznej wszystkich uwzględnionych badań epidemiologicznych. Sposób przeprowadzania obliczeń przedstawiono w rozdziale 4.3.

Uzyskaną zależność wyników kwestionariuszy HAQ oraz EQ-5D wykorzystano następnie w analizie ekonomicznej do modelowania użyteczności stanu zdrowia pacjenta w zależności od osiąganego stopnia niepełnosprawności HAQ jako metody zalecanej przez wytyczne oceny technologii medycznych AOTM [10]. Za przyjęciem takiego podejścia przemawia również większa liczba odnalezionych badań analizujących tę relację, co przyczynia się do wiarygodniejszego oszacowania szukanej zależności. Relację wartości HAQ oraz użyteczności mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-6D uwzględniono w analizie wrażliwości (scenariusz 9) jako alternatywną metodę pomiaru użyteczności w zależności od wartości HAQ.

W probabilistycznej analizie wrażliwości poddano analizie niepewność wynikającą z dokonanego oszacowania parametrów zależności użyteczności stanu zdrowia pacjenta od poziomu HAQ. Jakkolwiek, zgodnie z teorią regresji liniowej, właściwym rozkładem do opisu oszacowanych współczynników regresji jest rozkład t-Studenta, jednak ze względu na znaczną liczebność populacji łącznej uwzględnionych badań (28 176 pacjentów dla kwestionariusza EQ-5D oraz 12 419 dla kwestionariusza SF-6D), która odpowiada liczbie stopni swobody powiększonej o 2, zrezygnowano z tego podejścia i przyjęto dla oszacowanych współczynników analizowanej zależności rozkład normalny. Przy tak wysokiej liczbie stopni swobody (odpowiednio 28 176 dla kwestionariusza EQ-5D oraz 12 419 dla kwestionariusza SF-6D) rozkład t-Studenta jest zbliżony do rozkładu normalnego. Podejście takie jest podyktowane również ograniczeniami czysto technicznymi, gdyż generatory liczb losowych rozkładu t-Studenta są mniej efektywne niż generatory liczb rozkładu normalnego.

W Tabeli 29 przedstawiono uzyskane wartości współczynników regresji dla pojedynczych badań epidemiologicznych uwzględnionych w analizie oraz współczynniki zależności użyteczności stanu zdrowia pacjenta z RZS od wartości HAQ przyjęte w analizie ekonomicznej.

Tabela 29.
Współczynniki zależności użyteczności stanu zdrowia mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D od wartości HAQ

Publikacja	Liczebność próby	Współczynnik kierunkowy	Wyraz wolny	Źródło
Badania uwzględnione w analizie				
Adams 2010	345	-0,24	0,79	[118]
Ariza-Ariza 2006	300	-0,29	0,89	[109]
Bansback 2007	439	-0,23	0,88	[110]
Carreno 2011	244	-0,31	0,96	[119]
Gonç alves-Campolina 2009	200	-0,22	0,87	[115]
Hurst 1997	233	-0,33	0,86	[108]
Jacobsson 2007	613	-0,25	0,86	[111]
Kaplan 2005	636	-0,22	0,87	[117]

Publikacja	Liczebność próby	Współczynnik kierunkowy	Wyraz wolny	Źródło
Kobel't 2004	116	-0,27	0,69	[26]
Kobel't 2008	1 487	-0,27	0,87	[107]
Lillegraven 2010	1 041	-0,27	0,89	[120]
Linde 2008	200	-0,20	0,89	[116]
Marra 2005	308	-0,19	0,25	[106]
Michaud 2005	11 289	-0,27	0,93	[114]
Scott 2007	321	-0,32	0,93	[112]
Standfield 2010	170	-0,28	0,93	[121]
Witney 2006	142	-0,24	0,85	[113]
Wolfe 2010	10 092	-0,25	0,90	[123]
Wynik łączny (SD)		-0,26 (0,005)	0,90 (0,007)	-
Badania nieuwzględnione w analizie				
Bansback 2001	156	-0,23	0,83	[175]
Hawthorne 2000	139	-0,20	0,86	[172]
Jobanputra 2002	bd	-0,27	0,92	[173]
Tanno 2006	307	-0,17	0,74	[61]

Tabela 30. Współczynniki zależności użyteczności stanu zdrowia mierzonej przy pomocy kwestionariusza SF-6D od wartości HAQ

Publikacja	Liczebność próby	Współczynnik kierunkowy	Wyraz wolny	Źródło
Adams 2010	345	-0,08	0,67	[118]
Bansback 2007	439	-0,11	0,81	[110]
Gonę alves-Campolina 2009	200	-0,08	0,88	[115]
Lillegraven 2010	1041	-0,11	0,76	[120]
Marra 2005	302	-0,12	0,05	[106]
Wolfe 2010	10 092	-0,12	0,81	[123]
Wynik łączny (SD)		-0,12 (0,001)	0,81 (0,002)	-

3.8. Dane dotyczące kosztów leczenia

3.8.1. Leki biologiczne

Cenę opakowania certolizumabu pegol (w postaci ceny zbytu netto) zawierającego dwie ampułkostrzykawkę (2x200 mg substancji czynnej) uzyskano od Zamawiającego. Cenę zbytu netto za opakowanie zastosowano do wyznaczenia ceny hurtowej brutto przy uwzględnieniu zapisów ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia

żywnościowego oraz wyrobów medycznych [11]. Zgodnie z nową ustawą refundacyjną marża hurtowa wynosić będzie 7% w 2012 r., 6% w 2013 r. oraz 5% od 2014 r. i będzie naliczana z dołu. Przyjęto wysokość marży hurtowej, wynoszącej 5% zgodnie z zasadami nowej ustawy refundacyjnej, w całym horyzoncie czasowym analizy. Ze względu na zakładany sposób finansowania (TPZ), uzyskanej ceny nie przekształcono w cenę detaliczną brutto.

Poniżej (Tabela 31) przedstawiono dokładny sposób wyznaczenia ceny certolizumabu pegol.

Tabela 31.
Cena certolizumabu pegol uwzględniona w analizie

Nazwa substancji, wielkość opakowania	Cena zbytu netto opakowania	Stawka podatku VAT	Marża hurtowa	Cena hurtowa brutto opakowania	Cena hurtowa brutto 1 mg CZP
Certolizumab pegol, 2x200 mg					

Cenę 1 mg adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu oraz rytuksymabu w lecznictwie zamkniętym uzyskano z katalogu substancji czynnych stosowanych w TPZ [17]. Ceny zawarte we wspomnianym katalogu, z uwagi na to, że został on opublikowany w 2012 roku, zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, powinny zawierać marżę hurtową w wysokości 7%. W związku z tym, ze względu na wysokość marży hurtowej uwzględnionej w niniejszej analizie (równą 5%), wyznaczono cenę zbytu brutto 1 mg poszczególnych substancji. Uzyskane w ten sposób wartości wykorzystano w opracowanej analizie ekonomicznej. (Tabela 32)

Tabela 32.
Ceny adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i rytuksymabu uwzględnione w analizie ekonomicznej

Kod procedury	Nazwa procedury	Liczba punktów NFZ	Cena 1 punktu NFZ	Koszt NFZ za mg – analiza ekonomiczna
5.08.04.0000199	Adalimumab - INJ - 1 mg	5,1875	10,00 zł	50,91 zł
5.08.04.0000159	Etanerceptum - INJ - 1 mg	2,0110		19,73 zł
5.08.04.0000165	Infliksymabum - INJ - 1 mg	2,1138		20,74 zł
5.08.04.0000177	Rituximabum - INJ - 1 mg	1,0595		10,40 zł

3.8.2. Koszty podania leków

Certolizumab pegol podawany jest początkowo w dawce 400 mg w tygodniu 0., 2. i 4. Następnie stosuje się dawkę podtrzymującą wielkości 200 mg, podawaną co dwa tygodnie. Podanie

certolizumabu pegol, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Cimzia[®], odbywa się w trybie ambulatoryjnym.

Adalimumab podawany jest co dwa tygodnie w trybie ambulatoryjnym. Etanercept podawany jest w trybie ambulatoryjnym raz w tygodniu. Infliksymab podawany jest na początku terapii, po 2. i 6. tygodniu terapii, a następnie co 8 tygodni w trybie jednodniowej hospitalizacji.

Zasady wyceny poszczególnych świadczeń przedstawiono w Tabeli 33.

Tabela 33.
Koszty podania leków

Kod procedury	Nazwa procedury	Liczba punktów NFZ	Cena	Cena świadczenia
5.08.06.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2,00	51,00 zł	102,00 zł
5.08.06.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9,00		459,00 zł

Dopuszcza się możliwość podania certolizumabu pegol, adalimumabu oraz etanerceptu samodzielnie przez pacjenta. W związku z tym w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia w przypadku nieuwzględnienia kosztów związanych z podaniem tych leków (scenariusz 14). W przypadku infliksymabu, podanie leku następuje we wlewie dożylnym, w związku z tym nie ma możliwości dokonania samodzielnej aplikacji tego leku przez pacjenta. Z tego względu w analizie nie uwzględniono możliwości pominięcia kosztu podania infliksymabu.

3.8.3. Koszty metotreksatu

Dawka metotreksatu została określona w analizie w oparciu o zdefiniowaną dawkę dobową (DDD). Zgodnie z danymi WHO 1 DDD dla metotreksatu wynosi 2,5 mg.

W analizie założono podawanie metotreksatu u pacjentów z RZS w formie doustnej. Obecnie w Polsce ze środków publicznych finansowane są 2 preparaty zawierające metotreksat jako substancję czynną. Oba podawane są w formie doustnej. [176] Koszt płatnika, wielkość opakowania oraz wielkość pojedynczej dawki leku określono na podstawie odpowiedniego obwieszczenia Ministra Zdrowia [126].

Koszt metotreksatu jest jedynym kosztem uwzględnionym w analizie, w przypadku którego dochodzi do współpłacenia płatnika publicznego i pacjentów. Jednocześnie średni koszt dawki metotreksatu ponoszony przez pacjenta jest niewielki (0,11 zł) i nie ma wpływu na wartość inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Z tego względu w analizie przyjęto, że jest to koszt pomijalny i nie uwzględniono go w obliczeniach podstawowych. Szczegółowe wyniki analizy w przypadku uwzględnienia całkowitego kosztu płatnika i pacjenta za metotreksat przedstawiono w aneksie

(rozdz. 13.3). Uzyskane wyniki nie różnią się od wyników analizy podstawowej, co potwierdza słuszność przyjętego założenia

Koszt 1 DDD metotreksatu określono jako średnią arytmetyczną kosztów 1 DDD dla uwzględnionych preparatów metotreksatu. Zestawienie uwzględnionych preparatów oraz uwzględniony w analizie koszt 1 DDD metotreksatu przedstawiono w Tabeli 34.

Tabela 34.
Koszt metotreksatu uwzględniony w analizie

Nazwa preparatu	Wielkość opakowania	Dawka w opakowaniu	Koszt opakowania (NFZ)	Liczba DDD w opakowaniu	Cena 1 DDD (NFZ)
Trexan®	100 tabl.	0,01 g	86,54 zł	400	0,11 zł
Trexan®	100 tabl.	2,5 mg	22,29 zł	100	0,12 zł
Średni koszt 1 DDD metotreksatu (NFZ)	-	-	-	-	0,11 zł

3.8.4. Koszty monitorowania terapii

Zasady monitorowania terapii lekami biologicznymi aktualnie finansowanymi ze środków publicznych w Polsce (adalimumab, etanercept, infliksymab i rytuksymab) u pacjentów z RZS przyjęto zgodnie ze schematem obowiązującym w aktualnym programie zdrowotnym NFZ leczenia chorych z RZS. Dla wszystkich analizowanych interwencji schemat monitorowania pacjentów oraz ponoszone w związku z tym koszty są jednakowe.

W dostępnych publikacjach ([6, 177]) nie odnaleziono wytycznych określających zasady monitorowania pacjentów stosujących certolizumab pegol. W związku z tym w analizie ekonomicznej przyjęto, iż zasady oraz wycena procedury monitorowania pacjentów stosujących ten lek nie odbiegają od zasad przyjętych dla pozostałych analizowanych interwencji. Ocena skuteczności terapii odbywa się (niezależnie od interwencji) w tym samym czasie, w którym sprawdzana jest odpowiedź na leczenie, zatem początkowo po 3 miesiącach od podania pierwszej dawki leku anty-TNF α , a następnie co 6 kolejnych miesięcy trwania terapii. Dla terapii rytuksymabem odpowiedź na leczenie sprawdzana jest w 6-miesięcznych odstępach czasu.

Sposób rozliczania procedury monitorowania pacjenta w trakcie terapii biologicznej odbywa się na zasadzie rocznego ryczału. W każdym cyklu modelu (równym trzem miesiącom) naliczono wobec tego czwartą część rocznego kosztu monitorowania terapii biologicznej.

Koszt związany z monitorowaniem terapii lekami biologicznymi uzyskano na podstawie procedury diagnostyki w programie leczenia RZS i MIZS o przebiegu agresywnym. Zasady wyceny poszczególnych świadczeń przedstawiono w Tabeli 35.

Tabela 35.
Koszty monitorowania terapii

Kod procedury	Nazwa procedury	Liczba punktów NFZ	Koszt punktu NFZ	Koszt świadczenia
5.08.06.0000063	Diagnostyka w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	14,40	51,00 zł	734,40 zł

W analizie nie rozważono możliwości zmiany kosztu monitorowania terapii, gdyż został on przyjęty w oparciu o aktualne katalogi wyceny świadczeń NFZ i jako taki został uznany za oszacowanie pewne, przez co nie wymagające testowania w analizie wrażliwości.

3.8.5. Koszty kwalifikacji do terapii

Dodatkowo w momencie rozpoczęcia kursu leczenia lekiem biologicznym dotychczas niestosowanym przez pacjenta naliczany jest koszt kwalifikacji do leczenia biologicznego. Zgodnie z zapisami aktualnie obowiązującego programu zdrowotnego NFZ leczenia pacjentów z RZS koszt kwalifikacji do procedury naliczany jest każdorazowo w przypadku rozpoczynania terapii nowym lekiem biologicznym.

Koszt kwalifikacji do terapii lekami biologicznymi uzyskano na podstawie procedury kwalifikacji i weryfikacji leczenia pacjentów z RZS i młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w programie zdrowotnego leczenia RZS. Zasady wyceny poszczególnych świadczeń przedstawiono w Tabeli 36.

Tabela 36.
Koszty kwalifikacji do leczenia biologicznego

Kod procedury	Nazwa procedury	Liczba punktów NFZ	Koszt punktu NFZ	Koszt świadczenia
5.08.06.0000006	Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w programie leczenia RZS i MIZS	6,25	51,00 zł	318,75 zł

W analizie nie rozważono możliwości zmiany kosztu kwalifikacji do terapii lekami biologicznymi, gdyż został on przyjęty w oparciu o aktualne katalogi wyceny świadczeń NFZ i jako taki został uznany za oszacowanie pewne, przez co nie wymagające testowania w analizie wrażliwości.

3.8.6. Koszty medyczne niezwiązane z leczeniem biologicznym

Koszty medyczne niezwiązane z leczeniem biologicznym zostały określone w niniejszej analizie w oparciu o zależność ich wielkości od osiągniętej wartości HAQ, podanej w pracy Kaczor 2007 [124]. W publikacji przedstawiono oszacowanie omawianej zależności dokonane w oparciu o dane zgromadzone w badaniu ankietowym. Uwzględniona w niniejszej analizie zależność ma postać:

$$Koszt = 4263,56 - 1653,90 HAQ^3 \quad 6398,72 HAQ^2 \quad 4577,3 HAQ.$$

Z uwagi na fakt, iż praca Kaczor 2007 została opublikowana w roku 2007, konieczne było przeskalowanie współczynników powyższego równania o współczynnik inflacji określony dla lat 2008-2011. Na podstawie danych zaczerpniętych z tablic wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych dostępnych na stronie GUS [64] wyznaczono wzrost cen opłat związanych ze zdrowiem. Zgodnie z przeprowadzonymi obliczeniami wartość tego wskaźnika przypadająca na lata 2008-2011 wynosi 14,74%.

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU MARKOWA

4.1. Założenia

Metodyka

- Przebieg RZS modelowany jest z wykorzystaniem mikrosymulacyjnego modelu Markowa, w którym długość jednego cyklu wynosi 3 miesiące.
- Horyzont czasowy analizy obejmuje okres do zgonu pacjenta.
- Populację docelową stanowią dorośli z aktywną postacią RZS po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma DMARD.
- Schemat postępowania w trakcie terapii biologicznej oraz dawkowanie leków biologicznych ustalony został na podstawie projektu PL.
- Dawkowanie i czas terapii ustalony został na podstawie projektu PL oraz ChPL.
- Czas leczenia i zmiana terapii:
 - założono, że pacjenci są leczeni tylko jednym lekiem anti-TNF α (certolizumabem pegol, adalimumabem, etanerceptem lub infliksymabem),
 - po zakończeniu terapii danym lekiem anti-TNF α - podejmowana jest terapia rytuksymabem, w analizie wrażliwości uwzględniono podjęcie w takim przypadku terapii metotreksatem, trwającej aż do zgonu pacjenta (bez uwzględnienia terapii rytuksymabem),
 - w przypadku zmiany leku anti-TNF α na rytuksymab założono brak przerwy w leczeniu, w analizie wrażliwości uwzględniono możliwość wystąpienia 3-miesięcznej przerwy między kolejnymi terapiami biologicznymi,
 - czas pomiędzy podaniem pierwszej oraz ostatniej dawki każdego z uwzględnionych leków biologicznych nie przekracza okresu 5 lat.

Charakterystyka populacji

- Kohorta definiowana jest za pomocą: wieku, płci, masy ciała oraz wartości HAQ.
- Charakterystykę kohorty wyznaczono na podstawie badań przeprowadzonych w populacji polskiej (wiek, płeć i masa ciała) oraz badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego [5].

Efektywność terapii biologicznych

- Efektywność kliniczną ocenianych interwencji określano zgodnie z kryteriami ACR – wyróżniono 20%, 50% i 70% poprawę w skali ACR; prawdopodobieństwa uzyskania poszczególnych odpowiedzi w skali ACR w badanej populacji oszacowano na podstawie danych z badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego [5].

- Naturalny przebieg choroby modelowano za pomocą stopnia niepełnosprawności HAQ pacjenta; wartość rocznej progresji tego parametru u pacjentów, którzy kontynuują leczenie biologiczne (po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na podjętą terapię w momencie oceny jej efektywności) oraz u pacjentów, którzy nie stosują aktywnej terapii biologicznej (przyjmują wyłącznie metotreksat) oszacowano w oparciu o zgromadzone badania epidemiologiczne.
- W analizie ekonomicznej uwzględniono zależności między ocenianymi zmiennymi (bezwzględna zmiana wartości HAQ i poprawa w skali ACR), których matematyczną postać oraz współczynniki ustalono w oparciu o odnalezione badania.
- Długość czasu trwania terapii lekami biologicznymi określono w analizie za pomocą rozkładu Weibulla, parametry tego rozkładu wyestymowano na podstawie danych z odnalezionych badań obserwacyjnych dotyczących terapii adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem.
- Śmiertelność w populacji pacjentów z RZS została określona w analizie w oparciu o model proporcjonalnego hazardu Coxa jako funkcja osiągniętej wartości HAQ; wartość hazardu względnego, określającego wpływ wartości HAQ na śmiertelność pacjentów z RZS, ustalono na podstawie metaanalizy danych z badań obserwacyjnych.

Użyteczności

- Użyteczności stanów zdrowia ustalono w oparciu o liniową zależność wyników formularza EQ-5D oraz oceny sprawności fizycznej pacjenta mierzonej za pomocą kwestionariusza HAQ; w analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowo, jako miarę użyteczności, wynik formularza SF-6D.

Koszty

- Uwzględniono koszty z perspektywy publicznego płatnika w Polsce (NFZ).
- Koszty związane z terapią:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

- przy rozpoczęciu terapii poszczególnymi lekami biologicznymi każdorazowo naliczane są koszty kwalifikacji do leczenia lekami biologicznymi,
- koszty monitorowania terapii analizowanymi lekami biologicznymi (w tym rytuksymabem) naliczane są w 3-miesięcznych odstępach czasu trwania terapii,
- podanie certolizumabu pegol, adalimumabu i etanerceptu odbywa się w trybie ambulatoryjnym, zaś infliksymabu i rytuksymabu odbywa się w trybie jednodniowej hospitalizacji,
- w analizie uwzględniono koszty związane ze stosowaniem rytuksymabu u pacjentów po zakończeniu terapii lekami anty-TNF α ; w analizie wrażliwości uwzględniono brak terapii rytuksymabem u pacjentów z RZS po zakończeniu terapii lekami anty-TNF α ,
- w analizie uwzględniono koszty związane ze stosowaniem metotreksatu w okresie całego życia pacjenta,

- nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych,
- w analizie uwzględniono koszty medyczne ponoszone na leczenie chorych z RZS niezwiązane z leczeniem biologicznym; uwzględnioną w obliczeniach zależność wielkości tych kosztów od osiągniętej wartości HAQ uzyskano z publikacji Kaczor 2007 [124], uwzględniono zmianę siły nabywczej pieniądza,
- koszty jednostkowe leków biologicznych i procedur pochodzą z obowiązujących zapisów katalogu NFZ (z 15 lutego 2012 r.) [17],
- koszt jednostkowy metotreksatu zaczerpnięto z odpowiedniego obwieszczenia Ministra Zdrowia [126].
- Zgodnie z wytycznymi AOTM dotyczącymi przeprowadzania oceny technologii medycznych [10] dyskontowanie kosztów przeprowadzono przy zastosowaniu 5% stopy dyskontowej (w skali rocznej), natomiast dla efektów zdrowotnych 3,5% stopy dyskontowej (w skali rocznej); w analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowo 0% stopę dyskontową dla kosztów i efektów zdrowotnych, 5% stopę dyskontową dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych oraz 5% stopę dyskontową zarówno dla kosztów, jak i efektów zdrowotnych.

4.2. Struktura modelu Markowa

Opracowany model Markowa jest modelem mikrosymulacyjnym, w którym symuluje się zachowanie poszczególnych pacjentów z RZS leczonych z zastosowaniem leków anti-TNF α . Założona długość cyklu wynosi 3 miesiące. Zgodnie z przyjętym horyzontem czasowym analizy, proces Markowa kończy się w momencie zgonu pacjenta.

W modelu wyodrębniono 4 stany zdrowia:

1. „*Anti-TNF α Treatment*” – pacjent, znajdujący się w tym stanie, przyjmuje leczenie anti-TNF α (certolizumab pegol, adalimumab, etanercept lub infliksymab),
2. „*No Response*” - stan, w którym znajduje się pacjent po zakończeniu kursu leczenia biologicznego (lub w przerwie między kolejnymi terapiami biologicznymi w przypadku ich uwzględnienia w analizie),
3. „*Rituximab*” – pacjent, znajdujący się w tym stanie, stosuje leczenie rytuksymabem,
4. „*Death*” – stan terminalny (zgon).

W cyklu 0 pacjent poddawany jest terapii z wykorzystaniem jednego z analizowanych leków anti-TNF α (certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu lub infliksymabu). W wyniku leczenia pacjent może uzyskać adekwatną odpowiedź, bądź leczenie może okazać się nieskuteczne. W przypadku uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną terapię pacjent pozostaje w aktualnym stanie aż do zakończenia podjętej terapii, w przeciwnym przypadku stosowana terapia jest przerywana.

Długość czasu trwania terapii lekiem anti-TNF α u pacjentów z adekwatną odpowiedzią na leczenie określona jest w analizie na podstawie rozkładu Weibulla, nie może być jednak dłuższa niż 5 lat

(w razie wylosowania długości czasu trwania terapii przekraczającego 5 lat, czas ten ustalany jest jako 20 cykli modelu). W przypadku zakończenia terapii stosowanym dotychczas lekiem anty-TNF α (z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub przerwania terapii zgodnie z wyznaczoną długością czasu trwania terapii lekiem anty-TNF α) pacjent przechodzi do kolejnych stanów:

1. „*No Response*” – przejście możliwe w przypadku przyjęcia w opcjach modelu przerwy między kolejnymi terapiami biologicznymi długości większej od zera; przejście może nastąpić wówczas w każdym cyklu po zakończeniu stosowanej terapii lekiem anty-TNF α ;
2. „*Rituximab*” – przejście możliwe w przypadku przyjęcia w opcjach modelu przerwy między kolejnymi terapiami biologicznymi długości 0; przejście może nastąpić w każdym cyklu, w przypadku zakończenia stosowanej terapii lekiem anty-TNF α ;
3. „*Death*” – w przypadku zgonu, przejście możliwe po każdym cyklu modelu.

Stan „*No Response*” odpowiada stanowi, w którym znajduje się pacjent po zakończeniu terapii lekami anty-TNF α lub terapii rytuksymabem (również w trakcie przerwy pomiędzy kolejnymi terapiami biologicznymi w przypadku jej uwzględnienia). Pacjent może pozostać w stanie „*No Response*” lub przejść do stanu:

4. „*Rituximab*” – gdy przed przejściem do stanu „*No Response*” pacjent stosował terapię lekiem anty-TNF α i zakończył terapię tym lekiem, w rezultacie czego znalazł się w stanie „*No Response*”, przejście następuje po upływie określonego w opcjach modelu czasu od przerwania terapii uprzednio stosowanym lekiem anty-TNF α ,
5. „*Death*” – w przypadku zgonu.

Stan „*Rituximab*” odpowiada stanowi, w którym pacjent z reumatoidalnym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym stosuje terapię rytuksymabem. W modelu przyjęto, iż terapia rytuksymabem podejmowana jest po zakończeniu terapii lekiem anty-TNF α . Założono, że czas od podania pierwszej dawki rytuksymabu do podania ostatniej dawki tego leku wynosi maksymalnie 5 lat, tzn. 20 cykli w modelu niezależnie od osiągniętej odpowiedzi na stosowane leczenie. U pacjentów, którzy uzyskali adekwatną odpowiedź na leczenie po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii jest ona kontynuowana, w przeciwnym przypadku terapia jest przerywana. Długość czasu trwania terapii rytuksymabem u pacjentów z adekwatną odpowiedzią na leczenie określona jest na podstawie rozkładu Weibulla. W przypadku zakończenia terapii pacjent nie może podjąć kolejnego kursu terapii rytuksymabem.

Po okresie maksymalnie 5 lat (20 cykli w modelu) w stanie „*Rituximab*” pacjent przechodzi do stanu:

1. „*No Response*” – we wszystkich przypadkach poza zgonem pacjenta,
2. „*Death*” – w przypadku zgonu.

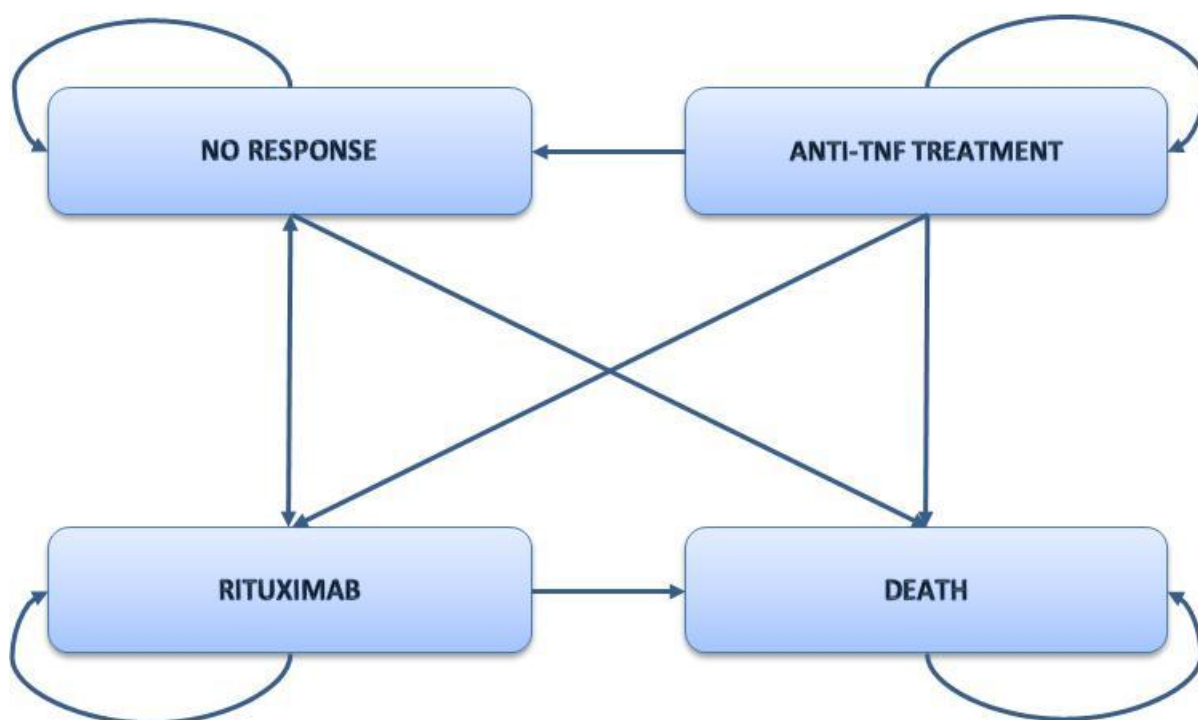
Na poniższym schemacie (Rysunek 2) przedstawiono możliwe ścieżki leczenia pacjentów w modelu.

W każdym cyklu modelu pacjentowi przypisane są koszty terapii metotreksatem i koszty medyczne niezwiązane z leczeniem biologicznym oraz, o ile w danym cyklu prowadzona jest terapia biologiczna, koszty leków, koszty podawania leków, koszty monitorowania terapii oraz w cyklach, w których terapia

biologiczna jest rozpoczynana, koszty kwalifikacji do leczenia biologicznego. Pacjentom przypisywane są ponadto użyteczności stanów zdrowia, z uwzględnieniem wyników prowadzonej terapii oraz postępującej progresji objawów choroby.

Uproszczony schemat zastosowanego modelu Markowa przedstawiono na Rysunek 2.

Rysunek 2.
Diagram modelu Markowa



4.3. Metoda obliczania QALY

W analizie uwzględniono dwa kwestionariusze pomiaru użyteczności stanu zdrowia: EQ-5D oraz SF-6D. Zależność użyteczności od wartości HAQ dla pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów określono na podstawie kompilacji danych z 13 publikacji [26, 106–117] w przypadku kwestionariusza EQ-5D oraz z 3 publikacji [106, 110, 115] w przypadku kwestionariusza SF-6D. W analizie podstawowej jako obowiązującą miarę użyteczności przyjęto kwestionariusz EQ-5D.

W odnalezionych publikacjach rozważana zależność HAQ oraz użyteczności stanu zdrowia przedstawiana była w różnorodnych formach. Wyniki każdej z nich wskazywały, iż omawiana zależność najlepiej wyrażana jest w postaci liniowej:

$$U(t) = a \cdot HAQ(t) + b,$$

gdzie:

$U(t)$ - oznacza użyteczność stanu zdrowia, w jakim znajduje się pacjent w cyklu t ,

a , b - są współczynnikami równania liniowego.

W niniejszym rozdziale przedstawiony został wykorzystany w niniejszym opracowaniu sposób postępowania w przypadku danych, określających liniową zależność dwóch zmiennych zależnych. Przeprowadzone obliczenia są zgodne z teorią regresji liniowej. Zastosowano je do oszacowania współczynników przytoczonej powyżej zależności. Źródła i postać uwzględnionych w obliczeniach danych zostały opisane w rozdziale 3.7.

W obliczeniach uwzględniono te publikacje, w których zaprezentowano dane pozwalające określić współczynniki liniowej zależności między wartościami rozważanych zmiennych (w większości publikacji były to wartości średnie oraz współczynnik korelacji Spearmana lub Pearsona). W celu ujednoczenia wyników uwzględnionych badań, a następnie oszacowania współczynników a i b rozważanej zależności przeprowadzono serię przekształceń.

W publikacjach, w których wyniki przedstawiono w postaci graficznej [67, 107, 110] dokonano sczytania wykresów przy pomocy odpowiedniego programu komputerowego służącego do tego celu (xyExtract wersja 4.1 (2008)) i na podstawie uzyskanych w ten sposób danych surowych określono metodą regresji liniowej wartości współczynników rozważanej zależności. Odpowiednie przeliczenia dokonano za pomocą funkcji statystycznych wbudowanych w program Microsoft Excel.

W większości z odnalezionych badań omawiana relacja wyrażana była w postaci wartości średnich i odchyłeń standardowych omawianych zmiennych oraz korelacji Pearsona bądź Spearmana. W pracach, w których relację HAQ oraz użyteczności stanu zdrowia przedstawiono w postaci korelacji Spearmana [106, 108, 111, 112, 116], wartość tę przekształcono w celu uzyskania przybliżonej wartości współczynnika korelacji Pearsona zgodnie ze wzorem z publikacji Moran 1948 [178]:

$$P_p = 2 \cdot \sin\left(\frac{\pi \cdot P_s}{6}\right),$$

gdzie:

P_p - oznacza współczynnik korelacji Pearsona,

P_s - oznacza współczynnik korelacji Spearmana.

Następnie dla poszczególnych badań określono wartości współczynników rozważanej zależności przy pomocy wzorów określonych w modelu regresji liniowej:

$$a = \frac{P_p \cdot SD(\text{utility})}{SD(\text{HAQ})},$$

$$b = M(\text{utility}) - a \cdot M(\text{HAQ}).$$

gdzie:

$M(X_j)$ - wartość średnią zmiennej X_j ,

$SD(X_j)$ - odchylenie standardowe zmiennej X_j .

Oszacowane wartości dla poszczególnych badań uwzględnionych w analizie omawianej zależności przedstawiono w Tabeli 29 i Tabeli 27 (dla użyteczności stanu mierzonej za pomocą odpowiednio kwestionariusza oceny jakości życia EQ-5D oraz SF-6D).

Uzyskane wartości współczynników regresji liniowej analizowanych zmiennych z wszystkich dostępnych badań skompilowano w celu uzyskania średniej postaci rozważanej zależności. Obliczeń dokonano poprzez przeprowadzenie łącznej regresji liniowej danych z wszystkich dostępnych badań. Dla ułatwienia zapisu wprowadzono oznaczenia:

X_1 - oznacza wartość HAQ,

X_2 - oznacza użyteczność stanu zdrowia.

Najpierw obliczono wartości średnie oraz odchylenia standardowe rozważanych zmiennych:

$$\bar{X}_j = \sum_{i=1}^k N_i \cdot M_i(X_j), \text{ dla } j = 1, 2$$

oraz

$$\sigma(X_j) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^k N_i \cdot SD_i^2(X_j) + \sum_{i=1}^k N_i (M_i(X_j) - \bar{X}_j)^2}{N - 1}}, \text{ dla } j = 1, 2,$$

gdzie:

$$N = \sum_{i=1}^k N_i,$$

$M_i(X_j)$ - oznacza wartość średnią zmiennej X_j w i-tym badaniu,

N_i - oznacza liczebność próby rozważanej w i-tym badaniu,

$SD_i(X_j)$ - oznacza odchylenie standardowe zmiennej X_j w i-tym badaniu,

k - liczba uwzględnionych w obliczeniach badań.

Następnie na podstawie uzyskanych danych obliczono wartości szukanych współczynników:

$$a = \frac{\sum_{j=1}^N X_{1j} \cdot X_{2j} - N \cdot \bar{X}_1 \cdot \bar{X}_2}{(N-1) \cdot \sigma^2(X_1)},$$

$$b = \bar{X}_2 - a \cdot \bar{X}_1.$$

Opisaną powyżej metodę obliczania wartości średnich współczynników regresji liniowej zastosowano do uzyskania zależności użyteczności stanu zdrowia od wartości HAQ. Uzyskane wyniki (odpowiednio dla kwestionariusza EQ-5D oraz SF-6D) zaprezentowano w Tabeli 29 i Tabeli 30 (rozdz. 3.7).

Wartość HAQ zmienia się w czasie w sposób opisany w rozdziałach 3.2 i 3.4. Ponieważ wartość HAQ jest liczbą z zakresu od 0 do 3, w formułach określających zależność HAQ od czasu nałożono górne i dolne ograniczenie na wartość współczynnika zgodnie z zakresem jego wartości.

4.4. Metoda obliczenia średniej zmiany wartości HAQ w zależności od uzyskanej odpowiedzi ACR

W publikacji Scott 2000 [34] przedstawiono średnie zmiany wartości HAQ uzyskane przez pacjentów z aktywną postacią RZS, którzy w wyniku terapii lekami DMARD osiągnęli odpowiednio 0%-19%, 20%-49% oraz 50%-100% poprawę w skali ACR. Z uwagi na konstrukcję niniejszego modelu dla celów dalszych obliczeń konieczne było oszacowanie średniej zmiany wartości HAQ u pacjentów, którzy osiągnęli od 50% do 69% oraz u pacjentów z co najmniej 70% poprawą w skali ACR.

W tym celu podanym w publikacji średnim zmianom wartości HAQ przypisano środki odpowiadających im przedziałów procentowej poprawy w skali ACR zgodnie ze sposobem przedstawionym w Tabeli 37. Następnie na podstawie metody regresji liniowej zastosowanej do tak określonych wartości procentowej poprawy w skali ACR oraz zmiany wartości HAQ oszacowano średnie zmiany wartości HAQ odpowiadające środkom przedziałów: 50%-69% oraz 70%-100%, czyli odpowiednio 59,5% oraz 85%. Uzyskane wyniki przyjęto jako średnie zmiany wartości HAQ osiągane u pacjentów, którzy uzyskali 50%-69% oraz 70%-100% poprawę w skali ACR.

Oszacowane średnie zmiany wartości HAQ związane z poszczególnymi odpowiedziami w skali ACR zostały przedstawione w tabeli poniżej. Wyznaczone wartości uwzględniono w dalszej analizie.

Tabela 37.

Dane z publikacji Scott 2000 [34] uwzględnione w szacowaniu średniej zmiany wartości HAQ związanej z poszczególnymi odpowiedziami ACR

Srednia zmiana wartości HAQ	Procentowa poprawa w skali ACR	Środek przedziału
Dane zaczerpnięte z badania Scott 2000		
-0,15	0%-19%	9,5%

Średnia zmiana wartości HAQ	Procentowa poprawa w skali ACR	Środek przedziału
-0,44	20%-49%	34,5%
-0,64	50%-100%	75%
Oszacowane wartości średniej zmiany wartości HAQ		
-0,56	50%-69%	59,5%
-0,74	70%-100%	85%

4.5. Czas trwania terapii lekami biologicznymi

Długości czasu trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi uwzględnione w modelu Markowa uzyskano poprzez estymację parametrów rozkładu Weibulla za pomocą regresji liniowej. W obliczeniach oparto się na danych zaczerpniętych z krzywych czasu trwania terapii adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem z odnalezionych badań obserwacyjnych [28, 42–48, 50–53, 105]. W przeprowadzonym przeszukaniu nie odnaleziono stosownych danych dla terapii certolizumabem pegol oraz rytuksymabem.

Funkcja gęstości rozkładu Weibulla ma postać:

$$f(t) = \frac{ct^{c-1}e^{-(t/b)^c}}{b^c},$$

gdzie b i c to parametry, odpowiednio skali i kształtu.

Dystrybuanta tego rozkładu wyraża się formułą:

$$F(t) = \int_0^t f(x)dx = 1 - e^{-(t/b)^c}.$$

Długości czasu trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi (t_i) oraz empiryczne wartości prawdopodobieństw kontynuowania leczenia biologicznego w czasie t_i (p_i) uzyskane na podstawie danych z odnalezionych badań posłużyły jako dane wejściowe do przeprowadzanej regresji. Model regresji nieliniowej w przypadku rozkładu Weibulla można sprowadzić przy pomocy prostego przekształcenia do modelu regresji liniowej. Wychodząc od zależności czasu trwania terapii danym lekiem i prawdopodobieństwa, że pacjent w tym czasie przerwie leczenie biologiczne otrzymujemy kolejne przekształcenia:

$$p_i = 1 - e^{-(t_i/b)^c},$$

$$\ln(-\ln(-p_i)) = c \cdot \ln(t_i/b) - c \ln(t_i) - c \ln(b),$$

gdzie:

t_i - czas trwania terapii danym lekiem biologicznym po i-tym cyklu,

p_i - prawdopodobieństwo zgodne z rozkładem Weibulla, że czas trwania terapii jest krótszy lub równy czasowi t_i ,

c - parametr kształtu rozkładu Weibulla,

b - parametr skali rozkładu Weibulla.

Uzyskane ostatecznie równanie ma postać liniową. Współczynnik kierunkowy równy jest c , natomiast wyraz wolny $-c \cdot \ln(b)$. Równanie przedstawia relację zmiennej zależnej postaci: $\ln(-\ln(-p_i))$ od zmiennej niezależnej równej $\ln(t_i)$. Na podstawie uzyskanej relacji, w celu zastosowania modelu regresji liniowej do rozważanego zagadnienia, należy przekształcić empiryczne wartości rozważanych prawdopodobieństw za pomocą transformacji:

$$\varphi(x) = \ln\left(\ln\left(\frac{1}{1-F(x)}\right)\right),$$

oraz zlogarytmować odpowiadające im czasy trwania terapii biologicznej, a następnie zastosować do tak uzyskanych danych model regresji liniowej, równoważny wyjściowemu modelowi regresji nieliniowej.

Wyestymowane parametry regresji liniowej c' i b' po następujących przekształceniach:

$$c = c',$$

$$b = \exp\left(-\frac{b'}{c'}\right),$$

dają szukane parametry rozkładu Weibulla czasu trwania terapii adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem. Względem terapii certolizumabem pegol oraz rytuksymabem zastosowano rozkład Weibulla uzyskany poprzez uśrednienie czasu trwania terapii biologicznych z wszystkich uwzględnionych badań, bez podziału na stosowany lek anty-TNF α .

W analizie probabilistycznej przyjęto rozkład t-Studenta dla wyestymowanych współczynników równania liniowego. Postać oraz wartości parametrów tego rozkładu określono zgodnie z teorią regresji liniowej.

Uzyskane w powyższych obliczeniach parametry rozkładu Weibulla użyto do losowania długości czasu trwania terapii biologicznych w modelu. Zestawienie wartości parametrów znajduje się w rozdziale 13.2.

4.6. Prawdopodobieństwo zgonu

Prawdopodobieństwa zgonu w każdym cyklu zależne są od wieku i płci pacjenta oraz poziomu HAQ.

Tablice trwania życia podają roczne prawdopodobieństwa zgonu (między wiekiem x a $x+1$) osób w populacji ogólnej w Polsce. W modelu przyjęto cykl długości 3 miesięcy. Z tego powodu dostosowano wartości prawdopodobieństw do długości cyklu stosując poniżej przedstawione przekształcenia:

$$q_{\bar{x}} = 1 - e^{(n(-q_x) \cdot 4)}$$

gdzie:

$q_{\bar{x}}$ - 3-miesięczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej w Polsce między wiekiem x a $x+1$,

q_x - roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej w Polsce między wiekiem x a $x+1$.

W analizie śmiertelności oparto się na modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Śmiertelność w populacji pacjentów z RZS w kolejnych cyklach modelu określano na podstawie osiągniętej przez pacjenta wartości HAQ. Odnalezione w publikacjach Wolfe 2005 [62], Sokka 2004 [57], Yelin 2002 [56], Sihvonen 2004 [58] i Wolfe 1994 [59] wartości hazardu względnego, który określa tę zależność, uśredniono za pomocą metaanalizy. Uzyskany średni HR wykorzystano następnie do wyznaczenia prawdopodobieństw zgonu w kolejnych cyklach modelu, zgodnie z następującym wzorem:

$$q = 1 - (-q_0)^{HR^{HAQ}}$$

gdzie:

q - oznacza prawdopodobieństwo zgonu pacjenta z RZS,

q_0 - oznacza prawdopodobieństwo zgonu odpowiedniej (pod względem wieku i płci) osoby z populacji ogólnej.

4.7. Opcje modelu

Model ekonomiczny stworzony z wykorzystaniem aplikacji Microsoft Excel® 2007 zaimplementowany został w języku programowania JAVA®. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 38).

Tabela 38.
Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Description	Strona tytułowa, zawierająca informacje na temat celu analizy, perspektywy, horyzontu czasowego, uwzględnionych efektów zdrowotnych oraz kosztów.
Model	Reprezentacja graficzna struktury modelu Markowa zaimplementowanego w analizie.
Analysis	Arkusz, umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu
Parameters	Arkusz, wyświetlający bieżące wartości parametrów, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce „Analysis”.
Deterministic results	Zestawienie wyników analizy deterministycznej.
PSA Results	Zestawienie wyników analizy probabilistycznej.
Detailed Results	Szczegółowe, łączne zestawienie wyników analizy deterministycznej i PSA.
Primary data	Zestawienie danych dotyczących charakterystyki wejściowej, efektywności terapii, naturalnej progresji choroby, śmiertelności oraz użyteczności stanów zdrowia.
Cost data	Zestawienie danych kosztowych.
Life Tables	Zestawienie danych dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej Polski.
Simulations	Szczegółowe wyniki kolejnych iteracji symulacji PSA wraz z wynikiem analizy deterministycznej.

Arkusz *Analysis*, umożliwiający wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy, został podzielony na szereg sekcji, odpowiadających kategoriom danych uwzględnionych w modelu:

Część pierwsza

Wybór opcji analizy (*Choose option to compare*) – umożliwia wybór sposobu przeprowadzenia analizy oraz porównywanych interwencji:

- *Option to compare* – umożliwia wybór porównywanych w analizie opcji terapeutycznych (porównanie pojedynczych leków anty-TNF α lub sekwencji leków anty-TNF α).
- *Short-term effectiveness option* – umożliwia wybór źródła danych wykorzystanych do modelowania krótkoterminowej efektywności porównywanych leków biologicznych,
- *Type of the analysis* – umożliwia wybór typu zastosowanej analizy ekonomicznej (analiza kosztów – użyteczności lub analiza minimalizacji kosztów).

Część druga

Wybór parametrów (*Set up parameters*) – pozwala zmienić ustawienia domyślne parametrów modelu:

- *Time horizon in Single Treatment Option* – umożliwia wybór horyzontu czasowego analizy.
- *Sensitivity analysis short term effectiveness option* – umożliwia wybór czy uwzględnić w analizie efektywność krótkoterminową porównywanych leków.
- *Cost data* - umożliwia ustalenie wartości parametrów kosztowych analizy (m.in. koszt leków biologicznych, [REDACTED] wysokość podatku VAT, stopa dyskontowa dla QALY i kosztów).
- *Drug dosage* - umożliwia ustalenie dawkowania analizowanych leków biologicznych.
- *Therapy parameters* – umożliwia ustalenie założeń w zakresie schematu postępowania w terapii biologicznych, maksymalnej długości czasu ich trwania oraz podejścia zastosowanego względem efektywności leków biologicznych w okresie przed pierwszą oceną ich efektywności.
- *Quality of life* – umożliwia ustalenie założeń w zakresie sposobu modelowania użyteczności oraz wybór zestawu wartości parametrów użyteczności wykorzystanych w tej części analizy.
- *Baseline characteristics* - umożliwia ustalenie charakterystyki początkowej pacjentów (płeć, wiek, masa ciała, wartość HAQ).
- *Other parameters* – umożliwia ustalenie wartości pozostałych parametrów, takich jak liczba iteracji w analizie deterministycznej i PSA, próg opłacalności dla QALY i LY oraz parametry krzywych opłacalności generowanych w PSA.

5. WALIDACJA

5.1. Walidacja wewnętrzna

W celu identyfikacji ewentualnych błędów związanych z dopasowaniem modelu do rzeczywistości przeprowadzono jego walidację wewnętrzną. Model był systematycznie testowany przy użyciu różnych (w szczególności zerowych oraz skrajnych) wartości parametrów wejściowych. Przeprowadzono analizę kodu zastosowanego w modelu pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

5.2. Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania następujących baz informacji medycznych:

- Medline przez PubMed [19],
- NHS Evidence przez stronę internetową brytyjskiej agencji HTA NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) [179].

Strategia wyszukania wykorzystana w obu bazach została przedstawiona w aneksie (rozdz. 13.5.8).

W wyniku dokonanych przeszukań odnaleziono 22 analizy ekonomiczne dla leczenia adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem dorosłych pacjentów z RZS o przebiegu agresywnym [26, 33, 61, 131, 180–190] dla populacji zgodnej z definicją przyjętą w niniejszym opracowaniu. W trakcie prac nad analizą odnaleziono dodatkowo jedną analizę ekonomiczną – Kaczor 2007 [124], nieodnalezioną w trakcie opisanych powyżej wyszukiwań. Analiza ta nie jest indeksowana w przeszukanych bazach, została jednak uwzględniona w przeprowadzonej walidacji konwergencji.

Zgromadzone prace przeanalizowano pod kątem zgodności z definicją ocenianej populacji, analizowanych efektów terapeutycznych oraz porównywanych interwencji. W jednej z odnalezionych analiz ekonomicznych uwzględniono stosowanie certolizumabu pegol w rozważanym wskazaniu (Connock 2009 [29]). Jedną analizę (Choi 2000 [180]) przeprowadzono w formie analizy kosztów-efektywności (o odmiennych od niniejszej analizy ocenianych efektach klinicznych, co uniemożliwia przeprowadzenie porównania z wynikami tej pracy), pozostałe analizy przeprowadzono w formie analiz kosztów-użyteczności. Szczegółowe zestawienie podstawowych informacji o sposobie modelowania oraz uzyskanych wynikach w odnalezionych analizach ekonomicznych zamieszczono w aneksie (rozdz. 13.5.8).

Porównanie wyników niniejszej analizy oraz odnalezionych analiz

W żadnej z odnalezionych analiz ekonomicznych nie uwzględniono terapii rytuksymabem po niepowodzeniu terapii lekami anti-TNF α (w analizach Kielhorn 2008 i Connock 2009 uwzględniono rytuksymab jednak jako komparator terapii lekami anti-TNF α , nie zaś jako kolejną linię po ich niepowodzeniu). Wyniki QALY uzyskane w niniejszej analizie u pacjentów leczonych lekami anti-TNF α oraz rytuksymabem, które wynoszą odpowiednio 7,66 QALY dla adalimumabu, 7,75 QALY dla etanerceptu, 7,67 QALY dla infliksymabu mogą być z tego względu znacznie zawyżone względem wyników QALY raportowanych w pozostałych analizach.

W celu dokonania wiarygodnej walidacji konwergencji konieczne było dostosowanie założeń niniejszej analizy i uwzględnionych analiz zagranicznych. Wyznaczono wobec tego długość życia skorygowaną jakością (QALY) u dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym, stosujących wyłącznie leki anti-TNF α lub tradycyjne leki DMARD (czas leczenia rytuksymabem ustalono na 0). Przy przyjętym dożywotnym horyzoncie czasowym uzyskane wyniki QALY wynoszą około 6,81 QALY dla adalimumabu, 6,91 QALY dla etanerceptu oraz 6,82 QALY dla infliksymabu (scenariusz 4 jednokierunkowej analizy wrażliwości).

Dobór populacji analizy oraz schemat postępowania w trakcie terapii biologicznej uwzględniony w pracach Connock 2009 [29], Bansback 2005 [182], Brennan 2004 [186], Wong 2002 [184], Lekander 2010 [92], Kaczor 2007 [124] i Marra 2007 [191] były najbardziej zbliżone do przyjętych w niniejszej analizie (wyłączanie z terapii w przypadku braku/utruty adekwatnej odpowiedzi na stosowane leczenie oraz możliwość podjęcia terapii tylko jednym z rozważanych leków anti-TNF α). Uzyskane w analizach wartości (za wyjątkiem analiz Connock 2009 [29] i Kaczor 2007 [124]) są jednak znacznie odmienne od wyników QALY uzyskanych w niniejszej analizie.

W modelach Markowa zastosowanych w uwzględnionych analizach przyjęto odmienne założenia, niż w modelu zastosowanym w niniejszej analizie. Poniżej przedstawiono najistotniejsze różnice w założeniach omawianych analiz:

- w analizach przyjęto, że po wyłączeniu z terapii lekiem anti-TNF α pacjent leczony jest kolejnymi lekami DMARD bądź przechodzi do leczenia paliatywnego, w którym pozostaje do końca życia; w niniejszej analizie przyjęto w tym przypadku stosowanie wyłącznie metotreksatu (bez możliwości stosowania pozostałych leków typu DMARD) do końca życia pacjenta; założenie takie zostało podyktowane brakiem danych dotyczących schematu leczenia u pacjentów z RZS po niepowodzeniu leczenia biologicznego; w analizie uwzględniono metotreksat, gdyż jest on najczęściej stosowany w Polsce w leczeniu RZS (zgodnie z opinią eksperta z dziedziny reumatologii oraz na podstawie danych epidemiologicznych [68]), a zarazem najtańszym lekiem DMARD,
- w analizach uwzględniano zróżnicowane długości cykli – odmienne podejście w tym aspekcie może wpływać na uzyskane wyniki; w niniejszej analizie zgodnie z aktualną praktyką monitorowania terapii biologicznej w Polsce obrano cykle 3-miesięczne,

- w opracowaniu Lekander 2010 [37] porównywano infliksymab z brakiem leczenia, w związku z tym w przeprowadzonej analizie ekonomicznej uwzględniono działania niepożądane związane ze stosowaniem infliksymabu; w niniejszej analizie porównywano certolizumab pegol wyłącznie z innymi lekami anty-TNF α ; z tego względu nie uwzględniono działań niepożądanych, gdyż na podstawie przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie porównywanych interwencji w trakcie pierwszych 6 miesięcy trwania terapii,
- w pracy Brennan 2004 [186] oraz Wong 2002 [184] nie podano nazwy kwestionariusza użytego do pomiaru użyteczności stanu zdrowia, w pozostałych analizach użyteczność wyznaczono na podstawie liniowej zależności pomiędzy wartościami kwestionariuszy HAQ i HUI-3 – w publikacji Bansback 2005 [182] oraz HAQ i EQ-5D - w publikacji Kaczor 2007 [124], a także na podstawie rozbudowanej zależności wyniku kwestionariusza EQ-5D od wielu zmiennych (w tym charakterystyki pacjenta i stosowanej terapii) - w analizie Connock 2009 [29] i Marra 2007 [191]; w niniejszej analizie skorzystano z liniowej zależności między wartością HAQ i wynikiem kwestionariusza EQ-5D.

W celu weryfikacji, czy różnica w poszczególnych założeniach analiz uwzględnionych w walidacji konwergencji ma decydujący wpływ na uzyskane wyniki, wyznaczono w niniejszej analizie wartości QALY dla poszczególnych leków anty-TNF α z uwzględnieniem dostosowania założeń opracowanej analizy i uwzględnionych analiz zagranicznych. W poniższej tabeli zestawiono przeprowadzonych obliczeń.

Tabela 39.
Współczynniki zależności użyteczności stanu zdrowia mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D od wartości HAQ

Publikacja	Wyniki dostosowanej analizy	Dostosowany parametr
Bansback 2005 [182]	4,09 QALY dla ADA, 4,16 QALY dla ETA, 4,11 QALY dla INF	brak uwzględnienia terapii RTX po zakończeniu terapii lekami anty-TNF α , współczynniki zależności kwestionariuszy EQ-5D i HAQ oraz wartości HAQ w trakcie leczenia biologicznego i po jego zakończeniu, stopa dyskontowa dla wyników zdrowotnych
Lekander 2010 [37]	5,22 QALY dla ADA, 5,30 QALY dla ETA, 5,23 QALY dla INF	
Kaczor 2007 [124]	5,22 QALY dla ADA, 5,27 QALY dla ETA, 5,23 QALY dla INF	brak uwzględnienia terapii RTX po zakończeniu terapii lekami anty-TNF α , współczynniki zależności kwestionariuszy EQ-5D i HAQ oraz wartości HAQ w trakcie leczenia biologicznego i po jego zakończeniu, stopa dyskontowa dla wyników zdrowotnych i współczynnik śmiertelności
Marra 2007 [191]	4,32 QALY dla INF	brak uwzględnienia terapii RTX po zakończeniu terapii lekami anty-TNF α , horyzont czasowy analizy, stopa dyskontowa dla wyników zdrowotnych

Widoczne jest, że jeśli przyjąć takie same założenia odnośnie użyteczności, uzyskane wyniki niniejszej analizy nie odbiegają bardzo znacząco od wyników z publikacji Bansback 2005, Marra 2007 oraz Lekander 2010, a występujące odchylenia są najprawdopodobniej efektem występowania pozostałych różnic w założeniach analizowanych modeli. W przypadku porównania z pracą Kaczor 2007 wygenerowane wyniki zdrowotne są niższe od wartości QALY uzyskanych w opracowaniu

Kaczor 2007. Sytuacja taka jest spowodowana najprawdopodobniej różnicą w sposobie postępowania w przypadku zakończenia terapii biologicznej uwzględnionym w porównywanych analizach. Dopuszczenie możliwości stosowania dowolnego, tradycyjnego leku typu DMARD po zakończeniu terapii biologicznej najpewniej pozwala na uzyskanie co najmniej takiej samej, a być może wyższej użyteczności stanu zdrowia u pacjenta w porównaniu z wynikami uzyskanymi w opracowanej analizie, w której dopuszczono możliwość stosowania wyłącznie metotreksatu jako najczęściej wykorzystywanego leku typu DMARD w Polsce.

Praca Kaczor 2007 jako jedyne opracowanie pozwala na przeprowadzenie walidacji kosztów niniejszej analizy, dlatego przy obliczeniach uwzględniono dodatkowo koszty jednostki analizowanych substancji czynnych. Po uwzględnieniu w modelu danych kosztowych analizowanych leków anti-TNF α przedstawionych w pracy Kaczor 2007 wygenerowane koszty wynosiły 209 527 zł dla terapii adalimumabem, 217 603 zł dla terapii etanerceptem i 177 736 zł dla terapii infliksymbemem. Zasady obowiązujące w ramach TPZ leczenia pacjentów z RZS lekami anti-TNF α w 2007 roku oraz uwzględnione w niniejszej analizie są odmienne [17]. Zaobserwowane rozbieżności w wynikach analizy Kaczor 2007, którą oparto na zapisach TPZ, a także wycenie jednostek uwzględnionych substancji czynnych i procedur medycznych zgodnie z realiami obowiązującymi w 2007 roku i przeprowadzonej analizie ekonomicznej są zrozumiałe. Wpływ na uzyskane wyniki miał również najpewniej różny sposób modelowania przebiegu choroby i terapii biologicznej.

Odnalezione analizy ekonomiczne (opisane powyżej) mimo zbliżonych założeń generowały wyniki o znacznym rozrzucie. Dobór populacji analizy oraz schemat postępowania w trakcie terapii biologicznej uwzględniony w pracach Bansback 2005, Brennan 2004, Wong 2002, Lekander 2010, Kaczor 2007 i Marra 2007 były zbliżone. Mimo to wyniki tych analiz odnośnie liczby lat skorygowanych jakością (QALY) w populacji pacjentów z RZS stosujących poszczególne leki anti-TNF α wynosiły w dożywotnim horyzoncie czasowym w zależności od opracowania od około 2,5 do ponad 9 lat. Tak znaczny rozrzut wyników uwzględnionych analiz nasuwa wątpliwość co do celowości przeprowadzanej walidacji konwergencji.

W analizie Connock 2009 [29] przyjęto założenia, które nie odbiegają zasadniczo od założeń innych odnalezionych analiz ekonomicznych. W szczególności konstrukcja modelu Connock 2009 została przeprowadzona w oparciu o wytyczne brytyjskiej agencji oceny technologii medycznych NICE, powszechnie akceptowanych w Europie, a również w Polsce. Mimo to wyniki uzyskane w tym opracowaniu są znacząco odmienne od wyników pozostałych uwzględnionych analiz ekonomicznych. Z uwagi na uzyskaną przez analizę Connock 2009 akceptację ze strony agencji NICE - poprzedzoną długotrwałymi pracami oraz konsultacjami zarówno na płaszczyźnie aspektów medycznych analizowanego problemu zdrowotnego, jak i metodycznych tworzonego modelu - wydaje się, że jest to analiza wiarygodna. Przeprowadzone porównanie wyników tej analizy z wynikami niniejszego opracowania (przy braku uwzględnienia terapii rytuksymbemem po zakończeniu terapii lekami anti-TNF α) w zakresie uzyskanych wartości QALY wykazuje niewielkie różnice, wynikające najpewniej z różnic w założeniach (w szczególności dotyczących sposobu obliczania użyteczności) oraz źródłach danych obu analiz.

6. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej według scenariusza podstawowego dla porównania certolizumabu pegol z adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem.

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [11] terapeutyczne programy zdrowotne w swoim obecnym brzmieniu będą obowiązywać do dnia 30 czerwca 2012 roku. Od 1 lipca 2012 roku tracą one swoją moc prawną, zaś finansowanie leków, które do tej pory objęte będą terapeutycznymi programami zdrowotnymi, odbywać się będzie w ramach programów lekowych. Ze względu na niepewny charakter dotyczący przyszłego kształtu programów lekowych, w analizie założono, że w przypadku RZS zmiana nastąpi na poziomie prawnym dotyczącym sposobu kontraktowania i rozliczania świadczeń. Założono, że wszystkie zasady dotyczące sposobu postępowania z pacjentami, opisane w terapeutycznym programie zdrowotnym, jak również wartość wyceny leków i innych świadczeń medycznych do tej pory finansowanych w ramach TPZ, nie ulegną zmianie po wprowadzeniu programów lekowych. [REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowy opis założeń przyjętych w modelu przedstawiony został w rozdziale 4.1.

6.1. Wyniki oceny klinicznej

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana jego jakością w dożywotnim horyzoncie czasowym wynosi: 7,91 QALY (CI_{95%}[5,34; 9,79]) dla certolizumabu pegol, 7,66 QALY (CI_{95%}[5,39; 9,40]) dla adalimumabu, 7,75 QALY (CI_{95%}[5,36; 9,67]) dla etanerceptu i 7,67 QALY (CI_{95%}[5,50; 9,44]) dla infliksymabu. Różnice w QALY względem certolizumabu pegol wynoszą: 0,26 QALY (CI_{95%}[-0,14; 0,55]) dla porównania z adalimumabem, 0,16 QALY (CI_{95%}[-0,29; 0,68]) dla porównania z etanerceptem i 0,24 QALY (CI_{95%}[-0,24; 0,70]) dla porównania z infliksymabem. Oszacowane różnice w QALY między porównywanymi interwencjami nie są istotne statystycznie.

Oszacowana w modelu średnia długość życia wynosi: 13,42 LY (CI_{95%}[11,57; 14,67]) dla certolizumabu pegol, 13,28 LY (CI_{95%}[11,57; 14,52]) dla adalimumabu, 13,33 LY (CI_{95%}[11,59; 14,63]) dla etanerceptu i 13,30 LY (CI_{95%}[11,59; 14,53]) dla infliksymabu. Różnice w długości życia względem certolizumabu pegol wynoszą: 0,14 LY (CI_{95%}[-0,11; 0,29]) dla porównania z adalimumabem, 0,09 LY (CI_{95%}[-0,17; 0,36]) dla porównania z etanerceptem i 0,12 LY (CI_{95%}[-0,13; 0,37]) dla porównania z infliksymabem. Oszacowane różnice w LY między porównywanymi interwencjami nie są istotne statystycznie.

Średni czas trwania terapii (wyniki niedyskontowane) wynosi dla poszczególnych leków anty-TNF α : 2,90 lat (CI_{95%}[2,69; 3,07]) dla certolizumabu pegol, 2,39 lat (CI_{95%}[2,15; 2,63]) dla adalimumabu, 2,53 lat (CI_{95%}[1,76; 3,36]) dla etanerceptu oraz 2,36 lat (CI_{95%}[1,81; 2,93]) dla infliksymabu. Różnice w średnim czasie trwania terapii względem certolizumabu pegol wynoszą 0,52 roku (CI_{95%}[0,24; 0,77]) dla porównania z adalimumabem, 0,37 roku (CI_{95%}[-0,48; 1,19]) dla porównania z etanerceptem i 0,55 roku (CI_{95%}[-0,07; 1,12]) dla porównania z infliksymabem. Oszacowane różnice w czasie trwania terapii względem porównania certolizumabu pegol z etanerceptem i infliksymabem nie są istotne statystycznie. Różnica względem porównania certolizumabu pegol z adalimumabem jest istotna statystycznie na korzyść certolizumabu pegol.

Wyniki kliniczne uzyskane w scenariuszu podstawowym analizy przedstawiono w Tabeli 40.

Tabela 40.
Wyniki oceny klinicznej (wartość średnia i 95% przedział ufności) [lata]

Lek	Certolizumab pegol	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab
QALY				
Wartości bezwzględne	7,91 [5,34; 9,79]	7,66 [5,39; 9,40]	7,75 [5,36; 9,67]	7,67 [5,50; 9,44]
Różnica względem CZP	-	0,26 [-0,14; 0,55]	0,16 [-0,29; 0,68]	0,24 [-0,24; 0,70]
LY				
Wartości bezwzględne	13,42 [11,57; 14,67]	13,28 [11,57; 14,52]	13,33 [11,59; 14,63]	13,30 [11,59; 14,53]
Różnica względem CZP	-	0,14 [-0,11; 0,29]	0,09 [-0,17; 0,36]	0,12 [-0,13; 0,37]
Średni czas trwania terapii				
Wartości bezwzględne	2,90 [2,69; 3,07]	2,39 [2,15; 2,63]	2,53 [1,76; 3,36]	2,36 [1,81; 2,93]
Różnica względem CZP	-	0,52 [0,24; 0,77]	0,37 [-0,48; 1,19]	0,55 [-0,07; 1,12]

6.2. Wyniki oceny ekonomicznej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uzyskane różnice w kosztach są najpewniej konsekwencją różnic występujących w długości czasów stosowania poszczególnych leków anti-TNF α uwzględnionych w analizie. Oszacowany w analizie średni czas trwania terapii certolizumabem pegol wynosi 2,90 lat, adalimumabem 2,39 lat, etanerceptem 2,53 lat zaś infliksymabem 2,36 lat (patrz Tabela 40).

Wyniki ekonomiczne uzyskane w scenariuszu podstawowym analizy przedstawione zostały w Tabeli 41 i Tabeli 42.

Tabela 41.
Wyniki analizy kosztów (wartość średnia i 95% przedział ufności)

Lek	Koszt leczenia	Różnica kosztów względem certolizumabu pegol
Certolizumab pegol	[REDACTED]	0
Adalimumab	[REDACTED]	[REDACTED]
Etanercept	[REDACTED]	[REDACTED]
Infliksymab	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 42.
Szczegółowe wyniki analizy kosztów z podziałem na kategorie kosztowe (wartość średnia i 95% przedział ufności) [tys. zł]

Kategoria	Certolizumab pegol	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab
Leki biologiczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria	Certolizumab pegol	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab
Podanie leków	██████████	██████████	██████████	██████████
Monitorowanie terapii	██████████	██████████	██████████	██████████
Kwalifikacja	██████████	██████████	██████████	██████████
Terapia rytuksymabem	██████████	██████████	██████████	██████████
Terapia metotreksatem	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty medyczne niezwiązane z leczeniem biologicznym	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████

W analizie kosztów-użyteczności wyznaczono inkrementalny koszt uzyskania jednej dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY, LY, średni czas trwania terapii).

W dożywotnym horyzoncie czasowym inkrementalny koszt ponoszony za uzyskanie jednego dodatkowego QALY przy zastosowaniu terapii certolizumabem pegol w miejsce terapii adalimumabem wynosi ██████████ w miejsce terapii etanerceptem wynosi ██████████ zł, zaś w miejsce terapii infliksymabem wynosi ██████████.

W dożywotnym horyzoncie czasowym inkrementalny koszt ponoszony za uzyskanie jednego dodatkowego roku życia (LY) przy zastosowaniu terapii certolizumabem pegol w miejsce terapii adalimumabem wynosi ██████████, w miejsce terapii etanerceptem wynosi ██████████ zł, zaś w miejsce terapii infliksymabem wynosi ██████████.

W dożywotnym horyzoncie czasowym inkrementalny koszt ponoszony za uzyskanie jednego dodatkowego roku terapii przy zastosowaniu terapii certolizumabem pegol w miejsce terapii adalimumabem wynosi ██████████. zł, w miejsce terapii etanerceptem wynosi ██████████, zaś w miejsce terapii infliksymabem wynosi ██████████.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla rozważanych efektów zdrowotnych (QALY, LY, średni czas trwania terapii) uzyskane w scenariuszu podstawowym analizy przedstawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 43.
Wyniki inkrementalne ██████████

Efekt kliniczny	ICUR / ICER		
	CZP vs ADA	CZP vs ETA	CZP vs INF
QALY	██████	██████	██████
LY	██████	██████	██████
Średni czas trwania terapii	██████	██████	██████

Wyniki oceny ekonomicznej – cena progowa

W dożywotnim horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla 1 mg certolizumabu pegol, przy której inkrementalny współczynnik uzyskania dodatkowego QALY (ICUR) w przypadku stosowania CZP zamiast ADA jest równy założonemu progowi opłacalności (99 543 zł) wynosi

W przypadku stosowania CZP zamiast ETA lub INF współczynnik ten wynosi odpowiednio

Dodatkowo w analizie wyznaczono cenę progową dla 1 mg CZP, przy której inkrementalny współczynnik uzyskania dodatkowego LY (ICER) w przypadku stosowania CZP zamiast ADA, ETA lub INF jest równy założonemu progowi opłacalności (99 543 zł).

Tabela 44.
Cena progowa 1 mg CZP, dla której ICUR/ICER w porównaniu z ADA, ETA i INF

Porównanie	Cena progowa (QALY)	Cena progowa (LY)
CZP vs ADA		
CZP vs ETA		
CZP vs INF		

Wyniki ekonomiczne uzyskane w scenariuszu podstawowym analizy przedstawione zostały w Tabeli 45 i Tabeli 46.

Tabela 45.
Wyniki analizy kosztów (wartość średnia i 95% przedział ufności)

Lek	Koszt leczenia	Różnica kosztów względem certolizumabu pegol
Certolizumab pegol		
Adalimumab		
Etanercept		
Infliksymab		

Tabela 46.
Szczegółowe wyniki analizy kosztów z podziałem na kategorie kosztowe (wartość średnia i 95% przedział ufności)

Kategoria	Certolizumab pegol	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab
Leki biologiczne				
Podanie leków				
Monitorowanie terapii				
Kwalifikacja				
Terapia rytuksymabem				
Terapia metotreksatem				
Koszty medyczne niezwiązane z leczeniem biologicznym				
Koszty całkowite				

W analizie kosztów-użyteczności wyznaczono inkrementalny koszt uzyskania jednej dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY, LY, średni czas trwania terapii).

W dożywnym horyzoncie czasowym inkrementalny koszt ponoszony za uzyskanie jednego dodatkowego QALY przy zastosowaniu terapii certolizumabem pegol w miejsce terapii adalimumabem wynosi [redacted] w miejsce terapii etanerceptem wynosi [redacted] zaś w miejsce terapii infliksymabem wynosi [redacted]

W dożywnym horyzoncie czasowym inkrementalny koszt ponoszony za uzyskanie jednego dodatkowego roku życia (LY) przy zastosowaniu terapii certolizumabem pegol w miejsce terapii adalimumabem wynosi [redacted] w miejsce terapii etanerceptem wynosi [redacted] zł, zaś w miejsce terapii infliksymabem wynosi [redacted]

W dożywnym horyzoncie czasowym inkrementalny koszt ponoszony za uzyskanie jednego dodatkowego roku terapii przy zastosowaniu terapii certolizumabem pegol w miejsce terapii

adalimumabem wynosi [REDACTED] w miejsce terapii etanerceptem wynosi [REDACTED], zaś w miejsce terapii infliksymabem wynosi [REDACTED]

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla rozważanych efektów zdrowotnych (QALY, LY, średni czas trwania terapii) uzyskane w scenariuszu podstawowym analizy przedstawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 47.
Wyniki inkrementalne [REDACTED]

Efekt kliniczny	ICUR / ICER		
	CZP vs ADA	CZP vs ETA	CZP vs INF
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średni czas trwania terapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki oceny ekonomicznej – cena progowa

W dożywotnim horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla 1 mg certolizumabu pegol, przy której inkrementalny współczynnik uzyskania dodatkowego QALY (ICUR) w przypadku stosowania CZP zamiast ADA jest równy założonemu progowi opłacalności (99 543 zł) wynosi [REDACTED]. W przypadku stosowania CZP zamiast ETA lub INF współczynnik ten wynosi odpowiednio [REDACTED] oraz [REDACTED]. Wskazuje to na opłacalność certolizumabu pegol względem adalimumabu, etanerceptu oraz infliksymabu pod warunkiem ustalenia ceny zbytu netto za 1 mg tego leku nie większej niż oszacowane współczynniki.

Dodatkowo w analizie wyznaczono cenę progową dla 1 mg CZP, przy której inkrementalny współczynnik uzyskania dodatkowego LY (ICER) w przypadku stosowania CZP zamiast ADA, ETA lub INF jest równy założonemu progowi opłacalności (99 543 zł).

Tabela 48.
Cena progowa 1 mg CZP, dla której ICUR/ICER w porównaniu z ADA, ETA i INF [REDACTED]

Porównanie	Cena progowa (QALY)	Cena progowa (LY)
CZP vs ADA	[REDACTED]	[REDACTED]
CZP vs ETA	[REDACTED]	[REDACTED]
CZP vs INF	[REDACTED]	[REDACTED]

6.3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wg scenariusza podstawowego dla porównania certolizumabu pegol z adalimumabem, etanerceptem oraz infliksymabem.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przeprowadzono 1 000 symulacji po 50 000 pacjentów. Dla każdej z symulacji obliczono wartości średnie wyników uzyskanych dla rozważanych efektów zdrowotnych (QALY, LY) zgodnie z opisem umieszczonym w rozdziale 2.11. Otrzymano tym samym 1 000 różnych wyników QALY oraz LY, które następnie umieszczono na płaszczyźnie opłacalności wraz z wynikiem analizy deterministycznej oraz prostą obrazującą próg opłacalności (99 543 zł za jednostkę użyteczności) dla inkrementalnych kosztów.

W celu zobrazowania zmian opłacalności porównywanych interwencji w miarę zmiany wartości progu opłacalności wygenerowano wykresy krzywych akceptowalności (CEAC).

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z przyjętymi dla parametrami rozkładów prawdopodobieństwa i ich uzasadnieniem.

Tabela 49.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Rozkład	Uzasadnienie wyboru rozkładu	Parametr 1	Parametr 2	Uzasadnienie przyjętych wartości parametrów rozkładu
Wiek	normalny		54,98	2,50	
Masa ciała	normalny		69,50	14,10	
Początkowa wartość HAQ	normalny		1,62	0,62	rozdz. 3.1
Płeć	beta		47,72	11,18	
Odsetek chorych uzyskujących poszczególne odpowiedzi na leczenie ACR20, ACR50 oraz ACR70 w populacji nieleczonych biologicznie	beta		wartość parametrów przedstawiono w Tabela 7		rozdz. 3.2.1 i 3.2.3 (dla pacjentów po niepowodzeniu terapii anty-TNF α)
Współczynniki ryzyka względnego (OR)	log-normalny		wartość parametrów przedstawiono w Tabela 8 i Tabela 9		rozdz. 3.2.1 i 3.2.3 (dla porównania RTX vs PLC)
Współczynniki hazardu względnego (HR)	log-normalny	rozdz. 2.12	wartość parametrów przedstawiono w Tabela 28		rozdz. 3.6
Wartości stałej progresji HAQ, wynikającej z długoterminowych korzyści terapeutycznych w rozważanej populacji (odpowiednio w trakcie terapii lekami anty-TNF α , terapii RTX oraz terapii MTX)	normalny		wartość parametrów przedstawiono w Tabela 24 i Tabela 25		rozdz. 3.4.2
Bezwzględne zmiany HAQ, odpowiadające poszczególnym odpowiedziom ACR uzyskanym przez pacjenta w wyniku terapii	jednostajny		wartość parametrów przedstawiono w Tabela 22		rozdz. 3.4.1 i 2.12
Parametry określające liniową zależność użyteczności stanu pacjenta od osiągniętej wartości HAQ	normalny		wartość parametrów przedstawiono w Tabela 29		rozdz. 3.7

Parametr	Rozkład	Uzasadnienie wyboru rozkładu	Parametr 1	Parametr 2	Uzasadnienie przyjętych wartości parametrów rozkładu
Współczynniki relacji liniowej między stopniem niepełnosprawności HAQ chorego, a ponoszonymi na jego leczenie kosztami pośrednimi	jednostajny				wartość średnie parametrów przedstawiono w 3.8.6; rozrzut przyjęto jako 5% wartości średniej parametru
Czas trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi u pacjentów z RZS	Weibulla				wartość parametrów przedstawiono w Tabela 27

Porównanie ze względu na wyniki QALY

Wykres 1 przedstawia wyniki analizy PSA dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z adalimumabem. Z przedstawionych 1 000 symulacji, [] znajduje się [] progu opłacalności (tzn. inkrementalny koszt przypadający na jedno zyskane QALY (ICER) jest mniejszy lub równy zdefiniowanemu progowi opłacalności). Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest bardziej opłacalna niż terapia adalimumabem []

Jednocześnie analiza wykresu pozwala stwierdzić, że [] z punktów znajduje się w czwartej ćwiartce wykresu opłacalności, wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest terapią dominującą (daje lepsze efekty zdrowotne przy niższych kosztach), natomiast [] punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest zdominowana przez terapię adalimumabem (daje gorsze efekty zdrowotne przy wyższych kosztach). Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje się []

Wykres 1.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z adalimumabem ([REDACTED])

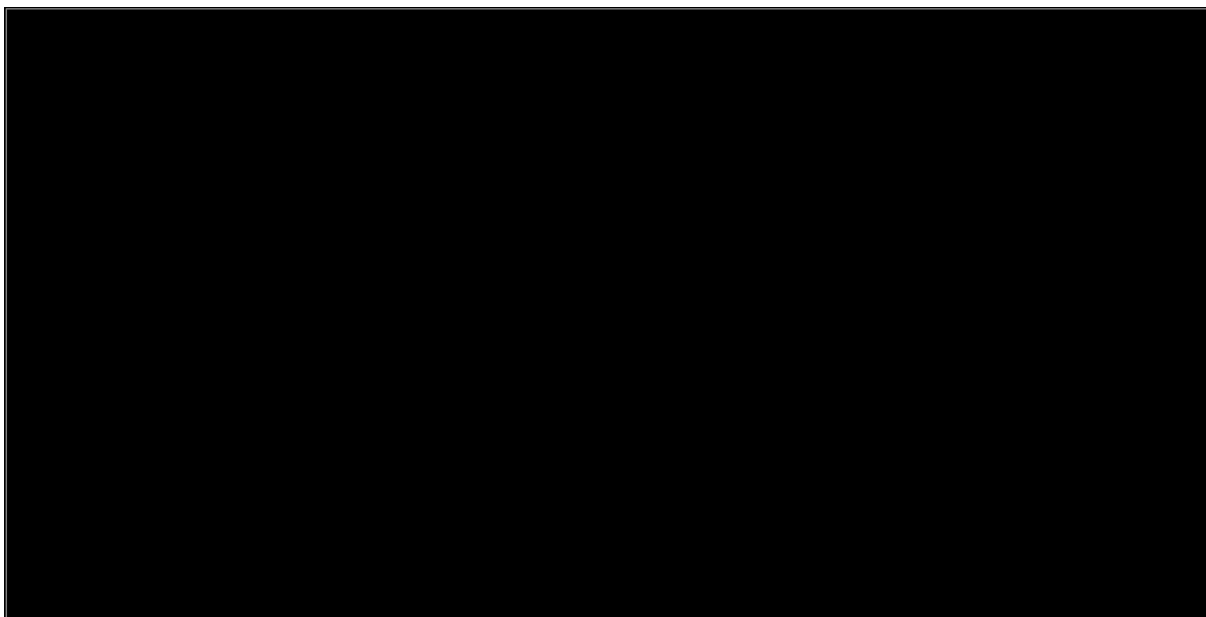


Analiza wykresu wyników PSA dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z etanerceptem (Wykres 2) pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej linii progu opłacalności, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest bardziej opłacalna niż terapia etanerceptem.

Jednocześnie analiza wykresu pozwala stwierdzić, że [REDACTED] z punktów znajduje się w czwartej ćwiartce wykresu opłacalności, wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest terapią dominującą (daje lepsze efekty zdrowotne przy niższych kosztach), natomiast [REDACTED] punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest zdominowana przez terapię etanerceptem (daje gorsze efekty zdrowotne przy wyższych kosztach). Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje się [REDACTED].

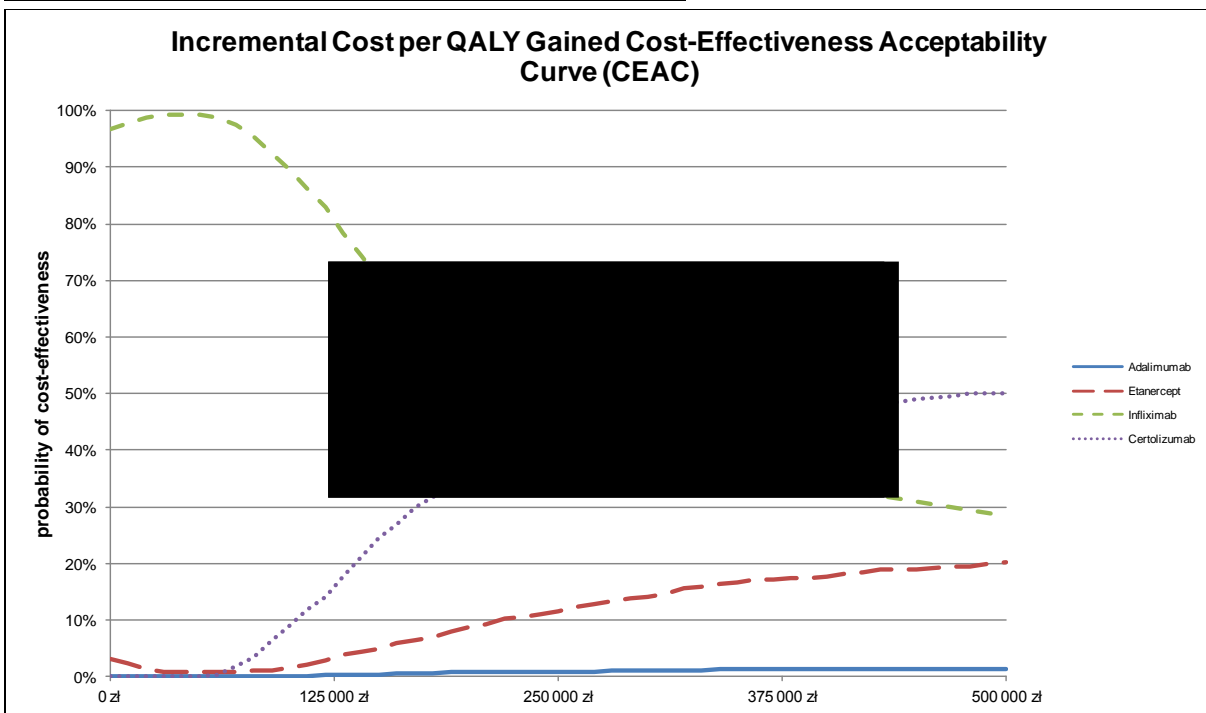
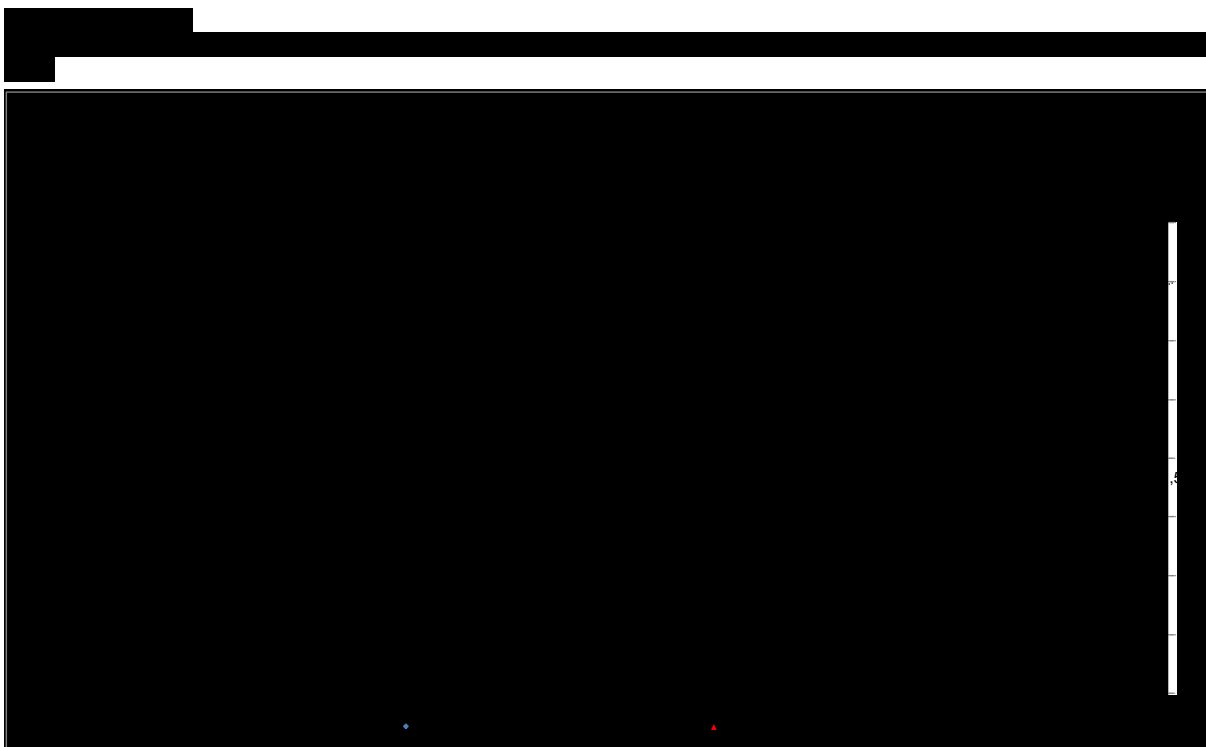
Wykres 2.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z [REDACTED]



Analiza wykresu wyników PSA dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z infliksymabem (Wykres 3) pozwala stwierdzić, że [REDACTED] z punktów znajduje się poniżej linii progu opłacalności, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest bardziej opłacalna niż terapia infliksymabem.

Jednocześnie analiza wykresu pozwala stwierdzić, że żaden z punktów nie znajduje się w czwartej ćwiartce wykresu opłacalności, wskazując tym samym, że z zerowym prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest terapią dominującą (daje lepsze efekty zdrowotne przy niższych kosztach), natomiast [REDACTED] punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest zdominowana przez terapię infliksymabem (daje gorsze efekty zdrowotne przy wyższych kosztach). Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje się [REDACTED]



[REDACTED]

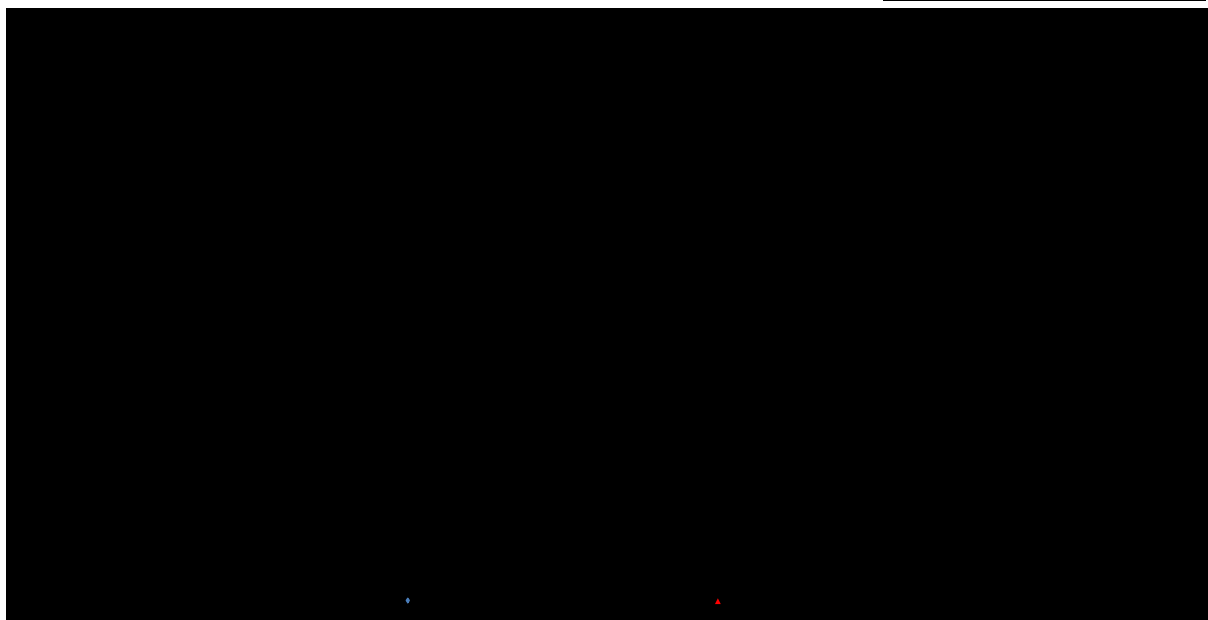
[REDACTED]

[REDACTED]

Jednocześnie analiza wykresu pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się w czwartej ćwiartce wykresu opłacalności, wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest terapią dominującą (daje lepsze efekty zdrowotne przy niższych kosztach), natomiast [REDACTED] punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest zdominowana przez terapię adalimumabem (daje gorsze efekty zdrowotne przy wyższych kosztach). Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje się [REDACTED]

Wykres 5.

Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z adalimumabem [REDACTED]

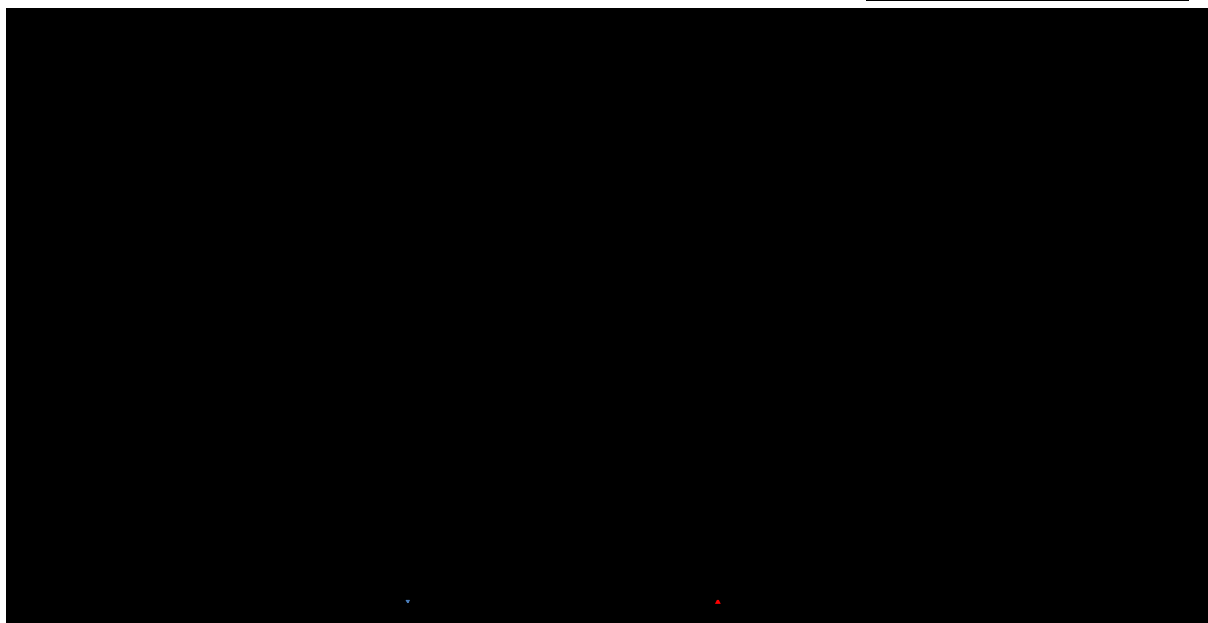


Analiza wykresu wyników PSA dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z etanerceptem (Wykres 6) pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej linii progu opłacalności, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest bardziej opłacalna niż terapia etanerceptem.

Jednocześnie analiza wykresu pozwala stwierdzić, że [REDAKTOWANE] punktów znajduje się w czwartej ćwiartce wykresu opłacalności, wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest terapią dominującą (daje lepsze efekty zdrowotne przy niższych kosztach), natomiast [REDAKTOWANE] punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest zdominowana przez terapię etanerceptem (daje gorsze efekty zdrowotne przy wyższych kosztach). Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje się [REDAKTOWANE]

Wykres 6.

Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z etanerceptem [REDAKTOWANE]

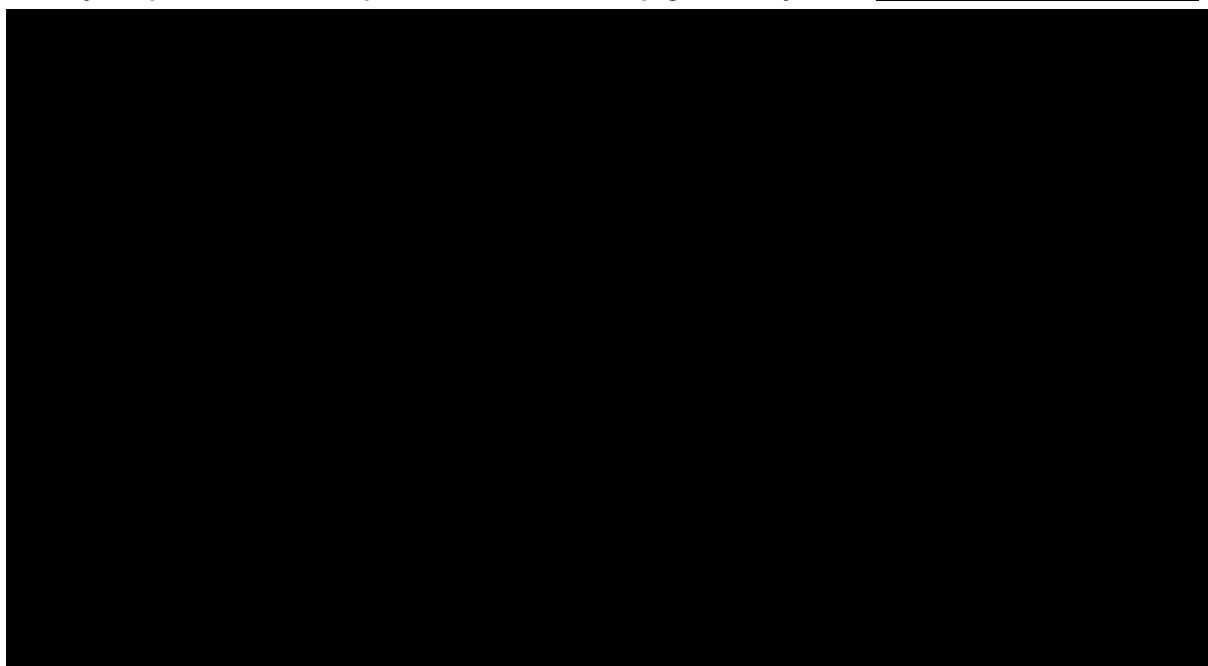


Analiza wykresu wyników PSA dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z infliksymabem (Wykres 7) pozwala stwierdzić, że [REDAKTOWANE] punktów znajdują się poniżej linii progu opłacalności, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest bardziej opłacalna niż terapia infliksymabem.



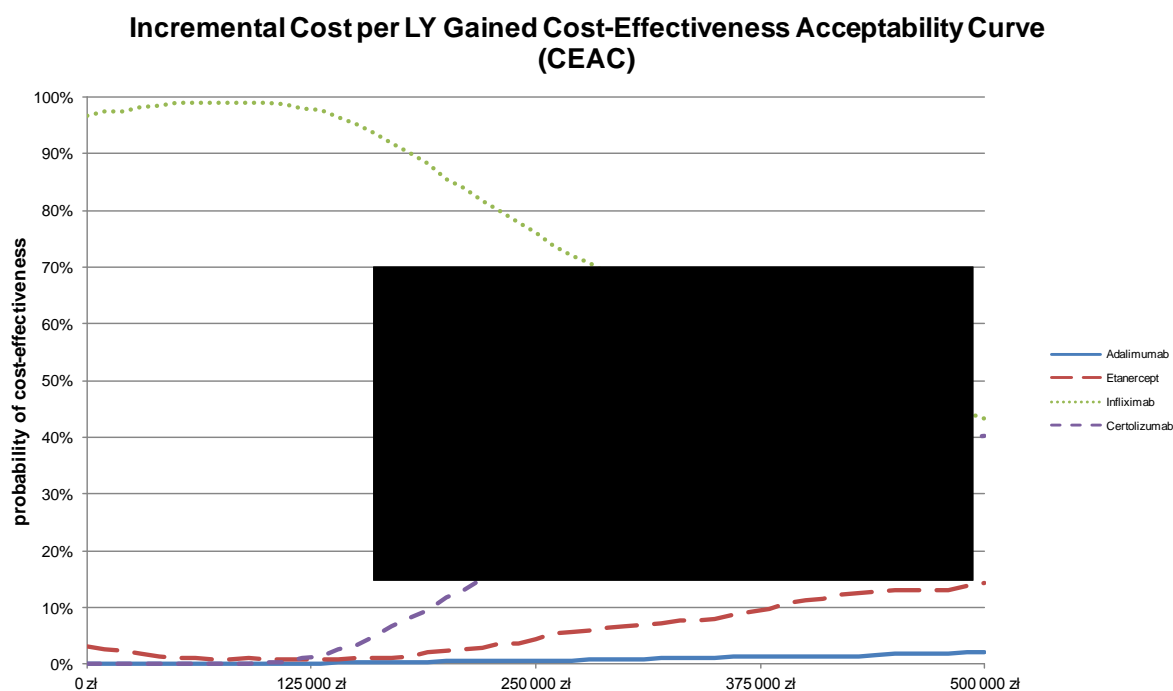
natomiast [REDAKTOWANE] punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest zdominowana przez terapię infliksymabu (daje gorsze efekty zdrowotne przy wyższych kosztach). Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje się [REDAKTOWANE]

Wykres 7.
 Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z infliksymabem



Na Wykres 8 przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla LY dla poszczególnych leków anti-TNFα.

Wykres 8.
 Krzywa akceptowalności dla LY



Akceptowalność certolizumabu pegol w zakresie LY rośnie od wartości 0% dla 0 zł do poziomu ok. [redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

Porównanie ze względu na wyniki QALY

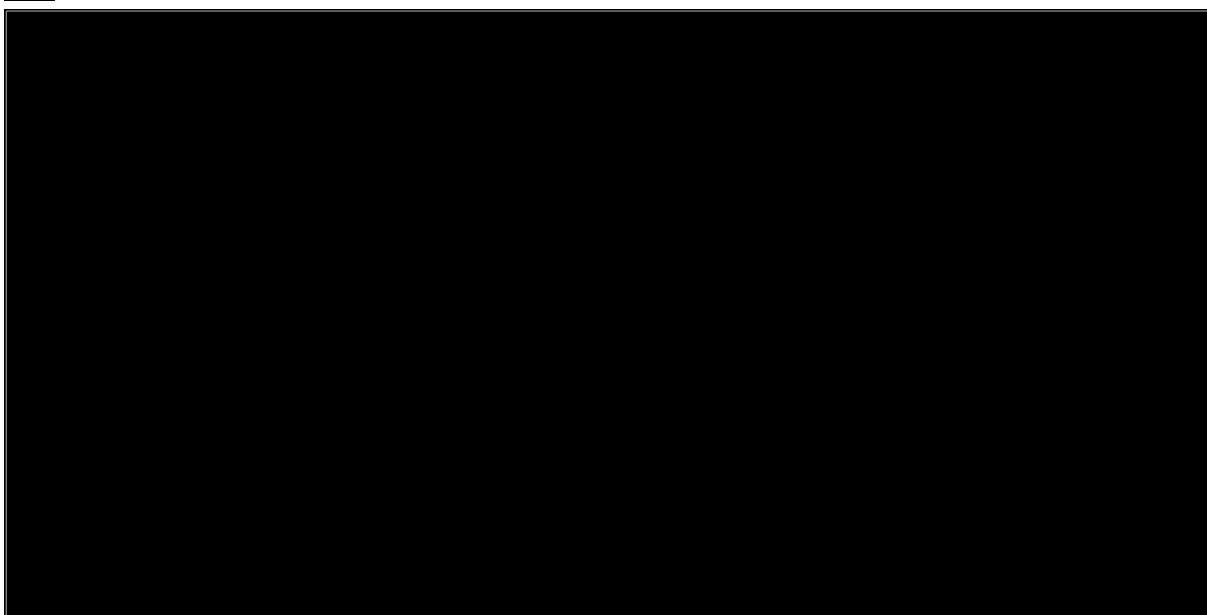
Wykres 9 przedstawia wyniki analizy PSA dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z adalimumabem. Z przedstawionych 1 000 symulacji, [REDACTED] znajduje się poniżej linii progu opłacalności (tzn. inkrementalny koszt przypadający na jedno zyskane QALY (ICER) jest mniejszy lub równy zdefiniowanemu progowi opłacalności). Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest bardziej opłacalna niż terapia adalimumabem.

[REDACTED]

[REDACTED] punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest zdominowana przez terapię adalimumabem (daje gorsze efekty zdrowotne przy wyższych kosztach). Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje się [REDACTED].

Wykres 9.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z adalimumabem [REDACTED]

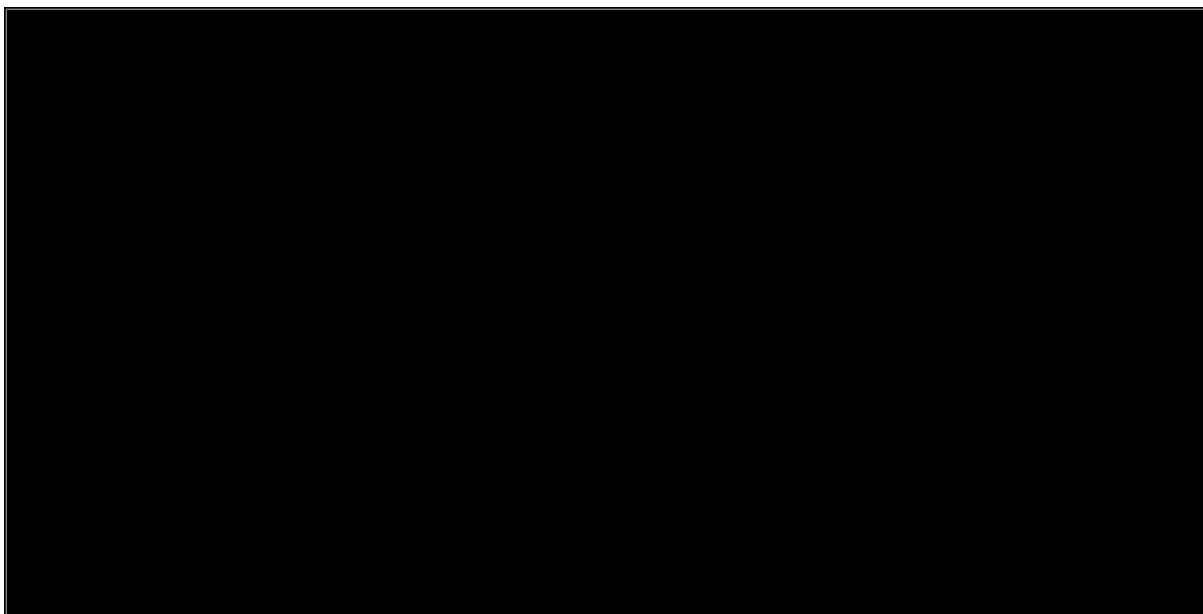


Analiza wykresu wyników PSA dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z etanerceptem (Wykres 10) pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej linii progu opłacalności, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest bardziej opłacalna niż terapia etanerceptem.

Jednocześnie analiza wykresu pozwala stwierdzić, że [REDACTED] z punktów znajduje się w czwartej ćwiartce wykresu opłacalności, wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest terapią dominującą (daje lepsze efekty zdrowotne przy niższych kosztach), natomiast [REDACTED] punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest zdominowana przez terapię etanerceptem (daje gorsze efekty zdrowotne przy wyższych kosztach). Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje się [REDACTED]

Wykres 10.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z etanerceptem [REDACTED]

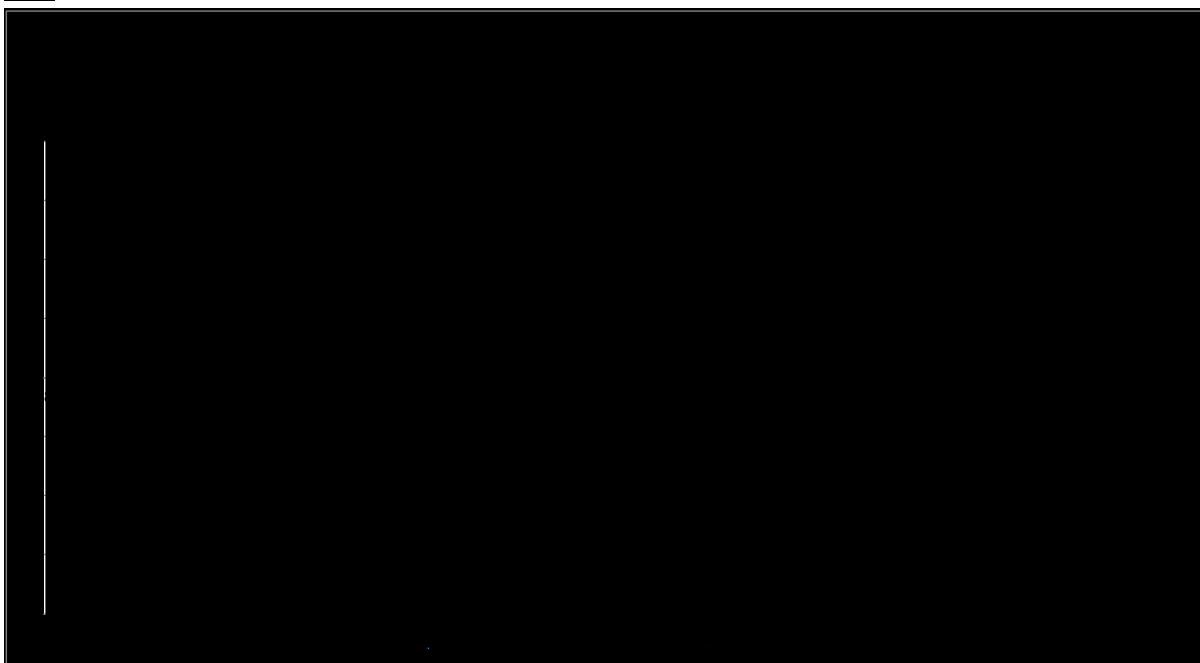


Analiza wykresu wyników PSA dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z infliksymabem (Wykres 11) pozwala stwierdzić, że [REDACTED] z punktów znajduje się poniżej linii progu opłacalności, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest bardziej opłacalna niż terapia infliksymabem.



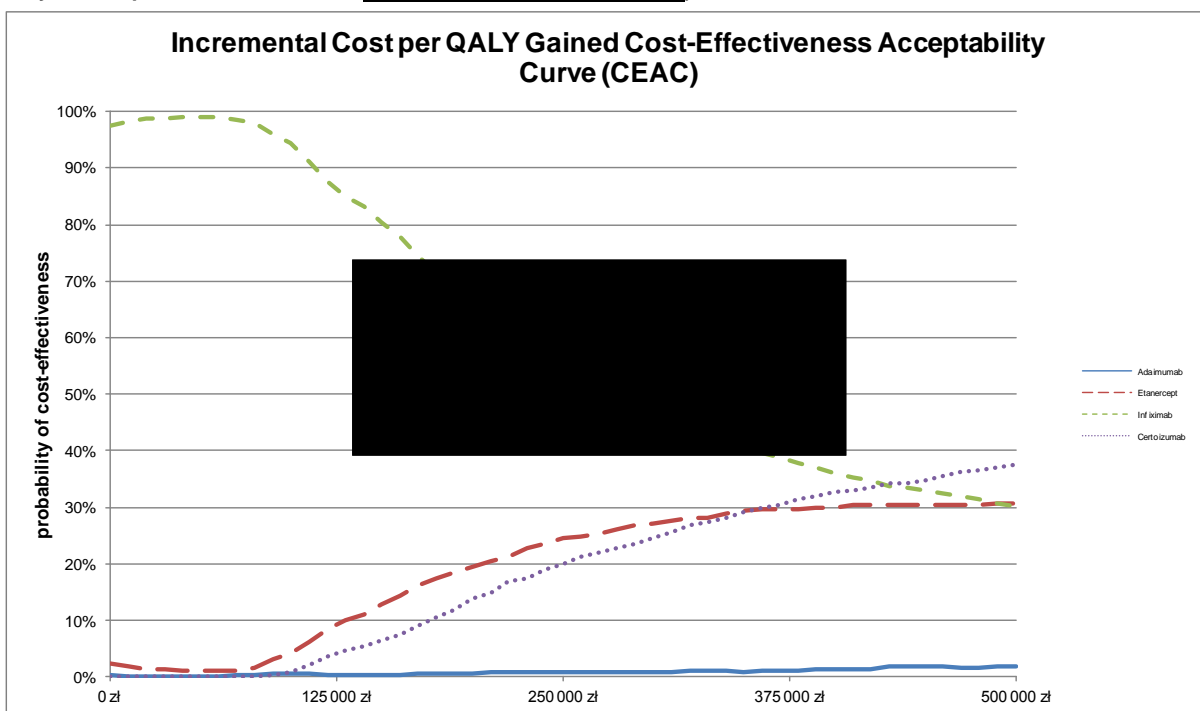
natomiast [REDACTED] punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest zdominowana przez terapię infliksymabem (daje gorsze efekty zdrowotne przy wyższych kosztach). Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje się [REDACTED]

Wykres 11.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z infliksymabem



Na Wykres 12 przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla poszczególnych leków anti-TNF α .

Wykres 12.
Krzywa akceptowalności dla QALY



Prawdopodobieństwo opłacalności certolizumabu pegol w zakresie QALY rośnie od wartości 0,0% dla 0 zł do poziomu ok. [czarna kropka]

[REDACTED]

Porównanie ze względu na wyniki LY

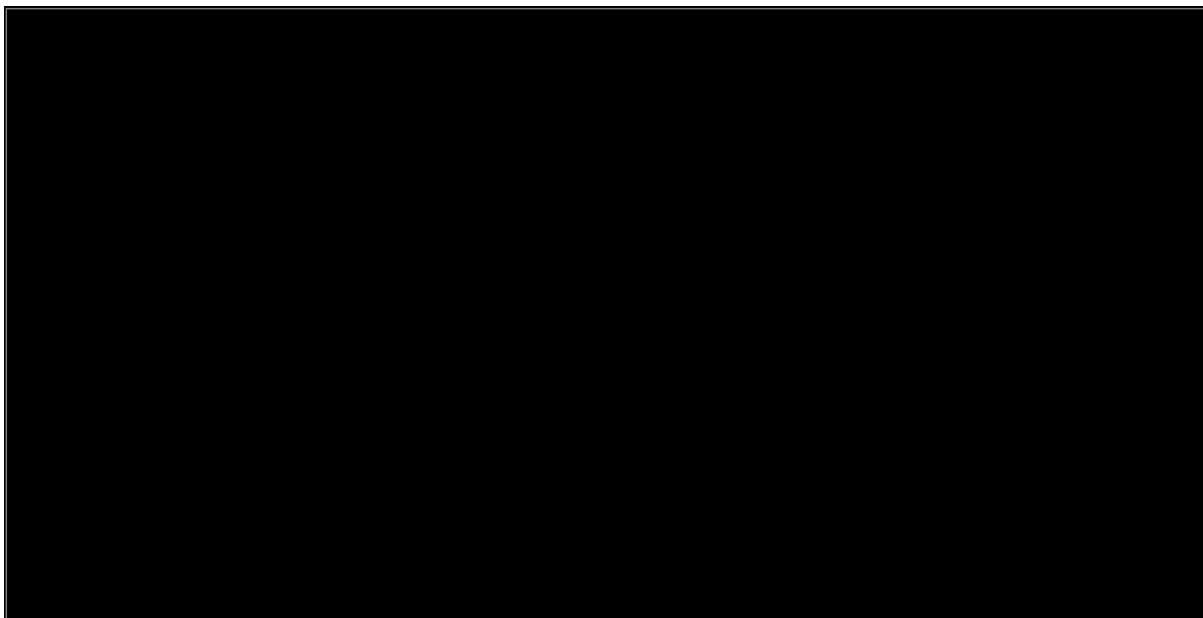
Wykres 13 prezentuje wyniki probabilistycznej analizy opłacalności dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z adalimumabem. Z przedstawionych 1 000 symulacji [REDACTED] znajduje się poniżej linii progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest bardziej opłacalna niż terapia adalimumabem.

[REDACTED]

[REDACTED] punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest zdominowana przez terapię adalimumabem (daje gorsze efekty zdrowotne przy wyższych kosztach). Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje się [REDACTED].

Wykres 13.

Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z adalimumabem [REDACTED]

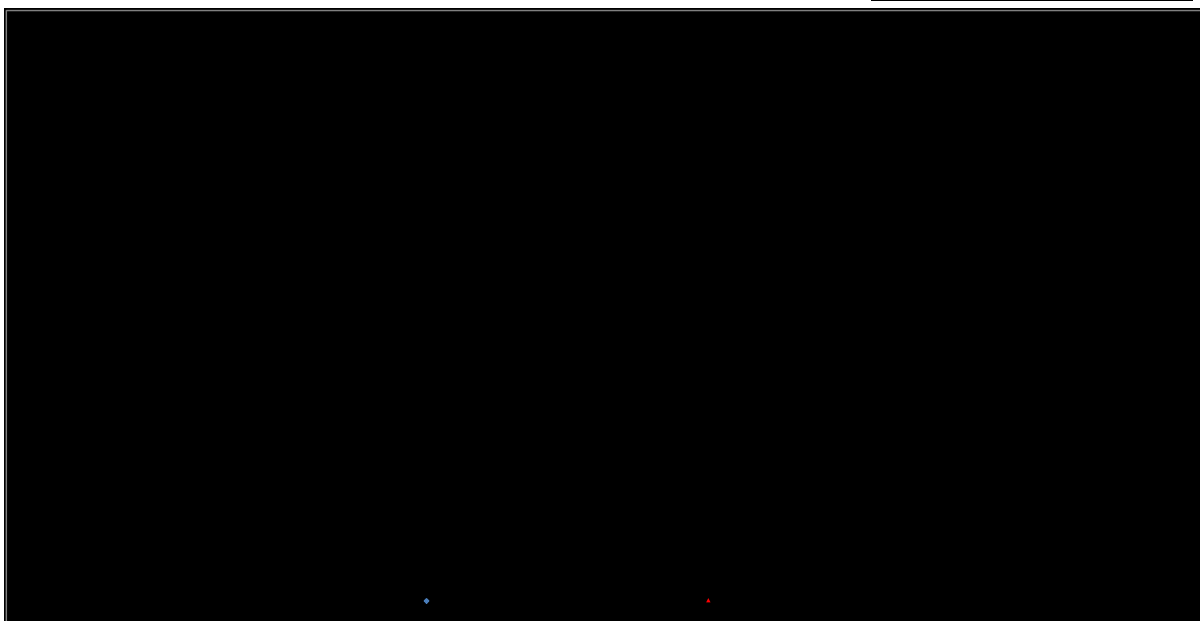


Analiza wykresu wyników PSA dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z etanerceptem (Wykres 14) pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej linii progu opłacalności, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest bardziej opłacalna niż terapia etanerceptem.

Jednocześnie analiza wykresu pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się w czwartej ćwiartce wykresu opłacalności, wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest terapią dominującą (daje lepsze efekty zdrowotne przy niższych kosztach), natomiast [REDACTED] punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest zdominowana przez terapię etanerceptem (daje gorsze efekty zdrowotne przy wyższych kosztach). Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje się [REDACTED].

Wykres 14.

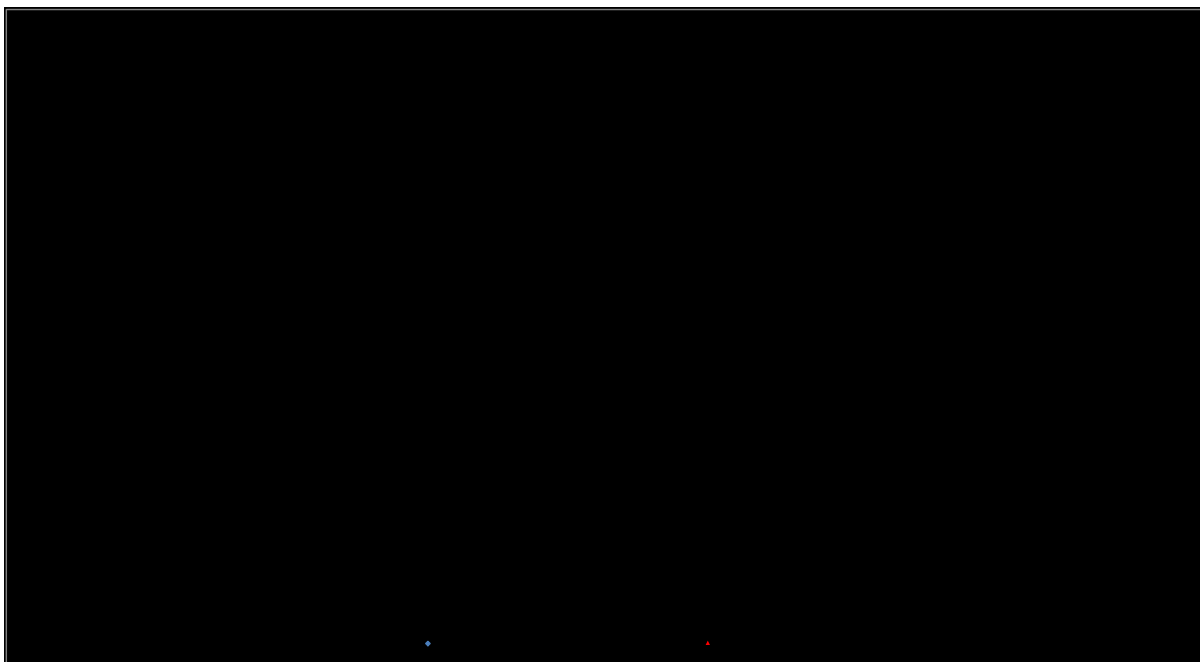
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z etanerceptem ([REDACTED])



Analiza wykresu wyników PSA dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z infliksymabem (Wykres 15) pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej linii progu opłacalności, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest bardziej opłacalna niż terapia infliksymabem.

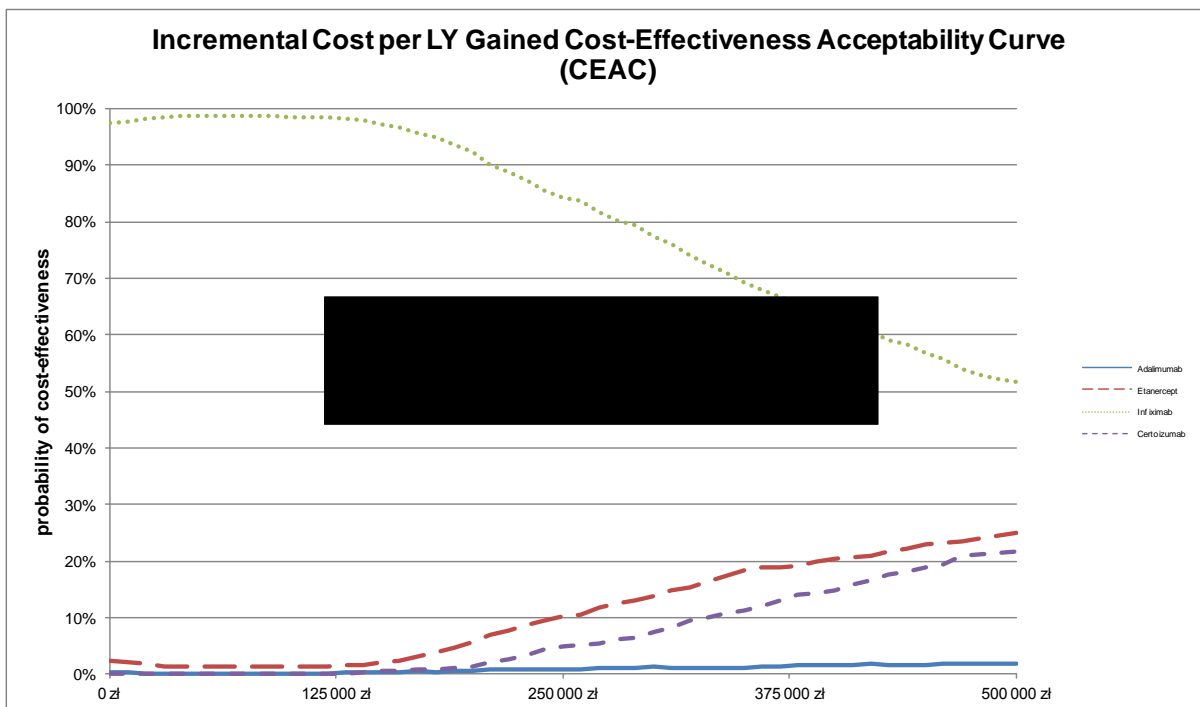
Jednocześnie analiza wykresu pozwala stwierdzić, że żaden z punktów nie znajduje się w czwartej ćwiartce wykresu opłacalności, wskazując tym samym, że z zerowym prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest terapią dominującą (daje lepsze efekty zdrowotne przy niższych kosztach), natomiast [REDACTED] punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest zdominowana przez terapię infliksymabu (daje gorsze efekty zdrowotne przy wyższych kosztach). Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje się [REDACTED].

Wykres 15.
 Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z infliksymabem



Na Wykres 16 przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla LY dla poszczególnych leków anti-TNF α .

Wykres 16.
 Krzywa akceptowalności dla LY



Akceptowalność certolizumabu pegol w zakresie LY rośnie od wartości 0,0% dla 0 zł do poziomu ok. [czarna kropka]

[Redacted content]

7. PODSUMOWANIE

Wyniki oceny klinicznej

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana jego jakością w dożywotnim horyzoncie czasowym wynosi: 7,91 QALY (CI_{95%}[5,34; 9,79]) dla certolizumabu pegol, 7,66 QALY (CI_{95%}[5,39; 9,40]) dla adalimumabu, 7,75 QALY (CI_{95%}[5,36; 9,67]) dla etanerceptu i 7,67 QALY (CI_{95%}[5,50; 9,44]) dla infliksymabu. Różnice w QALY względem certolizumabu pegol wynoszą: 0,26 QALY (CI_{95%}[-0,14; 0,55]) dla porównania z adalimumabem, 0,16 QALY (CI_{95%}[-0,29; 0,68]) dla porównania z etanerceptem i 0,24 QALY (CI_{95%}[-0,24; 0,70]) dla porównania z infliksymabem. Oszacowane różnice w QALY między porównywanymi interwencjami nie są istotne statystycznie.

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza probabilistyczna wskazuje, że opisane powyżej wyniki kliniczne nie osiągają poziomu istotności statystycznej. Wyniki ekonomiczne dla porównania certolizumabu pegol z adalimumabem i infliksymabem są [REDACTED], zaś dla porównania certolizumabu pegol z etanerceptem [REDACTED]. Jednocześnie poziom akceptowalności certolizumabu pegol dla zdefiniowanego progu opłacalności (99 543 zł) [REDACTED]. W probabilistycznej analizie

wrażliwości wykazano, że z prawdopodobieństwem [REDACTED] terapia certolizumabem pegol jest bardziej opłacalna od terapii adalimumabem, z prawdopodobieństwem [REDACTED] jest bardziej opłacalna od terapii etanerceptem oraz z prawdopodobieństwem [REDACTED] jest bardziej opłacalna od terapii infliksymabem.

Bazowa cena zbytu netto dla 1 mg certolizumabu pegol wynosi [REDACTED]. W dożywotnim horyzoncie czasowym [REDACTED] cena progowa dla 1 mg certolizumabu pegol, przy której inkrementalny współczynnik uzyskania dodatkowego QALY (ICUR) w przypadku stosowania certolizumabu pegol zamiast adalimumabu jest równy założonemu progowi opłacalności (cena progowa) wynosi [REDACTED] zamiast etanerceptu wynosi [REDACTED] oraz zamiast infliksymabu wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza probabilistyczna wskazuje, że opisane powyżej wyniki kliniczne nie osiągają poziomu istotności statystycznej. [REDACTED]

[REDACTED]. [REDACTED]

[REDACTED] poziom akceptowalności certolizumabu pegol dla zdefiniowanego progu opłacalności (99 543 zł) jest porównywalny z [REDACTED]. W probabilistycznej analizie wrażliwości wykazano, że z prawdopodobieństwem [REDACTED] terapia certolizumabem pegol jest bardziej opłacalna od terapii adalimumabem, z prawdopodobieństwem

■ jest bardziej opłacalna od terapii etanerceptem oraz z prawdopodobieństwem ■ jest bardziej opłacalna od terapii infliksymabem.

Bazowa cena zbytu netto dla 1 mg certolizumabu pegol wynosi ■. W dożywotnim horyzoncie czasowym ■ cena progowa dla 1 mg certolizumabu pegol, przy której inkrementalny współczynnik uzyskania dodatkowego QALY (ICUR) w przypadku stosowania certolizumabu pegol zamiast adalimumabu jest równy założonemu progowi opłacalności (cena progowa) wynosi ■ zamiast etanerceptu wynosi ■ oraz zamiast infliksymabu wynosi ■.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W jednokierunkowych analizach wrażliwości wykazano, że największy wpływ na wyniki analizy ma uwzględniony horyzont czasowy analizy (■), uwzględnienie dla terapii certolizumabem pegol krzywej czasu trwania najkrótszej z terapii lekiem biologicznym oraz przyjęty schemat dawkowania etanerceptu (■), a także źródło danych uwzględnionych do określenia średniej rocznej zmiany wartości HAQ w trakcie kontynuacji terapii biologicznej (■ dla porównania terapii certolizumabem pegol z terapią etanerceptem). W wariantach tych uzyskane w analizie wyniki dla porównania certolizumabu pegol z pozostałymi lekami anty-TNFα osiągają skrajne wartości.

Kolejnymi istotnymi czynnikami znacząco wpływającymi na wyznaczone inkrementalne współczynniki kosztów – użyteczności są: przyjęte wartości stóp dyskontowych, nie uwzględnienie w analizie terapii rytuksymabem, przyjęcie założenia o pierwszej ocenie efektywności terapii lekami anty-TNFα po 6 miesiącach, źródło danych uwzględnionych do określenia średniej rocznej zmiany wartości HAQ w trakcie kontynuacji terapii biologicznej oraz nieuwzględnienie kosztów podania leków: CZP, ADA i ETA. Pozostałe parametry rozważane w jednokierunkowej analizie wrażliwości dla tego porównania mają niewielki lub umiarkowany wpływ na oszacowane wyniki analizy.

Zakres zmienności ceny zbytu netto, przy której inkrementalny współczynnik uzyskania dodatkowego QALY (ICUR) w przypadku stosowania certolizumabu pegol zamiast komparatora jest równy założonemu progowi opłacalności (cena progowa) dla 1 mg certolizumabu pegol w ■ ■ dla porównania z adalimumabem mieści się w zakresie ■ ■, dla porównania z etanerceptem w zakresie ■ ■ oraz dla porównania z infliksymabem ■ ■.

■
 ■
 ■
 ■
 ■

8. WNIOSKI

W analizie kosztów - użyteczności dla porównania certolizumabu pegol z adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem w dożywotnym horyzoncie czasowym wykazano, że oszacowana średnia wartość QALY wynosi: 7,91 dla certolizumabu pegol, 7,66 dla adalimumabu, 7,75 dla etanerceptu i 7,67 dla infliksymabu. Stosowanie certolizumabu pegol w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym zamiast adalimumabu wydłuża o 0,26 lata skorygowane jakością, zamiast etanerceptu o 0,16 lata skorygowane jakością, zaś zamiast infliksymabu o 0,24 lata skorygowane jakością. Oszacowane w modelu różnice w osiągniętych wartościach QALY nie są istotne statystycznie.

W analizie deterministycznej wyznaczono koszt inkrementalny uzyskania jednej dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego QALY (ICER). Terapia certolizumabem pegol ma, [REDAKTOWANE] najwyższy całkowity koszt z analizowanych terapii. Jednym z głównych powodów takiej sytuacji jest występowanie różnic w długościach czasu trwania terapii poszczególnymi lekami anty-TNF α (terapia CZP stosowana jest najdłużej). Stan taki ma miejsce zarówno ze względu na przyjęcie w analizie różnych czasów trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi u pacjentów, którzy uzyskali adekwatną odpowiedź na zastosowane leczenie w momencie oceny efektywności podjętej terapii (na podstawie długoterminowych badań obserwacyjnych), jak również wyższą skuteczność CZP w momencie sprawdzenia odpowiedzi na leczenie względem pozostałych leków. Stosowanie terapii CZP przez dłuższy niż pozostałe leki biologiczne okres wpływa bezpośrednio na wzrost kosztów terapii tym lekiem, jednocześnie prowadząc do uzyskania lepszych wyników zdrowotnych. Koszt ponoszony za uzyskanie jednego dodatkowego QALY [REDAKTOWANE] przy zastosowaniu terapii certolizumabem pegol w miejsce terapii adalimumabem wynosi [REDAKTOWANE] w miejsce terapii etanerceptem wynosi [REDAKTOWANE] zaś w miejsce terapii infliksymabem wynosi [REDAKTOWANE]. W przypadku [REDAKTOWANE] koszt ten wynosi odpowiednio [REDAKTOWANE].

Wyniki porównania opłacalności terapii certolizumabem pegol z terapią adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w efektach zdrowotnych porównywanych terapii wyrażonych w QALY. Ponadto różnice kosztów analizowanych terapii względem certolizumabu pegol, za wyjątkiem porównania z etanerceptem, [REDAKTOWANE]. Przy przyjętym progu opłacalności stanowiącym równowartość 3 x PKB per capita w warunkach polskich (99 543 zł) stosowanie certolizumabu pegol w terapii RZS [REDAKTOWANE].



9. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej było porównanie opłacalności certolizumabu pegol z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi u dorosłych z RZS o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym terapii metotreksatem. Podstawowymi komparatorami dla certolizumabu pegol w rozważanym wskazaniu są adalimumab, etanercept i infliksymab. Wyboru komparatorów uwzględnionych w analizie dokonano w oparciu o przeprowadzoną analizę problemu decyzyjnego, na podstawie której stwierdzono, że nowy lek anty-TNF α należy porównać z innymi preparatami z tej grupy, które aktualnie dostępne są w Polsce i podlegają finansowaniu ze środków publicznych. Obecnie lekami anty-TNF α spełniającymi te warunki są adalimumab, etanercept i infliksymab. Wyboru komparatorów dokonano zgodnie z wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [10].

Sposób postępowania z pacjentami w trakcie terapii lekami biologicznymi ustalono zgodnie z zapisami projektu PL, na podstawie obowiązującego od 15 lutego 2012 roku TPZ dotyczącego stosowania leków biologicznych w RZS oraz na podstawie wytycznych dotyczących stosowania leków anty-TNF α opublikowanych przez brytyjską agencję oceny technologii medycznych. Zasady przeprowadzania terapii biologicznej określone w ramach przytoczonego TPZ oraz projektu PL w wybranych punktach odbiegają od praktyki klinicznej stosowanej w rozważanym wskazaniu w Europie i USA. W szczególności, jak raportują autorzy odnalezionych badań epidemiologicznych, odsetek pacjentów z RZS przerywających leczenie z powodu wystąpienia remisji bądź niskiej aktywności choroby, w takich państwach jak Niemcy (Strangfeld 2009 [139]) i Włochy (Marchesoni 2009 [42]), jest stosunkowo niski i waha się od 0,9% do 2,8% wszystkich przerwanych terapii biologicznych. Zapisy projektu PL oraz obowiązującego TPZ zalecają tymczasem przerywanie terapii u wszystkich pacjentów leczonych biologicznie, którzy uzyskali odpowiednio niską aktywność choroby (wartość DAS28<2,6). Główną konsekwencją takiego podejścia jest najprawdopodobniej znaczne skrócenie czasu trwania terapii lekami biologicznymi w Polsce w stosunku do wyników uzyskiwanych w tym aspekcie w innych państwach europejskich. Kontynuowanie terapii pomimo uzyskania znacznej poprawy stanu zdrowia pacjenta (w tym stanu remisji choroby) wydaje się być słuszne nie tylko ze względu na korzyści zdrowotne jakie osiąga (i przez dłuższy czas utrzymuje) pacjent przy tak określonym schemacie stosowania terapii biologicznej, lecz również z uwagi na fakt, iż przerwanie terapii biologicznej u tych pacjentów najczęściej powoduje w stosunkowo krótkim czasie nawrót objawów. Istotnym problemem przy uwzględnieniu stanu remisji w analizie ekonomicznej jest dodatkowo brak wiarygodnych danych dotyczących przebiegu choroby u pacjentów z RZS, którzy przerwali leczenie biologiczne w wyniku osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby. Nie znany jest rozkład czasu trwania remisji, przebieg choroby i efekty zdrowotne osiągane u pacjenta po ponownym włączeniu do terapii biologicznej (w szczególności związek z wynikami uzyskanymi w poprzednim kursie leczenia). W związku z powyższym w przeprowadzonej analizie ekonomicznej nie uwzględniono możliwości

przerywania terapii lekami biologicznymi w przypadku osiągnięcia u pacjenta z RZS remisji lub odpowiednio niskiej aktywności choroby.

Czas trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi w przypadku pacjentów, którzy uzyskali adekwatną odpowiedź na zastosowane leczenie w momencie oceny efektywności podjętej terapii określono w analizie na podstawie odnalezionych badań obserwacyjnych, w których zaprezentowane zostały krzywe czasu trwania terapii adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem w populacji pacjentów z RZS w państwach europejskich i USA. Nie odnaleziono publikacji przedstawiających dane dotyczące czasu trwania terapii certolizumabem pegol oraz rytuksymabem w analizowanej populacji, z tego względu w obliczeniach dotyczących tych leków posłużono się uśrednionymi krzywymi określonymi dla adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu. W przeprowadzonej analizie klinicznej wykazano, iż certolizumab pegol jest co najmniej tak dobry w leczeniu RZS jak pozostałe analizowane leki anty-TNF α , a w wybranych punktach końcowych nawet istotnie statystycznie lepszy. Sytuacja taka może powodować, iż rzeczywisty czas trwania terapii certolizumabem pegol jest dłuższy od przyjętego w niniejszej analizie. Na obecnym stanie wiedzy nie sposób jednak zweryfikować tej tezy, a tym bardziej dokonać jej oceny pod kątem ilościowym.

Ze względu na brak długoterminowych danych dotyczących czasu trwania terapii certolizumabem pegol w populacji pacjentów z RZS w analizie ekonomicznej przyjęto, iż czas trwania terapii u pacjentów leczonych tym lekiem jest średnią czasów trwania terapii pozostałymi lekami biologicznymi (adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem). Założenie takie wydaje się zasadne ze względu na podobieństwa występujące w strukturze oraz działaniu certolizumabu pegol oraz pozostałych analizowanych leków biologicznych. Przyjęcie różnych czasów trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi w przypadku pacjentów, u których uzyskano adekwatną odpowiedź na zastosowane leczenie jest podyktowane wynikami długoterminowych badań obserwacyjnych, wskazujących na występowanie różnic w czasie do przerwania terapii biologicznej w zależności od zastosowanego leku. [28, 42–44, 53] Oszacowany w analizie średni czas trwania terapii certolizumabem pegol wynosi 2,90 lat, adalimumabem 2,39 lat, etanerceptem 2,53 lat, zaś infliksymabem 2,36 lat. Wygenerowane w wynikach analizy znaczne różnice w kosztach terapii poszczególnymi lekami biologicznymi są najpewniej konsekwencją różnic w długości czasów stosowania poszczególnych leków anty-TNF α uwzględnionych w analizie. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wpływ przyjętego w tym zakresie założenia na wyniki analizy, zrównując czas trwania terapii certolizumabem pegol z czasem trwania terapii najkrótszej (infliksymabem) i najdłuższej (etanerceptem) z terapii pozostałymi lekami biologicznymi. Oszacowane w analizie średnie czasy trwania terapii certolizumabem pegol wynoszą wówczas odpowiednio 2,67 lat oraz 3,07 lat, prowadząc do stosownej zmiany (wzrostu w przypadku wydłużenia i spadku w przypadku skrócenia czasu trwania terapii CZP) różnic w kosztach poszczególnych leków. Nadmienić należy, że mimo zrównania czasów trwania terapii certolizumabem pegol z poszczególnymi lekami biologicznymi w przypadku pacjentów, którzy uzyskali adekwatną odpowiedź na zastosowane leczenie w momencie oceny efektywności podjętej terapii średni czas trwania terapii CZP jest mimo wszystko wyższy od czasu trwania terapii tymi lekami. Sytuacja taka wynika z faktu, że w momencie sprawdzenia odpowiedzi na leczenie certolizumab pegol jest bardziej skutecznym w leczeniu RZS (w zakresie ACR20 przyjętego w analizie

jako podstawowe kryterium oceny efektywności na leczenie) niż pozostałe analizowane leki anty-TNF α , w związku z tym u większej liczby pacjentów terapii tym lekiem będzie kontynuowana. Wyniki wymienionych scenariuszy analizy wrażliwości wskazują, że przyjęte w analizie założenie w zakresie czasu trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi ma znaczny wpływ na wyniki opracowanej analizy.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym [5] nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących uwzględnione leki anty-TNF α , dlatego w analizie efektywności klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie na podstawie danych z badań klinicznych, w których porównywano certolizumab pegol, adalimumab, etanercept lub infliksymab z placebo. Do porównania pośredniego włączono tylko prace jednorodnie w zakresie populacji (długotrwałe RZS), interwencji (badany lek podany w skojarzeniu z metotreksatem), długości okresu obserwacji oraz definicji punktu końcowego z pracami, w których oceniano efektywność certolizumabu pegol.

Na podstawie wyników porównania pośredniego przeprowadzonego w analizie efektywności klinicznej wykazano, że zarówno certolizumab pegol, jak również pozostałe oceniane leki biologiczne stosowane w aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów, są interwencjami o udowodnionej skuteczności klinicznej w odniesieniu do uzyskiwania odpowiedzi na leczenie, zmniejszenia stopnia niepełnosprawności oraz spowalniania zmian stawowych. Zaobserwowane różnice pomiędzy lekami anty-TNF α a placebo należy uznać za istotne klinicznie. Z przeglądu systematycznego wynika, że skuteczność certolizumabu pegol mierzona odsetkiem pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie jest wyższa niż pozostałych leków anty-TNF α , jednak prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie w grupach referencyjnych (placebo) w pracach dotyczących certolizumabu pegol było niższe niż w grupach dla innych leków anty-TNF α , co potencjalnie może prowadzić do przeszacowania wyników na korzyść certolizumabu pegol.

W badaniach klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego odnotowano znaczne różnice w ryzyku wyjściowym w grupach referencyjnych. Badania te wykazywały znaczną heterogenność wyników. Z tego powodu w niniejszej analizie do oceny efektywności uwzględnionych leków anty-TNF α zastosowano metodę korygującą rozbieżności między uwzględnionymi badaniami. Dla każdego leku biologicznego przeprowadzono metaanalizy danych z poszczególnych punktów czasowych, w których raportowano odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie. Uzyskano w ten sposób wartości ilorazu szans (OR) w poszczególnych punktach czasowych dla uwzględnionych leków biologicznych, co umożliwiło wyznaczenie prawdopodobieństw odpowiedzi na leczenie w kolejnych punktach czasowych w odniesieniu do braku leczenia. Powyższe przekształcenia miały na celu ujednoczenie wyników zdrowotnych dla porównywanych interwencji w celu uniknięcia błędu związanego z różnicami odpowiedzi wynikającymi z różnic pomiędzy włączonymi do analizy badaniami klinicznymi. Analogiczne postępowanie zastosowano w przypadku wyznaczania efektywności rytuksymabu.

Każde porównanie pośrednie interwencji jest obciążone błędem, wynikającym z konieczności przyjęcia w przeprowadzanych obliczeniach określonej metodyki. Głównym zagrożeniem jest dobór właściwego - dla przeprowadzanego porównania - modelu matematycznego, który powinien możliwie najwierniej odzwierciedlać rzeczywiste relacje między rozważanymi zmiennymi. Żaden aparat matematyczny nie uwzględnia jednak wszystkich możliwych zmiennych oraz relacji między nimi, mogących mieć wpływ na opisywany układ. W rzeczywistości zawsze istnieje pewien zakres niepewności, którego model nie uwzględnia, a który może wygenerować błąd uzyskanych wyników.

Brak badań z porównaniem bezpośrednim, ograniczenia metody porównania pośredniego oraz różnice w ryzyku wyjściowym (w grupach referencyjnych) pomiędzy badaniami sprawiają, że uzyskane wyniki nie przesądzają jednoznacznie o istnieniu statystycznie, a co ważniejsze, klinicznie istotnych różnic między lekami, aczkolwiek porównanie pośrednie wskazuje, że siła działania certolizumabu pegol może być wyższa niż innych leków anty-TNF α . W celu jednoznacznego potwierdzenia tej tezy konieczne byłoby jednak przeprowadzenie badań klinicznych porównujących bezpośrednio certolizumab pegol z pozostałymi lekami anty-TNF α .

W badaniach klinicznych dopuszczono możliwość stosowania wyższej dawki infliksymabu niż zalecane zgodnie z treścią programu terapeutycznego 3 mg/kg masy ciała. Na potrzeby analizy, do wyznaczenia efektywności infliksymabu wykorzystano wyłącznie dane dotyczące pacjentów, którzy otrzymywali dawkę tego leku zgodną z dawkowaniem w programie terapeutycznym.

Z powodu braku możliwości bezpośredniego porównania analizowanych interwencji oraz różnic we wnioskach wynikających z przeprowadzonych porównań pośrednich nie sposób jednoznacznie udzielić odpowiedzi na pytanie o istotność kliniczną różnic pomiędzy terapiami. Z tego względu przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów nie jest uzasadnione (w pliku excelowskim dołączonym do niniejszego dokumentu udostępniono jednakże możliwość przeprowadzenia takowej analizy). Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych [10] zdecydowano się więc na przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności (CUA).

Definicje stanów zdrowia i zasady przejść między tymi stanami przyjęto w analizie na podstawie kryteriów EULAR (opartych na wskaźniku DAS28) zgodnie z opisem aktualnego TPZ leczenia pacjentów z RZS i MIZS [17]. Kryteria te są zalecane i powszechnie stosowane w państwach europejskich. W trakcie prac nad analizą rozważano możliwość uwzględnienia tej metody oceny odpowiedzi na stosowane leczenie w przeprowadzanym porównaniu certolizumabu pegol z analizowanymi lekami anty-TNF α . Z uwagi jednak na niewystarczającą dostępność danych w zakresie efektywności leków anty-TNF α mierzonej wskaźnikiem DAS28, zdecydowano się na zastosowanie w analizie amerykańskiego kryterium ACR do pomiaru osiąganych efektów zdrowotnych. Kryteria oceny skuteczności leku ACR są zdecydowanie częściej stosowane w badaniach klinicznych niż kryteria EULAR (oparte na wskaźniku DAS28). Gwarantują one znacznie szerszy wachlarz informacji – zarówno pod względem dostępnej literatury, jak również rozważanych punktów czasowych, a przez to zwiększają wiarygodność wyników przeprowadzonej analizy.

Zasadnicze modelowanie przebiegu choroby u pacjentów z RZS oparto na wyniku kwestionariusza HAQ. Proces wartości HAQ ilustruje zmiany w ogólnym stanie zdrowia pacjenta spowodowane stosowanym leczeniem oraz postępowaniem zmian chorobowych w czasie. Informacja uzyskana za pomocą HAQ dotyczy głównie jakości funkcjonowania fizycznego chorych (niepełnosprawności), niemniej doniesienia naukowe świadczą, że to właśnie HAQ jest najlepszym czynnikiem predykcyjnym niezdolności do pracy, śmiertelności, wykorzystania środków opieki zdrowotnej i ogólnej jakości życia chorych na RZS (ocenionej w trakcie 5-letniej obserwacji) [30]. Ponadto wynik kwestionariusza HAQ jest skorelowany z aktywnością choroby mierzonej wskaźnikiem DAS28 (a zatem z kryteriami EULAR), jak również z amerykańskimi kryteriami ACR [30, 31, 41, 65–67, 192–199] co umożliwia przedstawienie wpływu stosowanego leczenia (ocenianego za pomocą skali ACR) na przebieg choroby (modelowanej przy pomocy wartości HAQ). Wartość HAQ wydaje się wobec tego parametrem, który jest najbardziej odpowiedni do modelowania naturalnego przebiegu choroby. W analizie od wartości HAQ bezpośrednio uzależniono użyteczność stanu zdrowia, śmiertelność i koszty medyczne niezwiązane z leczeniem biologicznym. Uzyskanie danej odpowiedzi w skali ACR powiązano w analizie z konkretną zmianą wartości HAQ. Osiągnięta wartość HAQ natomiast liniowo wpływa na wyznaczoną wartość wskaźnika DAS28, za pomocą którego określany (ewentualnie względna zmiana w odniesieniu do poprzedniego badania kontrolnego) jest stan zdrowia w modelu.

Odnaleziono dwie publikacje [33, 34], w których raportowano zależności pomiędzy odpowiedzią ACR i wartością HAQ. Badane populacje odbiegały jednak znacznie od populacji rozważanej w niniejszej analizie. W publikacji Scott 2000 [34] raportowane są zależności pomiędzy ACR i HAQ w populacji pacjentów z aktywną postacią RZS leczonych lekami DMARD, zaś w badaniu Kielhorn 2006 [33] raportowane są zależności pomiędzy ACR i HAQ w populacji pacjentów leczonych rytuksymabem, po niepowodzeniu terapii przynajmniej jednym lekiem anti-TNF α . Wyniki badań wskazują, iż uzyskanie poszczególnych odpowiedzi ACR przez pacjentów po niepowodzeniu leków anti-TNF α związane jest z większym spadkiem wartości HAQ, niż w przypadku pacjentów leczonych lekami DMARD. W niniejszej analizie uwzględniono populację o cięższym zaawansowaniu choroby niż w badaniu Scott 2000 [34], zaś o mniejszym niż w publikacji Kielhorn 2006 [33] (zaawansowanie choroby określono na podstawie rodzaju stosowanego leczenia). Z tego względu w analizie zastosowano uśrednione wyniki z obu odnalezionych publikacji. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości z poszczególnych badań.

W celu oszacowania kosztów medycznych niezwiązanych z leczeniem biologicznym posłużono się wynikami opisanymi w publikacji Kaczor 2007 [124]. Jest to jedyna publikacja, w której odnaleziono dane umożliwiające oszacowanie kosztów medycznych niezwiązanych z leczeniem biologicznym w warunkach polskich. Możliwość zajścia zmian w polskich realiach od 2007 roku oraz brak innych źródeł danych może prowadzić do przeszacowania bądź niedoszacowania kosztów medycznych niezwiązanych z leczeniem biologicznym, jednak wyniki publikacji Kaczor 2007 są jedynym dostępnym źródłem informacji.

Postaci zależności uwzględnionych w analizie są wynikiem przyjęcia określonych założeń matematycznych w oparciu o odnalezione badania epidemiologiczne i kosztowe. W rzeczywistości

wymienione zmienne (odpowiedź ACR, użyteczność stanów zdrowia, śmiertelność, koszty medyczne niezwiązane z leczeniem biologicznym) nie są bezpośrednio związane z wartością HAQ i na każdą z nich wpływ mają również inne czynniki. Należy zwrócić uwagę, że rzeczywisty wpływ osiągniętej wartości HAQ na kluczowe parametry rozpatrywane w analizie, może odbiegać zarówno pod względem postaci, jak również wartości współczynników zależności, jakie w oparciu o odnalezione badania zostały wyznaczone, a następnie wykorzystane w przeprowadzonej analizie. Różnorodna specyfika włączonych do analizy badań epidemiologicznych (badana populacja, forma opieki nad chorymi, stosowane leki, stopień zaawansowania choroby itd.) oraz przyjęte założenie matematyczne powodują, że uwzględnione zależności, a przez to wyniki analizy obarczone są znaczną niepewnością.

Modelowanie statystyczne umożliwia efektywną analizę układu, na który składają się czynniki powiązane wzajemnymi relacjami, a który nie sposób ująć w ograniczonych ramach obecnych możliwości obliczeniowych. Wyniki modelowania statystycznego najprawdopodobniej nie są w pełni zgodne ze stanem faktycznym, gdyż często ich konstrukcja wiąże się z pominięciem pewnych zmiennych, które mają wpływ na rozważany układ, jednak jest on na tyle mało znaczący bądź trudny do określenia, że jest on w ostateczności pomijany. Zastosowanie metod statystycznych obarczone jest wyższym ryzykiem błędu oszacowania niż bezpośrednio zastosowanie danych empirycznych, jednakże w wielu przypadkach stanowi najlepsze dostępne źródło informacji.

Do modelowania naturalnego przebiegu choroby w czasie niezbędne było oszacowanie średniego rocznego przyrostu wartości HAQ w pacjentów z RZS nie stosujących leków biologicznych. Zgodnie z odnalezionymi danymi, wzrost wartości HAQ w czasie jest zbliżony w populacji ogólnej i w populacji pacjentów z długotrwałym RZS. Najprawdopodobniej wzrost ten w głównej mierze spowodowany jest procesem starzenia. Z tego względu w analizie przyjęto, iż wzrost wartości HAQ w przypadku pacjentów po niepowodzeniu leków biologicznych jest równy wzrostowi wartości HAQ w populacji ogólnej. W rzeczywistości nawet w późnych stadiach choroby możliwe są okresy zaostrzeń, które wpływają na postęp destrukcji stawów i w konsekwencji prowadzą do inwalidztwa chorego. Realny wzrost wartości HAQ może więc być wyższy od przyjętego w niniejszej analizie.

W analizie uwzględniono stosowanie rytuksymabu jako kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu stosowanego leku anty-TNF α . W analizie podstawowej przyjęto założenie, że maksymalny czas trwania terapii rytuksymabem wynosi 5 lat. Założenie to zostało spowodowane faktem, iż brak jest danych dotyczących czasu trwania terapii rytuksymabem. Zgodnie z opinią eksperta z dziedziny reumatologii nie istnieją ograniczenia czasowe dotyczące stosowania terapii rytuksymabem. Ograniczenie czasu stosowania rytuksymabu zostało podyktowane faktem, iż oszacowanie kosztów rytuksymabu nie jest celem niniejszej analizy, a ze względu na koszty związane z terapią rytuksymabem, brak ograniczenia czasu trwania terapii może prowadzić do zniekształcenia relacji kosztowych pomiędzy certolizumabem pegol i uwzględnionymi w analizie komparatorami. Przyjęcie tego założenia nie oznacza, że każdy pacjent będzie stosował rytuksymab przez 5 lat. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie rytuksymabem terapia jest bowiem przerywana.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Dodatkowo zaprezentowano wyniki z poszerzonej perspektywy płatnika (płatnik publiczny + pacjent), jednakże jedynym kosztem uwzględnionym w analizie, w przypadku którego dochodzi do współpłacenia płatnika publicznego i pacjentów jest koszt terapii wspomagającej (metotreksat). Średni koszt dawki metotreksatu ponoszony przez pacjenta jest niewielki (0,11 zł), z tego względu przyjęte podejście nie ma wpływu na wartość uzyskanych w analizie inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. W analizie uwzględniono koszty medyczne (bezpośrednie i niezwiązane bezpośrednio z leczeniem biologicznym), zaś nie uwzględniono kosztów niemedycznych (ze względu na przyjętą perspektywę analizy).

Zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [11], terapeutyczne programy zdrowotne w swoim obecnym brzmieniu będą obowiązywać do dnia 30 czerwca 2012 roku. Od 1 lipca 2012 roku tracą one swoją moc prawną, zaś finansowanie leków, które do tej pory objęte będą terapeutycznymi programami zdrowotnymi, odbywać się będzie w ramach programów lekowych. Ze względu na niepewny charakter dotyczący przyszłego kształtu programów lekowych, w analizie założono, że w przypadku RZS zmiana nastąpi na poziomie prawnym dotyczącym sposobu kontraktowania i rozliczania świadczeń. Założono, że wszystkie zasady dotyczące sposobu postępowania z pacjentami, opisane w terapeutycznym programie zdrowotnym, jak również wartość wyceny leków i innych świadczeń medycznych do tej pory finansowanych w ramach TPZ, nie ulegną zmianie po wprowadzeniu programów lekowych.

Wyniki analizy ekonomicznej mogłyby być pełniejsze, gdyby zostały w niej uwzględnione koszty społeczne. Jednak z uwagi na brak dostępu do takich danych nie zostały one uwzględnione. Dokładne oszacowanie danych pozwalających na obliczenia dla perspektywy społecznej wymagałoby opracowania wiarygodnego badania kosztów choroby, co jednak wykracza poza zakres zamówienia.

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. W analizie efektywności klinicznej [5] nie wykazano istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie porównywanych interwencji w ciągu pierwszych 6 miesięcy trwania terapii. Istotna statystycznie przewaga etanerceptu i infliksymabu nad certolizumabem pegol wykazana dla wybranych punktów końcowych rozważanych w zakresie bezpieczeństwa analizowanych interwencji po 12 miesiącach trwania terapii jest najpewniej znacząco zawyżona na niekorzyść certolizumabu pegol, z uwagi na wyraźne różnice w ryzyku bazowym w grupach referencyjnych badań uwzględnionych odpowiednio dla certolizumabu pegol, etanerceptu i infliksymabu. Działania niepożądane, które raportowano w badaniach były w większości łagodne lub umiarkowane. Za wyjątkiem infekcji najczęściej raportowano: ból głowy, nadciśnienie i ból pleców. Najczęściej jedyną konsekwencją wystąpienia działań niepożądanych była dyskontynuacja stosowanej dotychczas terapii biologicznej, co zostało uwzględnione w krzywych czasu trwania terapii biologicznej zastosowanych w analizie. Z uwagi na charakter analizowanych

punktów końcowych oraz ich trudny w uchwyceniu wpływ na koszty terapii zdecydowano się nie uwzględniać tej kategorii w opracowanej analizie

Koszty aktualnie finansowanych ze środków publicznych leków uzyskano z aktualnie obowiązującego katalogu substancji czynnych stosowanych w TPZ NFZ z 15 lutego 2012 r. (adalimumab, etanercept, infliksymab, rytuksymab) oraz odpowiedniego obwieszczenia Ministra Zdrowia obowiązujących od 1 stycznia 2012 roku (metotreksat). W związku z brakiem danych na temat zawartych porozumień cenowych, uwzględnione w analizie koszty mogą odbiegać od rzeczywistych kosztów ponoszonych przez płatnika na stosowanie leków biologicznych w terapii RZS. Ewentualne zmiany w przytoczonych dokumentach będą miały wpływ na wynik analizy.

W świetle zapisów ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, istniejące obecnie terapeutyczne programy zdrowotne mają zostać zastąpione przez programy lekowe w połowie 2012 roku. Wspomniana ustawa nie precyzuje zasad funkcjonowania programów lekowych, w tym programów lekowych określających przebieg leczenia pacjentów aktualnie leczonych lekami biologicznymi w ramach TPZ. W niniejszej analizie przyjęto założenie, iż w wyniku wejścia w życie zapisów ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, nie nastąpią istotne zmiany w zakresie przebiegu i sposobie finansowania leczenia pacjentów z RZS lekami biologicznymi. Ewentualne zmiany mogą mieć wpływ na wynik analizy.

10. OGRANICZENIA

- Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących analizowane interwencje, efektywności leków biologicznych zastosowane w analizie ekonomicznej wyznaczono za pomocą modelowania statystycznego. Obliczenia przeprowadzono w oparciu o dane z randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano poszczególne leki biologiczne z metotreksatem w leczeniu RZS.
- Badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych leków anti-TNF α w leczeniu RZS wykazywały znaczne rozbieżności pod względem badanej populacji (wczesne / długotrwałe RZS), stosowanej interwencji (z MTX / z innym DMARD / bez DMARD) i okresu obserwacji. W celu określenia średnich efektywności porównywanych interwencji spośród wszystkich dostępnych badań klinicznych wybrano tylko te prace, które pod względem opisywanej populacji (pacjenci z długotrwałym RZS) oraz stosowanego schematu leczenia (terapia biologiczna skojarzona z MTX) były zbliżone do uwzględnionych w odnalezionych badaniach klinicznych dla certolizumabu pegol.
- Pomędzy badaniami włączonymi do analizy występowały znaczne różnice w ryzyku wyjściowym (w grupach referencyjnych). Ponadto badania wykazywały silną heterogeniczność wyników. Z uwagi na te trudności, do określenia efektywności analizowanych leków anti-TNF α zastosowano metodę korygującą rozbieżności między uwzględnionymi badaniami klinicznymi. Jak każda metoda statystyczna - również zastosowana w niniejszej analizie - obarczona jest błędem, wynikającym z konieczności przyjęcia w przeprowadzanych obliczeniach określonych założeń matematycznych nie zawsze spełnionych w rzeczywistości.
- Z uwagi na brak danych klinicznych dla niektórych analizowanych punktów czasowych (3. miesiąc od rozpoczęcia terapii lekiem anti-TNF α oraz dodatkowo w ramach analizy wrażliwości: 6. miesiąc od podania pierwszej dawki leku biologicznego), w punktach tych przypisano efektywności leku z uwzględnionych badań określone dla najmniej odległego punktu czasowego. W szczególnych przypadkach oparto się na regresji liniowej wartości z sąsiednich punktów czasowych. Rzeczywiste prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie mogą być odmienne od wyznaczonych w ten sposób wartości.
- Do analizy klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z określonych w analizie klinicznej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia. Populację docelową dla certolizumabu określono zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi oraz populację refundacyjną zgodnie ze wskazaniami TPZ, niemniej jednak kryteria włączenia badań odnośnie populacji zdefiniowano szerzej nie ograniczając się do stopnia zaawansowania choroby. Wstępna analiza kliniczna na etapie APD wykazała, iż badania RCT przeprowadzane były na szerszej populacji niż to określono we wskazaniach refundacyjnych.

- Zapisy obowiązującego TPZ zalecają przerywanie terapii u wszystkich pacjentów leczonych biologicznie, którzy uzyskali odpowiednio niską aktywność choroby (wartość DAS28 < 2,6). Nieznany jest jednakże rozkład czasu trwania remisji i przebiegu choroby u pacjentów z RZS, którzy przerwali leczenie biologiczne zgodnie z tym zaleceniem, a także efekty zdrowotne osiągnięte po ponownym włączeniu do terapii biologicznej w przypadku nawrotu choroby (w szczególności ich związek z wynikami uzyskanymi w poprzednim kursie leczenia). Wprowadzenie tego elementu do analizy ekonomicznej w znacznym stopniu mogłoby wpłynąć na zwiększenie niepewności oszacowań, a tym samym osłabić wiarygodność obliczeń. Z uwagi na zalecenia NICE, dotyczące stosowania leków anti-TNF α w leczeniu pacjentów z RZS oraz europejskie standardy, dotyczące się rozważanego wskazania w analizie przyjęto, że pacjent leczony biologicznie, u którego uzyskana została niska aktywność lub stan remisji choroby nie zaprzestaje stosowania dotychczas podawanego leku biologicznego. Przyjęte w analizie założenie jest wobec tego istotnie odmienne od podejścia, które obowiązuje w ramach aktualnego TPZ. Główną konsekwencją nie uwzględnienia w analizie przerwy w stosowaniu leków biologicznych, wynikającej z wejścia pacjenta w stan remisji bądź niskiej aktywności choroby, jest najpewniej znaczne zawyżenie długości czasu trwania terapii tymi lekami, a zatem również wyznaczonych w analizie efektów zdrowotnych i kosztów ponoszonych na leczenie RZS. Przyjęte założenie, zdaje się jednakże nie wpływać na jakościowe wyniki przeprowadzanej analizy ekonomicznej w odniesieniu do wyników uzyskiwanych w tym aspekcie przy uwzględnieniu podejścia zgodnego z aktualną praktyką kliniczną w Polsce.
- Kryteria oceny skuteczności podjętego w terapii RZS leczenia stosowane w polskiej praktyce klinicznej (kryteria EULAR oparte na wskaźniku DAS28) oraz uwzględniane w odnalezionych badaniach klinicznych (kryteria ACR oparte na skali ACR) są odmienne. Z uwagi na brak danych odnośnie liczby pacjentów, uzyskujących odpowiedź zgodnie z kryteriami EULAR, w analizie przyjęto, że odpowiedź pacjenta na zastosowane leki biologiczne w momencie oceny efektywności podjętej terapii mierzona jest zgodnie z kryteriami ACR (i jest równoznaczna uzyskaniu co najmniej 20-procentowej poprawy w skali ACR). Przejścia między stanami w pozostałych punktach czasowych w trakcie terapii biologicznej zdefiniowano w oparciu o wyznaczony dla poszczególnych leków biologicznych czas trwania terapii. Uwzględnienie w analizie odmiennych kryteriów oceny efektywności podjętej terapii od obowiązujących aktualnie w Polsce może istotnie wpływać na uzyskany wynik.
- Czas trwania terapii biologicznej w przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności wyznaczano za pomocą rozkładu Weibulla. Wartości parametrów tego rozkładu, w sytuacji braku polskich źródeł danych w tym zakresie, określono na podstawie danych zgromadzonych w ramach europejskich rejestrów terapii biologicznych oraz długoterminowych badań obserwacyjnych. Zaczerpnięte z literatury zagranicznej dane odnośnie długości czasu trwania terapii biologicznych mogą być odmienne od rzeczywistych wyników osiąganych w tym zakresie w realiach praktyki klinicznej w Polsce. Zasadniczą przyczyną takiej sytuacji są różnice występujące w sposobach postępowania w trakcie terapii biologicznej u pacjentów z RZS w Polsce i zagranicą, w szczególności w razie wystąpienia remisji lub niskiej aktywności choroby. W ramach obowiązującej w Europie praktyki klinicznej rzadkością jest przerywanie

stosowanej terapii biologicznej w takich przypadkach, podczas gdy w Polsce jest to wymogiem obowiązującego TPZ. Zastosowany w analizie do opisu długości czasu trwania terapii biologicznej model matematyczny, z uwagi na jego ograniczone możliwości modelowania rzeczywistych warunków terapii oraz identyfikacji i uwzględniania mnogiej liczby czynników wpływających na długość jej trwania, stanowi kolejne ograniczenie niniejszej analizy. Zarówno wykorzystane dane, jak i przyjęty sposób modelowania czasu trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi mogą wpływać na uzyskane wyniki analizy.

- Nie odnaleziono danych dotyczących długości czasu trwania terapii certolizumabem pegol w leczeniu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku rytuksymabu – najpewniej z powodu nieregularnego sposobu dawkowania tego leku w leczeniu RZS (tj. nierzadko różnych odstępów czasu występujących pomiędzy kolejnymi cyklami terapii tym lekiem). Wobec braku wymienionych danych długość czasu trwania terapii dla certolizumabu pegol i rytuksymabu przyjęto w analizie zgodnie ze średnim czasem trwania terapii biologicznej oszacowanym dla pozostałych leków uwzględnionych w opracowaniu (adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu). Założenie takie wydaje się szczególnie zasadne dla certolizumabu pegol ze względu na podobieństwa występujące w strukturze i działaniu tego leku oraz pozostałych analizowanych leków anti-TNF α . Rzeczywiste długości czasu trwania terapii zarówno certolizumabem pegol, jak i rytuksymabem mogą być odmienne od uwzględnionych w analizie.
- Rytuksymab został uwzględniony w analizie jako kolejna, po niepowodzeniu terapii lekami anti-TNF α linia terapeutyczna w leczeniu chorych na RZS. Czas trwania terapii tym lekiem po podaniu pierwszego kursu leczenia oszacowano, w warunkach braku danych właściwych dla rytuksymabu, zgodnie ze średnim czasem trwania terapii lekami anti-TNF α . Podanie kolejnych dawek rytuksymabu zgodnie z zapisami TPZ NFZ i stosownej charakterystyki produktu leczniczego należy uzależnić od osiągniętych wyników zdrowotnych. Kolejne cykle leczenia powinny następować nie częściej niż co 6 miesięcy, w przypadku słabnącej odpowiedzi pacjenta na zastosowane leczenie. Z uwagi na brak danych dotyczących długości okresów występujących pomiędzy kolejnymi cyklami terapii rytuksymabem w Polsce w analizie przyjęto, iż u pacjenta, który uzyskał odpowiedź na pierwszy kurs leczenia rytuksymabem, lek ten jest następnie podawany w równych, 6-ciomiesięcznych odstępach czasu aż do zakończenia terapii. Zastosowane podejście zostało podyktowane faktem, iż oszacowanie kosztów rytuksymabu nie jest celem niniejszej analizy, a jedynie umożliwia w pełniejszym wymiarze zaprezentowanie relacji kosztowych pomiędzy certolizumabem pegol i uwzględnionymi w analizie komparatorami. Konsekwencją przyjętego założenia jest możliwe zawiżenie kosztów terapii rytuksymabem w badanej populacji. Dokładne oszacowanie kosztów tej terapii wiązałoby się jednakże z koniecznością przeprowadzenia dodatkowych badań, wykraczających poza zakres tej analizy. Ponadto można oczekiwać, że rezultaty takiej kompleksowej analizy nie różniłyby się istotnie od uzyskanych w niniejszej analizie.
- W analizie podstawowej przyjęto, że maksymalny czas trwania terapii biologicznej (niezależnie od rodzaju zastosowanego leku) wynosi 5 lat. W tym okresie w przypadku spełnienia warunków kontynuacji leczenia pacjent podejmuje kolejne kursy terapii. Po upływie 5 lat od podania

pierwszej dawki leku terapia, o ile nie została zakończona wcześniej, jest przerywana i pacjent nie może rozpocząć kolejnego kursu leczenia tym lekiem. W rzeczywistości nie istnieją żadne ograniczenia czasowe dotyczące stosowania danej terapii biologicznej. Wprowadzone w analizie ograniczenie zostało podyktowane faktem, iż zastosowany do modelowania długości czasu trwania terapii biologicznej rozkład Weibulla jest określony na całej dodatniej półosi układu współrzędnych, co wiąże się z możliwością uzyskania w szczególnych przypadkach długości czasu trwania terapii wykraczających poza jej realne wartości. Brak ograniczenia tego parametru mógłby prowadzić do zniekształcenia relacji kosztowych pomiędzy certolizumabem pegol i uwzględnionymi w analizie komparatorami.

- W analizie przyjęto założenie, iż pacjent po rozpoczęciu terapii lekiem anti-TNF α jest leczony aż do momentu braku odpowiedzi na zastosowane leczenie lub zakończenia terapii zgodnie z wyznaczonym czasem trwania terapii danym lekiem. W takim przypadku nie może on podjąć leczenia żadnym lekiem anti-TNF α . W rzeczywistości istnieje możliwość wystąpienia przerw w leczeniu, po których następuje ponowne włączenie do terapii.
- Do modelowania naturalnego przebiegu choroby w analizie posłużono się wynikiem kwestionariusza HAQ. W analizie założono, iż wartość HAQ jest skorelowana z amerykańskimi kryteriami ACR. Ponadto użyteczność stanu zdrowia, śmiertelność oraz koszty medyczne niezwiązane z leczeniem biologicznym traktowano w analizie jako funkcje wartości HAQ. Mimo, że w wielu publikacjach odnaleziono poparcie dla tej tezy, w rzeczywistości wymienione zmienne mogą nie być bezpośrednio związane z wartością HAQ i na każdą z nich wpływ mają również inne czynniki.
- Odnaleziono dwie publikacje prezentujące konwersję poszczególnych odpowiedzi ACR (brak ACR20 oraz ACR20, ACR50 i ACR70) na odpowiadające im bezwzględne zmiany wyjściowej wartości HAQ. Uwzględnione w badaniach populacje znacznie różnią się pod względem stopnia zaawansowania choroby i stosowanego rodzaju leczenia. Nie odnaleziono publikacji raportujących zależności odpowiedzi ACR i wartości HAQ w populacji docelowej. Z tego względu w analizie zastosowano uśrednione wyniki z obu odnalezionych publikacji. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości z poszczególnych badań. Uzyskaną zależność wykorzystano w analizie ekonomicznej do modelowania wartości wskaźnika HAQ u pacjentów z RZS w czasie.
- Dla zależności użyteczności stanu zdrowia od osiągniętej wartości HAQ przyjęto postać liniową. Prawdopodobieństwo zgonu uzależniono od aktualnej wartości HAQ zgodnie z równaniem wyprowadzonym na podstawie teorii proporcjonalnego hazardu Coxa. Oszacowanie kosztów medycznych niezwiązanych z leczeniem biologicznym oparto na wielomianowej zależności kosztów medycznych ponoszonych w związku z RZS, lecz niezwiązanych bezpośrednio z terapiami biologicznymi od wartości wskaźnika niepełnosprawności HAQ pacjenta zgodnie z zależnością przedstawioną w publikacji Kaczor 2007 [124]. Rzeczywista postać tych zależności może być odmienna od przyjętego sposobu modelowania, zarówno pod względem przyjętej postaci zależności, jak również możliwości występowania innych od wartości HAQ czynników, mających wpływ na wartość zmiennych zależnych.

- Oszacowanie kosztów medycznych niezwiązanych z leczeniem biologicznym oparto w analizie na zależności tych kosztów od wartości stopnia niepełnosprawności HAQ podanej w publikacji Kaczor 2007 [124]. W publikacji określono przybliżoną postać tej zależności oszacowaną w warunkach polskich na bazie przeprowadzonego badania ankietowego. Prawdziwa postać wspomnianej zależności oraz wartości jej współczynników mogą istotnie różnić się od przyjętych w analizie. Możliwość zajścia zmian w polskich realiach od 2007 roku, kiedy przeprowadzono badanie oraz brak innych źródeł informacji na temat omawianej zależności, które pozwoliłyby na weryfikację postawionych w publikacji Kaczor 2007 dodatkowo zwiększa niepewność związaną z tym oszacowaniem.
- Do modelowania w analizie naturalnego przebiegu choroby w czasie konieczne było oszacowanie średnich rocznych zmian wartości HAQ u chorych na RZS w trakcie kontynuacji terapii biologicznej (po uprzednim uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na podjętą terapię) oraz po jej zakończeniu (w trakcie terapii metotreksatem). W celu wyznaczenia wartości tych parametrów skorzystano z danych zaczerpniętych z odnalezionych publikacji. Przedstawione w literaturze szacunki odnośnie osiągniętej zmiany wartości HAQ w czasie kontynuacji terapii biologicznej były wyraźnie rozbieżne. Uzyskany rozrzut wyników w tym zakresie był najpewniej spowodowany zróżnicowaniem uwzględnionych badań pod względem charakteru (badania randomizowane i obserwacyjne), okresu obserwacji (od 1 roku do 11 lat) oraz charakterystyki włączonych do badań pacjentów (różny stopień zaawansowania i długości czasu trwania choroby, wiek itp.). Dane dotyczące zmian wartości HAQ u pacjentów po niepowodzeniu terapii biologicznej (stosujących wyłącznie metotreksat) odnaleziono natomiast tylko w jednej publikacji. Z uwagi na znaczne ograniczenie dostępności danych w wymienionych aspektach w przeprowadzonej analizie uwzględniono wszystkie odnalezione dane, pomimo niepewności związanej z uzyskanym na ich podstawie oszacowaniem (celem oceny wpływu tej niepewności na ostateczne wyniki analizy przeprowadzono w tym zakresie rozbudowaną analizę wrażliwości). W rzeczywistości przy modelowaniu przebiegu choroby w dłuższym horyzoncie czasowym należy rozważyć wpływ wielu czynników związanych zarówno bezpośrednio z charakterystyką pacjenta oraz stosowanej interwencji, jak również z uwarunkowaniami zewnętrznymi (np. zasadami leczenia RZS w Polsce, świadomością społeczną i aspektami związanymi z polskim systemem opieki zdrowotnej), które nie sposób ująć w pojedynczym parametrze. Realny wzrost wartości HAQ w skali roku może być wobec tego odmienny od przyjętego w analizie.
- Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych, w terapii RZS certolizumabem pegol, adalimumabem i etanerceptem, zalecane jest stosowanie tych leków w terapii skojarzonej z metotreksatem, możliwe jest jednak ich stosowanie w monoterapii w przypadku przeciwwskazań do stosowania metotreksatu. W przypadku leczenia infliksymabem, przeciwwskazania do stosowania metotreksatu uniemożliwiają stosowanie infliksymabu. W analizie założono, że wszyscy pacjenci stosujący wymienione wyżej leki biologiczne przyjmują także metotreksat. Założenie to nie było testowane w analizie wrażliwości (monoterapia przy stosowaniu certolizumabu pegol, adalimumabu i etanerceptu) ze względu na znikome koszty metotreksatu w porównaniu z innymi kosztami uwzględnionymi w analizie oraz

ze względu na małą liczbę badań klinicznych uwzględniających wymienione leki stosowane w monoterapii (brak możliwości wiarygodnego wyznaczenia efektywności tych leków stosowanych w monoterapii).

- W analizie założono, że jedynym stosowanym w terapii RZS lekiem modyfikującym przebieg choroby i niebędącym lekiem biologicznym jest metotreksat. W praktyce, pomimo że w Polsce metotreksat jest lekiem preferowanym, możliwe jest użycie innych leków DMARD.
- Ze względu na definicję populacji docelowej w analizie przyjęto założenie, że pacjenci leczeni wyłącznie metotreksatem (tzn. w trakcie przerwy między kolejnymi terapiami biologicznymi, o ile taka została uwzględniona lub po zakończeniu terapii biologicznych, w tym terapii rytuksymabem, z powodu braku/utruty odpowiedzi na stosowane leczenie) nie uzyskują poprawy w wyniku tej terapii. Przyjęto arbitralnie, że osiągają oni jedynie naturalny przyrost wartości HAQ, którego oszacowanie oparto na danych z badań obserwacyjnych. W rzeczywistości nawet pacjenci, którzy nie uzyskują odpowiedzi na leczenie, mogą odnieść pewną korzyść terapeutyczną (być może spowolnienie postępu choroby) ze stosowania leczenia. Niewykluczone jest również uzyskanie odpowiedzi na leczenie metotreksatem pomimo wcześniejszego jej braku.
- W analizie uwzględniono dawkowanie metotreksatu zgodnie z zaproponowaną przez WHO wielkością DDD (zdefiniowana dawka dobową). Nie uwzględniono dawki metotreksatu stosowanej w praktyce klinicznej w Polsce ze względu na znaczne trudności związane z oszacowaniem realnej dawki dziennej. W przypadku stosowania metotreksatu stosuje się bowiem najpierw dawkę początkową dostosowaną do indywidualnych potrzeb pacjenta (dostosowanie za pomocą miareczkowania), a następnie w razie potrzeb zwiększa się dawkę do ustalonego maksymalnego pułapu. Różnorodność możliwych sposobów podania MTX (doustnie, w formie iniekcji podskórnej lub domięśniowej) dodatkowo utrudnia szacowanie realnej dawki metotreksatu u chorych z RZS leczonych biologicznie. Brak uregulowań dotyczących sposobu stosowania metotreksatu powoduje znaczne trudności szacunkowe. Możliwy błąd, powstały na skutek przyjętego uproszczenia, jest zanedbywalny, ze względu na znikomy - w odniesieniu do kosztów leków biologicznych - koszt metotreksatu. Jednocześnie przyjęte założenie pozwala w sposób przybliżony określić udział kosztu leków towarzyszących w całości kosztów ponoszonych na terapię lekami biologicznymi.
- Sposób postępowania z pacjentem w trakcie stosowania leków biologicznych ustalono w głównych punktach na podstawie projektu PL i aktualnie obowiązującego TPZ (w przypadku braku informacji w opisie PL) dotyczących stosowania leków biologicznych w leczeniu RZS (za wyjątkiem postępowania z pacjentem, u którego nastąpiła remisja choroby) oraz na podstawie wskazań rejestracyjnych poszczególnych leków (w przypadku braku informacji w zapisach PL i opisie TPZ). Ewentualne zmiany w PL i TPZ, dotyczące sposobu postępowania z pacjentem w trakcie leczenia, będą mieć wpływ na wynik przeprowadzonej analizy.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne oraz koszty niezwiązane bezpośrednio z leczeniem biologicznym. Pominięto koszty bezpośrednie niemedyczne, gdyż NFZ finansuje tylko procedury medyczne. Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy jest pominięcie

niemedycznych kosztów pośrednich. Nie uwzględniono poszerzonej perspektywy płatnika ze względu na zakładany sposób finansowania wprowadzanych interwencji (program terapeutyczny).

- W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, gdyż w analizie efektywności klinicznej [5] wykazano brak różnic istotnych statystycznie w bezpieczeństwie porównywanych interwencji w okresie pierwszych 6 miesięcy terapii, najprawdopodobniej nie mają one wpływu na wynik analizy.
- W przypadku zmiany zasad finansowania leków stosowanych w leczeniu RZS, pojawienia się nowych cząsteczek lub zmiany zasad administracji i monitorowania leków może nastąpić zmiana wielkości zużycia procedur medycznych. Mogłoby to spowodować zmianę wydatków na leczenie RZS.
- Koszty aktualnie finansowanych ze środków publicznych leków uzyskano z aktualnie obowiązującego katalogu substancji czynnych stosowanych w TPZ NFZ z 15 lutego 2012 r., (adalimumab, etanercept, infliksymab i rytuksymab) oraz odpowiedniego obwieszczenia Ministra Zdrowia obowiązujących od 1 stycznia 2012 roku. W związku z brakiem danych na temat zawartych porozumień cenowych, uwzględnione w analizie koszty mogą odbiegać od rzeczywistych kosztów ponoszonych przez płatnika na stosowanie leków biologicznych w terapii RZS. Ewentualne zmiany w przytoczonych rozporządzeniach i zarządzeniu będą miały wpływ na wynik analizy.
- W analizie przyjęto założenie, iż w wyniku wejścia w życie zapisów ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, nie nastąpią istotne zmiany w zakresie przebiegu i sposobie finansowania leczenia pacjentów z RZS, w stosunku do stanu aktualnego na dzień zakończenia analizy. W rzeczywistości zmiany takie mogą mieć miejsce, lecz ich charakter i zakres są trudne do przewidzenia.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Filipowicz-Sosnowska A, Zimmermann-Górska I, Musiał J. Choroby układowe tkanki łącznej *Choroby wewnętrzne pod redakcją A. Szczeklika*. 2005.
2. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2006; 36(3):182–188.
3. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 2005; 4(3):130–136.
4. Uchwała nr 52/15/2008 z dnia 16 października 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych w terapeutycznym programie zdrowotnym „Leczenie RZS”. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_52_15_2008_etanercept_Enbrel_adalimumab_Humira_infliksimab_Remicade.pdf (26.1.2010).
5. ██████████ Analiza kliniczna. Zastosowanie certolizumab pegol w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.
6. Charakterystyka produktu leczniczego - certolizumab pegol. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cimzia/emea-combined-h1037pl.pdf> (11.11.2009).
7. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Zastosowanie certolizumabu pegol w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.
8. Keystone E, Heijde D, Mason D, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis and Rheumatism*. 2008; 58(11):3319–3329.
9. Smolen J, Landewe RB, Mease P, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(6):797–804.
10. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa, kwiecień 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf (17.11.2009).
11. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=2> (6.2.2012).
12. Projekt program lekowego leczenia aktywnego RZS certolizumabem pegol. Materiały otrzymane od Zamawiającego.
13. Charakterystyka produktu leczniczego - adalimumab. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf (6.2.2012).
14. Charakterystyka produktu leczniczego - etanercept. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf (6.2.2012).
15. Charakterystyka produktu leczniczego - infliksymab. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf (6.2.2012).
16. Charakterystyka produktu leczniczego - rytuksymab. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf (6.2.2012).
17. Zarządzenie Nr 10/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4795&b=1> (16.2.2012).
18. Bączyk G. Przegląd badań nad jakością życia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia*. 2008; 46(6):372–379.
19. PubMed home. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (17.11.2009).
20. ██████████ Analiza kliniczna dla porównania certolizumabu pegol z innymi antagonistami TNF w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

21. Wisłowska M, Kalińska I, Olczyk-Kwiecień B. Stare i nowe metody oceny aktywności choroby, stopnia uszkodzenia tkanek i utraty funkcji w reumatoidalnym zapaleniu stawów. *Problemy Lekarskie*. 2006; 45(2):52–56.
22. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: Results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2006; 54(5):1390–1400.
23. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis & Rheumatism*. 2006; 54(9):2793–2806.
24. Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K, et al. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology*. 2006; 45(12):1505–1513.
25. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-Cell-Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2004; 350:2572–81.
26. Kobelt G, Eberhardt K, Geborek P. TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: costs and outcomes in a follow up study of patients with RA treated with etanercept or infliximab in southern Sweden. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004; 63(1):4–10.
27. Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, et al. Improvement of the HAQ score by infliximab treatment in patients with RA: its association with disease activity and joint destruction. *Modern Rheumatology*. 2008; 19(2):166–172.
28. Kievit W, Adang EM, Fransen J, et al. The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008; 67(9):1229–1234.
29. Evidence Review Group Report commissioned by the NIHR HTA Programme on behalf of NICE - Certolizumab pegol (CIMZIA®) for the treatment of Rheumatoid Arthritis. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/2.%20ERG%20report%20on%20certolizumab%20pegol%20for%20RA%2028-8-09.pdf> (15.2.2010).
30. Olewicz-Gawlik A, Hrycaj P. Jakość życia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów – badania własne i przegląd literatury. *Reumatologia*. 2007; 45(6):346–349.
31. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23(5 Suppl 39):S93–S99.
32. Scott DL, Fries JF. Changes in HAQ Scores Are Sensitive Measure of DMARD Therapy Effectiveness: Analyses of Leflunomide Trials in Rheumatoid Arthritis (RA). c (31.1.2010).
33. Kielhorn A, Porter D, Diamantopoulos A, et al. UK cost-utility analysis of rituximab in patients with rheumatoid arthritis that failed to respond adequately to a biologic disease-modifying antirheumatic drug. *Current Medical Research and Opinion*. 2008; 24(9):2639–2650.
34. Sokka T, Kautiainen H, Hannonen P, et al. Changes in Health Assessment Questionnaire disability scores over five years in patients with rheumatoid arthritis compared with the general population. *Arthritis and Rheumatism*. 2006; 54(10):3113–3118.
35. Wolfe F, Michaud K. The loss of health status in rheumatoid arthritis and the effect of biologic therapy: a longitudinal observational study. *Arthritis Research & Therapy*. 2010; 12(2):R35.
36. Genevay S, Finckh A, Ciurea A, et al. Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor α therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Arthritis & Rheumatism*. 2007; 57(4):679–685.
37. Lekander I, Borgström F, Svarvar P, et al. Cost-effectiveness of real-world infliximab use in patients with rheumatoid arthritis in Sweden. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2010; 26(01):54.
38. Barra L, Pope JE, Payne M. Real-world anti-tumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: cost-effectiveness based on number needed to treat to improve health assessment questionnaire. *J Rheumatol*. 2009; 36(7):1421–1428.
39. van der Heijde D, Klareskog L, Singh A, et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; 65(3):328–334.
40. Baumgartner SW, Fleischmann RM, Moreland LW, et al. Etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis with recent onset versus established disease: improvement in disability. *The Journal of Rheumatology*. 2004; 31(8):1532–1537.
41. Scott DL, Smith C, Kingsley G. Joint damage and disability in rheumatoid arthritis: an updated systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21(5 Suppl 31):S20–S27.
42. Marchesoni A, Zaccara E, Gorla R, et al. TNF-alpha antagonist survival rate in a cohort of rheumatoid arthritis patients observed under conditions of standard clinical practice. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009; 1173:837–846.

43. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis & Rheumatism*. 2010; 62(1):22–32.
44. Kristensen LE, Saxne T, Nilsson J-A, et al. Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from a six-year observational study in southern Sweden. *Arthritis Research & Therapy*. 2006; 8(6):R174.
45. Du Pan SM, Gabay C, Finckh A. A systematic review of infliximab in the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ther. Clin Risk Manag.* 2007; 3(5):905–911.
46. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor (alpha) drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: Results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Care and Research*. 2008; 59(2):234–240.
47. Zink A, Listing J, Kary S, et al. Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional DMARD therapy. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005; 64(9):1274–1279.
48. Voulgari PV, Alamanos Y, Nikas SN, et al. Infliximab therapy in established rheumatoid arthritis: an observational study. *The American Journal of Medicine*. 2005; 118(5):515–520.
49. Ducoulombier V, Solau E, Coquerelle P, et al. Long-term results of infliximab therapy in rheumatoid arthritis: experience acquired by the North-Pas-de-Calais hospital network. *Joint Bone Spine*. 2007; 74(1):56–59.
50. Brocq O, Roux CH, Albert C, et al. TNFalpha antagonist continuation rates in 442 patients with inflammatory joint disease. *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme*. 2007; 74(2):148–154.
51. Figueiredo IT, Morel J, Sany J, et al. Maintenance and tolerability of infliximab in a cohort of 152 patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2008; 26(1):18–23.
52. Vander Cruyssen B, Van Looy S, Wyns B, et al. Four-year follow-up of infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients with long-standing refractory disease: attrition and long-term evolution of disease activity. *Arthritis Research & Therapy*. 2006; 8(4):R112.
53. Fernández-Nebro A, Irigoyen MV, Urefia I, et al. Effectiveness, predictive response factors, and safety of anti-tumor necrosis factor (TNF) therapies in anti-TNF-naive rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2007; 34(12):2334–2342.
54. Briggs A. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford 2006.
55. Bansback N, Ara R, Karnon J, et al. Economic evaluations in rheumatoid arthritis: A critical review of measures used to define health states. *Pharmacoeconomics*. 2008; 26(5):395–408.
56. Yelin E, Trupin L, Wong B, et al. The impact of functional status and change in functional status on mortality over 18 years among persons with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002; 29(9):1851–1857.
57. Sokka T. Similar prediction of mortality by the health assessment questionnaire in patients with rheumatoid arthritis and the general population. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004; 63(5):494–497.
58. Sihvonen S, Korpela M, Mustonen J, et al. Renal Disease as a Predictor of Increased Mortality among Patients with Rheumatoid Arthritis. *Nephron Clinical Practice*. 2004; 96(4):c107-c114.
59. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994; 37(4):481–494.
60. Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, et al. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2003; 48(6):1530–1542.
61. Tanno M, Nakamura I, Ito K, et al. Modeling and cost-effectiveness analysis of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in Japan: a preliminary analysis. *Modern Rheumatology / the Japan Rheumatism Association*. 2006; 16(2):77–84.
62. Wolfe F, Michaud K, Pincus T. A composite disease activity scale for clinical practice, observational studies, and clinical trials: the patient activity scale (PAS/PAS-II). *The Journal of Rheumatology*. 2005; 32(12):2410–2415.
63. Radovits BJ, Fransen J, Al Shamma S, et al. Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2010; 62(3):362–370.
64. Tablice trwania życia. GUS. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_894_PLK_HTML.htm (17.11.2009).
65. Rupiński R, Filipowicz-Sosnowska A. Aktywność choroby a niepełnosprawność u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia*. 2005; 43(3):129–137.
66. Kowalczyk K, Głuszko P. Ocena jakości życia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów za pomocą badań ankietowych. *Reumatologia*. 2009; 47(1):4–9.
67. Prajs K, Flicinski J, Brzosko I, et al. Jakość życia i aktywność choroby u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie*. 2006; 52(Suppl. 2):39–43.
68. Sokka T, Kautiainen H, Toloza S, et al. QUEST-RA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standard rheumatology care in 15 countries. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007; 66(11):1491–1496.

69. Targońska-Stępnik B, Majdan M. Associations between parameters of nutritional status and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2011; 121(4):122–128.
70. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2003; 48(1):35–45.
71. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2004; 50(5):1400–1411.
72. Jamal S, Patra K, Keystone EC. Adalimumab response in patients with early versus established rheumatoid arthritis: DE019 randomized controlled trial subanalysis. *Clin Rheumatol*. 2009; 28(4):413–419.
73. Kim HY, Lee SK, Song YW, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *APLAR Journal of Rheumatology*. 2007; 10:9–16.
74. Chen DY, Chou SJ, Hsieh TY, et al. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Comparative Study of Human Anti-TNF Antibody Adalimumab in Combination with Methotrexate and Methotrexate Alone in Taiwanese Patients with Active Rheumatoid Arthritis. *J Formos. Med Assoc*. 2009; 108(4):310–319.
75. Klareskog L, van der HD, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2004; 363(9410):675–681.
76. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2006; 54(4):1063–1074.
77. van der Heijde D, Klareskog L, Boers M, et al. Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005; 64(11):1582–1587.
78. Landewe R, van-der HD, Klareskog L, et al. Disconnect between inflammation and joint destruction after treatment with etanercept plus methotrexate: Results from the trial of etanercept and methotrexate with radiographic and patient outcomes. *Arthritis and rheumatism*. 2006; 54:3119–3125.
79. van der Heijde D, Klareskog L, Landewe R, et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2007; 56(12):3928–3939.
80. der HD van, Landewe R, van VR, et al. Level of radiographic damage and radiographic progression are determinants of physical function: a longitudinal analysis of the TEMPO trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008; 67(9):1267–1270.
81. Kavanaugh A, Klareskog L, van der HD, et al. Improvements in clinical response between 12 and 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis on etanercept therapy with or without methotrexate. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008; 67(10):1444–1447.
82. van der Heijde D, Burmester G, Melo-Gomes J, et al. The safety and efficacy of adding etanercept to methotrexate or methotrexate to etanercept in moderately active rheumatoid arthritis patients previously treated with monotherapy. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008; 67(2):182–188.
83. van der Heijde D, Landewe R, Klareskog L, et al. Presentation and analysis of data on radiographic outcome in clinical trials: experience from the TEMPO study. *Arthritis and Rheumatism*. 2005; 52(1):49–60.
84. van der Heijde D, Burmester GR, Melo-Gomes JR, et al. Inhibition of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with moderately active rheumatoid arthritis previously treated with monotherapy. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;
85. Lan JL, Chou SJ, Chen DY, et al. A comparative study of etanercept plus methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Formos. Med Assoc*. 2004; 103(8):618–623.
86. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N.Engl.J Med*. 2000; 343(22):1594–1602.
87. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis and Rheumatism*. 2004; 50(4):1051–1065.
88. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *The Lancet*. 1999; 354(9194):1932–1939.
89. Ferraccioli GF, Assaloni R, Di Poi E, et al. Rescue of combination therapy failures using infliximab, while maintaining the combination or monotherapy with methotrexate: Results of an open trial. *Rheumatology*. 2002; 41(10):1109–1112.

90. Breedveld FC, Emery P, Keystone E, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004; 63(2):149–155.
91. Smolen JS, Han C, Bala M, et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis and Rheumatism*. 2005; 52(4):1020–1030.
92. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2002; 46(6):1451–1459.
93. Antoni C, Kalden JR. Combination therapy of the chimeric monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1999; 17(6 Suppl 18):S73-S77.
94. Breedveld FC, Han C, Bala M, et al. Association between baseline radiographic damage and improvement in physical function after treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005; 64(1):52–55.
95. Niewada M, Jakubczyk M. *Opracowanie wyników ankiety przeprowadzonej w ośrodkach uczestniczących w „Ewidencji pacjentów w terapii biologicznej reumatoidalnego zapalenia stawów” w Polsce. Raport podstawowy*. Warszawa 2009.
96. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N.Engl.J Med*. 1999; 340(4):253–259.
97. Kremer JM, Weinblatt ME, Bankhurst AD, et al. Etanercept added to background methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis: continued observations. *Arthritis and Rheumatism*. 2003; 48(6):1493–1499.
98. Bankhurst AD. Etanercept and methotrexate combination therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 1999; 17(6 Suppl 18):S69-S72.
99. Abe T, Takeuchi T, Miyasaka N, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006; 33(1):37–44.
100. Westhovens R, Yocum D, Han J, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2006; 54(4):1075–1086.
101. Rahman MU, Strusberg I, Geusens P, et al. Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007; 66(9):1233–1238.
102. Certolizumab pegol (CIMZIA®) for the treatment of Rheumatoid Arthritis. Manufacturer submission to NICE. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11903/45812/45812.pdf> (28.5.2010).
103. SINGLE TECHNOLOGY APPRAISAL – Certolizumab Pegol for Rheumatoid Arthritis. Clarifications and Responses to NICE. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11903/45806/45806.pdf> (28.5.2010).
104. NICE technology appraisals for certolizumab pegol in the treatment of rheumatoid arthritis. <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=11903> (28.5.2010).
105. Ducoulombier V, Solau E, Coquerelle P, et al. Long-term results of infliximab therapy in rheumatoid arthritis: experience acquired by the North-Pas-de-Calais hospital network. *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme*. 2007; 74(1):56–59.
106. Marra CA, Esdaile JM, Guh D, et al. A comparison of four indirect methods of assessing utility values in rheumatoid arthritis. *Med Care*. 2004; 42(11):1125–1131.
107. Kobelt G, Woronoff A-S, Richard B, et al. Disease status, costs and quality of life of patients with rheumatoid arthritis in France: the ECO-PR Study. *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme*. 2008; 75(4):408–415.
108. Hurst NP, Kind P, Ruta D, et al. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *British Journal of Rheumatology*. 1997; 36(5):551–559.
109. Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Carmona L, et al. Assessing utility values in rheumatoid arthritis: A comparison between time trade-off and the EuroQol. *Arthritis & Rheumatism*. 2006; 55(5):751–756.
110. Bansback N, Marra C, Tsuchiya A, et al. Using the health assessment questionnaire to estimate preference-based single indices in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2007; 57(6):963–971.
111. Jacobsson LTH, Lindroth Y, Marsal L, et al. Rheumatoid arthritis: what does it cost and what factors are driving those costs? Results of a survey in a community-derived population in Malmö, Sweden. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2007; 36(3):179–183.
112. Scott DL, Khoshaba B, Choy EH, et al. Limited correlation between the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and EuroQol in rheumatoid arthritis: questionable validity of deriving quality adjusted life years from HAQ. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007; 66(11):1534–1537.
113. Witney AG, Treharne GJ, Tavakoli M, et al. The relationship of medical, demographic and psychosocial factors to direct and indirect health utility instruments in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2006; 45(8):975–981.

114. Michaud K, Wolfe F. EQ5D Changes Rheumatoid Arthritis (RA) Quality Of Life In United States: Study Of 11,289 RA Patients [Abstract]. *Medical Decision Making*. 2006; 26(1):E1-E79.
115. Gonçalves Campolina A, Bruscatto Bortoluzzo A, Bosi Ferraz M, et al. Validity of the SF-6D index in Brazilian patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2009; 27(2):237–245.
116. Linde L, Sørensen J, Ostergaard M, et al. Health-related quality of life: validity, reliability, and responsiveness of SF-36, 15D, EQ-5D [corrected] RAQoL, and HAQ in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2008; 35(8):1528–1537.
117. Kaplan RM, Groessl EJ, Sengupta N, et al. Comparison of measured utility scores and imputed scores from the SF-36 in patients with rheumatoid arthritis. *Med Care*. 2005; 43(1):79–87.
118. Adams R, Walsh C, Veale D, et al. Understanding the Relationship between the EQ-5D, SF-6D, HAQ and Disease Activity in Inflammatory Arthritis. *PharmacoEconomics*. 2010; 28(6):477–487.
119. Carreño A, Fernández I, Badia X, et al. Using HAQ-DI to estimate HUI-3 and EQ-5D utility values for patients with rheumatoid arthritis in Spain. *Value in Health*. 2011; 14(1):192–200.
120. Lillegraven S, Kristiansen IS, Kvien TK. Comparison of utility measures and their relationship with other health status measures in 1041 patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010; 69(10):1762–1767.
121. Standfield L, Norris S, Harvey C, et al. Relationship between rheumatoid arthritis disease severity, health-related utility, and resource use in Australian patients: A cross-sectional, multicenter study. *Clinical Therapeutics*. 2010; 32(7):1329–1342.
122. Staples MP, March L, Lassere M, et al. Health-related quality of life and continuation rate on first-line anti-tumour necrosis factor therapy among rheumatoid arthritis patients from the Australian Rheumatology Association Database. *Rheumatology*. 2010; 50(1):166–175.
123. Wolfe F, Michaud K, Wallenstein G. Scale Characteristics and Mapping Accuracy of the US EQ-5D, UK EQ-5D, and SF-6D in Patients with Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2010; 37(8):1615–1625.
124. Kaczor M, Wójcik R. Analiza opłacalności stosowania inhibitorów TNF- α w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów w warunkach polskich. *Reumatologia*. 2007; 45(5):268–275.
125. Indeks ATC/DDD. WHO. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (5.2.2010).
126. Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=19011> (6.2.2012).
127. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. http://static1.money.pl/d/akty_prawne/pdf/DU/2000/114/DU20001141188.pdf (6.2.2012).
128. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2011 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2007–2009. <http://monitorpolski.gov.pl/mp/2011/s/99/1003/M2011099100301.pdf> (6.2.2012).
129. Machin D. *Survival analysis: a practical approach*. Chichester England; Hoboken NJ 2006.
130. Wolfe F. Which HAQ is best? A comparison of the HAQ, MHAQ and RA-HAQ, a difficult 8 item HAQ (DHAQ), and a rescored 20 item HAQ (HAQ20): analyses in 2,491 rheumatoid arthritis patients following leflunomide initiation. *J Rheumatol*. 2001; 28(5):982-9.
131. Kobelt G, Lindgren P, Singh A, et al. Cost effectiveness of etanercept (Enbrel) in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis based on the TEMPO trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005; 64(8):1174–1179.
132. Owczarczyk K, Hellmann M, Fliedner G, et al. Clinical outcome and B cell depletion in patients with rheumatoid arthritis receiving rituximab monotherapy in comparison with patients receiving concomitant methotrexate. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008; 67(11):1648–1649.
133. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(2):216–221.
134. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; 65(10):1357–1362.
135. NICE consults on draft recommendations for treating rheumatoid arthritis after treatment with a TNF inhibitor has failed. <http://www.nice.org.uk/media/237/A3/2010023RATreatment.pdf> (10.8.2010).
136. Tłustożowicz W, Brzosko M, Filipowicz-Sosnowska A, et al. Stanowisko Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia*. 2008; 46(3):111–114.
137. Certolizumab pegol for rheumatoid arthritis - Information for people who use NHS services. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12808/47480/47480.pdf> (28.5.2010).
138. Certolizumab pegol for the treatment of rheumatoid arthritis. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12808/47544/47544.pdf> (28.5.2010).

139. Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(12):1856–1862.
140. Kielhorn A, Tony HP, Jost F, et al. Rituximab in rheumatoid arthritis: translating acr responses into benefit for the patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; 65(Suppl 2):324.
141. Gulfe A. Response criteria for rheumatoid arthritis in clinical practice: how useful are they? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005; 64(8):1186–1189.
142. Scott DL, Strand V. The effects of disease-modifying anti-rheumatic drugs on the Health Assessment Questionnaire score. Lessons from the leflunomide clinical trials database. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2002; 41(8):899–909.
143. Evidence Review Group Report commissioned by the NIHR HTA Programme on behalf of NICE - Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. <http://www.hta.nhs.uk/erg/reports/1645.pdf> (13.2.2010).
144. Virkki LM, Konttinen YT, Peltomaa R, et al. Cost-effectiveness of infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2008; 26(6):1059–1066.
145. Iagnocco A, Perella C, Naredo E, et al. Etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis: clinical follow-up over one year by ultrasonography. *Clinical Rheumatology*. 2007; 27(4):491–496.
146. Scott DL, Pugner K, Kaarela K, et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2000; 39(2):122–132.
147. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; 65(6):753–759.
148. Klareskog L, Gaubitz M, Rodriguez-Valverde V, et al. A long-term, open-label trial of the safety and efficacy of etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis not treated with other disease-modifying antirheumatic drugs. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; 65(12):1578–1584.
149. Moreland LW, Cohen SB, Baumgartner SW, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2001; 28(6):1238–1244.
150. Farahani P, Levine M, Gaebel K, et al. Clinical data gap between phase III clinical trials (pre-marketing) and phase IV (post-marketing) studies: evaluation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Can.J Clin Pharmacol*. 2005; 12(3):e254-e263.
151. Iwamoto N, Kawakami A, Fujikawa K, et al. Prediction of DAS28-ESR remission at 6 months by baseline variables in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept in Japanese population. *Modern Rheumatology*. 2009; 19(5):488–492.
152. Moreland LW, Weinblatt ME, Keystone EC, et al. Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience. *J Rheumatol*. 2006; 33(5):854–861.
153. Borah BJ, Huang X, Zarotsky V, et al. Trends in RA patients' adherence to subcutaneous anti-TNF therapies and costs. *Current Medical Research and Opinion*. 2009;
154. Duftner C, Dejaco C, Larcher H, et al. Biologicals in rheumatology: Austrian experiences from a rheumatic outpatient clinic. *Rheumatology International*. 2008; 29(1):69–73.
155. Buch MH, Bingham SJ, Bryer D, et al. Long-term infliximab treatment in rheumatoid arthritis: subsequent outcome of initial responders. *Rheumatology*. 2007; 46(7):1153–1156.
156. Feltelius N. Results from a nationwide postmarketing cohort study of patients in Sweden treated with etanercept. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005; 64(2):246–252.
157. Agarwal SK, Glass RJ, Shadick NA, et al. Predictors of discontinuation of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2008; 35(9):1737–1744.
158. Levälampi T, Korpela M, Vuolteenaho K, et al. Etanercept and adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies in clinical practice: adverse events and other reasons leading to discontinuation of the treatment. *Rheumatology International*. 2007; 28(3):261–269.
159. Flendrie M, Creemers MCW, Welsing PMJ, et al. Survival during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003; 62 Suppl 2:ii30-33.
160. Yazici Y, Krasnokutsky S, Barnes JP, et al. Changing patterns of tumor necrosis factor inhibitor use in 9074 patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2009; 36(5):907–913.
161. Tang B, Rahman M, Waters HC, et al. Treatment persistence with adalimumab, etanercept, or infliximab in combination with methotrexate and the effects on health care costs in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Therapeutics*. 2008; 30(7):1375–1384.
162. Pavelka K, Forejtová S, Stolfa J, et al. Anti-TNF therapy of ankylosing spondylitis in clinical practice. Results from the Czech national registry ATTRA. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2009; 27(6):958–963.
163. Wendling D, Materne GE, Michel F, et al. Infliximab continuation rates in patients with rheumatoid arthritis in everyday practice. *Joint Bone Spine*. 2005; 72(4):309–312.
164. Stern R, Wolfe F. Infliximab dose and clinical status: results of 2 studies in 1642 patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2004; 31(8):1538–1545.

165. Singh G. Treatment adherence with TNF inhibitors and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis in a large state Medicaid program. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/118894226/PDFSTART> (28.5.2010).
166. Tanaka Y, Takeuchi T, Inoue E, et al. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year clinical outcomes (RECONFIRM-2). *Modern Rheumatology*. 2008; 18(2):146–152.
167. Grijalva CG, Chung CP, Arbogast PG, et al. Assessment of adherence to and persistence on disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with rheumatoid arthritis. *Medical Care*. 2007; 45(10 Supl 2):S66-76.
168. Carmona L, Gómez-Reino JJ. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Research & Therapy*. 2006; 8(3):R72.
169. Farragher TM, Lunt M, Bunn DK, et al. Early functional disability predicts both all-cause and cardiovascular mortality in people with inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007; 66(4):486–492.
170. Peltomaa R, Paimela L, Kautiainen H, et al. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated actively from the time of diagnosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2002; 61(10):889–894.
171. Young A, Koduri G, Batley M, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology*. 2006; 46(2):350–357.
172. Hawthorne G, Buchbinder R, Defina J. *Functional status and health-related quality of life assessment in patients with rheumatoid arthritis*. 2000.
173. Jobanputra P, Barton P, Bryan S, et al. The effectiveness of infliximab and etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2002; 6(21):1–110.
174. Bansback NJ, Regier DA, Ara R, et al. An overview of economic evaluations for drugs used in rheumatoid arthritis: focus on tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drugs*. 2005; 65(4):473–496.
175. Bansback N. In rheumatoid arthritis (RA) utility calculations should be derived from EQ-5D rather than SF-36 due to floor effects.
176. BIL - Leki w Polsce - Szukaj leku. <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search?ofs=0> (30.11.2009).
177. Labeling (Certolizumab pegol). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/125160s000_Lbl.pdf (11.11.2009).
178. Moran PAP. Rank correlation and product-moment correlation. *Biometrika*. 1948; 35(1-2):203–206.
179. Welcome to the National Institute for Health and Clinical Excellence. <http://www.nice.org.uk/> (9.8.2010).
180. Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM. A cost-effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2000; 43(10):2316–2327.
181. Spalding JR, Hay J. Cost effectiveness of tumour necrosis factor-alpha inhibitors as first-line agents in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2006; 24(12):1221–1232.
182. Bansback NJ, Brennan A, Ghatnekar O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005; 64(7):995–1002.
183. Wailoo AJ, Bansback N, Brennan A, et al. Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the Medicare program: a cost-effectiveness analysis. *Arthritis and Rheumatism*. 2008; 58(4):939–946.
184. Wong JB, Singh G, Kavanaugh A. Estimating the cost-effectiveness of 54 weeks of infliximab for rheumatoid arthritis. *The American Journal of Medicine*. 2002; 113(5):400–408.
185. Barbieri M, Wong JB, Drummond M. The cost effectiveness of infliximab for severe treatment-resistant rheumatoid arthritis in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2005; 23(6):607–618.
186. Brennan A, Bansback N, Reynolds A, et al. Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2004; 43(1):62–72.
187. Kobelt G, Jönsson L, Young A, et al. The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2003; 42(2):326–335.
188. D. Coyle, Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. *Infliximab and etanercept in patients with rheumatoid arthritis a systematic review and economic evaluation*. Ontario, Ont.: 2006.
189. van den Hout WB, Goekoop-Ruiterman YPM, Allaart CF, et al. Cost-utility analysis of treatment strategies in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2009; 61(3):291–299.
190. Brennan A, Bansback N, Nixon R, et al. Modelling the cost effectiveness of TNF-alpha antagonists in the management of rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Registry (Structured abstract). *Rheumatology*. 2007; 46:1345–1354.
191. Marra CA, Marion SA, Guh DP, et al. Not all „quality-adjusted life years” are equal. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2007; 60(6):616–624.
192. Aletaha D, Funovits J, Ward MM, et al. Perception of improvement in patients with rheumatoid arthritis varies with disease activity levels at baseline. *Arthritis Rheum*. 2009; 61(3):313–320.

193. Eberhardt K, Sandqvist G, Geborek P. Hand function tests are important and sensitive tools for assessment of treatment response in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2008; 37(2):109–112.
194. Giles JT, Bartlett SJ, Andersen RE, et al. Association of body composition with disability in rheumatoid arthritis: impact of appendicular fat and lean tissue mass. *Arthritis Rheum.* 2008; 59(10):1407–1415.
195. Houssien DA, Stucki G, Scott DL. A patient-derived disease activity score can substitute for a physician-derived disease activity score in clinical research. *Rheumatology.* 1999; (38):48–52.
196. Macedo A, Oakley S, Gullick N, et al. An examination of work instability, functional impairment, and disease activity in employed patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009; 36(2):225–230.
197. Molenaar ET, Voskuyl AE, Dijkmans BA. Functional disability in relation to radiological damage and disease activity in patients with rheumatoid arthritis in remission. *J Rheumatol.* 2002; 29(2):267–270.
198. Raven EE, Haverkamp D, Siervelt IN, et al. Construct validity and reliability of the disability of arm, shoulder and hand questionnaire for upper extremity complaints in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008; 35(12):2334–2338.
199. Tomasevic-Todorovic S, Brankovic S, Boskovic K. An estimate of functional state in patients with rheumatoid arthritis. *Med Pregl.* 2009; 62(5-6):273–277.
200. Ewidencja pacjentów z RZS i MIZS. <https://ewidencjarzs.pl/articles/rzs> (15.2.2010).
201. National Institute for Health and Clinical Excellence. <http://www.nice.org.uk/> (13.2.2012).
202. Benucci M, Li Gobbi F, Sabadini L, et al. The economic burden of biological therapy in rheumatoid arthritis in clinical practice: cost-effectiveness analysis of sub-cutaneous anti-TNFalpha treatment in Italian patients. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology.* 2009; 22(4):1147–1152.
203. Chen Y-F, Jobanputra P, Barton P, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technology Assessment (Winchester, England).* 2006; 10(42):iii-iv, xi-xiii, 1-229.

12. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW

12.1. Spis tabel

Tabela 1.	Ocena stopnia odpowiedzi na leczenie w oparciu o zmianę wartości DAS28 (EULAR Response Criteria) [21].....	28
Tabela 2.	Zestawienie źródeł pozostałych danych uwzględnionych w analizie	35
Tabela 3.	Zestawienie źródeł danych kosztowych uwzględnionych w analizie	38
Tabela 4.	Płeć i średni wiek pacjentów w populacji docelowej – wartości z badań epidemiologicznych	43
Tabela 5.	Masa ciała pacjentów w populacji docelowej – wartości z badań epidemiologicznych	44
Tabela 6.	Średni stopień niepełnosprawności HAQ – wartości z badań klinicznych.....	45
Tabela 7.	Prawdopodobieństwo 20%, 50% i 70% poprawy ACR w ocenianych punktach czasowych w przypadku braku leczenia	50
Tabela 8.	Dane dotyczące poszczególnych odpowiedzi ACR (ACR20, ACR50, ACR70) w 2, 4 i 8 tygodniu terapii lekami anti-TNF α uwzględnione w analizie	52
Tabela 9.	Dane dotyczące poszczególnych odpowiedzi ACR (ACR20, ACR50, ACR70) w 3, 6 miesiącu terapii lekami anti-TNF α uwzględnione w analizie.....	53
Tabela 10.	Dane dotyczące odpowiedzi ACR20, ACR50, ACR70 w kolejnych punktach czasowych uwzględnionych w analizie minimalizacji kosztów	55
Tabela 11.	Uzyskanie odpowiedzi ACR20 dla porównania rytuksymabu vs placebo (analiza jakościowa).....	58
Tabela 12.	Uzyskanie odpowiedzi ACR50 dla porównania rytuksymabu vs placebo (analiza jakościowa).....	58
Tabela 13.	Uzyskanie odpowiedzi ACR70 dla porównania rytuksymabu vs placebo (analiza jakościowa).....	59
Tabela 14.	Prawdopodobieństwo 20%, 50% i 70% poprawy ACR w ocenianych punktach czasowych w przypadku braku leczenia (dane dla porównania z rytuksymabem).....	59
Tabela 15.	Dane wykorzystane w analizie dotyczące efektywności rytuksymabu	60
Tabela 16.	Charakterystyka interwencji dla leczenia certolizumabem pegol	61
Tabela 17.	Charakterystyka interwencji dla leczenia adalimumabem.....	61
Tabela 18.	Charakterystyka interwencji dla leczenia etanerceptem	62
Tabela 19.	Charakterystyka interwencji dla leczenia infliksymabem	63
Tabela 20.	Charakterystyka interwencji dla leczenia rytuksymabem	63
Tabela 21.	Charakterystyka interwencji dla leczenia metotreksatem	64
Tabela 22.	Średnie zmiany wartości HAQ odpowiadające poszczególnym odpowiedziom zgodnym z kryteriami ACR	70
Tabela 23.	Wartości progresji HAQ z uwzględnionych badań dotyczących zmiany wartości HAQ w trakcie kontynuacji terapii biologicznej.....	72
Tabela 24.	Uwzględnione w analizie roczne zmiany wartości HAQ osiągane w trakcie kontynuacji terapii biologicznej u pacjentów z RZS w zależności od przyjętego scenariusza analizy	73
Tabela 25.	Uwzględnione w analizie roczne zmiany wartości HAQ osiągane u pacjentów z RZS nieleczonych aktywnie lekami biologicznymi w zależności od przyjętego scenariusza analizy	75
Tabela 26.	Zestawienie badań uwzględnionych w analizie czasu trwania terapii biologicznych.....	78
Tabela 27.	Oszacowane parametry rozkładu Weibulla dla czasu trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi.....	80
Tabela 28.	Współczynnik hazardu względnego (HR) dla pacjentów z RZS.....	82
Tabela 29.	Współczynniki zależności użyteczności stanu zdrowia mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D od wartości HAQ	84
Tabela 30.	Współczynniki zależności użyteczności stanu zdrowia mierzonej przy pomocy kwestionariusza SF-6D od wartości HAQ.....	85
Tabela 31.	Cena certolizumabu pegol uwzględniona w analizie.....	86

Tabela 32.	Ceny adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i rytuksymabu uwzględnione w analizie ekonomicznej.....	86
Tabela 33.	Koszty podania leków	87
Tabela 34.	Koszt metotreksatu uwzględniony w analizie.....	88
Tabela 35.	Koszty monitorowania terapii	89
Tabela 36.	Koszty kwalifikacji do leczenia biologicznego	89
Tabela 37.	Dane z publikacji Scott 2000 [34] uwzględnione w szacowaniu średniej zmiany wartości HAQ związanej z poszczególnymi odpowiedziami ACR.....	98
Tabela 38.	Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy	102
Tabela 39.	Współczynniki zależności użyteczności stanu zdrowia mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D od wartości HAQ	106
Tabela 40.	Wyniki oceny klinicznej (wartość średnia i 95% przedział ufności) [lata]	109
Tabela 41.	Wyniki analizy kosztów (wartość średnia i 95% przedział ufności) [tys. zł] [REDACTED]	110
Tabela 42.	Szczegółowe wyniki analizy kosztów z podziałem na kategorie kosztowe (wartość średnia i 95% przedział ufności) [tys. zł] [REDACTED]	110
Tabela 43.	Wyniki inkrementalne [tys. zł] [REDACTED]	111
Tabela 44.	Cena progowa 1 mg CZP, dla której ICUR/ICER w porównaniu z ADA, ETA i INF jest równy progowi opłacalności (99 543 zł) [REDACTED]	112
Tabela 45.	Wyniki analizy kosztów (wartość średnia i 95% przedział ufności) [tys. zł] – [REDACTED]	113
Tabela 46.	Szczegółowe wyniki analizy kosztów z podziałem na kategorie kosztowe (wartość średnia i 95% przedział ufności) [REDACTED]	113
Tabela 47.	Wyniki inkrementalne [tys. zł] – [REDACTED]	114
Tabela 48.	Cena progowa 1 mg CZP, dla której ICUR/ICER w porównaniu z ADA, ETA i INF jest równy progowi opłacalności ([REDACTED])	114
Tabela 49.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	115
Tabela 50.	Zestawienie parametrów w modelu	164
Tabela 51.	Zestawienie wartości parametrów w modelu	171
Tabela 52.	Wyniki analizy kosztów (wartość średnia i 95% przedział ufności) [tys. zł] – analiza z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów [REDACTED]	177
Tabela 53.	Szczegółowe wyniki analizy kosztów z podziałem na kategorie kosztowe (wartość średnia i 95% przedział ufności) [tys. zł] – analiza z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów [REDACTED]	177
Tabela 54.	Wyniki inkrementalne [tys. zł] – analiza z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów [REDACTED]	178
Tabela 55.	Cena progowa 1 mg CZP, dla której ICUR/ICER w porównaniu z ADA, ETA i INF jest równy progowi opłacalności (99 543 zł) [zł] – [REDACTED]	179
Tabela 56.	Wyniki analizy kosztów (wartość średnia i 95% przedział ufności) [tys. zł] – [REDACTED]	180
Tabela 57.	Szczegółowe wyniki analizy kosztów z podziałem na kategorie kosztowe (wartość średnia i 95% przedział ufności) [tys. zł] – [REDACTED]	180
Tabela 58.	Wyniki inkrementalne [tys. zł] – a [REDACTED]	181
Tabela 59.	Cena progowa 1 mg CZP, dla której ICUR/ICER w porównaniu z ADA, ETA i INF jest równy progowi opłacalności (99 543 zł) [zł] – [REDACTED]	181
Tabela 60.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	194
Tabela 61.	Wyniki kliniczne jednokierunkowej analizy wrażliwości [lata] [REDACTED]	197
Tabela 62.	Wyniki ekonomiczne jednokierunkowej analizy wrażliwości [tys. zł] [REDACTED]	198
Tabela 63.	ICER w wynikach jednokierunkowej analizy wrażliwości [tys. zł] [REDACTED]	199
Tabela 64.	Cena progowa w wynikach jednokierunkowej analiza wrażliwości [zł/mg] [REDACTED]	200

Tabela 65.	Wyniki kliniczne jednokierunkowej analizy wrażliwości [lata] [REDACTED]	202
Tabela 66.	Wyniki ekonomiczne jednokierunkowej analizy wrażliwości [tys. zł] [REDACTED]	203
Tabela 67.	ICER w wynikach jednokierunkowej analizy wrażliwości [tys. zł] [REDACTED]	204
Tabela 68.	Cena progowa w jednokierunkowych analizach wrażliwości ([REDACTED])	205
Tabela 69.	Wyniki kliniczne jednokierunkowej analizy wrażliwości [lata] ([REDACTED])	206
Tabela 70.	Wyniki ekonomiczne jednokierunkowej analizy wrażliwości [tys. zł] [REDACTED]	207
Tabela 71.	ICER w wynikach jednokierunkowej analizy wrażliwości [tys. zł] ([REDACTED])	208
Tabela 72.	Cena progowa w wynikach jednokierunkowej analiza wrażliwości [zł/mg] ([REDACTED])	209
Tabela 73.	Wyniki kliniczne jednokierunkowej analizy wrażliwości [lata] [REDACTED]	210
Tabela 74.	Wyniki ekonomiczne jednokierunkowej analizy wrażliwości [tys. zł] [REDACTED]	212
Tabela 75.	ICER w wynikach jednokierunkowej analizy wrażliwości [tys. zł] [REDACTED]	213
Tabela 76.	Cena progowa w wynikach jednokierunkowej analiza wrażliwości [REDACTED]	214
Tabela 77.	Strategia wyszukiwania danych dotyczących relacji wartości HAQ z kryteriami oceny efektywności terapii ACR zastosowana w bazie Medline	215
Tabela 78.	Charakterystyka badań uwzględnionych w analizie relacji wartości HAQ z kryteriami oceny efektywności terapii ACR	217
Tabela 79.	Strategia wyszukiwania danych dotyczących progresji wartości HAQ zastosowana w bazie Medline	217
Tabela 80.	Charakterystyka badań uwzględnionych w analizie progresji wartości HAQ	219
Tabela 81.	Strategia wyszukiwania danych dotyczących czasu trwania terapii biologicznych u pacjentów z RZS zastosowana w bazie Medline	220
Tabela 82.	Strategia wyszukiwania danych dotyczących czasu trwania terapii biologicznych u pacjentów z RZS zastosowana w bazie Medline	220
Tabela 83.	Charakterystyka badań uwzględnionych w analizie długości czasu trwania terapii biologicznych	222
Tabela 84.	Strategia wyszukiwania danych dotyczących relacji parametrów klinicznych z użytecznością stanu zdrowia zastosowana w bazie Medline	223
Tabela 85.	Charakterystyka badań epidemiologicznych uwzględnionych w analizie użyteczności stanu zdrowia pacjentów z RZS	225
Tabela 86.	Strategia wyszukiwania danych dotyczących śmiertelność pacjentów z RZS zastosowana w bazie Medline	227
Tabela 87.	Charakterystyka badań epidemiologicznych uwzględnionych w analizie śmiertelności	228
Tabela 88.	Charakterystyka badań epidemiologicznych uwzględnionych w analizie charakterystyki wejściowej populacji pacjentów z RZS (dotyczące wieku, płci i wartości HAQ)	229
Tabela 89.	Charakterystyka badań epidemiologicznych uwzględnionych w analizie charakterystyki wejściowej populacji pacjentów z RZS (dotyczące masy ciała)	230
Tabela 90.	Strategia wyszukiwania danych dotyczących efektywności rytuksymabu zastosowana w bazie Medline	231
Tabela 91.	Charakterystyka badań uwzględnionych w analizie efektywności rytuksymabu	233
Tabela 92.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego	234
Tabela 93.	Zestawienie odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących leków anti-TNF α	236

12.2. Spis rysunków

Rysunek 1. Naturalny przebieg choroby u pacjenta z RZS od momentu rozpoczęcia terapii lekiem biologicznym.....	31
Rysunek 2. Diagram modelu Markowa.....	95
Rysunek 3. Schemat QUOROM selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego relacji wartości HAQ z kryteriami oceny efektywności terapii ACR.....	216
Rysunek 4. Schemat QUOROM selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego progresji wartości HAQ.....	218
Rysunek 5. Schemat QUOROM selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego czasu trwania terapii biologicznych u pacjentów z RZS.....	221
Rysunek 6. Schemat QUOROM selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego relacji parametrów klinicznych z użytecznością stanu zdrowia.....	224
Rysunek 7. Schemat QUOROM selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego śmiertelności pacjentów z RZS.....	228
[REDACTED]	
Rysunek 9. Schemat QUOROM selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego analiz ekonomicznych dotyczących leków anti-TNF α	235

12.3. Spis wykresów

Wykres 1. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z adalimumabem [REDACTED].....	117
Wykres 2. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z etanerceptem [REDACTED].....	118
Wykres 3. Płaszczyzna opłacalności dla QALY [REDACTED].....	119
Wykres 4. Krzywa akceptowalności dla QALY [REDACTED].....	119
Wykres 5. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z adalimumabem [REDACTED].....	120
[REDACTED]	
Wykres 7. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z infliksymabem [REDACTED].....	122
Wykres 8. Krzywa akceptowalności dla LY [REDACTED].....	122
Wykres 9. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z adalimumabem [REDACTED].....	123
Wykres 10. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z etanerceptem [REDACTED].....	124
Wykres 11. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z infliksymabem [REDACTED].....	125
Wykres 12. Krzywa akceptowalności dla QALY ([REDACTED]).....	125
Wykres 13. Płaszczyzna opłacalności dla LY w [REDACTED].....	126
Wykres 14. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z etanerceptem [REDACTED].....	127
Wykres 15. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z infliksymabem [REDACTED].....	128
Wykres 16. Krzywa akceptowalności dla LY [REDACTED].....	128
Wykres 17. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z adalimumabem – analiza z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED].....	182
Wykres 18. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z etanerceptem – analiza z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED].....	183

Wykres 19. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z infliksymabem – analiza z perspektywy płatnika publicznego i p [REDACTED]	184
Wykres 20. Krzywa akceptowalności dla QALY – analiza z perspektywy płatnika publicznego i p [REDACTED]	184
Wykres 21. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z adalimumabem – analiza z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów z [REDACTED]	185
Wykres 22. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z etanerceptem – analiza z perspektywy płatnika publicznego i pacjentó [REDACTED]	186
Wykres 23. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z infliksymabem – analiza z perspektywy płatnika publicznego i pacjentó [REDACTED]	187
Wykres 24. Krzywa akceptowalności dla LY – analiza z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów [REDACTED]	187
Wykres 25. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z adalimumabem - analiza z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów [REDACTED]	188
Wykres 26. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z etanerceptem - analiza z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED]	189
Wykres 27. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z infliksymabem - analiza z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED]	190
Wykres 28. Krzywa akceptowalności dla QALY - analiza z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED]	190
Wykres 29. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z adalimumabem - analiza z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów [REDACTED]	191
Wykres 30. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z etanerceptem - analiza z perspektywy płatnika publicznego i pacjentó [REDACTED]	192
Wykres 31. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z infliksymabem - analiza z perspektywy płatnika publicznego i pacjentó [REDACTED]	193
Wykres 32. Krzywa akceptowalności dla LY - analiza z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów [REDACTED]	193

13. ANEKS

13.1. Zestawienie parametrów używanych w modelu

Tabela 50.
Zestawienie parametrów w modelu

Parametr	Opis
NumberOfPatientsDeterministic	Liczba pacjentów w analizie deterministycznej
NumberOfSimulations	Liczba symulacji w analizie probabilistycznej
NumberOfPatients	Liczba pacjentów w każdej z symulacji w analizie probabilistycznej
OtherMedicalCostsPresentation	Określa, czy uwzględniono w analizie koszty medyczne niezwiązane bezpośrednio z leczeniem biologicznym
CostDiscountRate	Stopa dyskontowa dla kosztów
OutcomeDiscountRate	Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych
CostNHFPPointDrugs	Koszt punktu NFZ dla leków
CostNHFPPointProcedure	Koszt punktu NFZ dla pozostałych świadczeń
AcceptabilityCurvMaxQALY	Maksymalna wartość progu dla krzywych akceptowalności
AcceptabilityCurvIntervalQALY	Jednostka na poziomej osi wykresu krzywych akceptowalności
ThresholdQALY	Próg opłacalności dla QALY
Cost-utility Analysis	Określa, czy przeprowadzana jest analiza kosztów-użyteczności, czy analiza minimalizacji kosztów
SingleTreatment	Określa, czy przeprowadzane jest porównanie leków anti-TNF α , czy sekwencji leków anti-TNF α
AnalysisPeriod	Horyzont czasowy analizy
LastSimulation	Liczba symulacji wykonanych podczas ostatniego użycia modelu
PatientAge	Wiek pacjenta
PatientWeight	Masa ciała pacjenta
PatientHAQ	Początkowa wartość HAQ osiągnięta przez pacjenta
PatientSex	Odsetek kobiet wśród pacjentów
FirstControlTNF	Czas przeprowadzenia pierwszego badania kontrolnego w terapii lekiem anti-TNF α
FirstControlRTX	Czas przeprowadzenia pierwszego badania kontrolnego w terapii rytuksymabem
TNFPeriod	Długość okresu od podania pierwszej do ostatniej dawki leku anti-TNF α
RTXPeriod	Długość okresu od podania pierwszej do ostatniej dawki rytuksymabu
BreakePeriod	Długość okresu od zakończenia terapii jednym lekiem biologicznym do chwili zakwalifikowania pacjenta do terapii kolejnym lekiem biologicznym
New funding rules	Określa, czy uwzględniono koszty leków biologicznych zgodnie z zasadami finansowania, określonymi w ustawie z 1 stycznia 2012 roku, czy zgodnie z aktualną wyceną.
HAQupdateValues	Określa sposób wyznaczenia zależności poszczególnych odpowiedzi ACR i zmiany wartości HAQ

Parametr	Opis
HAQprogressionValuesBiologic	Określa dane źródłowe uwzględnione odnośnie progresji wartości HAQ w trakcie kontynuacji terapii biologicznej
HAQprogressionValuesMTX	Określa dane źródłowe uwzględnione odnośnie progresji wartości HAQ w trakcie terapii metotreksatem
UtilityMeasure	Kwestionariusz pomiaru użyteczności stanu zdrowia uwzględniony w analizie
InclusionShortTermEffectiveness	Określa, czy uwzględniono w analizie krótkoterminową efektywność leków biologicznych
SequenceA	Pierwsza z sekwencji leków uwzględniona w porównaniu sekwencji leków anti-TNF α
SequenceB	Druga z sekwencji leków uwzględniona w porównaniu sekwencji leków anti-TNF α
CertolizumabDose	Wielkość pojedynczej dawki certolizumabu pegol
AdalimumabDose	Wielkość pojedynczej dawki adalimumabu
EtanerceptDose	Wielkość pojedynczej dawki etanerceptu
InfliximabDoseOption	Określa wybrany w modelu sposób dawkowania infl ksymbabu
InfliximabDose	Wielkość pojedynczej dawki infl ksymbabu
RituximabDose	Wielkość pojedynczej dawki rytuksymbabu
MethotrexateDose	Wielkość pojedynczej dawki metotreksatu
CostCertolizumab	Koszt 1 mg certolizumabu pegol
CostAdalimumab	Koszt 1 mg adalimumabu
CostEtanercept	Koszt 1 mg etanerceptu
CostInfliximab	Koszt 1 mg infl ksymbabu
CostRituximab	Koszt 1 mg rytuksymbabu
VAT	Wysokość podatku VAT dla leków biologicznych
CostMethotrexate	Koszt 1 mg metotreksatu
CostAdministrationCertolizumab	Koszt podania certolizumabu pegol
CostAdministrationAdalimumab	Koszt podania adalimumabu
CostAdministrationEtanercept	Koszt podania etanerceptu
CostAdministrationInfliximab	Koszt podania inflksymbabu
CostAdministrationRituximab	Koszt podania rytuksymbabu
QualificationCost	Koszt kwalifikacji do leczenia biologicznego
MonitoringCost	Koszt monitorowania terapii lekami biologicznymi
MonitoringMTXCost	Koszt monitorowania terapii metotreksatem
PLC_TNF_ACR1	Odsetek pacjentów leczonych MTX z odpowiedzią ACR20 w ustalonym w opcjach modelu momencie oceny efektywności terapii lekami anti-TNF α
PLC_TNF_ACR2	Odsetek pacjentów leczonych MTX z odpowiedzią ACR50 w ustalonym w opcjach modelu momencie oceny efektywności terapii lekami anti-TNF α

Parametr	Opis
PLC_TNF_ACR3	Odsetek pacjentów leczonych MTX z odpowiedzią ACR70 w ustalonym w opcjach modelu momencie oceny efektywności terapii lekami anti-TNF α
CZP_ACR1	Odsetek pacjentów leczonych CZP z odpowiedzią ACR20 w ustalonym w opcjach modelu momencie oceny efektywności terapii lekami anti-TNF α
CZP_ACR2	Odsetek pacjentów leczonych CZP z odpowiedzią ACR50 w ustalonym w opcjach modelu momencie oceny efektywności terapii lekami anti-TNF α
CZP_ACR3	Odsetek pacjentów leczonych CZP z odpowiedzią ACR70 w ustalonym w opcjach modelu momencie oceny efektywności terapii lekami anti-TNF α
ADA_ACR1	Odsetek pacjentów leczonych ADA z odpowiedzią ACR20 w ustalonym w opcjach modelu momencie oceny efektywności terapii lekami anti-TNF α
ADA_ACR2	Odsetek pacjentów leczonych ADA z odpowiedzią ACR50 w ustalonym w opcjach modelu momencie oceny efektywności terapii lekami anti-TNF α
ADA_ACR3	Odsetek pacjentów leczonych ADA z odpowiedzią ACR70 w ustalonym w opcjach modelu momencie oceny efektywności terapii lekami anti-TNF α
ETA_ACR1	Odsetek pacjentów leczonych ETA z odpowiedzią ACR20 w ustalonym w opcjach modelu momencie oceny efektywności terapii lekami anti-TNF α
ETA_ACR2	Odsetek pacjentów leczonych ETA z odpowiedzią ACR50 w ustalonym w opcjach modelu momencie oceny efektywności terapii lekami anti-TNF α
ETA_ACR3	Odsetek pacjentów leczonych ETA z odpowiedzią ACR70 w ustalonym w opcjach modelu momencie oceny efektywności terapii lekami anti-TNF α
INF_ACR1	Odsetek pacjentów leczonych INF z odpowiedzią ACR20 w ustalonym w opcjach modelu momencie oceny efektywności terapii lekami anti-TNF α
INF_ACR2	Odsetek pacjentów leczonych INF z odpowiedzią ACR50 w ustalonym w opcjach modelu momencie oceny efektywności terapii lekami anti-TNF α
INF_ACR3	Odsetek pacjentów leczonych INF z odpowiedzią ACR70 w ustalonym w opcjach modelu momencie oceny efektywności terapii lekami anti-TNF α
Short_CZP_TIME1_ACR1	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 0% do 19% po 2 tygodniach terapii CZP
Short_CZP_TIME1_ACR2	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 20% do 49% po 2 tygodniach terapii CZP
Short_CZP_TIME1_ACR3	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 50% do 69% po 2 tygodniach terapii CZP
Short_CZP_TIME1_ACR4	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 70% do 100% po 2 tygodniach terapii CZP
Short_CZP_TIME2_ACR1	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 0% do 19% po 4 tygodniach terapii CZP
Short_CZP_TIME2_ACR2	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 20% do 49% po 4 tygodniach terapii CZP
Short_CZP_TIME2_ACR3	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 50% do 69% po 4 tygodniach terapii CZP
Short_CZP_TIME2_ACR4	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 70% do 100% po 4 tygodniach terapii CZP
Short_CZP_TIME3_ACR1	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 0% do 19% po 8 tygodniach terapii CZP
Short_CZP_TIME3_ACR2	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 20% do 49% po 8 tygodniach terapii CZP
Short_CZP_TIME3_ACR3	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 50% do 69% po 8 tygodniach terapii CZP
Short_CZP_TIME3_ACR4	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 70% do 100% po 8 tygodniach terapii CZP

Parametr	Opis
Short_CZP_TIME4_ACR1	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 0% do 19% po 13 tygodniach terapii CZP
Short_CZP_TIME4_ACR2	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 20% do 49% po 13 tygodniach terapii CZP
Short_CZP_TIME4_ACR3	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 50% do 69% po 13 tygodniach terapii CZP
Short_CZP_TIME4_ACR4	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 70% do 100% po 13 tygodniach terapii CZP
Short_ADA_TIME1_ACR1	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 0% do 19% po 2 tygodniach terapii ADA
Short_ADA_TIME1_ACR2	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 20% do 49% po 2 tygodniach terapii ADA
Short_ADA_TIME1_ACR3	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 50% do 69% po 2 tygodniach terapii ADA
Short_ADA_TIME1_ACR4	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 70% do 100% po 2 tygodniach terapii ADA
Short_ADA_TIME2_ACR1	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 0% do 19% po 4 tygodniach terapii ADA
Short_ADA_TIME2_ACR2	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 20% do 49% po 4 tygodniach terapii ADA
Short_ADA_TIME2_ACR3	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 50% do 69% po 4 tygodniach terapii ADA
Short_ADA_TIME2_ACR4	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 70% do 100% po 4 tygodniach terapii ADA
Short_ADA_TIME3_ACR1	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 0% do 19% po 8 tygodniach terapii ADA
Short_ADA_TIME3_ACR2	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 20% do 49% po 8 tygodniach terapii ADA
Short_ADA_TIME3_ACR3	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 50% do 69% po 8 tygodniach terapii ADA
Short_ADA_TIME3_ACR4	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 70% do 100% po 8 tygodniach terapii ADA
Short_ADA_TIME4_ACR1	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 0% do 19% po 13 tygodniach terapii ADA
Short_ADA_TIME4_ACR2	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 20% do 49% po 13 tygodniach terapii ADA
Short_ADA_TIME4_ACR3	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 50% do 69% po 13 tygodniach terapii ADA
Short_ADA_TIME4_ACR4	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 70% do 100% po 13 tygodniach terapii ADA
Short_ETA_TIME1_ACR1	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 0% do 19% po 2 tygodniach terapii ETA
Short_ETA_TIME1_ACR2	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 20% do 49% po 2 tygodniach terapii ETA
Short_ETA_TIME1_ACR3	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 50% do 69% po 2 tygodniach terapii ETA
Short_ETA_TIME1_ACR4	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 70% do 100% po 2 tygodniach terapii ETA
Short_ETA_TIME2_ACR1	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 0% do 19% po 4 tygodniach terapii ETA

Parametr	Opis
Short_ETA_TIME2_ACR2	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 20% do 49% po 4 tygodniach terapii ETA
Short_ETA_TIME2_ACR3	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 50% do 69% po 4 tygodniach terapii ETA
Short_ETA_TIME2_ACR4	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 70% do 100% po 4 tygodniach terapii ETA
Short_ETA_TIME3_ACR1	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 0% do 19% po 8 tygodniach terapii ETA
Short_ETA_TIME3_ACR2	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 20% do 49% po 8 tygodniach terapii ETA
Short_ETA_TIME3_ACR3	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 50% do 69% po 8 tygodniach terapii ETA
Short_ETA_TIME3_ACR4	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 70% do 100% po 8 tygodniach terapii ETA
Short_ETA_TIME4_ACR1	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 0% do 19% po 13 tygodniach terapii ETA
Short_ETA_TIME4_ACR2	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 20% do 49% po 13 tygodniach terapii ETA
Short_ETA_TIME4_ACR3	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 50% do 69% po 13 tygodniach terapii ETA
Short_ETA_TIME4_ACR4	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 70% do 100% po 13 tygodniach terapii ETA
Short_INF_TIME1_ACR1	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 0% do 19% po 2 tygodniach terapii INF
Short_INF_TIME1_ACR2	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 20% do 49% po 2 tygodniach terapii INF
Short_INF_TIME1_ACR3	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 50% do 69% po 2 tygodniach terapii INF
Short_INF_TIME1_ACR4	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 70% do 100% po 2 tygodniach terapii INF
Short_INF_TIME2_ACR1	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 0% do 19% po 4 tygodniach terapii INF
Short_INF_TIME2_ACR2	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 20% do 49% po 4 tygodniach terapii INF
Short_INF_TIME2_ACR3	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 50% do 69% po 4 tygodniach terapii INF
Short_INF_TIME2_ACR4	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 70% do 100% po 4 tygodniach terapii INF
Short_INF_TIME3_ACR1	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 0% do 19% po 8 tygodniach terapii INF
Short_INF_TIME3_ACR2	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 20% do 49% po 8 tygodniach terapii INF
Short_INF_TIME3_ACR3	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 50% do 69% po 8 tygodniach terapii INF
Short_INF_TIME3_ACR4	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 70% do 100% po 8 tygodniach terapii INF
Short_INF_TIME4_ACR1	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 0% do 19% po 13 tygodniach terapii INF
Short_INF_TIME4_ACR2	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 20% do 49% po 13 tygodniach terapii INF

Parametr	Opis
Short_INF_TIME4_ACR3	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 50% do 69% po 13 tygodniach terapii INF
Short_INF_TIME4_ACR4	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 70% do 100% po 13 tygodniach terapii INF
RTX_PLC_ACR1	Odsetek pacjentów po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem anty-TNF α leczonych MTX z odpowiedzią ACR20 w ustalonym w opcjach modelu momencie oceny efektywności terapii rytuksymabem (dla wyznaczenia efektywności RTX)
RTX_PLC_ACR2	Odsetek pacjentów po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem anty-TNF α leczonych MTX z odpowiedzią ACR50 w ustalonym w opcjach modelu momencie oceny efektywności terapii rytuksymabem (dla wyznaczenia efektywności RTX)
RTX_PLC_ACR3	Odsetek pacjentów po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem anty-TNF α leczonych MTX z odpowiedzią ACR70 w ustalonym w opcjach modelu momencie oceny efektywności terapii rytuksymabem (dla wyznaczenia efektywności RTX)
RTX_ACR1	Odsetek pacjentów leczonych rytuksymabem z odpowiedzią ACR20 w ustalonym w opcjach modelu momencie oceny efektywności terapii rytuksymabem
RTX_ACR2	Odsetek pacjentów leczonych rytuksymabem z odpowiedzią ACR50 w ustalonym w opcjach modelu momencie oceny efektywności terapii rytuksymabem
RTX_ACR3	Odsetek pacjentów leczonych rytuksymabem z odpowiedzią ACR70 w ustalonym w opcjach modelu momencie oceny efektywności terapii rytuksymabem
Short_RTX_TIME1_ACR1	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 0% do 19% po 4 tygodniach terapii RTX
Short_RTX_TIME1_ACR2	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 20% do 49% po 4 tygodniach terapii RTX
Short_RTX_TIME1_ACR3	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 50% do 69% po 4 tygodniach terapii RTX
Short_RTX_TIME1_ACR4	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 70% do 100% po 4 tygodniach terapii RTX
Short_RTX_TIME2_ACR1	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 0% do 19% po 13 tygodniach terapii RTX
Short_RTX_TIME2_ACR2	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 20% do 49% po 13 tygodniach terapii RTX
Short_RTX_TIME2_ACR3	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 50% do 69% po 13 tygodniach terapii RTX
Short_RTX_TIME2_ACR4	Odsetek pacjentów z procentową poprawą w skali ACR w zakresie od 70% do 100% po 13 tygodniach terapii RTX
Certolizumab_Scale	Wartość parametru skali rozkładu Weibulla dla czasu trwania terapii CZP
Certolizumab_Shape	Wartość parametru kształtu rozkładu Weibulla czasu trwania terapii CZP
Adalimumab_Scale	Wartość parametru skali rozkładu Weibulla czasu trwania terapii ADA
Adalimumab_Shape	Wartość parametru kształtu rozkładu Weibulla czasu trwania terapii ADA
Etanercept_Scale	Wartość parametru skali rozkładu Weibulla czasu trwania terapii ETA
Etanercept_Shape	Wartość parametru kształtu rozkładu Weibulla czasu trwania terapii ETA
Infliximab_Scale	Wartość parametru skali rozkładu Weibulla czasu trwania terapii INF
Infliximab_Shape	Wartość parametru kształtu rozkładu Weibulla czasu trwania terapii INF
Rituximab_Scale	Wartość parametru skali rozkładu Weibulla czasu trwania terapii RTX
Rituximab_Shape	Wartość parametru kształtu rozkładu Weibulla czasu trwania terapii RTX
HAQchange1	Zmiana wartości HAQ odpowiadająca brakowi 20% poprawy w skali ACR
HAQchange2	Zmiana wartości HAQ odpowiadająca 20% poprawie w skali ACR

Parametr	Opis
HAQchange3	Zmiana wartości HAQ odpowiadająca 50% poprawie w skali ACR
HAQchange4	Zmiana wartości HAQ odpowiadająca 70% poprawie w skali ACR
HAQprogressTNF	Roczna zmiana wartości HAQ w trakcie kontynuacji terapii lekiem anty-TNF α
HAQprogressRTX	Roczna zmiana wartości HAQ w trakcie kontynuacji terapii rytuksymabem
HAQprogressMTX	Roczna zmiana wartości HAQ w trakcie terapii metotreksatem
MortalityRatio	Wartość hazardu względnego określającego wpływ zmiany wartości HAQ o jeden punkt na śmiertelność
ConstantUtility	Wyraz wolny liniowej zależności użyteczności stanu zdrowia od wartości HAQ
HAQcoefficientUtility	Współczynnik występujący przy wartości HAQ w liniowej zależności użyteczności stanu zdrowia od wartości HAQ
ConstantIndirectCosts	Wyraz wolny wielomianowej zależności kosztów medycznych niezwiązanych z leczeniem biologicznym od wartości HAQ
HAQcoefficientIndirectCost1	Współczynnik występujący przy wartości HAQ z wykładnikiem 1 w wielomianowej zależności kosztów medycznych niezwiązanych z leczeniem biologicznym od wartości HAQ
HAQcoefficientIndirectCost2	Współczynnik występujący przy wartości HAQ z wykładnikiem 2 w wielomianowej zależności kosztów medycznych niezwiązanych z leczeniem biologicznym od wartości HAQ
HAQcoefficientIndirectCost3	Współczynnik występujący przy wartości HAQ z wykładnikiem 3 w wielomianowej zależności kosztów medycznych niezwiązanych z leczeniem biologicznym od wartości HAQ
RapidChangeCZP1	Wartość określa, jaki procent zmiany wartości HAQ osiągniętej w momencie oceny efektywności terapii CZP został uzyskany po 2 tygodniach od rozpoczęcia tej terapii
RapidChangeCZP2	Wartość określa, jaki procent zmiany wartości HAQ osiągniętej w momencie oceny efektywności terapii CZP został uzyskany po 4 tygodniach od rozpoczęcia tej terapii
RapidChangeCZP3	Wartość określa, jaki procent zmiany wartości HAQ osiągniętej w momencie oceny efektywności terapii CZP został uzyskany po 8 tygodniach od rozpoczęcia tej terapii
RapidChangeCZP4	Wartość określa, jaki procent zmiany wartości HAQ osiągniętej w momencie oceny efektywności terapii CZP został uzyskany po 13 tygodniach od rozpoczęcia tej terapii
RapidChangeADA1	Wartość określa, jaki procent zmiany wartości HAQ osiągniętej w momencie oceny efektywności terapii ADA został uzyskany po 2 tygodniach od rozpoczęcia tej terapii
RapidChangeADA2	Wartość określa, jaki procent zmiany wartości HAQ osiągniętej w momencie oceny efektywności terapii ADA został uzyskany po 4 tygodniach od rozpoczęcia tej terapii
RapidChangeADA3	Wartość określa, jaki procent zmiany wartości HAQ osiągniętej w momencie oceny efektywności terapii ADA został uzyskany po 8 tygodniach od rozpoczęcia tej terapii
RapidChangeADA4	Wartość określa, jaki procent zmiany wartości HAQ osiągniętej w momencie oceny efektywności terapii ADA został uzyskany po 13 tygodniach od rozpoczęcia tej terapii
RapidChangeETA1	Wartość określa, jaki procent zmiany wartości HAQ osiągniętej w momencie oceny efektywności terapii ETA został uzyskany po 2 tygodniach od rozpoczęcia tej terapii
RapidChangeETA2	Wartość określa, jaki procent zmiany wartości HAQ osiągniętej w momencie oceny efektywności terapii ETA został uzyskany po 4 tygodniach od rozpoczęcia tej terapii
RapidChangeETA3	Wartość określa, jaki procent zmiany wartości HAQ osiągniętej w momencie oceny efektywności terapii ETA został uzyskany po 8 tygodniach od rozpoczęcia tej terapii
RapidChangeETA4	Wartość określa, jaki procent zmiany wartości HAQ osiągniętej w momencie oceny efektywności terapii ETA został uzyskany po 13 tygodniach od rozpoczęcia tej terapii
RapidChangeINF1	Wartość określa, jaki procent zmiany wartości HAQ osiągniętej w momencie oceny efektywności terapii INF został uzyskany po 2 tygodniach od rozpoczęcia tej terapii
RapidChangeINF2	Wartość określa, jaki procent zmiany wartości HAQ osiągniętej w momencie oceny efektywności terapii INF został uzyskany po 4 tygodniach od rozpoczęcia tej terapii

Parametr	Opis
RapidChangeINF3	Wartość określa, jaki procent zmiany wartości HAQ osiągniętej w momencie oceny efektywności terapii INF został uzyskany po 8 tygodniach od rozpoczęcia tej terapii
RapidChangeINF4	Wartość określa, jaki procent zmiany wartości HAQ osiągniętej w momencie oceny efektywności terapii INF został uzyskany po 13 tygodniach od rozpoczęcia tej terapii
RapidChangeRTX1	Wartość określa, jaki procent zmiany wartości HAQ osiągniętej w momencie oceny efektywności terapii RTX został uzyskany po 2 tygodniach od rozpoczęcia tej terapii
RapidChangeRTX2	Wartość określa, jaki procent zmiany wartości HAQ osiągniętej w momencie oceny efektywności terapii RTX został uzyskany po 4 tygodniach od rozpoczęcia tej terapii
RapidChangeRTX3	Wartość określa, jaki procent zmiany wartości HAQ osiągniętej w momencie oceny efektywności terapii RTX został uzyskany po 8 tygodniach od rozpoczęcia tej terapii
RapidChangeRTX4	Wartość określa, jaki procent zmiany wartości HAQ osiągniętej w momencie oceny efektywności terapii RTX został uzyskany po 13 tygodniach od rozpoczęcia tej terapii
TimeRapidChange	Punkty czasowe, które zostały uwzględnione w analizie krótkoterminowej efektywności leków biologicznych

13.2. Wartości deterministyczne oraz rozkłady parametrów uwzględnionych w modelu

Tabela 51.
Zestawienie wartości parametrów w modelu

Parametr	Wartość deterministyczna	Rozkład	Param1	Param2
NumberOfPatientsDeterministic	500 000	-	-	-
NumberOfSimulations	1 000	-	-	-
NumberOfPatients	50 000	-	-	-
CostDiscountRate	5,0%	-	-	-
OutcomeDiscountRate	3,5%	-	-	-
CostNHFPoinDrugs	10,00 zł	-	-	-
CostNHFPoinProcedure	51,00 zł	-	-	-
AcceptabilityCurvMaxQALY	500 000 zł	-	-	-
AcceptabilityCurvIntervalQALY	10 000 zł	-	-	-
ThresholdQALY	99 543 zł	-	-	-
PatientAge	54,98	Normalny	54,98	2,50
PatientWeight	69,50	Normalny	69,50	14,10
PatientHAQ	1,62	Normalny	1,62	0,62
PatientSex	81,01%	Beta	47,72	11,18
FirstControlTNF	3	-	-	-
FirstControlRTX	6	-	-	-
TNFPeriod	5	-	-	-
RTXPeriod	5	-	-	-
BreakePeriod	0	-	-	-

Parametr	Wartość deterministyczna	Rozkład	Param1	Param2
CertolizumabDose	200 mg	-	-	-
AdalimumabDose	40 mg	-	-	-
EtanerceptDose	50 mg	-	-	-
InfliximabDose	3 mg/kg m.c.	-	-	-
RituximabDose	1 000 mg	-	-	-
MethotrexateDose	7 DDD	-	-	-
██████████	█			
██████████	█			
██████████	█			
██████████	█			
██████████	█			
██████████	████			
██████████	████			
██████████	████			
██████████	████			
██████████	████			
VAT	█			
CostMethotrexate	████			
CostAdministationCertolizumab	102,00 zł			
CostAdministationAdalimumab	102,00 zł			
CostAdministationEtanercept	102,00 zł			
CostAdministationInfliximab	459,00 zł			
CostAdministationRituximab	459,00 zł			
QualificationCost	318,75 zł			
MonitoringCost	734,40 zł			
MonitoringMTXCost	0,00 zł			
PLC_TNF_ACR1	████	█	████	████
PLC_TNF_ACR2	████	█	████	████
PLC_TNF_ACR3	████	█	████	████
CZP_ACR1	████	██████████	█	█
CZP_ACR2	████	██████████	█	█
CZP_ACR3	████	██████████	█	█
ADA_ACR1	████	██████████	█	█
ADA_ACR2	████	██████████	█	█
ADA_ACR3	████	██████████	█	█
ETA_ACR1	████	██████████	█	█
ETA_ACR2	████	██████████	█	█

Wartość parametrów zależna od wartości parametrów CostNFZPointDrugs oraz CostNFZPointProcedures

Parametr	Wartość deterministyczna	Rozkład	Param1	Param2
ETA_ACR3				
INF_ACR1				
INF_ACR2				
INF_ACR3				
Short_CZP_TIME1_ACR1	55,5%			
Short_CZP_TIME1_ACR2	35,7%			
Short_CZP_TIME1_ACR3	7,5%			
Short_CZP_TIME1_ACR4	1,3%			
Short_CZP_TIME2_ACR1	36,7%			
Short_CZP_TIME2_ACR2	47,6%			
Short_CZP_TIME2_ACR3	12,2%			
Short_CZP_TIME2_ACR4	3,5%			
Short_CZP_TIME3_ACR1	28,0%			
Short_CZP_TIME3_ACR2	41,0%			
Short_CZP_TIME3_ACR3	19,2%			
Short_CZP_TIME3_ACR4	11,8%			
Short_CZP_TIME4_ACR1	19,4%			
Short_CZP_TIME4_ACR2	30,3%			
Short_CZP_TIME4_ACR3	24,3%			
Short_CZP_TIME4_ACR4	26,0%			
Short_ADA_TIME1_ACR1	74,2%			
Short_ADA_TIME1_ACR2	20,1%			
Short_ADA_TIME1_ACR3	5,0%			
Short_ADA_TIME1_ACR4	0,7%			
Short_ADA_TIME2_ACR1	57,6%			
Short_ADA_TIME2_ACR2	30,0%			
Short_ADA_TIME2_ACR3	10,8%			
Short_ADA_TIME2_ACR4	1,6%			
Short_ADA_TIME3_ACR1	45,8%			
Short_ADA_TIME3_ACR2	28,5%			
Short_ADA_TIME3_ACR3	19,6%			
Short_ADA_TIME3_ACR4	6,1%			
Short_ADA_TIME4_ACR1	33,1%			
Short_ADA_TIME4_ACR2	29,7%			
Short_ADA_TIME4_ACR3	26,2%			
Short_ADA_TIME4_ACR4	10,9%			

Wartości parametrów zależne od CZP_ACR1, CZP_ACR2, CZP_ACR3, CZP_ACR4 oraz FirstControlTNF

Wartości parametrów zależne od CZP_ACR1, CZP_ACR2, CZP_ACR3, CZP_ACR4 oraz FirstControlTNF

Parametr	Wartość deterministyczna	Rozkład	Param1	Param2
Short_ETA_TIME1_ACR1	70,1%			
Short_ETA_TIME1_ACR2	22,0%			
Short_ETA_TIME1_ACR3	5,3%			
Short_ETA_TIME1_ACR4	2,5%			
Short_ETA_TIME2_ACR1	60,4%			
Short_ETA_TIME2_ACR2	22,9%			
Short_ETA_TIME2_ACR3	10,9%			
Short_ETA_TIME2_ACR4	5,8%			
Short_ETA_TIME3_ACR1	53,9%			
Short_ETA_TIME3_ACR2	24,1%			
Short_ETA_TIME3_ACR3	13,1%			
Short_ETA_TIME3_ACR4	8,8%			
Short_ETA_TIME4_ACR1	34,8%			
Short_ETA_TIME4_ACR2	11,8%			
Short_ETA_TIME4_ACR3	41,5%			
Short_ETA_TIME4_ACR4	11,9%			
Short_INF_TIME1_ACR1	61,9%			
Short_INF_TIME1_ACR2	22,6%			
Short_INF_TIME1_ACR3	13,0%			
Short_INF_TIME1_ACR4	2,5%			
Short_INF_TIME2_ACR1	49,3%			
Short_INF_TIME2_ACR2	28,4%			
Short_INF_TIME2_ACR3	16,4%			
Short_INF_TIME2_ACR4	5,8%			
Short_INF_TIME3_ACR1	40,3%			
Short_INF_TIME3_ACR2	28,6%			
Short_INF_TIME3_ACR3	19,3%			
Short_INF_TIME3_ACR4	11,8%			
Short_INF_TIME4_ACR1	29,9%			
Short_INF_TIME4_ACR2	31,2%			
Short_INF_TIME4_ACR3	12,2%			
Short_INF_TIME4_ACR4	26,7%			
PLC_RTX_ACR1	23,4%	Beta	84,77	277,23
PLC_RTX_ACR2	8,3%	Beta	29,92	332,08
PLC_RTX_ACR3	2,8%	Beta	9,97	352,03
RTX_ACR1	55,0% ^p	Log-normalny	4,00	0,16
RTX_ACR2	31,9% ^p	Log-normalny	5,20	0,22

Wartości parametrów zależne od ETA_ACR1, ETA_ACR2, ETA_ACR3, ETA_ACR4 oraz FirstControlTNF

Wartości parametrów zależne od INF_ACR1, INF_ACR2, INF_ACR3, INF_ACR4 oraz FirstControlTNF

Wartości parametrów zależne od INF_ACR1, INF_ACR2, INF_ACR3, INF_ACR4 oraz FirstControlTNF

Parametr	Wartość deterministyczna	Rozkład	Param1	Param2
RTX_ACR3	16,5% ^p	Log-normalny	6,99	0,36
Short_RTX_TIME1_ACR1	54,3%	Wartości parametrów zależne od RTX_ACR1, RTX_ACR2, RTX_ACR3, RTX_ACR4 oraz FirstControlTNF		
Short_RTX_TIME1_ACR2	25,3%			
Short_RTX_TIME1_ACR3	13,4%			
Short_RTX_TIME1_ACR4	7,0%			
Short_RTX_TIME2_ACR1	52,0%			
Short_RTX_TIME2_ACR2	25,2%			
Short_RTX_TIME2_ACR3	16,1%			
Short_RTX_TIME2_ACR4	6,7%			
Certolizumab_Scale	■	■	■	■
Certolizumab_Shape	■	■	■	■
Adalimumab_Scale	■	■	■	■
Adalimumab_Shape	■	■	■	■
Etanercept_Scale	■	■	■	■
Etanercept_Shape	■	■	■	■
Infliximab_Scale	■	■	■	■
Infliximab_Shape	■	■	■	■
Rituximab_Scale	■	■	■	■
Rituximab_Shape	■	■	■	■
HAQchange1	-0,125	Jednostajny	-0,13	-0,12
HAQchange2	-0,445	Jednostajny	-0,47	-0,42
HAQchange3	-0,703	Jednostajny	-0,74	-0,67
HAQchange4	-0,924	Jednostajny	-0,97	-0,88
HAQprogressTNF	0,0026	Normalny	0,00	0,11
HAQprogressRTX	0,0026	Normalny	0,00	0,11
HAQprogressMTX	0,0650	Normalny	0,07	0,00
MortalityRatio	1,99	Log-normalny	1,990	0,093
ConstantUtility	■	■	■	■
HAQcoefficientUtility	■	■	■	■
ConstantIndirectCosts	■	■	■	■
HAQcoefficientIndirectCosts1	■	■	■	■
HAQcoefficientIndirectCosts2	■	■	■	■
HAQcoefficientIndirectCosts3	■	■	■	■
RapidChangeCZP1	51,4%	Wartości parametrów zależne od CZP_ACR1, CZP_ACR2, CZP_ACR3, CZP_ACR4, HAQchange1, HAQchange2, HAQchange3, HAQchange4 oraz FirstControlTNF		
RapidChangeCZP2	65,9%			
RapidChangeCZP3	80,9%			
RapidChangeCZP4	100,0%			

Parametr	Wartość deterministyczna	Rozkład	Param1	Param2
RapidChangeADA1	48,8%	Wartości parametrów zależne od ADA_ACR1, ADA_ACR2, ADA_ACR3, ADA_ACR4, HAQchange1, HAQchange2, HAQchange3, HAQchange4 oraz FirstControlTNF		
RapidChangeADA2	64,5%			
RapidChangeADA3	82,4%			
RapidChangeADA4	100,0%			
RapidChangeETA1	49,5%	Wartości parametrów zależne od ETA_ACR1, ETA_ACR2, ETA_ACR3, ETA_ACR4, HAQchange1, HAQchange2, HAQchange3, HAQchange4 oraz FirstControlTNF		
RapidChangeETA2	61,8%			
RapidChangeETA3	70,0%			
RapidChangeETA4	100,0%			
RapidChangeINF1	57,5%	Wartości parametrów zależne od INF_ACR1, INF_ACR2, INF_ACR3, INF_ACR4, HAQchange1, HAQchange2, HAQchange3, HAQchange4 oraz FirstControlTNF		
RapidChangeINF2	70,3%			
RapidChangeINF3	83,0%			
RapidChangeINF4	100,0%			
RapidChangeRTX1	40,4%	Wartości parametrów zależne od RTX_ACR1, RTX_ACR2, RTX_ACR3, RTX_ACR4, HAQchange1, HAQchange2, HAQchange3, HAQchange4 oraz FirstControlTNF		
RapidChangeRTX2	80,8%			
RapidChangeRTX3	81,8%			
RapidChangeRTX4	83,9%			

a) wartość wyznaczona w oparciu o odpowiadającą pod względem rozważanego punktu czasowego oraz odpowiedzi w skali ACR wartość prawdopodobieństwa dla pacjentów z populacji docelowej leczonych metotreksatem, b) wartość wyznaczona w oparciu o odpowiadającą pod względem rozważanego punktu czasowego oraz odpowiedzi w skali ACR wartość prawdopodobieństwa dla pacjentów z populacji docelowej leczonych metotreksatem po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem z grupy anty-TNF α

13.3. Wyniki analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego i pacjentów

W niniejszym rozdziale przedstawiono szczegółowe wyniki analizy przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki). Koszt metotreksatu jest jedynym kosztem uwzględnionym w analizie, w przypadku którego dochodzi do współpłacenia płatnika publicznego i pacjentów. Wobec tego zaprezentowane poniżej wyniki dotyczą analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu całkowitych kosztów metotreksatu.



Dodatkowo w rozdziale 13.4.2 zaprezentowano wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla analizy przy uwzględnieniu przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

13.3.1. Wyniki oceny klinicznej

Wyniki oceny klinicznej są niezależne od przyjętej perspektywy analizy. Szczegółowe wyniki oceny klinicznej znajdują się w rozdziale 6.1.

13.3.2. Wyniki oceny ekonomicznej

W dożywotnim horyzoncie czasowym terapia certolizumabem pegol jest [redacted] od terapii adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem. [redacted]

[redacted] Różnice względem porównania certolizumabu pegol z adalimumabem i etanerceptem nie są istotne statystycznie. Różnica względem porównania certolizumabu pegol z infliksymabem [redacted] certolizumabu pegol.

Uzyskane różnice w kosztach są najpewniej konsekwencją różnic występujących w długości czasów stosowania poszczególnych leków anti-TNF α uwzględnionych w analizie. Oszacowany w analizie średni czas trwania terapii certolizumabem pegol wynosi 2,90 lat, adalimumabem 2,39 lat, etanerceptem 2,53 lat zaś infliksymabem 2,36 lat (patrz Tabela 40 w rozdz. 6.1).

Wyniki ekonomiczne uzyskane w scenariuszu podstawowym analizy przedstawione zostały w Tabeli 52 i Tabeli 53.

Tabela 52.
Wyniki analizy kosztów (wartość średnia i 95% przedział ufności) [tys. zł] – analiza z perspektywy płatnika publicznego i [redacted]

Lek	Koszt leczenia	Różnica kosztów względem certolizumabu pegol
Certolizumab pegol	[redacted]	0
Adalimumab	[redacted]	[redacted]
Etanercept	[redacted]	[redacted]
Infliksymab	[redacted]	[redacted]

Tabela 53.
Szczegółowe wyniki analizy kosztów z podziałem na kategorie kosztowe (wartość średnia i 95% przedział ufności) [tys. zł] – analiza z perspektywy [redacted]

Kategoria	Certolizumab pegol	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab
Leki biologiczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Podanie leków	7,01 [6,5; 7,41]	5,81 [5,13; 6,4]	12,21 [8,71; 16,2]	7,13 [5,57; 8,65]
Monitorowanie terapii	1,94 [1,79; 2,05]	1,6 [1,41; 1,77]	1,69 [1,21; 2,24]	1,58 [1,21; 1,95]

Kategoria	Certolizumab pegol	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab
Kwalifikacja	0,32 [0,32; 0,32]	0,32 [0,32; 0,32]	0,32 [0,32; 0,32]	0,32 [0,32; 0,32]
Terapia rytuksymabem	██████████	██████████	██████████	██████████
Terapia metotreksatem	0,94 [0,82; 1,02]	0,93 [0,82; 1,01]	0,93 [0,82; 1,02]	0,93 [0,82; 1,01]
Koszty medyczne niezwiązane z leczeniem biologicznym	69,39 [55,7; 84,4]	70,05 [55,93; 85,14]	69,61 [55,68; 84,83]	70,02 [55,84; 85,19]
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████

W analizie kosztów-użyteczności wyznaczono inkrementalny koszt uzyskania jednej dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY, LY, średni czas trwania terapii).

W dożywotnim horyzoncie czasowym inkrementalny koszt ponoszony za uzyskanie jednego dodatkowego QALY przy zastosowaniu terapii certolizumabem pegol w miejsce terapii adalimumabem wynosi ██████████ w miejsce terapii etanerceptem wynosi ██████████ zaś w miejsce terapii infliksymabem wynosi ██████████

W dożywotnim horyzoncie czasowym inkrementalny koszt ponoszony za uzyskanie jednego dodatkowego roku życia (LY) przy zastosowaniu terapii certolizumabem pegol w miejsce terapii adalimumabem wynosi ██████████ w miejsce terapii etanerceptem wynosi ██████████ zł, zaś w miejsce terapii infliksymabem wynosi ██████████

W dożywotnim horyzoncie czasowym inkrementalny koszt ponoszony za uzyskanie jednego dodatkowego roku terapii przy zastosowaniu terapii certolizumabem pegol w miejsce terapii adalimumabem wynosi ██████████, w miejsce terapii etanerceptem wynosi ██████████ zaś w miejsce terapii infliksymabem wynosi ██████████

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla rozważanych efektów zdrowotnych (QALY, LY, średni czas trwania terapii) uzyskane w scenariuszu podstawowym analizy przedstawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 54.
Wyniki inkrementalne [tys. zł] – analiza z perspektywy płatnika publicznego i ██████████

Efekt kliniczny	ICER / ICUR		
	CZP vs ADA	CZP vs ETA	CZP vs INF
QALY	██████	██████	██████
LY	██████	██████	██████
Średni czas trwania terapii	██████	██████	██████

Wyniki oceny ekonomicznej – cena progowa

W dożywotnim horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla 1 mg certolizumabu pegol, przy której inkrementalny współczynnik uzyskania dodatkowego QALY (ICUR) w przypadku stosowania CZP zamiast ADA jest równy założonemu progowi opłacalności (99 543 zł) wynosi

W przypadku stosowania CZP zamiast ETA lub INF współczynnik ten wynosi odpowiednio

W analizie wyznaczono dodatkowo cenę progową dla 1 mg CZP, przy której inkrementalny współczynnik uzyskania dodatkowego LY (ICER) w przypadku stosowania CZP zamiast ADA, ETA lub INF jest równy założonemu progowi opłacalności (99 543 zł)

Tabela 55.

Cena progowa 1 mg CZP, dla której ICUR/ICER w porównaniu z ADA, ETA i INF jest równy progowi opłacalności (99 543 zł) [zł] – analiza z perspektywy płatnika publicznego i

Porównanie	Cena progowa (QALY)	Cena progowa (LY)
CZP vs ADA		
CZP vs ETA		
CZP vs INF		

W dożywotnim horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta certolizumabem pegol wynosi

W dożywotnim horyzoncie czasowym terapia certolizumabem pegol jest od terapii adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem. Różnice kosztów względem certolizumabu pegol wynoszą:

Różnica względem porównania certolizumabu pegol z etanerceptem
Różnice względem porównania certolizumabu pegol z

Uzyskane różnice w kosztach są najpewniej konsekwencją różnic występujących w długości czasów stosowania poszczególnych leków anty-TNF α uwzględnionych w analizie. Oszacowany w analizie średni czas trwania terapii certolizumabem pegol wynosi 2,90 lat, adalimumabem 2,39 lat, etanerceptem 2,53 lat zaś infliksymabem 2,36 lat (patrz Tabela 40).

Wyniki ekonomiczne uzyskane w scenariuszu podstawowym analizy przedstawione zostały w Tabeli 56 i Tabeli 57.

Tabela 56.
Wyniki analizy kosztów (wartość średnia i 95% przedział ufności) [tys. zł] – analiza z perspektywy płatnika publicznego

Lek	Koszt leczenia	Różnica kosztów względem certolizumabu pegol
Certolizumab pegol		
Adalimumab		
Etanercept		
Infliksymab		

Tabela 57.
Szczegółowe wyniki analizy kosztów z podziałem na kategorie kosztowe (wartość średnia i 95% przedział ufności) [tys. zł] – analiza z perspektywy płatnika

Kategoria	Certolizumab pegol	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab
Leki biologiczne				
Podanie leków				
Monitorowanie terapii				
Kwalifikacja				
Terapia rytuksymabem				
Terapia metotreksatem				
Koszty medyczne niezwiązane z leczeniem biologicznym				
Koszty całkowite				

W analizie kosztów-użyteczności wyznaczono inkrementalny koszt uzyskania jednej dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY, LY, średni czas trwania terapii).

W dożywotnim horyzoncie czasowym inkrementalny koszt ponoszony za uzyskanie jednego dodatkowego QALY przy zastosowaniu terapii certolizumabem pegol w miejsce terapii adalimumabem wynosi [redacted] w miejsce terapii etanerceptem wynosi [redacted] zaś w miejsce terapii infliksymabem wynosi [redacted]

W dożywotnim horyzoncie czasowym inkrementalny koszt ponoszony za uzyskanie jednego dodatkowego roku życia (LY) przy zastosowaniu terapii certolizumabem pegol w miejsce terapii adalimumabem wynosi [redacted] w miejsce terapii etanerceptem wynosi [redacted] zaś w miejsce terapii infliksymabem wynosi [redacted]

W dożywotnim horyzoncie czasowym inkrementalny koszt ponoszony za uzyskanie jednego dodatkowego roku terapii przy zastosowaniu terapii certolizumabem pegol w miejsce terapii adalimumabem wynosi [redacted] w miejsce terapii etanerceptem wynosi [redacted] zaś w miejsce terapii infliksymbem wynosi [redacted]

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla rozważanych efektów zdrowotnych (QALY, LY, średni czas trwania terapii) uzyskane w scenariuszu podstawowym analizy przedstawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 58.
Wyniki inkrementalne [tys. zł] – analiza z perspektywy płatnika publicznego i [redacted]

Efekt kliniczny	ICER / ICUR		
	CZP vs ADA	CZP vs ETA	CZP vs INF
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Średni czas trwania terapii	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyniki oceny ekonomicznej – cena progowa

W dożywotnim horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla 1 mg certolizumabu pegol, przy której inkrementalny współczynnik uzyskania dodatkowego QALY (ICUR) w przypadku stosowania CZP zamiast ADA jest równy założonemu progowi opłacalności (99 543 zł) wynosi [redacted]. W przypadku stosowania CZP zamiast ETA lub INF współczynnik ten wynosi [redacted] oraz [redacted]. Wskazuje to na opłacalność certolizumabu pegol względem adalimumabu, etanerceptu oraz infliksymbu pod warunkiem ustalenia ceny zbytu netto za 1 mg tego leku nie większej niż oszacowane współczynniki.

W analizie wyznaczono dodatkowo cenę progową dla 1 mg CZP przy której inkrementalny współczynnik uzyskania dodatkowego LY (ICER) w przypadku stosowania CZP zamiast ADA, ETA lub INF jest równy założonemu progowi opłacalności (99 543 zł).

Tabela 59.
Cena progowa 1 mg CZP, dla której ICUR/ICER w porównaniu z ADA, ETA i INF jest równy progowi opłacalności (99 543 zł) [zł] – analiza z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów [redacted]

Kategoria	Cena progowa (QALY)	Cena progowa (LY)
CZP vs ADA	[redacted]	[redacted]
CZP vs ETA	[redacted]	[redacted]
CZP vs INF	[redacted]	[redacted]

13.3.3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

██

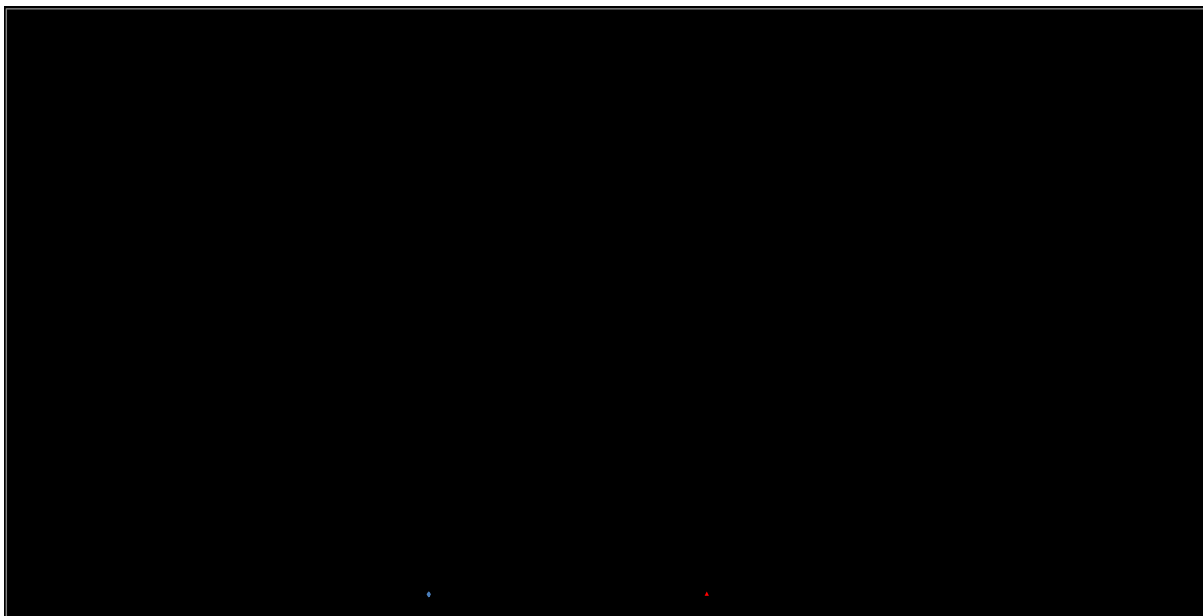
Porównanie ze względu na wyniki QALY

Wykres 17 przedstawia wyniki analizy PSA dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z adalimumabem. Z przedstawionych 1 000 symulacji, ██████ znajduje się poniżej linii progu opłacalności (tzn. inkrementalny koszt przypadający na jedno zyskane QALY (ICER) jest mniejszy lub równy zdefiniowanemu progowi opłacalności). Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest bardziej opłacalna niż terapia adalimumabem.

Jednocześnie analiza wykresu pozwala stwierdzić, że ██████ z punktów znajduje się w czwartej ćwiartce wykresu opłacalności, wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest terapią dominującą (daje lepsze efekty zdrowotne przy niższych kosztach), natomiast ██████ punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest zdominowana przez terapię adalimumabem (daje gorsze efekty zdrowotne przy wyższych kosztach). Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje się ██████████ punktów.

Wykres 17.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z adalimumabem – analiza z perspektywy płatnika publicznego i ██████████

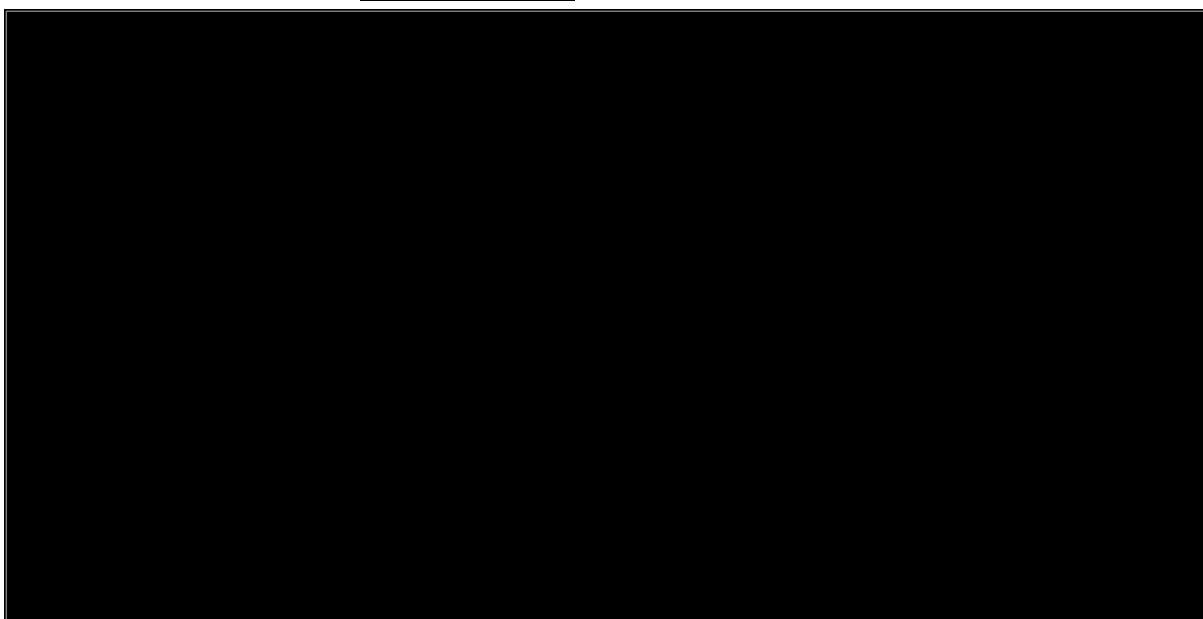


Analiza wykresu wyników PSA dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z etanerceptem (Wykres 18) pozwala stwierdzić ██████████ punktów znajduje się poniżej linii progu opłacalności, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest bardziej opłacalna niż terapia etanerceptem.

Jednocześnie analiza wykresu pozwala stwierdzić, że [REDACTED] z punktów znajduje się w czwartej ćwiartce wykresu opłacalności, wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest terapią dominującą (daje lepsze efekty zdrowotne przy niższych kosztach), natomiast [REDACTED] punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest zdominowana przez terapię etanerceptem (daje gorsze efekty zdrowotne przy wyższych kosztach). Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje [REDACTED] punktów.

Wykres 18.

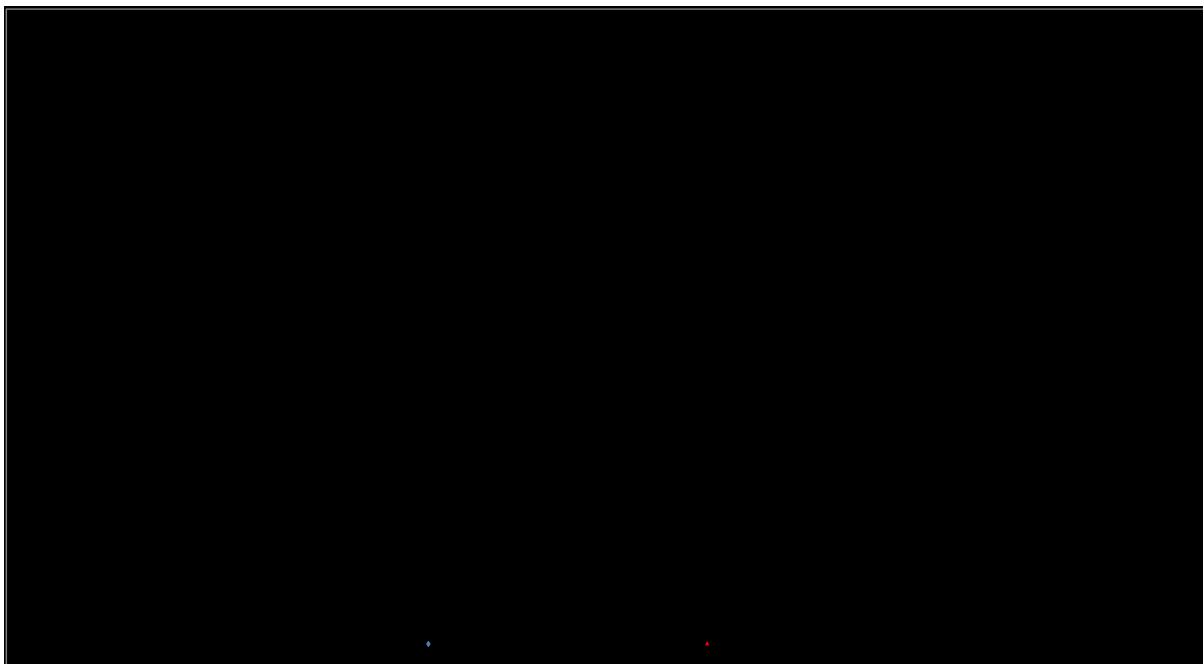
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z etanerceptem – analiza z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów z [REDACTED]



Analiza wykresu wyników PSA dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z infliksymabem (Wykres 19) pozwala stwierdzić, [REDACTED] z punktów znajduje się poniżej linii progu opłacalności, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest bardziej opłacalna niż terapia infliksymabem.

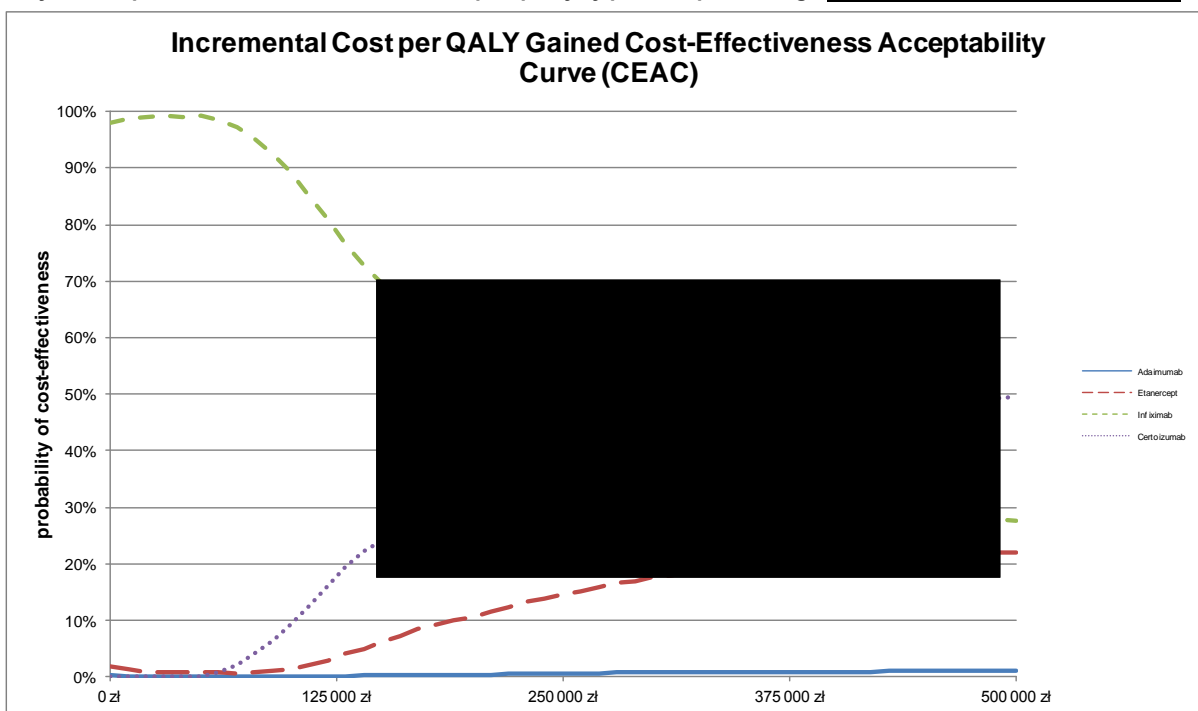
Jednocześnie analiza wykresu pozwala stwierdzić, że żaden z punktów nie znajduje się w czwartej ćwiartce wykresu opłacalności, wskazując tym samym, że z zerowym prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest terapią dominującą (daje lepsze efekty zdrowotne przy niższych kosztach), natomiast [REDACTED] punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest zdominowana przez terapię infliksymabem (daje gorsze efekty zdrowotne przy wyższych kosztach). Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności [REDACTED] punktów.

Wykres 19.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z infliksymabem – analiza z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów z [REDACTED]



Na Wykres 20 przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla poszczególnych leków anti-TNF α .

Wykres 20.
Krzywa akceptowalności dla QALY – analiza z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED]



Prawdopodobieństwo opłacalności certolizumabu pegol w zakresie QALY rośnie od wartości 0,0% dla 0 zł do poziomu ok. [REDACTED] zł obserwuje się stale zerowy

poziom akceptowalności, następnie poziom ten sukcesywnie rośnie. [REDACTED]

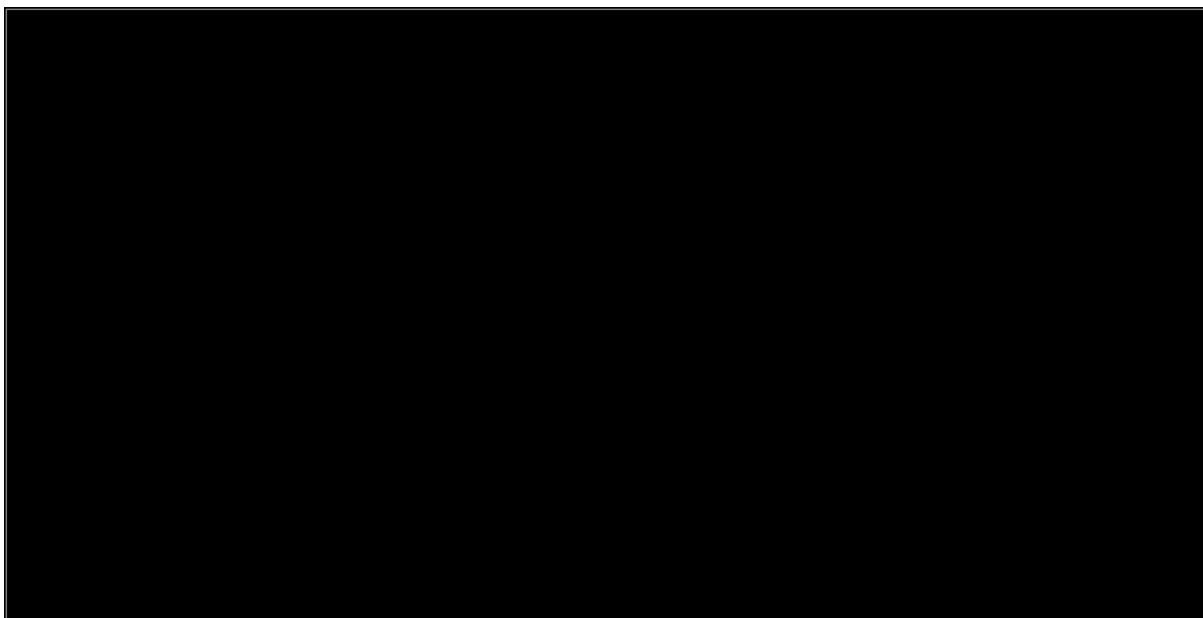
Porównanie ze względu na wyniki LY

Wykres 21 prezentuje wyniki probabilistycznej analizy opłacalności dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z adalimumabem. Z przedstawionych 1 000 symulacji [REDACTED] znajduje się poniżej linii progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest bardziej opłacalna niż terapia adalimumabem.

Jednocześnie analiza wykresu pozwala stwierdzić, [REDACTED] punktów znajduje się w czwartej ćwiartce wykresu opłacalności, wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest terapią dominującą (daje lepsze efekty zdrowotne przy niższych kosztach), natomiast [REDACTED] punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest zdominowana przez terapię adalimumabem (daje gorsze efekty zdrowotne przy wyższych kosztach). Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje się [REDACTED]

Wykres 21.

Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z adalimumabem – [REDACTED]



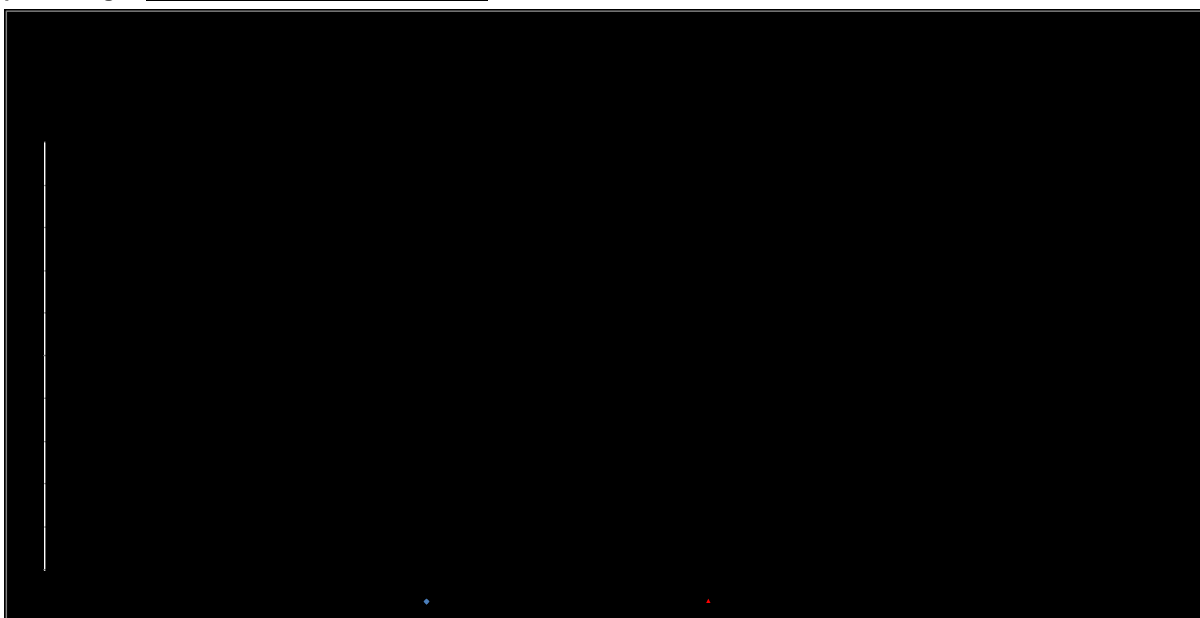
Analiza wykresu wyników PSA dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z etanerceptem (Wykres 22) pozwala stwierdzić, [REDACTED] znajduje się poniżej linii progu opłacalności, co oznacza, że z

takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest bardziej opłacalna niż terapia etanerceptem.

Jednocześnie analiza wykresu pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się w czwartej ćwiartce wykresu opłacalności, wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest terapią dominującą (daje lepsze efekty zdrowotne przy niższych kosztach), [REDACTED] punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest zdominowana przez terapię etanerceptem (daje gorsze efekty zdrowotne przy wyższych kosztach). Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje się [REDACTED]

Wykres 22.

Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z etanerceptem – analiza z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED]

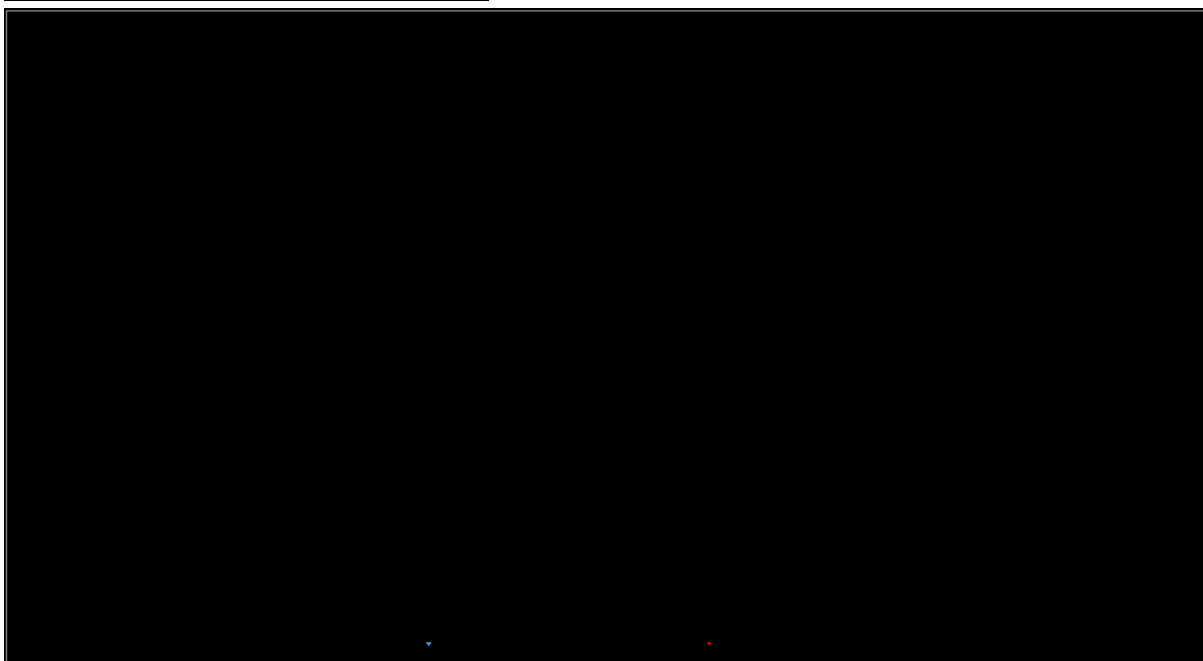


Analiza wykresu wyników PSA dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z infliksymabem (Wykres 23) pozwala stwierdzić, [REDACTED] punktów znajdują się poniżej linii progu opłacalności, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest bardziej opłacalna niż terapia infliksymabem.

[REDACTED]

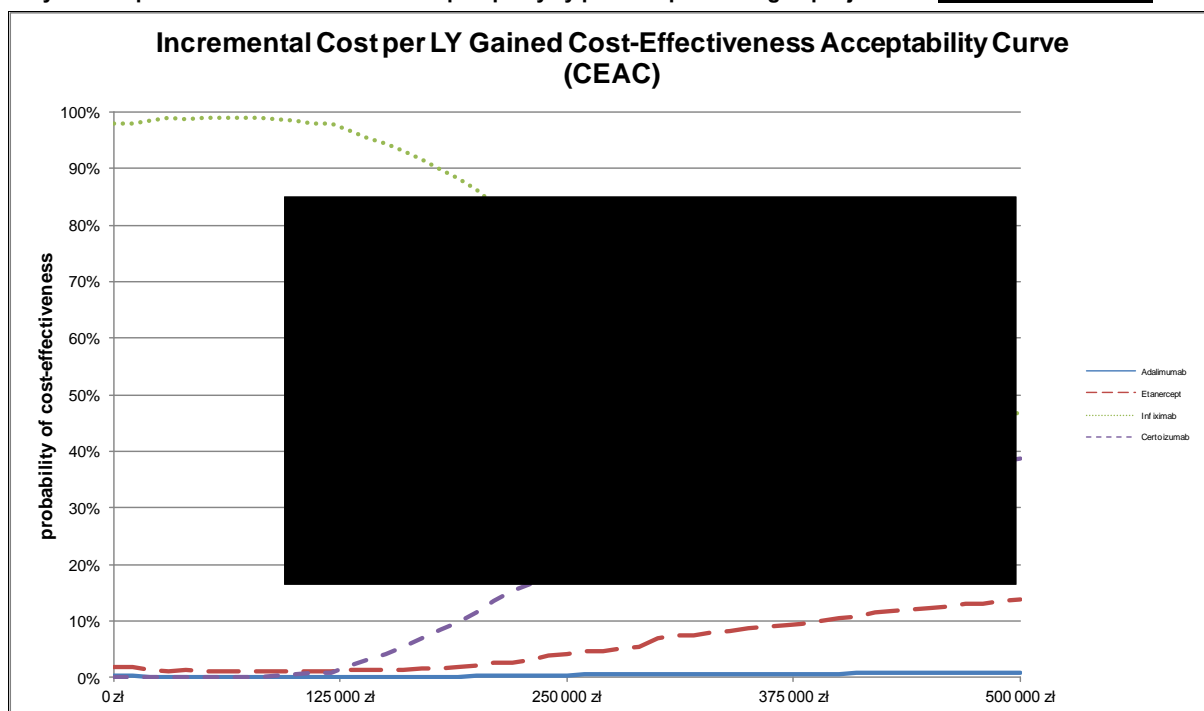
natomiast [REDACTED] % punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest zdominowana przez terapię infliksymabu (daje gorsze efekty zdrowotne przy wyższych kosztach). Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje [REDACTED]

Wykres 23.
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z infliksymabem – analiza z perspektywy płatnika



Na Wykres 24 przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla LY dla poszczególnych leków anti-TNF α .

Wykres 24.
Krzywa akceptowalności dla LY – analiza z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów z



Akceptowalność certolizumabu pegol w zakresie LY rośnie od wartości 0% dla 0 zł do poziomu ok. [czarna kropka] zł obserwuje się stale zerowy poziom

akceptowalności, następnie poziom ten sukcesywnie rośnie. Krzywe określone dla certolizumabu pegol oraz adalimumabu są równe dla wartości proggu opłacalności mniejszych od [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

13.3.3.2. [REDACTED]

Porównanie ze względu na wyniki QALY

Wykres 25 przedstawia wyniki analizy PSA dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z adalimumabem. Z przedstawionych 1 000 symulacji, [REDACTED] znajduje się poniżej linii proggu opłacalności (tzn. inkrementalny koszt przypadający na jedno zyskane QALY (ICER) jest mniejszy lub równy zdefiniowanemu progowi opłacalności). Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest bardziej opłacalna niż terapia adalimumabem.

[REDACTED]

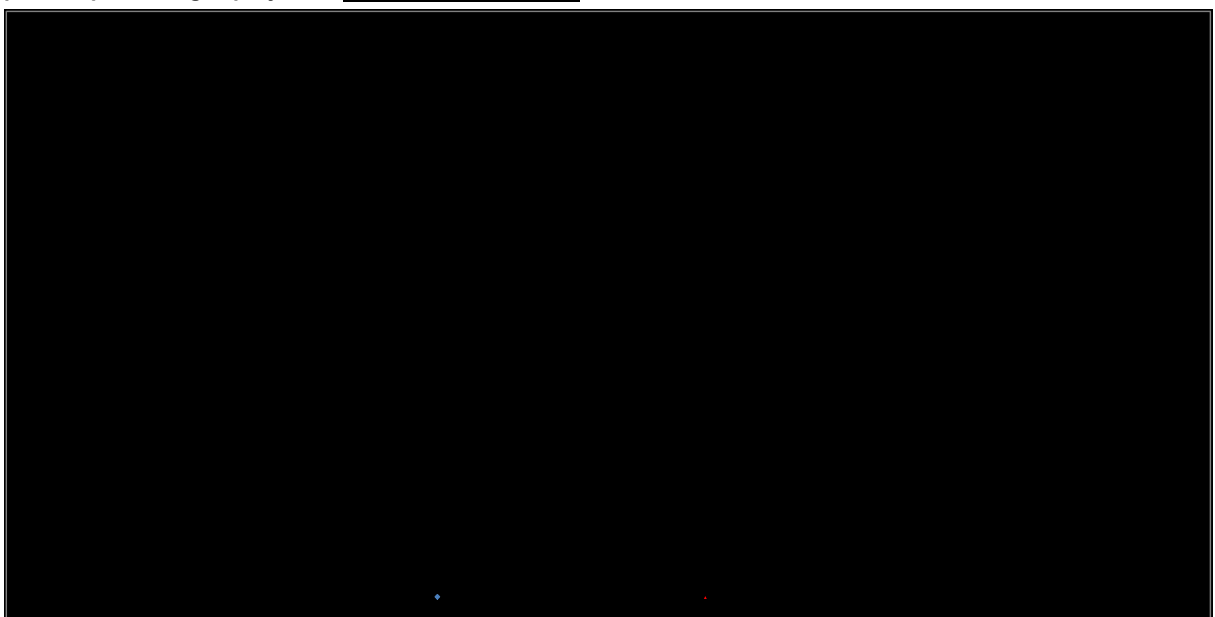
[REDACTED]

[REDACTED]

natomiast [REDACTED] punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest zdominowana przez terapię adalimumabem (daje gorsze efekty zdrowotne przy wyższych kosztach). Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje się [REDACTED] punktów.

Wykres 25.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z adalimumabem - analiza z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów [REDACTED]

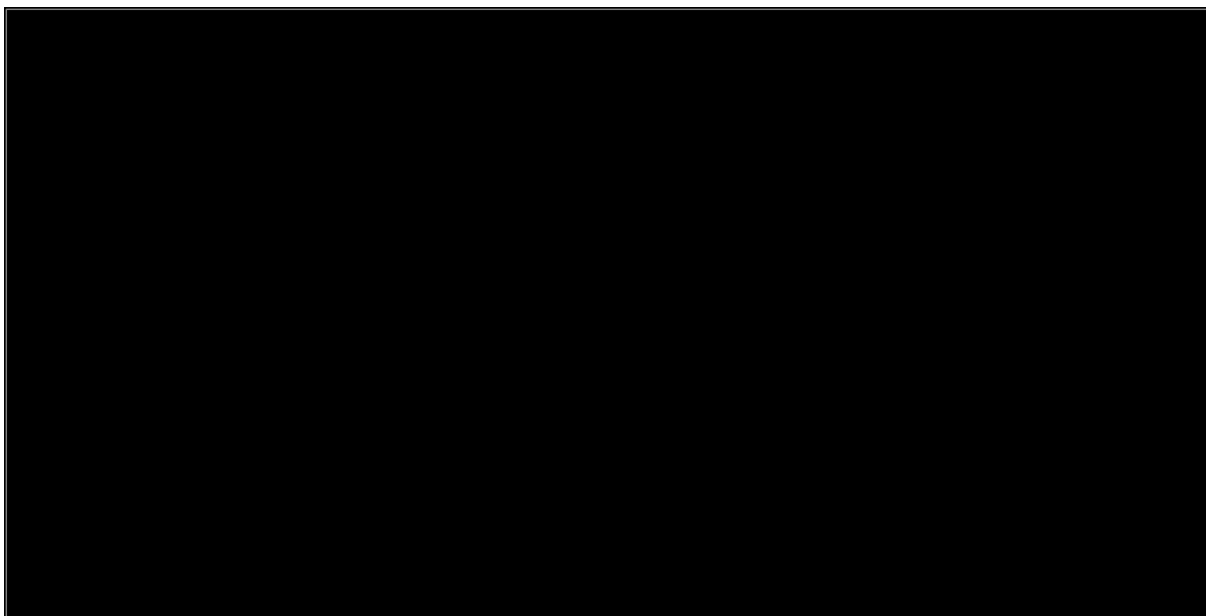


Analiza wykresu wyników PSA dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z etanerceptem (Wykres 26) pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej linii progu opłacalności, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest bardziej opłacalna niż terapia etanerceptem.

Jednocześnie analiza wykresu pozwala stwierdzić, że [REDACTED] z punktów znajduje się w czwartej ćwiartce wykresu opłacalności, wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest terapią dominującą (daje lepsze efekty zdrowotne przy niższych kosztach), natomiast [REDACTED] punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest zdominowana przez terapię etanerceptem (daje gorsze efekty zdrowotne przy wyższych kosztach). Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje [REDACTED]

Wykres 26.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z etanerceptem - [REDACTED]

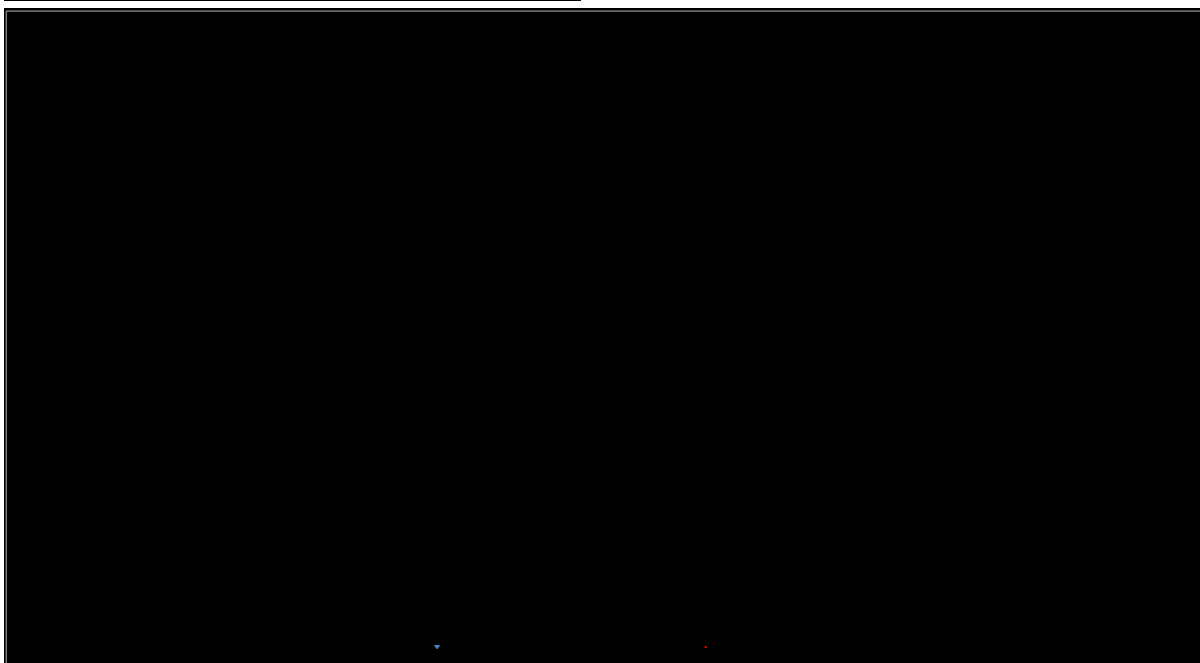


Analiza wykresu wyników PSA dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z infliksymabem (Wykres 27) pozwala stwierdzić, [REDACTED] z punktów znajduje się poniżej linii progu opłacalności, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest bardziej opłacalna niż terapia infliksymabem.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

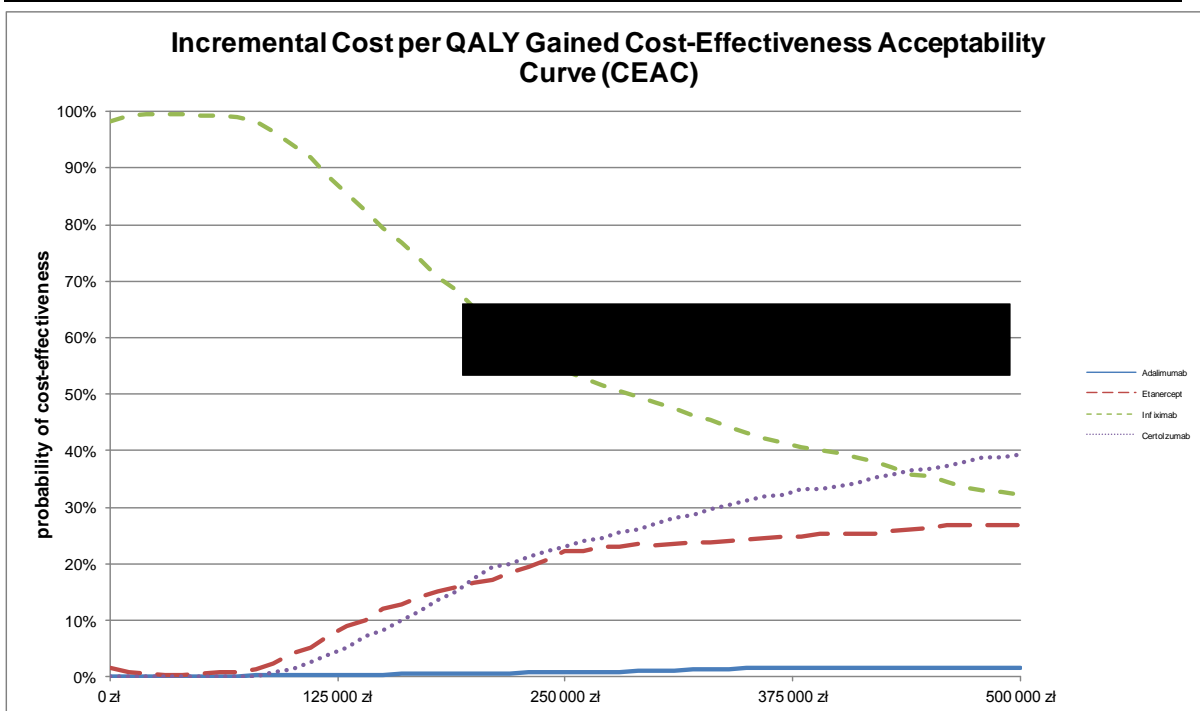
[REDACTED] punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest zdominowana przez terapię infliksymabem (daje gorsze efekty zdrowotne przy wyższych kosztach). Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje [REDACTED]

Wykres 27.
 Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu certolizumabu pegol z infliksymabem - [REDACTED]



Na Wykres 28 przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla poszczególnych leków anti-TNF α .

Wykres 28.



Prawdopodobieństwo opłacalności certolizumabu pegol w zakresie QALY rośnie od wartości 0,0% dla 0 zł do poziomu ok. [REDACTED] dla 500 000 zł. W przedziale [REDACTED] obserwuje się stale zerowy

poziom akceptowalności, następnie poziom ten sukcesywnie rośnie. [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

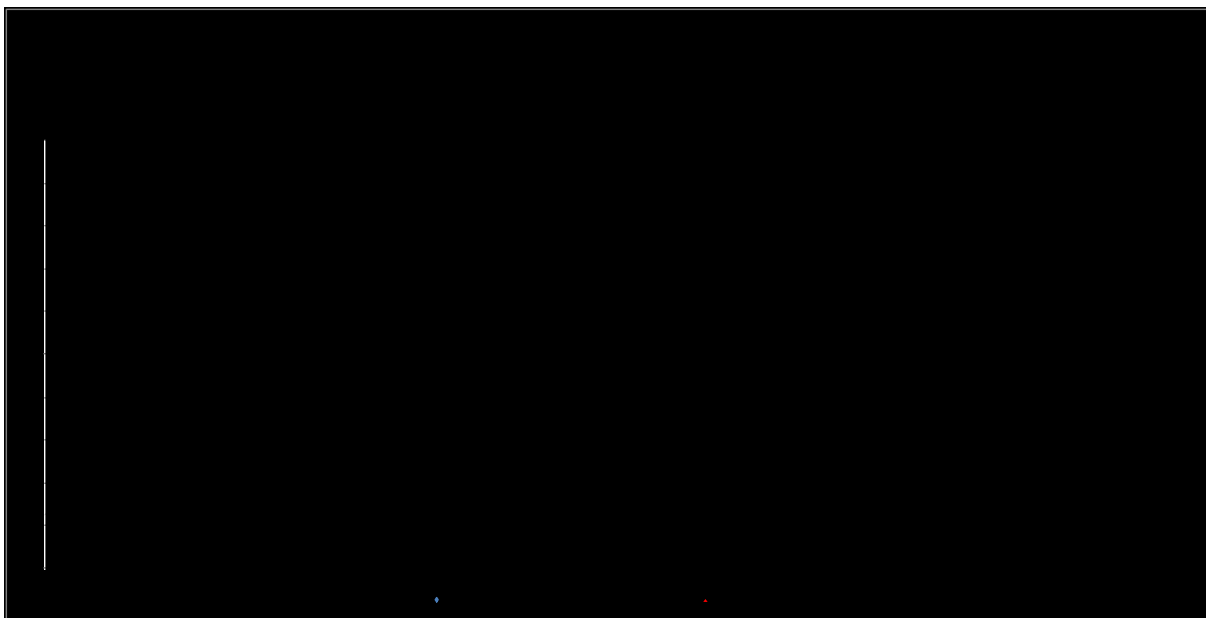
Porównanie ze względu na wyniki LY

Wykres 29 prezentuje wyniki probabilistycznej analizy opłacalności dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z adalimumabem. Z przedstawionych 1 000 [REDACTED] znajduje się poniżej linii progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest bardziej opłacalna niż terapia adalimumabem.

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

[REDACTED] punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest zdominowana przez terapię adalimumabem (daje gorsze efekty zdrowotne przy wyższych kosztach). Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje się [REDACTED]

Wykres 29.
 Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z adalimumabem - analiza z perspektywy płatnika publicznego i [REDACTED]



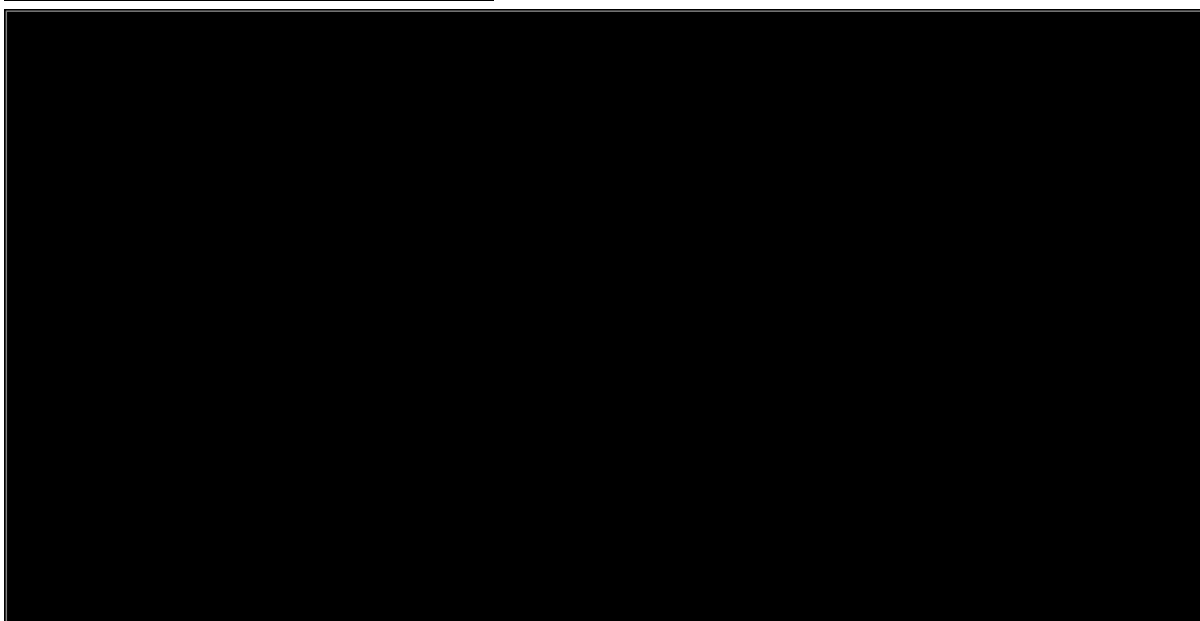
Analiza wykresu wyników PSA dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z etanerceptem (Wykres 30) pozwala stwierdzić, [REDACTED] punktów znajduje się poniżej linii progu opłacalności, co oznacza, że z

takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest bardziej opłacalna niż terapia etanerceptem.

Jednocześnie analiza wykresu pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się w czwartej ćwiartce wykresu opłacalności, wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest terapią dominującą (daje lepsze efekty zdrowotne przy niższych kosztach), natomiast [REDACTED] punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest zdominowana przez terapię etanerceptem (daje gorsze efekty zdrowotne przy wyższych kosztach). Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje [REDACTED]

Wykres 30.

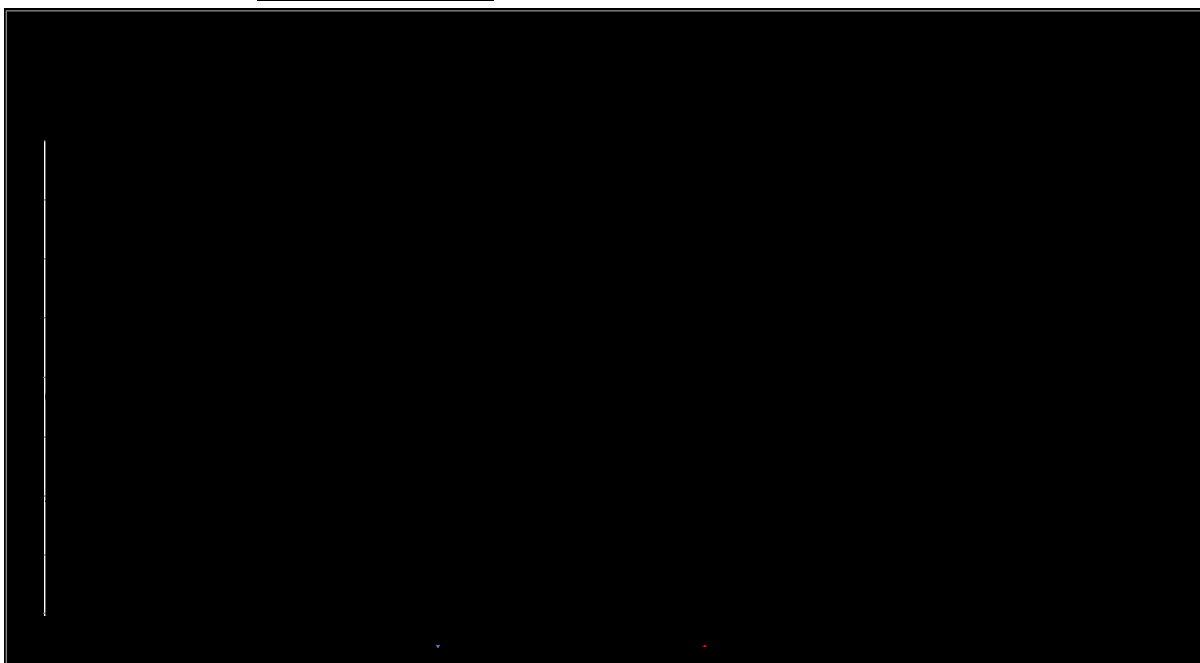
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z etanerceptem - analiza z [REDACTED]



Analiza wykresu wyników PSA dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z infliksymabem (Wykres 31) pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej linii progu opłacalności, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest bardziej opłacalna niż terapia infliksymabem.

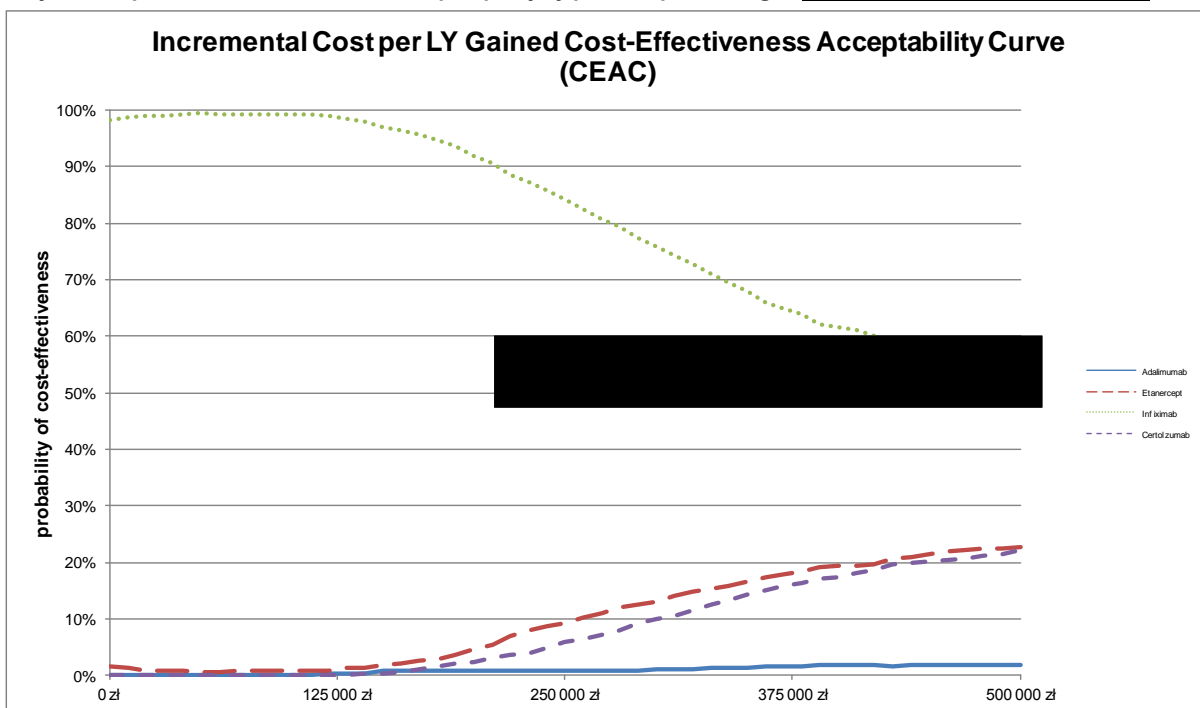
Jednocześnie analiza wykresu pozwala stwierdzić, że żaden z punktów nie znajduje się w czwartej ćwiartce wykresu opłacalności, wskazując tym samym, że z zerowym prawdopodobieństwem terapia certolizumabem [REDACTED] punktów znajduje się w drugiej ćwiartce wskazując, że z takim prawdopodobieństwem terapia certolizumabem pegol jest zdominowana przez terapię infliksymabu (daje gorsze efekty zdrowotne przy wyższych kosztach). Odpowiednio w pierwszej i trzeciej ćwiartce wykresu opłacalności znajduje się [REDACTED]

Wykres 31.
 Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu certolizumabu pegol z infliksymabem - analiza z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów



Na Wykres 32 przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla LY dla poszczególnych leków anti-TNF α .

Wykres 32.
 Krzywa akceptowalności dla LY - analiza z perspektywy płatnika publicznego i



Akceptowalność certolizumabu pegol w zakresie LY rośnie od wartości [czarna kropka] stale zerowy poziom

akceptowalności, następnie poziom ten sukcesywnie rośnie. Krzywe określone dla certolizumabu pegol oraz adalimumabu są równe dla wartości progu opłacalności mniejszych

13.4. Jednokierunkowe analizy wrażliwości

W jednokierunkowych analizach wrażliwości przedstawiono w jakim zakresie mogą się zmieniać wyniki analizy ekonomicznej dla porównania certolizumabu pegol z adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem, jeśli zmianie podlegać będą parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości wraz z zakresem ich zmienności oraz uzasadnieniem przyjętego rozrzutu wartości.

Tabela 60.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Scenariusz	Wartości parametru w analizie	Uzasadnienie
Roczne stopy dyskontowe	podstawowy	5% dla kosztów, 3,5% dla efektów zdrowotnych	zgodnie z wytycznymi AOTM [10]
	scenariusz 1a	0% dla kosztów i efektów zdrowotnych	
	scenariusz 1b	5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
	scenariusz 1c	5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	
Dawkowanie infliksymabu	podstawowy	3 mg/kg masy ciała z uwzględnieniem wastage	rozd. 3.3.4 strona 63
	scenariusz 2a	realna dawka leku w warunkach polskich (średnio 3,08 mg/kg masy ciała)	
	scenariusz 2b	3 mg/kg masy ciała bez uwzględnienia wastage	
Podawanie etanerceptu	podstawowy	50 mg raz w tygodniu	rozd. 3.3.3 strona 62
	scenariusz 3	25 mg dwa razy w tygodniu	
Terapia rytuksymabem	podstawowy	uwzględniona	rozd. 3.3.7 strona 68
	scenariusz 4	brak uwzględnienia	
Ocena efektywności terapii lekiem anti-TNF	podstawowy	po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii danym lekiem	rozd. 3.3.7 strona 65
	scenariusz 5	po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii danym lekiem	
Przerwa pomiędzy kolejnymi terapiami biologicznymi	podstawowy	brak uwzględnienia	rozd. 3.3.7 strona 67
	scenariusz 6	uwzględnienie 3 miesięcznej przerwy	

Parametr	Scenariusz	Wartości parametru w analizie	Uzasadnienie
Horyzont czasowy analizy (dla pojedynczych leków anty-TNF)	podstawowy	dożywotni	rozd. 2.7 strona 27
	scenariusz 7a	koniec krótszej z terapii w zależności, czy wcześniej zakończy się terapia lekiem porównywanym z CZP, czy terapia CZP	
	scenariusz 7b	6 miesięcy	
	scenariusz 7c	12 miesięcy	
	scenariusz 7d	18 miesięcy	
Krzywa czasu trwania terapii CZP u pacjentów z RZS	podstawowy	średnia czasów trwania terapii pozostałymi lekami biologicznymi (ADA, ETA, INF).	rozd. 3.5 strona 80
	scenariusz 8a	krzywa czasu trwania najkrótszej z terapii lekiem biologicznym (INF)	
	scenariusz 8b	krzywa czasu trwania najdłuższej z terapii lekiem biologicznym (ETA)	
Miara użyteczności stanów zdrowia	podstawowy	na podstawie kwestionariusza EQ-5D	rozd. 3.7 strona 84
	scenariusz 9	na podstawie kwestionariusza SF-6D	
Średnia zmiana wartości HAQ odpowiadająca poszczególnym odpowiedziom w skali ACR	podstawowy	uśredniona na podstawie badań Scott 2000 [34] i Kielhorn 2006 [33]	rozd. 3.4.1 strona 70
	scenariusz 10a	na podstawie danych z badania Scott 2000	
	scenariusz 10b	na podstawie danych z badania Kielhorn 2006	
Średnia roczna zmiana wartości HAQ w trakcie kontynuacji terapii biologicznej (po uzyskaniu uprzednio adekwatnej odpowiedzi na stosowane leczenie)	podstawowy	uśredniona na podstawie dostępnych danych	rozd. 3.4.2 strona 73
	scenariusz 11a	dane zaczerpnięte z odnalezionych badań obserwacyjnych	
	scenariusz 11b	dane zaczerpnięte z odnalezionych badań randomizowanych	
	scenariusz 11c	wartość uwzględniona w analizie ekonomicznej opublikowanej przez NICE	
	scenariusz 11d	wartość minimalna	
	scenariusz 11e	wartość maksymalna	
Średnia roczna zmiana wartości HAQ u pacjentów z RZS nieleczonych aktywnie lekami anty-TNFα	podstawowy	na podstawie badania Wolfe 2010 [35]	rozd. 3.4.2 strona 74
	scenariusz 12	wartość wyznaczona na podstawie przeglądu badań Scott 2003 [41]	
Efektywność krótkoterminowa leków biologicznych	podstawowy	uwzględnienie efektywności krótkoterminowej	rozd. 3.2 strona 48
	scenariusz 13a	nie uwzględnienie efektywności krótkoterminowej stosowania leków biologicznych w analizowanym wskazaniu	
	scenariusz 13b	uwzględnienie efektywności krótkoterminowej leków biologicznych zgodnie z danymi zaczerpniętymi z pracy Connock 2009 [29] przy jednoczesnym uwzględnieniu czasu pierwszej oceny efektywności interwencji 6 miesięcy	
Koszty podania leków	podstawowy	uwzględnienie kosztów podania każdego z leków biologicznych	rozd. 3.8.2 strona 87
	scenariusz 14	nieuwzględnienie kosztów podania leków: CZP, ADA i ETA	

Pozostałe założenia analizy są identyczne jak w scenariuszu podstawowym.

13.4.1. Wyniki analizy wrażliwości

[Redacted content]

Kolejnymi istotnymi czynnikami znacząco wpływającymi na wyznaczone inkrementalne współczynniki kosztów – użyteczności, [Redacted] są: przyjęte wartości stóp dyskontowych (scenariusze 1a, 1b, 1c), nie uwzględnienie w analizie terapii rytuksymabem (scenariusz 4), przyjęcie założenia o pierwszej ocenie efektywności terapii lekami anty-TNF α po 6 miesiącach (scenariusz 5), źródło danych uwzględnionych do określenia średniej rocznej zmiany wartości HAQ w trakcie kontynuacji terapii biologicznej (scenariusze 11a, 11d i 11e) oraz nieuwzględnienie kosztów podania CZP, ADA i ETA (scenariusz 14).

[REDACTED]

[REDACTED]

Pozostałe parametry rozważane w jednokierunkowej analizie wrażliwości dla tego porównania mają niewielki lub umiarkowany wpływ na oszacowane wyniki analizy.

Szczegółowe wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości przedstawiono w poniższych tabelach

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 61.
Wyniki kliniczne jednokierunkowej analizy wrażliwości [lata]

Scenariusz	Certolizumab pegol			Adalimumab			Etanercept			Inflixymab		
	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii
Podstaw.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1c	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenariusz	Certolizumab pegol			Adalimumab			Etanercept			Infliksymab		
	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii
7a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7c	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7d	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11c	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11d	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11e	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 62. Wyniki ekonomiczne jednokierunkowej analizy []

Scenariusz	Certolizumab pegol		Adalimumab		Etanercept		Infliksymab	
	Leki	Koszty całkowite	Leki	Koszty całkowite	Leki	Koszty całkowite	Leki	Koszty całkowite
Podstaw.	■	■	■	■	■	■	■	■
1a	■	■	■	■	■	■	■	■
1b	■	■	■	■	■	■	■	■
1c	■	■	■	■	■	■	■	■
2a	■	■	■	■	■	■	■	■
2b	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Certolizumab pegol		Adalimumab		Etanercept		Infliksymab	
	Leki	Koszty całkowite	Leki	Koszty całkowite	Leki	Koszty całkowite	Leki	Koszty całkowite
5								
6								
7a								
7b								
7c								
7d								
8a								
8b								
9								
10a								
10b								
11a								
11b								
11c								
11d								
11e								
12								
13a								
13b								
14								

Tabela 63. ICER w wynikach jednokierunkowej analizy wrażliwości [tys. ...]

Scenariusz	Certolizumab pegol vs adalimumab			Certolizumab pegol vs etanercept			Certolizumab pegol vs infliksymab		
	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii
Podstaw.									
1a									
1b									
1c									
2a									

Scenariusz	Certolizumab pegol vs adalimumab			Certolizumab pegol vs etanercept			Certolizumab pegol vs infliksymab		
	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii
2b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7a	■	■	■						
				■	■	■			
7b	■	■	■				■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7c	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7d	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11c	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11d	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11e	■	■	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■	■	■	■

dom. - interwencja dominująca; zdom. - interwencja zdominowana

Tabela 64.
Cena progowa w wynikach jednokierunkowej analizy

Scenariusz	Certolizumab pegol vs adalimumab		Certolizumab pegol vs etanercept		Certolizumab pegol vs infliksymab	
	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY
Podstaw.	■	■	■	■	■	■
1a	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Certolizumab pegol vs adalimumab		Certolizumab pegol vs etanercept		Certolizumab pegol vs infliksymab	
	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY
1b	■	■	■	■	■	■
1c	■	■	■	■	■	■
2a	■	■	■	■	■	■
2b	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■
	■	■				
7a			■	■		
					■	■
7b	■	■	■	■	■	■
7c	■	■	■	■	■	■
7d	■	■	■	■	■	■
8a	■	■	■	■	■	■
8b	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■
10a	■	■	■	■	■	■
10b	■	■	■	■	■	■
11a	■	■	■	■	■	■
11b	■	■	■	■	■	■
11c	■	■	■	■	■	■
11d	■	■	■	■	■	■
11e	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■
13a	■	■	■	■	■	■
13b	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■

Tabela 65.
Wyniki kliniczne jednokierunkowej analizy wrażliwości [lata

Scenariusz	Certolizumab pegol			Adalimumab			Etanercept			Infliksymab		
	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii
Podstaw.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1c	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7a	■	■	■	■	■	■						
	■	■	■				■	■	■			
	■	■	■							■	■	■
7b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7c	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7d	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11c	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11d	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11e	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 66.
Wyniki ekonomiczne jednokierunkowej analizy wrażliwości

Scenariusz	Certolizumab pegol		Adalimumab		Etanercept		Inflixymab	
	Leki	Koszty całkowite	Leki	Koszty całkowite	Leki	Koszty całkowite	Leki	Koszty całkowite
Podstaw.								
1a								
1b								
1c								
2a								
2b								
3								
4								
5								
6								
7a								
7b								
7c								
7d								
8a								
8b								
9								
10a								
10b								
11a								
11b								
11c								
11d								
11e								
12								
13a								
13b								
14								

Tabela 67.
ICER w wynikach jednokierunkowej analizy wrażliwości [REDACTED]

Scenariusz	Certolizumab pegol vs adalimumab			Certolizumab pegol vs etanercept			Certolizumab pegol vs infliksymab		
	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii
Podstaw.	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1c	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7a	■	■	■						
				■	■	■			
							■	■	■
7b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7c	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7d	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11c	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11d	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11e	■	■	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■	■	■	■

dom. - interwencja dominująca; zdom. - interwencja zdominowana

Tabela 68.
Cena progowa w jednokierunkowych analizach

Scenariusz	Certolizumab pegol vs adalimumab		Certolizumab pegol vs etanercept		Certolizumab pegol vs infliksymab	
	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY
Podstaw.	■	■	■	■	■	■
1a	■	■	■	■	■	■
1b	■	■	■	■	■	■
1c	■	■	■	■	■	■
2a	■	■	■	■	■	■
2b	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■
	■	■				
7a			■	■		
					■	■
7b	■	■	■	■	■	■
7c	■	■	■	■	■	■
7d	■	■	■	■	■	■
8a	■	■	■	■	■	■
8b	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■
10a	■	■	■	■	■	■
10b	■	■	■	■	■	■
11a	■	■	■	■	■	■
11b	■	■	■	■	■	■
11c	■	■	■	■	■	■
11d	■	■	■	■	■	■
11e	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■
13a	■	■	■	■	■	■
13b	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■

13.4.2. Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego i pacjentów

W niniejszym rozdziale przedstawiono szczegółowe wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości w przypadku uwzględnienia w analizie wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjenta. Przyjęcie takiego podejścia nie wpływa na wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w porównaniu z wynikami otrzymanymi w przypadku uwzględnienia perspektywy płatnika publicznego. Wynika to z faktu, iż koszt metotreksatu, który jest jedynym kosztem uwzględnionym w analizie, w przypadku którego dochodzi do współpłacenia płatnika publicznego i pacjentów, jest niewielki (0,22 zł), a zatem w konsekwencji nie przekłada się na wzrost całkowitych wydatków.

13.4.2.1. [REDAKTOWANE]

Tabela 69. Wyniki kliniczne jednokierunkowej analizy wrażliwości [lata] (analiza z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów [REDAKTOWANE])

Scenariusz	Certolizumab pegol			Adalimumab			Etanercept			Inflixymab		
	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii
Podstaw.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1c	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7a	■	■	■	■	■	■						
	■	■	■							■	■	■
7b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7c	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7d	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Certolizumab pegol			Adalimumab			Etanercept			Inflixymab		
	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii
10b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11c	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11d	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11e	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 70. Wyniki ekonomiczne jednokierunkowej analizy wrażliwości [tys. zł] (analiza z perspektywy płatnika publicznego i [redacted])

Scenariusz	Certolizumab pegol		Adalimumab		Etanercept		Inflixymab	
	Leki	Koszty całkowite	Leki	Koszty całkowite	Leki	Koszty całkowite	Leki	Koszty całkowite
Podstaw.	■	■	■	■	■	■	■	■
1a	■	■	■	■	■	■	■	■
1b	■	■	■	■	■	■	■	■
1c	■	■	■	■	■	■	■	■
2a	■	■	■	■	■	■	■	■
2b	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■
7a	■	■	■	■				
	■	■			■	■		
	■	■					■	■
7b	■	■	■	■	■	■	■	■
7c	■	■	■	■	■	■	■	■
7d	■	■	■	■	■	■	■	■
8a	■	■	■	■	■	■	■	■
8b	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Certolizumab pegol		Adalimumab		Etanercept		Infliksymab	
	Leki	Koszty całkowite	Leki	Koszty całkowite	Leki	Koszty całkowite	Leki	Koszty całkowite
9								
10a								
10b								
11a								
11b								
11c								
11d								
11e								
12								
13a								
13b								
14								

Tabela 71.
ICER w wynikach jednokierunkowej analizy wrażliwości [tys. zł] (analiza z perspektywy płatnika publicznego i pacjen

Scenariusz	Certolizumab pegol vs adalimumab			Certolizumab pegol vs etanercept			Certolizumab pegol vs infliksymab		
	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii
Podstaw.									
1a									
1b									
1c									
2a									
2b									
3									
4									
5									
6									
7a									
7b									
7c									

Scenariusz	Certolizumab pegol vs adalimumab			Certolizumab pegol vs etanercept			Certolizumab pegol vs infliksymab		
	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii
7d	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11c	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11d	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11e	■	■	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■	■	■	■

dom. - interwencja dominująca; zdom. - interwencja zdominowana

Tabela 72. Cena progowa w wynikach jednokierunkowej analiza wrażliwości [zł/mg] (analiza z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów)

Scenariusz	Certolizumab pegol vs adalimumab		Certolizumab pegol vs etanercept		Certolizumab pegol vs infliksymab	
	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY
Podstaw.	■	■	■	■	■	■
1a	■	■	■	■	■	■
1b	■	■	■	■	■	■
1c	■	■	■	■	■	■
2a	■	■	■	■	■	■
2b	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■
7a	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
7b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
7c	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
7d	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8a	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
9	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
10a	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
10b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
11a	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
11b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
11c	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
11d	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
11e	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
12	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
13a	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
13b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
14	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

Tabela 73. Wyniki kliniczne jednokierunkowej analizy wrażliwości [lata] (analiza z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów [Redacted])

Scenariusz	Certolizumab pegol			Adalimumab			Etanercept			Inflixymab		
	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii
Podstaw.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
1a	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
1b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
1c	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2a	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2b	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Scenariusz	Certolizumab pegol			Adalimumab			Etanercept			Infliksymab		
	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7a	■	■	■	■	■	■						
	■	■	■				■	■	■			
7b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7c	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7d	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11c	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11d	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11e	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 74.
Wyniki ekonomiczne jednokierunkowej analizy wrażliwości [tys. zł] (analiza z perspektywy płatnika publicznego i ██████████)

Scenariusz	Certolizumab pegol		Adalimumab		Etanercept		Infliksymab	
	Leki	Koszty całkowite	Leki	Koszty całkowite	Leki	Koszty całkowite	Leki	Koszty całkowite
Podstaw.	████	████	████	████	████	████	████	████
1a	████	████	████	████	████	████	████	████
1b	████	████	████	████	████	████	████	████
1c	████	████	████	████	████	████	████	████
2a	████	████	████	████	████	████	████	████
2b	████	████	████	████	████	████	████	████
3	████	████	████	████	████	████	████	████
4	████	████	████	████	████	████	████	████
5	████	████	████	████	████	████	████	████
6	████	████	████	████	████	████	████	████
7a	████	████	████	████				
	████	████			████	████		
	████	████					████	████
7b	████	████	████	████	████	████	████	████
7c	████	████	████	████	████	████	████	████
7d	████	████	████	████	████	████	████	████
8a	████	████	████	████	████	████	████	████
8b	████	████	████	████	████	████	████	████
9	████	████	████	████	████	████	████	████
10a	████	████	████	████	████	████	████	████
10b	████	████	████	████	████	████	████	████
11a	████	████	████	████	████	████	████	████
11b	████	████	████	████	████	████	████	████
11c	████	████	████	████	████	████	████	████
11d	████	████	████	████	████	████	████	████
11e	████	████	████	████	████	████	████	████
12	████	████	████	████	████	████	████	████
13a	████	████	████	████	████	████	████	████
13b	████	████	████	████	████	████	████	████
14	████	████	████	████	████	████	████	████

Tabela 75.
ICER w wynikach jednokierunkowe

Scenariusz	Certolizumab pegol vs adalimumab			Certolizumab pegol vs etanercept			Certolizumab pegol vs infliksymab		
	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii	QALY	LY	Średni czas trwania terapii
Podstaw.	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1c	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7c	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7d	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11c	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11d	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11e	■	■	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
13b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■	■	■	■

dom. - interwencja dominująca; zdom. - interwencja zdominowana

Tabela 76.
Cena progowa w wynikach jednokierunkowej analiza wrażliwości [zł/mg] (analiza z perspektywy płatnika publicznego i

Scenariusz	Certolizumab pegol vs adalimumab		Certolizumab pegol vs etanercept		Certolizumab pegol vs infliksymab	
	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY
Podstaw.	■	■	■	■	■	■
1a	■	■	■	■	■	■
1b	■	■	■	■	■	■
1c	■	■	■	■	■	■
2a	■	■	■	■	■	■
2b	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■
7a	■	■				
			■	■		
					■	■
7b	■	■	■	■	■	■
7c	■	■	■	■	■	■
7d	■	■	■	■	■	■
8a	■	■	■	■	■	■
8b	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■
10a	■	■	■	■	■	■
10b	■	■	■	■	■	■
11a	■	■	■	■	■	■
11b	■	■	■	■	■	■
11c	■	■	■	■	■	■
11d	■	■	■	■	■	■
11e	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■
13a	■	■	■	■	■	■
13b	■	■	■	■	■	■
14	■	■	■	■	■	■

13.5. Strategie wyszukiwania badań do analizy

13.5.1. Badania dotyczące relacji parametrów klinicznych

W celu odnalezienia danych dotyczących relacji wartości HAQ z kryteriami oceny efektywności terapii ACR przeszukano bazę Medline przez PubMed [19].

Strategię wyszukiwania zastosowaną w bazie Medline przedstawiono w poniższej tabeli. Pierwotne wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29 sierpnia 2009 roku, w ramach przeprowadzanej aktualizacji analizy ekonomicznej dokonano ponownego wyszukiwania dnia 30 listopada 2011 roku.

Tabela 77.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących relacji wartości HAQ z kryteriami oceny efektywności terapii ACR zastosowana w bazie Medline

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe
#6	#3 AND #4 AND #5
#5	association OR correlation OR relationship
#4	ACR OR „American College of Rheumatology” OR HAQ OR „Health Assesment Questionaire”
#3	#1 OR #2
#2	rheumatoid arthritis
#1	RA

Data wyszukania: 29 sierpnia 2009 oraz 30 listopada 2011

W wyniku przeszukania bazy Medline odnaleziono łącznie 1427 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na tym etapie przeprowadzono również przeszukiwanie w oparciu o cytowane źródła danych nieodnalezione we wcześniejszych etapach przeszukania. Łącznie do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 91 pozycji.

Selekcja na poziomie pełnych tekstów odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania publikacji pozwoliła na wyodrębnienie 2 badań, na podstawie których ustalono relację pomiędzy wartościami HAQ z kryteriami oceny efektywności terapii ACR.

Na Rysunek 3 przedstawiono dokładny schemat selekcji odnalezionych prac. W Tabela 78 znajduje się charakterystyka publikacji uwzględnionych w analizie.

Rysunek 3.
Schemat QUOROM selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego relacji wartości HAQ z kryteriami oceny efektywności terapii ACR

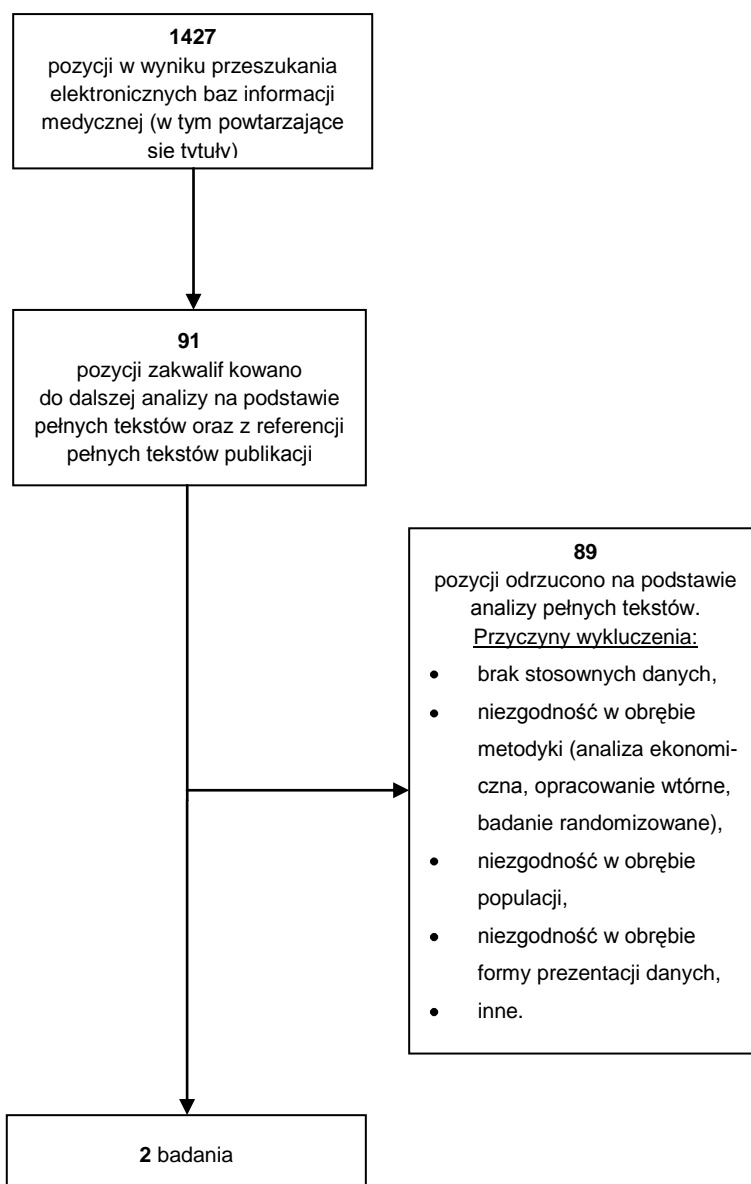


Tabela 78.
Charakterystyka badań uwzględnionych w analizie relacji wartości HAQ z kryteriami oceny efektywności terapii ACR

Publikacja	Liczebność próby	Państwo	Charakterystyka
Scott 2000 [34]	1839	UK i USA	Cel badania: ustalenie, czy zmiana w osiąganych wartościach HAQ (MHAQ) odzwierciedla się w wynikach innych parametrów klinicznych, a tym samym, czy jest dobrym wyznacznikiem efektywności terapii lekami DMARD Populacja: pacjenci z aktywną postacią RZS leczeni lekami DMARD
Kielhorn 2006 [33]	520	USA	Cel badania: ustalenie, czy i w jaki sposób osiągnięcie odpowiedzi ACR20 przez pacjenta z RZS odzwierciedla się w wartościach innych wskaźników klinicznych oraz jakie bezpośrednie korzyści zdrowotne z perspektywy pacjenta niesie uzyskanie 20% poprawy w skali ACR Populacja: pacjenci z aktywną postacią RZS po niepowodzeniu terapii lekiem anti-TNFα leczeni rytuksymabem w skojarzeniu z metotreksatem

13.5.2. Badania dotyczące progresji HAQ

W celu odnalezienia danych dotyczących progresji wartości HAQ przeszukano bazę Medline przez PubMed [19].

Strategię wyszukiwania zastosowaną w bazie Medline przedstawiono w poniższej tabeli. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12 marca 2010 roku.

Tabela 79.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących progresji wartości HAQ zastosowana w bazie Medline

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe
#7	#1 and #2 and #3 and #6
#6	#4 or #5
#5	"RA"
#4	arthritis and rheumatoid
#3	change or increase or decrease or progress* or progression or variation or advance or advancement or movement or improvement or betterment or feeler or rise or gain
#2	„health assessment questionnaire” or haq
#1	change or increase or decrease or progress* or progression or variation or advance or advancement or movement or improvement or betterment or feeler or rise or gain

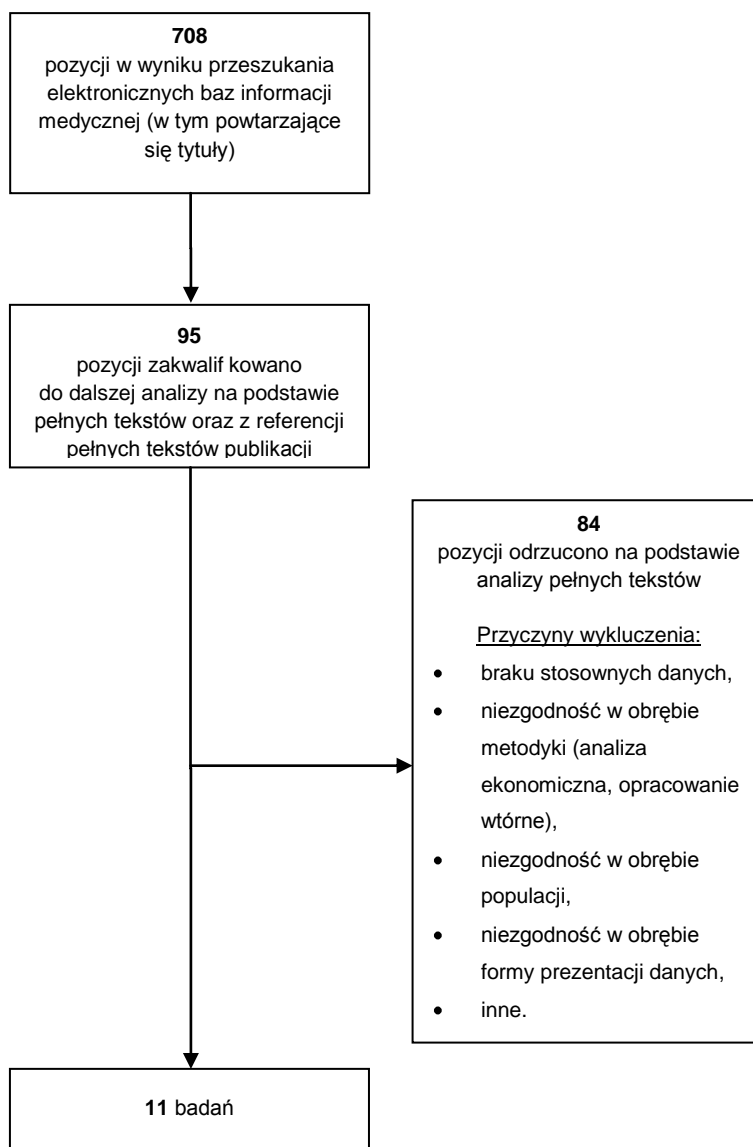
Data wyszukania: 12 marca 2010

W wyniku przeszukania bazy Medline odnaleziono łącznie 708 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na etapie tym przeprowadzono również przeszukiwanie w oparciu o cytowane źródła danych nieodnalezione we wcześniejszych etapach przeszukania. Łącznie do dalszej analizy włączono 95 pozycji.

Selekcja na poziomie pełnych tekstów odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania publikacji pozwoliła na wyodrębnienie 11 badań, na podstawie których wyznaczono zmiany wartości HAQ występujące w trakcie stosowanego leczenia. Na Rysunek 4 przedstawiono dokładny schemat

selekcji odnalezionych prac. W Tabeli 80 znajduje się szczegółowa charakterystyka publikacji uwzględnionych w analizie.

Rysunek 4.
Schemat QUOROM selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącej progresji wartości HAQ



Charakterystyka badań epidemiologicznych uwzględnionych w analizie progresji wartości HAQ

Tabela 80.
Charakterystyka badań uwzględnionych w analizie progresji wartości HAQ

Publikacja	Lata	Państwo	Charakterystyka
W trakcie kontynuacji terapii biologicznej			
Baumgartner 2004 [40]	bd	USA	Cel badania: porównanie wpływu etanerceptu na poprawę sprawności pacjentów z RZS w zależności od długości trwania choroby. Typ badania: randomizowane.
TEMPO [39]	rekrutacja 2000-2002, czas obserwacji 1 rok	12 państw europejskich	Cel badania: ocena efektywności i bezpieczeństwa etanerceptu w długotrwałym stosowaniu w leczeniu pacjentów z RZS. Typ badania: randomizowane.
Connock 2009 [29]	bd	USA	Cel badania: analiza ekonomiczna oparta na danych z randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano efektywność i bezpieczeństwo certolizumabu pegol w terapii RZS (z powodu braku dostępu do badań źródłowych w analizie uwzględniono wyniki przedstawione w opracowaniu Connock 2009). Typ badania: randomizowane.
Wolfe 2010 [35]	1998-2009	USA	Cel badania: zbadanie postępującej utraty stanu zdrowia u pacjentów z RZS oraz wyznaczenie kosztów i efektywności terapii biologicznych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Typ badania: obserwacyjne (dane z bazy NDB).
Genevay 2007 [36]	1997-2005	Szwecja	Cel badania: porównanie efektywności i bezpieczeństwa leków anti-TNF α w populacji pacjentów z RZS w wieku powyżej 65. roku życia z populacją młodszych pacjentów z RZS. Typ badania: obserwacyjne (rejestr SCQM-RA)
Kievit 2008 [28]	2003-2007	Holandia	Cel badania: ocena wpływu adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu na aktywność choroby, sprawność fizyczną, jakość życia i wysokość kosztów ponoszonych na leczenie chorych z RZS. Typ badania: obserwacyjne (dane rejestru DREAM).
Lekander 2010 [37]	1999-2008	Szwecja	Cel badania: analiza ekonomiczna oparta na danych ze szwedzkiego rejestru terapii biologicznych STURE (z powodu braku dostępu do danych źródłowych w analizie uwzględniono wyniki przedstawione w opracowaniu Lekander 2010). Typ badania: obserwacyjne (rejestr STURE).
Barra 2009 [38]	2000-2007	Kanada	Cel badania: ocena efektywności i opłacalności leków anti-TNF α w terapii RZS, łuszczycy oraz zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w oparciu o wyniki kwestionariusza HAQ. Typ badania: obserwacyjne.
Nagasawa 2009 [27]	2003-2006	Japonia	Cel badania: ocena efektywności infliksymabu w poprawie wyniku kwestionariusza HAQ u pacjentów z zaawansowaną postacią RZS. Typ badania: obserwacyjne.
W trakcie terapii metotreksatem			
Wolfe 2010 [29]	1998-2009	USA	Cel badania: zbadanie postępującej utraty stanu zdrowia u pacjenta z RZS oraz wyznaczenie kosztów i efektywności terapii biologicznych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej Typ badania: obserwacyjne (dane z bazy NDB)
Scott 2003 [41]	przed 2003	-	Cel badania: przegląd badań dotyczących postępującej destrukcji stawów i ograniczenia sprawności fizycznej u pacjentów z RZS leczonych lekami DMARD. Typ badania: przegląd badań obserwacyjnych.

13.5.3. Badania dotyczące czasu trwania terapii biologicznej

W celu odnalezienia danych dotyczących czasu trwania terapii u pacjentów z RZS leczonych lekami biologicznymi przeszukano bazę Medline przez PubMed [19].

Strategię wyszukiwania zastosowaną w bazie Medline przedstawiono w poniższej tabeli. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 4 marca 2010 roku.

Tabela 81.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących czasu trwania terapii biologicznych u pacjentów z RZS zastosowana w bazie Medline

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe
#5	#1 and #2 and #3 and #4
#4	"rheumatoid arthritis"
#3	observational or registry or database or cohort or prospective or population-based or longitudinal or register or program or cross-sectional or survey or epidemiological or epidemiol*
#2	"anti TNF" or antiTNF or "TNF alfa" or "tumour necrosis factor*" or "tumor necrosis factor*" or adalimumab or humira or etanercept or enbrel or infliximab or remicade or certolizumab or "certolizumab pegol" or cimzia or rituximab or mabthera or biologic*
#1	withdrawal or termination or "time of therapy" or "time of treatment" or "time treatment" or "therapy duration" or "duration therapy" or "duration treatment" or "treatment duration" or stop or cessation or continuat* or continuation or interruption or discontinuat* or discontinuation or drug survival
Data wyszukiwania: 4 marca 2010	

W ramach przeprowadzanej aktualizacji analizy ekonomicznej dnia 30 listopada 2011 roku przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie danych dotyczących czasu trwania terapii biologicznej z zastosowaniem certolizumabu pegol. Strategię wyszukiwania zastosowaną w bazie Medline przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 82.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących czasu trwania terapii biologicznych u pacjentów z RZS zastosowana w bazie Medline

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe
#3	#1 and #2
#2	"rheumatoid arthritis"
#1	"certolizumab pegol"
Data wyszukiwania: 30 listopada 2011	

W wyniku przeszukania bazy Medline odnaleziono łącznie 666 publikacji (w tym powtarzających się). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na etapie tym przeprowadzono również przeszukiwanie w oparciu o cytowane źródła danych nieodnalezione we wcześniejszych etapach przeszukania. Łącznie do dalszej analizy włączono 113 pozycji.

Selekcja na poziomie pełnych tekstów odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania publikacji pozwoliła na wyodrębnienie 13 badań na podstawie których określono czas trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi. Na Rysunek 5 przedstawiono dokładny schemat selekcji odnalezionych prac. W Tabeli 83 znajduje się szczegółowa charakterystyka publikacji uwzględnionych w analizie.

Rysunek 5.
Schemat QUOROM selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego czasu trwania terapii biologicznych u pacjentów z RZS

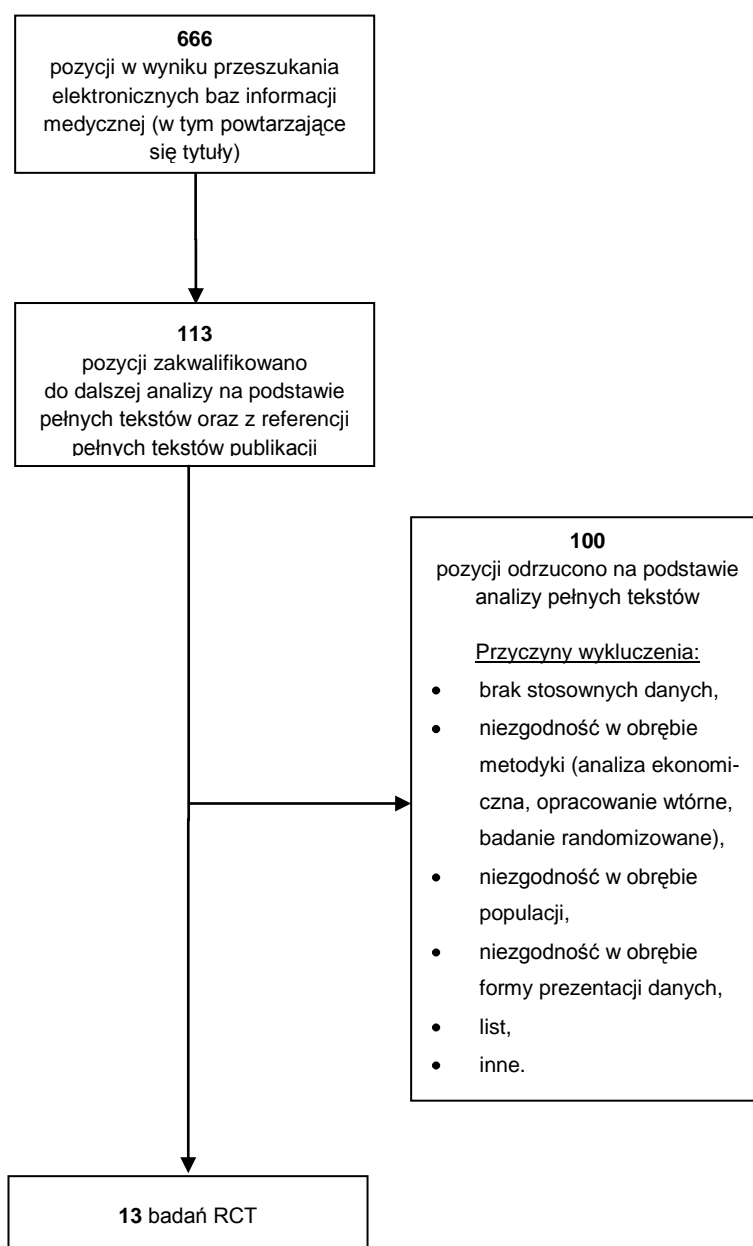


Tabela 83.
Charakterystyka badań uwzględnionych w analizie długości czasu trwania terapii biologicznych

Rejestr / Badanie	Państwo	Lata obserwacji	Charakterystyka
Brocq 2007 [50]	Francja	1999-2005	Badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z RZS leczonych infliksymabem w 7 francuskich szpitalach.
DANBIO (ang. <i>Danish Rheumatologic Database</i>) [43]	Dania	2000-2007	Duński narodowy rejestr terapii biologicznych stosowanych w leczeniu pacjentów z RZS, mający na celu oceny stosowania terapii biologicznych w praktyce klinicznej.
DREAM (ang. <i>Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring</i>) [28]	Holandia	2003-2004	Holenderski rejestr, obejmujący 11 ośrodków, mający na celu długoterminowe monitorowanie pacjentów z RZS rozpoczynających leczenie lekami anty-TNF α .
Ducoulombier 2007 [105]	Francja	2000-2001	Badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z RZS leczonych infliksymabem w 7 francuskich szpitalach.
Figueiredo 2008 [51]	Francja	2000-2003	Badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z RZS leczonych biologicznie w jednym z francuskich szpitali.
Fernandez-Nebro 2007 [53]	Hiszpania	1999-2006	Badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z RZS rozpoczynających leczenie biologiczne w jednym z hiszpańskich szpitali.
LORHEN (ang. <i>Lombardy Rheumatology Network</i>) [42]	Włochy	od 1999	Rejestr terapii biologicznych obejmujący 4 ośrodki w Lombardii (pln. Włochy), mający na celu ocenę efektywności i bezpieczeństwa leków anty-TNF α w leczeniu pacjentów z RZS.
NOR-DMARD (ang. <i>Norwegian DMARD register</i>) [46]	Norwegia	2000-2006	Norweski rejestr obejmujący 5 ośrodków, mający na celu gromadzenie danych dotyczących stosowania leków DMARD (w tym leków anty-TNF α) w leczeniu chorób reumatycznych.
RABBIT (ang. <i>Rheumatoid Arthritis - Observation of Biologic Therapy</i>) [47]	Niemcy	2001-2003	Niemiecki rejestr narodowy mający na celu ocenę efektywności i bezpieczeństwa terapii biologicznych w leczeniu RZS w praktyce klinicznej.
SSATG (ang. <i>Southern Sweden Anti-rheumatic Treatment Group</i>) [44]	Szwecja	1999-2004	Szwedzki rejestr terapii biologicznych, mający na celu wyodrębnienie czynników związanych z przedwczesnym przerwaniem terapii lekami anty-TNF α
SCQM-RA (ang. <i>Swiss Clinical Quality Management for Rheumatoid Arthritis</i>) [45]	Szwajcaria	1997-2006	Szwajcarski rejestr narodowy, mający na celu długoterminowe monitorowanie pacjentów z RZS leczonych biologicznie.
Voulgari 2005 [48]	Grecja	1999-2003	Badanie obserwacyjne przeprowadzone w populacji pacjentów z długotrwałym RZS leczonych infliksymabem.
Vander Cruyssen 2006 [52]	Belgia	2000-2001	Badanie obserwacyjne obejmujące populację pacjentów z RZS leczonych biologicznie w 7 belgijskich klin kach. Badanie przeprowadzono w ramach narodowego programu, mającego na celu rozszerzenie dostępu pacjentów z RZS do terapii lekami anty-TNF α , wdrożonym przed wprowadzenia refundacji infliksymabu w rozważanym wskazaniu w Belgii.

13.5.4. Badania dotyczące użyteczności stanu zdrowia pacjentów z RZS

W celu odnalezienia danych dotyczących relacji wartości HAQ, DAS28 oraz skali ACR z użytecznością stanów zdrowia przeszukano bazę Medline przez PubMed [19].

Strategię wyszukiwania zastosowaną w bazie Medline przedstawiono w poniższej tabeli. Pierwotne wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28 sierpnia 2009 roku, w ramach przeprowadzanej aktualizacji analizy ekonomicznej dokonano ponownego wyszukiwania dnia 30 listopada 2011 roku.

Tabela 84.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących relacji parametrów klinicznych z użytecznością stanu zdrowia zastosowana w bazie Medline

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe
#4	#1 and #2 and #3
#3	„ACR50” or „ACR20” or „ACR” or „DAS28” or „Health assessment questionnaire” or „HAQ”
#2	„HUI3” or „HUI2” or „HUI” or „SF-36” or „EQ-5D” or „quality of life” or „utility”
#1	rheumatoid arthritis

Data wyszukiwania: 28 sierpnia 2009 oraz 30 listopada 2011

W wyniku przeszukania bazy Medline odnaleziono łącznie 670 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na etapie tym przeprowadzono również ponowne przeszukanie w oparciu o cytowane źródła danych nieodnalezione we wcześniejszych etapach przeszukania. Łącznie do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 126 pozycji.

Selekcja na poziomie pełnych tekstów odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania publikacji pozwoliła na wyodrębnienie 18 badań, na podstawie których ustalono relację pomiędzy parametrami klinicznymi a użytecznością stanu zdrowia. Na Rysunek 6 przedstawiono dokładny schemat selekcji odnalezionych prac. W Tabeli 85 znajduje się szczegółowa charakterystyka publikacji uwzględnionych w analizie.

Rysunek 6.
Schemat QUOROM selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego relacji parametrów klinicznych z użytecznością stanu zdrowia

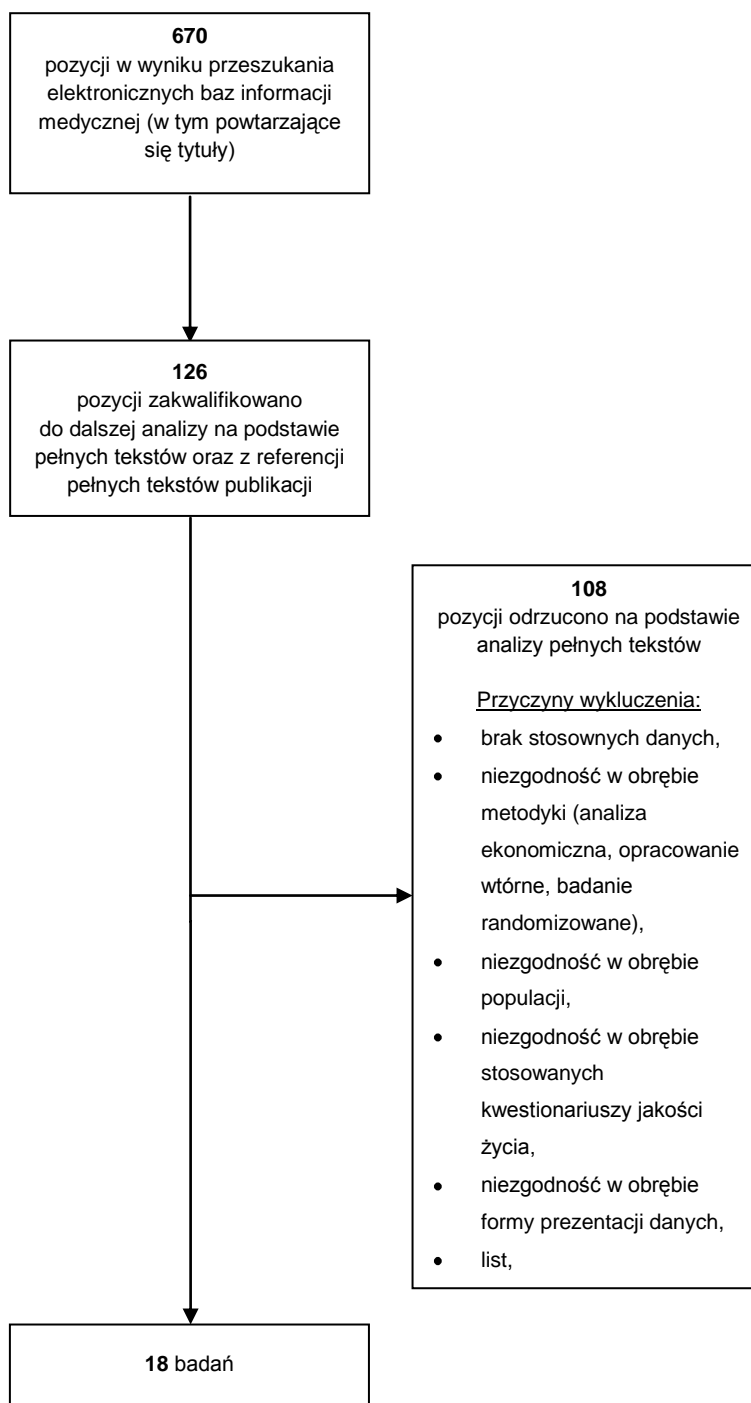


Tabela 85.
Charakterystyka badań epidemiologicznych uwzględnionych w analizie użyteczności stanu zdrowia pacjentów z RZS

Publikacja	Kwestionariusz	Liczebność próby	Państwo	Charakterystyka
Adams 2010 [118]	EQ-5D, SF-6D	504, w tym 345 z RZS	Irlandia	Cel badania: ocena relacji pomiędzy charakterystyką choroby (wartość HAQ), oceną jakości życia (EQ-5D, SF-6D) oraz odpowiedzią na leczenie (kryteria EULAR, DAS). Populacja: pacjenci z RZS i łuszczycowym zapaleniem stawów udający się na konsultacje medyczne. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie dane dla pacjentów z RZS.
Ariza-Ariza 2006 [109]	EQ-5D	300	Hiszpania	Cel badania: porównanie użyteczności stanu zdrowia otrzymanych metodą „handlowania czasem” („TimeTrade-Off”) oraz określonych za pomocą kwestionariusza EQ-5D w populacji chorych na RZS; analiza związku między użytecznością stanu zdrowia i odpowiednio wartością DAS28 oraz HAQ Populacja: reprezentatywna próbka pacjentów z RZS populacji Hiszpanii, Czas obserwacji: 1 rok.
Bansback 2007 [110]	EQ-5D, SF-6D		UK i Kanada	Cel badania: wyznaczenie związku między wynikiem kwestionariusza EQ-5D oraz SF-6D a wartością HAQ; charakterystyka komponentów, które determinują użyteczność stanu zdrowia, Populacja: pacjenci z RZS.
Carreno 2011 [119]	EQ-5D, HUI-3	244	Hiszpania	Cel badania: wyznaczenie wartości indeksów jakości życia (HUI-3, EQ-5D) jako funkcji wartości HAQ. Populacja: dorośli pacjenci z RZS rozpoznanego wg kryteriów ACR.
Gonç alves Campolina 2009 [115]	EQ-5D, SF-6D	200	Brazylia	Cel badania: omówienie poprawności konstrukcji kwestionariusza SF-6D w populacji brazylijskich pacjentów z RZS; walidacja oraz adaptacja na podstawie już dostępnych metod oceny jakości życia pośrednich (EQ-5D, HUI, QWB) oraz bezpośrednich (VAS, TTO, SG), Populacja: Pacjenci z RZS jednego z brazylijskich ośrodków reumatologicznych w wieku od 18 do 65 r.ż.
Hurst 1997 [108]	EQ-5D	233	UK	Cel badania: poprawność, wiarygodność, wrażliwość konstrukcji kwestionariusza EQ-5D w populacji pacjentów z RZS, Uwaga: uwzględnione dane przedstawiono w postaci średnich użyteczności stanu zdrowia odpowiadających wyróżnionym przedziałom wartości HAQ.
Jacobsson 2007 [111]	EQ-5D	613	Szwecja (Malmö), 2002	Cel badania: wyznaczenie kosztów związanych z RZS oraz omówienie wpływu cech demograficznych oraz charakterystyk dotyczących choroby na wysokość tych kosztów, Populacja: pacjenci zarejestrowani w bazie chorych na RZS w Malmö (Szwecja).
Kaplan 2005 [117]	EQ-5D, HUI-2, HUI-3	636	USA	Cel badania: omówienie trzech metod obliczania użyteczności stanu zdrowia na podstawie wyników SF-36 oraz porównanie uzyskanych za pomocą każdej z metod wartości z wynikami kwestionariuszy HUI-2, HUI-3, EQ-5D oraz HAQ, Populacja: dorośli pacjenci z RZS wybrani spośród pacjentów uczestniczących w badaniu STAR.
Kobelt 2004 [26]	EQ-5D	160	Szwecja (Lund), 1999/2000	Cel badania: omówienie kosztów, korzyści zdrowotnych oraz efektywności poszczególnych leków anty-TNF α w leczeniu RZS w ramach standardowej praktyki klinicznej w ciągu 1 roku, Populacja: pacjenci z RZS otrzymujący lek anty-TNF α (ETA lub INF) przez okres co najmniej 1 roku, Uwaga: uwzględnione dane przedstawiono w postaci średnich użyteczności stanu zdrowia odpowiadających wyróżnionym przedziałom wartości HAQ.

Publikacja	Kwestionariusz	Liczebność próby	Państwo	Charakterystyka
Kobelt 2008 [107]	EQ-5D	1 487	Francja, 2005	Cel badania: wyznaczenie zużycia zasobów oraz użyteczności stanu zdrowia w próbie pacjentów z RZS zróżnicowaną pod względem stopnia zaawansowania choroby, opieki zdrowotnej oraz obszaru geograficznego. Populacja: pacjenci z RZS będący członkami jednego ze stowarzyszeń pacjentów.
Lillegraven 2010 [120]	EQ-5D, SF-6D, 15D	1 041	Norwegia	Cel badania: porównanie trzech instrumentów służących ocenie jakości życia (EQ-5D, SF-6D, 15D) oraz skali oceny VAS oraz analiza zależności między nimi a charakterystyka kliniczną pacjentów. Populacja: pacjenci z RZS należący do rejestru pacjentów z RZS w Oslo.
Linde 2008 [116]	EQ-5D	200	Dania, 2005	Cel badania: porównanie poprawności, wiarygodności oraz wrażliwości ogólnych (SF-36, EQ-5D) oraz specyficznych dla RZS (RAQoL, HAQ, VAS) kwestionariuszy pomiaru użyteczności stanu zdrowia. Uwaga: w badaniu uwzględniono dwie podgrupy pacjentów z RZS, w analizie uwzględniono wyznaczony współczynnik korelacji wartości HAQ oraz wyniku EQ-5D dla jednej z tych podgrup, gdyż dla drugiej wymagane dane nie były dostępne.
Marra 2005 [106]	EQ-5D, SF-6D, HUI-2	313	Kanada, 2001/2002	Cel badania: omówienie oraz porównanie wybranych ogólnych kwestionariuszy oceny jakości życia (EQ-5D, SF-6D, HUI-2, HUI-3) oraz kwestionariuszy specyficznych dla RZS (HAQ, RAQoL). Populacja: pacjenci z RZS.
Michaud 2005 [114]	EQ-5D	11 289	USA	Cel badania: pomiar jakości życia za pomocą amerykańskiej i europejskiej wersji kwestionariusza EQ-5D oraz porównanie uzyskanych wyników z osiąganą wartością HAQ. Uwaga: Zależność liniowa wyniku europejskiej wersji kwestionariusza EQ-5D oraz wartości HAQ została określona na podstawie danych przedstawionych w formie histogramu.
Scott 2007 [112]	EQ-5D	321	UK	Cel badania: ocena zasadności przeprowadzania regresji liniowej wyników kwestionariuszy HAQ oraz EQ-5D Populacja: pacjenci z RZS
Standfield 2010 [121]	EQ-5D, HUI-3	170	Australia	Cel badania: wyjaśnienie relacji poziomem zaawansowania RZS, charakterystyka kliniczną pacjentów oraz preferencjami dotyczącymi jakości życia. Ponadto przeanalizowano wpływ zaawansowania choroby i charakterystyki pacjentów na koszty związane z RZS w warunkach australijskich. Populacja: dorośli pacjenci z RZS.
Witney 2006 [113]	EQ-5D	142	UK	Cel badania: wyznaczenie korelacji między charakterystyką choroby (wartość HAQ, ból, szpitalna skala lęku i depresji (HADS)) oraz pośrednich i bezpośrednich metod pomiaru użyteczności stanu zdrowia (SG, TTO, EQ-5D) Populacja: pacjenci z RZS
Wolfe 2010 [123]	EQ-5D (wersja dla UK i USA), SF-6D	12 424	USA	Cel badania: porównanie brytyjskiej oraz amerykańskiej wersji kwestionariusza EQ-5D z kwestionariuszem SF-6D. Populacja: pacjenci z RZS z amerykańskiej bazy danych o chorobach reumatycznych (NDB, ang. <i>National Data Bank for Rheumatic Diseases</i>). Uwaga: zależności dotyczące jakości życia określono w grupie 10 092 pacjentów.

13.5.5. Badania dotyczące śmiertelności

W celu odnalezienia danych dotyczących śmiertelności pacjentów z RZS przeszukano bazę Medline przez PubMed [19].

Strategię wyszukiwania zastosowaną w bazie Medline przedstawiono w poniższej tabeli. Pierwotne wyszukiwanie przeprowadzono dnia 2 września 2009 roku, w ramach przeprowadzanej aktualizacji analizy ekonomicznej dokonano ponownego wyszukania dnia 30 listopada 2011 roku.

Tabela 86.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących śmiertelności pacjentów z RZS zastosowana w bazie Medline

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe
#9	#7 and #8
#8	"rheumatoid arthritis"
#7	(#1 or #2 or #5 or #6) and (#3 or #4)
#6	das28
#5	acr
#4	death rate
#3	mortality
#2	health assessment questionnaire
#1	haq
Data wyszukania: 2 września 2009 oraz 30 listopada 2011	

W wyniku przeszukania bazy Medline odnaleziono łącznie 130 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na etapie tym przeprowadzono również ponowne przeszukiwanie w oparciu o cytowane źródła danych nieodnalezione we wcześniejszych etapach przeszukania. Łącznie do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 85 pozycji.

Selekcja na poziomie pełnych tekstów odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania publikacji pozwoliła na wyodrębnienie 6 badań, na podstawie których przeprowadzono analizę śmiertelności wśród pacjentów z RZS. Na Rysunek 7 przedstawiono dokładny schemat selekcji odnalezionych prac. W Tabeli 87 znajduje się charakterystyka publikacji uwzględnionych w analizie.

Rysunek 7. Schemat QUOROM selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego śmiertelności pacjentów z RZS

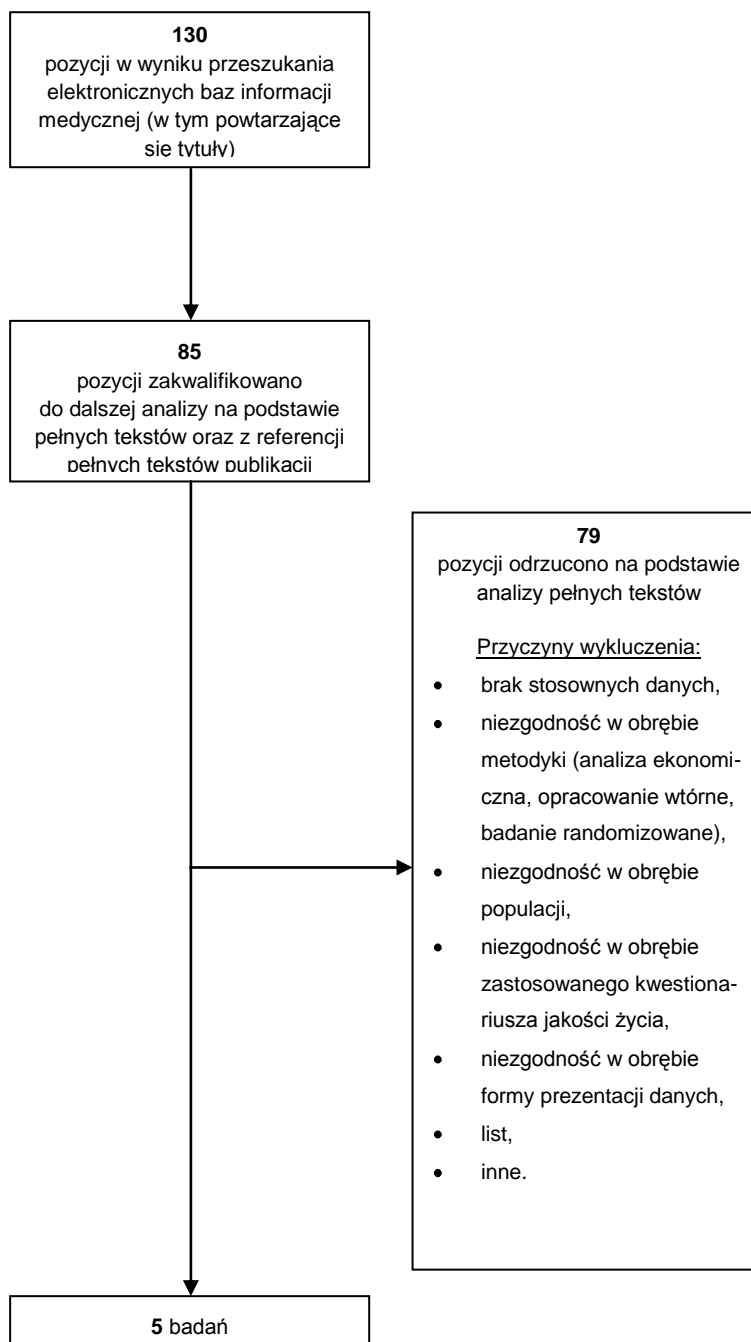


Tabela 87. Charakterystyka badań epidemiologicznych uwzględnionych w analizie śmiertelności

Publikacja	Lata	Państwo	Liczebność próby	Charakterystyka
Sihvonen 2004 [58]	1987-1999	Finlandia	604	Cel badania: ocena śmiertelności w populacji pacjentów z RZS. Populacja: pacjenci otrzymujący refundację leków DMARD we wskazaniu leczenia RZS na poziomie 90% z potwierdzoną diagnozą RZS.

Publikacja	Lata	Państwo	Liczebność próby	Charakterystyka
Sokka 2004 [57]	1993-2000	Finlandia	1 095	Cel badania: ustalenie, czy wartość HAQ determinuje śmiertelność w populacji chorych na RZS i w populacji ogólnej. Populacja: próba populacji ogólnej w wieku powyżej 30 r.ż. (1490) oraz populacji pacjentów z RZS (1095); uwzględniano dane dla populacji pacjentów z RZS.
Wolfe 1994 [59]	1973-1990	USA	1 405	Cel badania: wyznaczenie śmiertelności, jej powodów oraz określenie czynników determinujących śmiertelność w populacji pacjentów na RZS. Populacja: pacjenci 4 ośrodków reumatologicznych.
Wolfe 2005 [62]	2002-2004	USA	12 433	Cel badania: opracowanie i weryfikacja wybranych metod oceny przez pacjenta aktywności choroby pod kątem wykorzystania ich w badaniach klinicznych oraz praktyce; ocena możliwości predykcyjnych śmiertelności oraz prawdopodobieństwa podjęcia terapii lekami anti-TNF α ich wyników. Populacja: pacjenci z RZS z amerykańskiej bazy danych o chorobach reumatycznych (NDB, ang. <i>National Data Bank for Rheumatic Diseases</i>).
Yelin 2002 [56]	1983-2000	USA	1 269	Cel badania: wyznaczenie śmiertelności populacji pacjentów z RZS, wpływu wartości początkowego HAQ i zmiany wartości HAQ na poziom śmiertelności w populacji chorych z RZS; porównanie populacji chorych z RZS z populacją ogólną pod względem śmiertelności. Populacja: pacjenci losowo wybranych lekarzy reumatologów z północnej Kalifornii.

13.5.6. Badania dotyczące charakterystyki wejściowej populacji

Dane dotyczące charakterystyki wejściowej populacji pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w Polsce (średni wiek, odsetek kobiet, wartość HAQ oraz masa ciała) zostały zaczerpnięte z odnalezionych publikacji dotyczących relacji parametrów klinicznych, użyteczności stanu zdrowia oraz śmiertelności w populacji pacjentów z RZS. W analizie uwzględniono wyłącznie publikacje przeprowadzone na populacji pacjentów z RZS w Polsce oraz prezentujące dane dotyczące co najmniej jednej z uwzględnionych cech charakteryzujących populację pacjentów z RZS.

W wyniku opisanego powyżej procesu wyodrębniono 5 publikacji dotyczących wieku, odsetka kobiet oraz wartości HAQ. W poniższej tabeli opisano charakterystykę publikacji uwzględnionych w analizie.

Tabela 88.

Charakterystyka badań epidemiologicznych uwzględnionych w analizie charakterystyki wejściowej populacji pacjentów z RZS (dotyczące wieku, płci i wartości HAQ)

Publikacja	Lata	Miasto	Liczebność próby	Charakterystyka
Kowalczyk 2009 [66]	2007-2008	Kraków	94	Cel badania: określenie wpływu czynników społeczno-demograficznych oraz parametrów aktywności choroby na ocenę jakości życia chorych na RZS. Populacja: pacjenci leczeni w Poradni Zakładu Reumatologii Collegium Medicum UJ oraz hospitalizowani na Oddziale Reumatologii Szpitala Specjalistycznego im. J. Dietla w Krakowie.
Olewicz-Gawlik 2007 [30]	-	-	72	Cel badania: określenie zależności między niepełnosprawnością, a klinicznymi i laboratoryjnymi parametrami aktywności RZS. Populacja: pacjenci z RZS.

Publikacja	Lata	Miasto	Liczebność próby	Charakterystyka
Prajs 2006 [67]	-	Szczecin	196	Celem badania: ocena jakości życia u chorych z RZS w zależności od wieku, stopnia aktywności choroby, czasu jej trwania oraz okresu zaawansowania radiologicznego. Populacja: pacjenci z RZS leczeni w poradni reumatologicznej w Szczecinie.
Rupiński 2005 [65]	2001-2002	Warszawa	169	Cel badania: ocena korelacji pomiędzy aktywnością choroby a niepełnosprawnością oraz innymi składowymi jakości życia u pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia RZS. Populacja: pacjenci hospitalizowani w Klinice Reumatologii w Warszawie z powodu zaostrzenia RZS.
Sokka 2008 [68]	2005-2008	Białystok, Lublin, Śrem, Warszawa, Ustroń Śląski, Bydgoszcz, Sopot	642	Cel badania: określenie związku płci z aktywnością i przebiegiem choroby oraz stosowanym leczeniem w populacji pacjentów z RZS. Populacja: pacjenci z RZS leczeni w ośrodkach reumatologicznych w jednym z 25 krajów (Argentyna, Brazylia, Kanada, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Irlandia, Włochy, Kosowo, Litwa, Łotwa, Holandia, Polska, Rosja, Serbia, Hiszpania, Szwecja, Turcja, Zjednoczone Emiraty Arabskie, Wielka Brytania i USA). Uwaga: w analizie uwzględniono jedynie dane dla Polski.
Targońska-Stępnik 2011 [69]	-	Lublin	140	Cel badania: ocena wpływu przewlekłego RZS oraz aktywności choroby na stan odżywienia chorych. Populacja: pacjenci z RZS.

W opisanych powyżej badaniach epidemiologicznych dane na temat średniej masy ciała pacjentów z RZS w Polsce podano wyłącznie w badaniu Targońska-Stępnik 2011. W celu uzyskania większej ilości informacji przeszukano dodatkowo dane zgromadzone w rejestrze „Ewidencja Pacjentów w Terapii Biologicznej RZS” [200] oraz cytowane źródła danych nieodnalezione we wcześniejszych etapach przeszukania.

Odnaleziono jedną publikację, w której zawarto dane dotyczące rozważanego aspektu. W poniższej tabeli opisano charakterystykę tej publikacji.

Tabela 89.
Charakterystyka badań epidemiologicznych uwzględnionych w analizie charakterystyki wejściowej populacji pacjentów z RZS (dotyczące masy ciała)

Publikacja	Lata	Miasto	Liczebność próby	Charakterystyka
Niewada 2009 [95]	2009	13 ośrodków z całej Polski	291	Cel badania: określenie cech demograficzno-klinicznych oraz przebiegu leczenia farmakologicznego chorych z RZS pozostających pod opieką ośrodków reumatologicznych, zarejestrowanych w „Ewidencji Pacjentów w Terapii Biologicznej RZS”. Populacja: dorośli pacjenci z RZS, hospitalizowani w wybranych ośrodkach reumatologicznych zarejestrowanych w „Ewidencji Pacjentów w Terapii Biologicznej RZS”. Uwaga: w analizie uwzględniono jedynie dane dla pacjentów leczonych infliksymabem (106 pacjentów).

13.5.7. Badania dotyczące efektywności rytuksymabu

W celu odnalezienia danych dotyczących efektywności rytuksymabu przeszukano bazę Medline przez PubMed [19].

Strategię wyszukiwania zastosowaną w bazie Medline przedstawiono w poniższej tabeli. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 3 sierpnia 2009 roku.

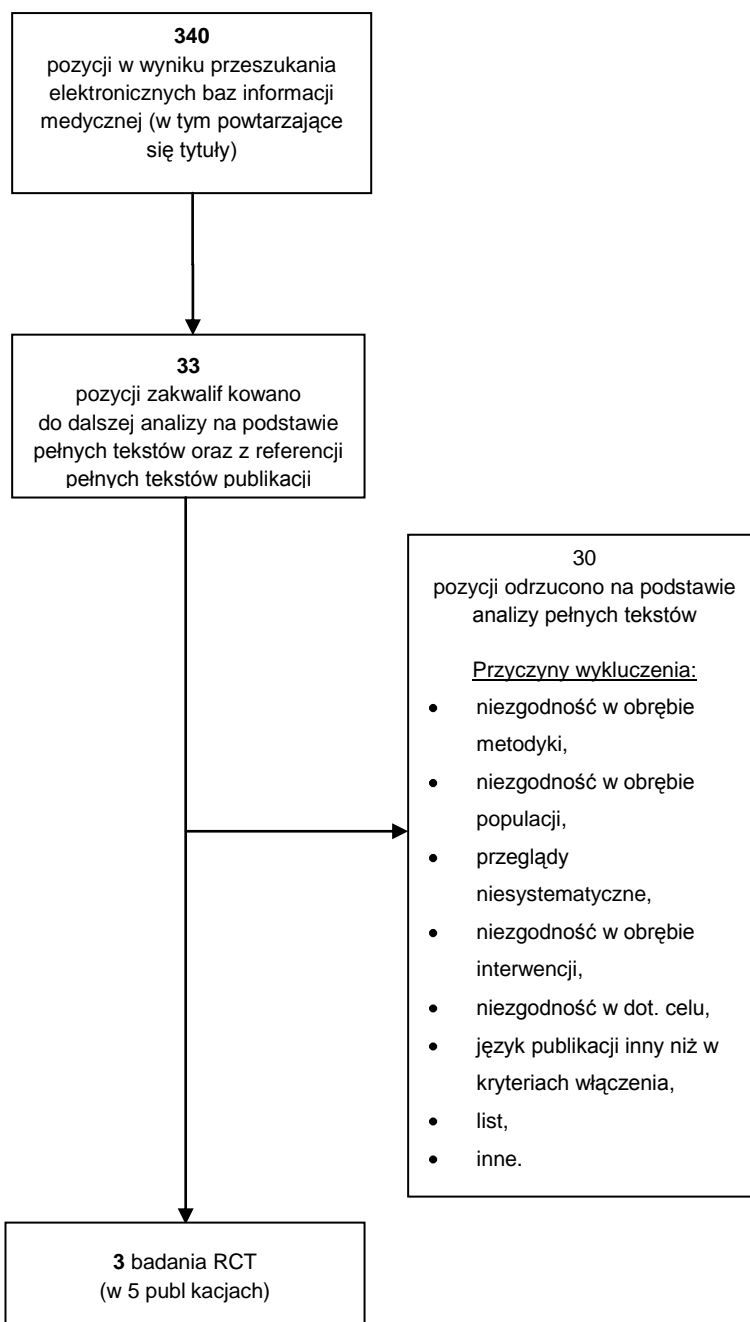
Tabela 90.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących efektywności rytuksymabu zastosowana w bazie Medline

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe
#7	#4 AND #5 AND #6
#6	(review* systematic*) OR "systematic overview" OR "systematic literature review" OR „systematic literature overview” OR (systematic* *) OR „systematic” OR „systematic review” OR "randomly" OR "blind" OR „random allocation” OR „double blind” OR „double-blind” OR "single blind" OR „single-blind” OR "placebo" OR „RCT” OR "controlled trial" OR „controlled study” OR „randomised controlled trial” OR „randomised-controlled-trial” OR "randomized-controlled-trial" OR "randomized" OR "randomised" OR „random” OR „experiment trial” OR "experiment study" OR „clinical study” OR „clinical” OR „clinical trial”
#5	rituximab
#4	#1 OR (#2 AND #3)
#3	rheumatoid
#2	arthritis
#1	RA
Data wyszukania: 3 sierpnia 2009	

W wyniku przeszukaniu bazy Medline odnaleziono łącznie 340 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na etapie tym przeprowadzono również ponowne przeszukiwanie w oparciu o cytowane źródła danych nieodnalezione we wcześniejszych etapach przeszukiwania. Łącznie do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 33 pozycje.

Selekcja na poziomie pełnych tekstów odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukiwania publikacji pozwoliła na wyodrębnienie 5 publikacji (opisujących 3 randomizowane badania kliniczne) na podstawie których oceniono efektywność rytuksymabu. Na Rysunek 8 przedstawiono dokładny schemat selekcji odnalezionych prac. W Tabeli 91 znajduje się charakterystyka publikacji uwzględnionych w analizie.

Rysunek 8.
Schemat QUOROM selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego efektywności rytuksymabu



Po zastosowaniu opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono 3 randomizowane badania kliniczne (opisane w 5 publikacjach):

- REFLEX 2006 [23, 133],
- Strand 2006 [24, 25],
- DANCER 2006 [22].

W badaniach oceniano rytuksymab podawany łącznie z metotreksatem u pacjentów z aktywną postacią RZS. Grupę kontrolną stanowili pacjenci otrzymujący placebo w skojarzeniu z metotreksatem.

W niniejszej analizie uwzględniono wyniki badań porównujących RTX w dawce zgodnej ze wskazaniami obowiązującego TPZ leczenia chorych z RZS (1000 mg w 0. i 15. dniu) z placebo (w skojarzeniu z MTX).

Tabela 91.
Charakterystyka badań uwzględnionych w analizie efektywności rytuksymabu

Badanie	Populacja	Liczebność próby	Interwencja	Okres obserwacji	Charakterystyka badania
DANCER 2006 [22]	Dorośli (18-80 r.ż.) pacjenci z aktywnym RZS po niepowodzeniu/nietolerancji terapii lekami DMARD i/lub lekami biologicznymi	122	RTX 1000 mg i.v. w 0., 15. dniu + MTX	24 tygodnie	Randomizowane badanie fazy IIb, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną
REFLEX 2006 [23]	Dorośli pacjenci z aktywnym RZS po niepowodzeniu/nietolerancji leku anti-TNF α	308	RTX 1000 mg i.v. w 0. i 15. dniu + MTX	24 tygodnie	Randomizowane badanie fazy III, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną
		209	PLC + MTX		
		40	PLC + MTX		
Strand 2006 [24, 25]	Dorośli (powyżej 21 r.ż.) pacjenci z aktywnym RZS po niepowodzeniu terapii metotreksatem oraz z obecnością czynnika reumatoidalnego	40	RTX 1000 mg i.v. w 0., 15. dniu	104 tygodnie	Randomizowane badanie podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną
		41	RTX 1000 mg i.v. w 0., 15. dniu + cyklofosfamid 750 mg i.v. w 3., 17. dniu		
		40	RTX 1000 mg i.v. w 0., 15. dniu + MTX		

13.5.8. Odnalezione analizy ekonomiczne problemu zdrowotnego będącego przedmiotem oceny

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego przeszukano bazę Medline przez PubMed [19]. Nie odnaleziono analiz ekonomicznych uwzględniających stosowanie certolizumabu pegol w rozważanym wskazaniu.

Dodatkowo przeszukano bazę informacji medycznych NHS Evidence dostępną poprzez stronę internetową brytyjskiej agencji HTA NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence [201]). W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono jedną analizę ekonomiczną uwzględniającą stosowanie certolizumabu pegol w rozważanym wskazaniu.

Strategię zastosowaną w obu bazach przedstawiono w poniższej tabeli. Wyszukanie bazy Medline przeprowadzono dnia 3 sierpnia 2009 roku, zaś bazy NHS Evidence dnia 10 sierpnia 2009 roku. W ramach aktualizacji danych uwzględnionych w analizie przeprowadzono ponowne przeszukanie baz danych w dniu 2 grudnia (Medline) oraz 5 grudnia (NHS Evidence).

Tabela 92.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe
#37	#25 AND #26 AND #36
#35	„certolizumab” OR „efalizumab” OR „abatacept” OR „infliximab” OR „adalimumab” OR „etanercept” OR „rituximab” OR „anti-TNF” OR „biologic”
#26	“decision tree” OR “Markov” OR “model” OR “economic review” OR “economic analysis” OR “economic” OR “cost-utility” OR “cost utility” OR “costs utility” OR “cost-minimalization” OR “cost minimalization” OR “costs minimalization” OR “cost-effectiveness” OR “cost effectiveness” OR “costs effectiveness” OR “cost analysis” OR “CMA” OR “CEA” OR “CUA”
#25	#1 OR #4
#4	„arthritis” AND „rheumatoid”
#1	RA
Data wyszukania: 3 sierpnia 2009 i 2 grudnia 2011 (baza Medline) oraz 10 sierpnia 2009 i 5 grudnia 2011 (baza NHS Evidence)	

W wyniku przeszukania obu baz odnaleziono łącznie 1508 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na tym etapie przeprowadzono również przeszukanie w oparciu o cytowane źródła danych nieodnalezione we wcześniejszych etapach przeszukania. Łącznie do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 99 pozycji.

Selekcja na poziomie pełnych tekstów odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania publikacji pozwoliła na wyodrębnienie 27 prac będących analizami ekonomicznymi, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie. Na Rysunek 9 przedstawiono dokładny schemat selekcji odnalezionych prac. W Tabeli 93 znajduje się charakterystyka publikacji uwzględnionych w analizie.

Rysunek 9.
Schemat QUOROM selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego analiz ekonomicznych dotyczących leków anti-TNF α

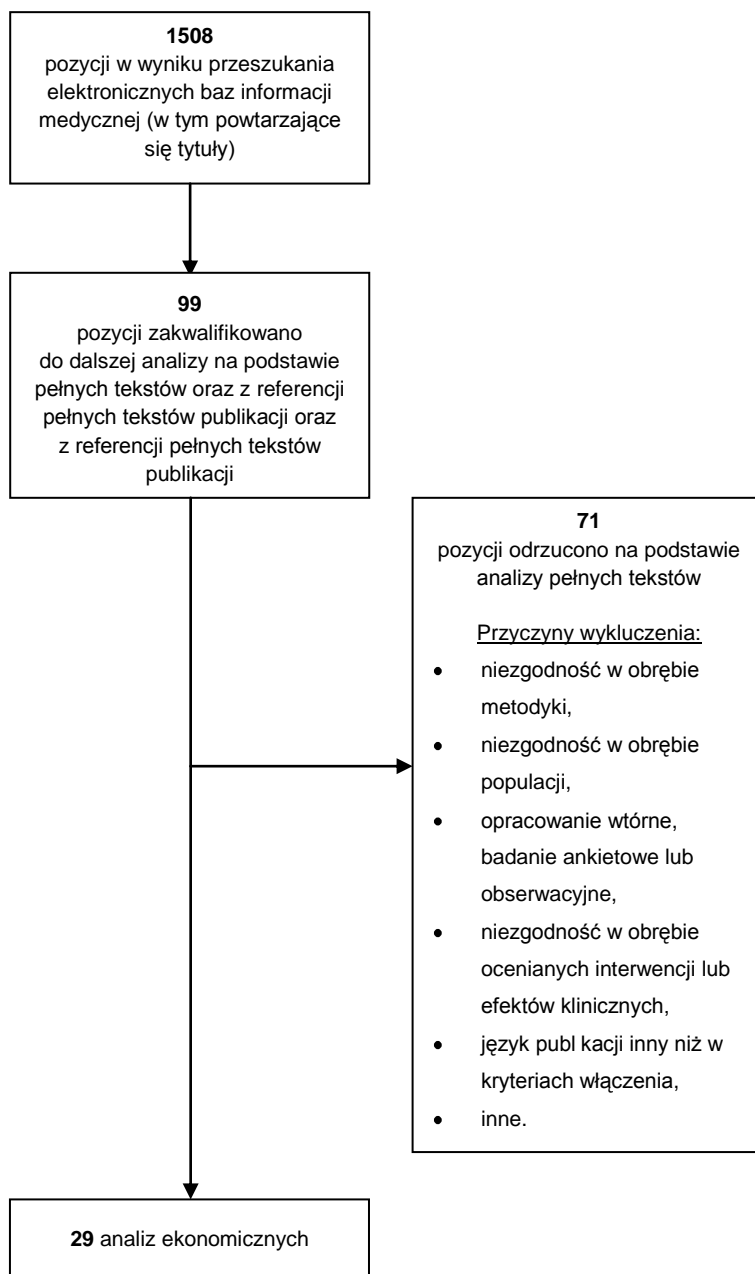


Tabela 93.
Zestawienie odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących leków anty-TNF α

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Horyzont czasowy; długość cyklu	Perspektywa analizy	Wyniki	Sposób modelowania	Stopa dyskontowania QALY
Bansback 2005 [182] CUA	Pacjenci z umiarkowanym bądź ciężkim RZS i brakiem odpowiedzi na terapię co najmniej dwoma lekami DMARD	1. ADA + MTX (dwie różne terapie), 2. ETA + MTX, 3. INF + MTX, 4. ADA, 5. ETA, 6. Standardowa terapia lekami DMARD.	Dożywotni; 6 miesięcy	Perspektywa płatka (Szwecja)	Wyniki analizy dla odpowiedzi ACR50: Średnie QALY: 1. 2,3114/2,1045 2. 2,0974 3. 1,8379 4. 1,6551 5. 2,0493 6. 1,1818 Wyniki analizy dla odpowiedzi ACR20: Średnie QALY: 7. 2,9083/2,7424 8. 2,9515 9. 2,4121 10. 2,4321 11. 2,7303 12. 1,7041	mikrosymulacja	3%
Barbieri 2005 [185] CUA	Pacjenci z ciężkim RZS i brakiem odpowiedzi na leczenie metotreksatem	13. INF + MTX 14. MTX	Dożywotni; 6 miesięcy	Perspektywa płatka i społeczna (UK)	Różnica QALY: 0,26	kohortowy model Markowa	1,5%
Benucci 2009 [202] CUA	Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim RZS po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma lekami DMARD	15. ADA+MTX 16. ETA+MTX 17. ADA+LEF 18. ETA+LEF	2 lata	Perspektywa społeczna (Włochy)	QALY po 12 msc: 19. 0,29 20. 0,26 21. 0,17 22. 0,25 QALY po 24 msc: 23. 0,62 24. 0,64 25. 0,42 26. 0,54	drzewo decyzyjne	bd
Brennan 2004 [186] CUA	Dorośli pacjenci z RZS i brakiem odpowiedzi na co najmniej dwie terapie lekami DMARD w tym MTX	27. ETA + sekwencja leków DMARD 28. Sekwencja tradycyjnych leków DMARD	Dożywotni; 6 miesięcy	Perspektywa płatka (UK)	Średnie QALY: 29. 7,5261 30. 5,8718	mikrosymulacja	1,5%
Brennan 2007 [185] CUA	Pacjenci z RZS i brakiem odpowiedzi na co najmniej dwie terapie lekami DMARD	31. Sekwencja leków anty-TNF α (INF, ETA, ADA) 32. Sekwencja leków DMARD	Dożywotni; 6 miesięcy	Perspektywa płatka (UK)	Średnie QALY: 33. 5,1514 34. 3,5931	mikrosymulacja	1,5%

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Horyzont czasowy; długość cyklu	Perspektywa analizy	Wyniki	Sposób modelowania	Stopa dyskontowania QALY	
Chen 2006 [203] CUA	Pacjenci z RZS rozpoczynający leczenie lekami DMARD	Standardowa sekwencja leków DMARD z: 35. Adalimumabem 36. Etanerceptem 37. Adalimumabem + MTX 38. Etanerceptem + MTX 39. Infliksymabem + MTX jako terapią trzeciej linii vs 40. Standardowa sekwencja leków DMARD bez leków biologicznych	Dożywotni; długość cyklu zależna od czasu leczenia danym lekiem	Perspektywy płatnika (UK)	Średnie QALY: 41. 5,6365 42. 6,3415 43. 5,9053 44. 6,2974 45. 5,638 46. 5,4169	mikrosymulacja	1,5% dla QALY, 6% dla kosztów	
Choi 2000 [180] CEA	Pacjenci z RZS i brakiem odpowiedzi na leczenie MTX	47. ETA + MTX 48. ETA 49. Cyklosporyna + MTX 50. HDCH + SSZ + MTX 51. MTX 52. Brak leczenia	6 miesięcy	Perspektywa społeczna (USA)	Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR20: 53. 0,68 54. 0,61 55. 0,55 56. 0,55 57. 0,27 58. 0,11	drzewo decyzyjne	0%	
Connock 2009 [29] CUA	Pacjenci z RZS po niepowodzeniu / nietolerancji terapii metotreksatem	A. 59. CZP + MTX 60. ETA + MTX 61. ADA + MTX 62. RTX + MTX 63. INF + MTX oraz B. 64. CZP 65. ETA 66. ADA	45 lat; 6 miesięcy	Perspektywy płatnika i społeczna (UK)	Wyniki analizy oryginalnej: A. (średnie QALY): 67. 6,654 68. 6,589 69. 6,412 70. 6,362 71. 6,196 B. (średnie QALY): 72. 6,305 73. 6,435 74. 6,090	Wyniki analizy zmienionej: A.(różnica QALY względem CZP+MTX): 2. 0.065 3. 0.242 5. 0.458 B.(średnie QALY): 6. 6,305 7. 6,403 8. 6,058	mikrosymulacja	3,5%
Coyle 2006 [188] CUA	Pacjenci z aktywnym RZS powyżej 16. roku życia	9. INF + MTX przed terapią solami złota 10. INF + MTX po terapii solami złota 11. ETA przed terapią solami złota 12. ETA po terapii solami złota vs terapia z wyłączeniem leku biologicznego	5 lat; 6 miesięcy	Perspektywa świadczeniodawcy (Kanada)	Różnica QALY: 13. 0,34 14. 0,31 15. 0,36 16. 0,34	model Markowa	5%	

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Horyzont czasowy; długość cyklu	Perspektywa analizy	Wyniki	Sposób modelowania	Stopa dyskontowania QALY
Jobanputra 2002 [173] CUA	Pacjenci z RZS rozpoczynający leczenie lekami DMARD	17. Standardowa sekwencja leków DMARD z etanerceptem jako terapią trzeciej linii 18. Standardowa sekwencja leków DMARD z infliksymabem jako terapią trzeciej linii vs 19. Standardowa sekwencja leków DMARD bez leków biologicznych	Dożywotni; długość cyklu zależna od czasu leczenia danym lekiem	Perspektywy płatka i społeczna (UK)	Różnica QALY względem braku leczenia lekami DMARD: 20. 0,947 21. 0,849 22. 0,733	mikrosymulacja	1,5% dla QALY, 6% dla kosztów
Kaczor 2007 [124] CUA	dorośli pacjenci z aktywną postacią RZS, po niepowodzeniu co najmniej dwóch leków typu DMARD, w tym metotreksatu i spełniających kryteria kwalifikacji PT dotyczących stosowania leków biologicznych	23. ETA+MTX 24. INF+MTX 25. ADA+MTX 26. DMARD w przypadku przerwania leczenia z powodu braku skuteczności stosowano tradycyjne leki DMARD.	Dożywotni	Perspektywy płatka publicznego (NFZ)	Średnie QALY: 27. 7,080 28. 6,720 29. 7,153 30. 6,068 Średnie koszty: 31. 246 468,18 zł 32. 217 230,54 zł 33. 284 209,49 zł 34. 129 290,44 zł	Model DES	5% dla kosztów i QALY
Kielhorn 2008 CUA [33]	Pacjenci z RZS i brakiem odpowiedzi na leczenie lekami biologicznymi	35. Sekwencja standardowa (LEF, sole złota, cyklosporyna, leczenie paliatywne) vs RTX + sekwencja standardowa 36. ADA + MTX, INF + MTX, sekwencja standardowa vs RTX + MTX, ADA + MTX, INF + MTX, sekwencja standardowa	Dożywotni	Perspektywy płatka i społeczna, (UK)	Różnica QALY: 37. 0,727 (różnica odpowiednio 3,051 dla sekwencji z RTX i 2,324 dla sekwencji standardowej) 38. 0,526	mikrosymulacja	3,5%
Kobelt 2003 [187] CUA	Pacjenci z RZS i brakiem odpowiedzi na leki DMARD w tym na MTX	39. INF + MTX (1 rok terapii) 40. INF + MTX (2 lata terapii) 41. MTX	10 lat; 1 rok	Perspektywa społeczna (Szwecja, UK)	Szwecja - średnie QALY: 42. 4,632 43. 4,683 44. 4,384 UK - średnie QALY: 45. 4,029 46. 4,131 47. 3,731	kohortowy model Markowa	3% (Szwecja), 1,5%(UK)

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Horyzont czasowy; długość cyklu	Perspektywa analizy	Wyniki	Sposób modelowania	Stopa dyskontowania QALY
Kobelt 2004 [26] CUA	Pacjenci z RZS i brakiem odpowiedzi na co najmniej dwa leki DMARD w tym MTX	48. ETA lub INF + MTX 49. brak leku biologicznego	1 rok	Perspektywa społeczna (Szwecja)	bd	bd	0%
Kobelt 2005 [131] CUA	Pacjenci z RZS i brakiem odpowiedzi na leki DMARD inne niż MTX	50. ETA 51. ETA + MTX 52. MTX	10 lat, rok	Perspektywa społeczna (Szwecja)	Średnie QALY: 53. 3,23 54. 3,46 55. 3,08	kohortowy model Markowa	3%
Lekander 2010 [37] CUA (aktualizacja analizy Kobelt 2003)	Pacjenci z RZS, rozpoczynający leczenie biologiczne	56. INF+DMARD 57. DMARD	20 lat, rok	Perspektywa społeczna (Szwecja)	Średnie QALY^b: 58. 5,125 59. 4,181	kohortowy model Markowa	3%
Marra 2007 CUA [191]	Pacjenci z RZS nieodpowiadający na leczenie standardowe (MTX)	60. INF+MTX 61. MTX	10 lat, model z czasem ciągłym	Perspektywa społeczna (Kanada)	Średnie QALY (EQ-5D): 62. 4,67 63. 3,33 Średnie QALY (SF-6D): 64. 4,69 65. 3,79	model Markowa z czasem ciągłym	3%
Spalding 2006 [181] CUA	Kobiety pomiędzy 50. a 60. rokiem życia z RZS	66. ADA 67. ETA 68. ADA + MTX 69. INF + MTX vs MTX	Dożywotni; 1 rok	Perspektywa płatnika (USA)	Nie podano QALY dla porównywanych grup	kohortowy model Markowa	3%
Tanno 2006 [61] CUA	Dorośli pacjenci z RZS i brakiem odpowiedzi na leczenie bucillaminą	70. ETA + standardowa sekwencja leków DMARD (MTX, SSZ, MTX + SSZ) 71. Standardowa sekwencja leków DMARD	Dożywotni; 6 miesięcy	Perspektywa społeczna (Japonia)	Średnie QALY: 72. 9,36 73. 6,80	kohortowy model Markowa	1,5%

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Horyzont czasowy; długość cyklu	Perspektywa analizy	Wyniki	Sposób modelowania	Stopa dyskontowania QALY
Van den Hout 2009 [189] CUA	Dorośli pacjenci z aktywnym RZS	74. MTX, SSZ, LEF, MTX + INF, MP, MTX + cyklosporyna, prednizon, AZA + prednizon 75. MTX, MTX + SSZ, MTX + SSZ i HDCH, MTX + SSZ, HDCH, prednizon, MTX + INF, MTX + cyklosporyna i prednizon, LEF, AZA + prednizon 76. Prednizon + MTX i SSZ, MTX + cyklosporyna i prednizon, MTX + INF, LEF, MP, AZA + prednizon 77. INF + MTX, SSZ, LEF, MTX + cyklosporyna i prednizon, MP, AZA + prednizon	2 lata	Perspektywa społeczna (Holandia)	Średnie QALY: 78. 1,29 79. 1,31 80. 1,32 81. 1,41	bd	3%
Wailoo 2008 [183] CUA	Dorośli pacjenci z RZS	82. Etanercept 83. Adalimumab 84. Anakinra 85. Infliksymab	Dożywotni; 6 miesięcy	Perspektywa społeczna (USA)	Średnie QALY: 86. 7,66 87. 7,64 88. 7,44 89. 7,64	kohortowy model Markowa	3%
Wong 2002 [184] CUA	Pacjenci z aktywnym i uporczywym RZS	90. INF + MTX 91. MTX	Dożywotni; 6 miesięcy	Perspektywa społeczna (USA)	Średnie QALY: 92. 13,33 / 9,40 93. 12,99 / 9,11	kohortowy model Markowa	0% i 3%

bd - brak danych, AZA – azatiopryna, HDCH – hydroksychlorochina, SSZ – sulfasalazyna, LEF – leflunomid.