

# Farmakoekonomiczna ocena terapii reumatoidalnego zapalenia stawów wybranymi lekami biologicznymi

*Pharmacoeconomic evaluation of rheumatoid arthritis treatment with selected biological drugs*

Krzysztof Kowalik<sup>1</sup>, Jerzy Krysiński<sup>2</sup>, Urszula Biłłucka<sup>2</sup>, Katarzyna Kolossa<sup>1</sup>, Sławomir Jeka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oddział Kliniczny Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr. Jana Bizuela w Bydgoszczy

<sup>2</sup>Katedra Technologii Postaci Leku, Pracownia Farmakoekonomiki i Ustawodawstwa Farmaceutycznego, *Collegium Medicum*

im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Słowa kluczowe:** reumatoidalne zapalenie stawów, etanercept, infliksymab, analiza farmakoekonomiczna.

**Key words:** rheumatoid arthritis, etanercept, infliximab, pharmacoeconomic analysis.

## Streszczenie

**Cel pracy:** Retrospektywne porównanie dwóch schematów leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) lekami biologicznymi: infliksymabem i etanerceptem, pod względem kosztów oraz skuteczności leczenia.

**Materiał i metody:** Dane do analizy farmakoekonomicznej uzyskano z dokumentacji choroby 70 pacjentów leczonych na Oddziale Klinicznym Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 w Bydgoszczy. Retrospektywne badanie wykonano z perspektywy usługodawcy i uwzględniono tylko bezpośrednie koszty medyczne. Zastosowano analizę efektywności kosztów. Do oceny wyników leczenia wykorzystano różnicę wartości DAS28 przed rozpoczęciem leczenia i po 24 miesiącach stosowania leków lub po uzyskaniu remisji choroby. Zgodnie z Wytycznymi Dobrej Praktyki Farmakoekonomicznej wykonano analizę wrażliwości, sprawdzając wpływ zmian kluczowych parametrów na końcowy wynik analizy.

**Wyniki:** Tańszym i bardziej skutecznym lekiem okazał się etanercept. Średni koszt leczenia jednego pacjenta etanerceptem oraz infliksymabem wynosi odpowiednio: 62 876,78 zł vs 66 361,03 zł. Po terapii etanerceptem u chorych zaobserwowano obniżenie wartości DAS28 o 3,38, natomiast po leczeniu infliksymabem wartość DAS28 zmniejszyła się do 3,11. Największy udział w kosztach całkowitych w obu schematach leczenia miały koszty leków biologicznych (97,3% dla etanerceptu i 86,02% dla infliksymabu). W terapii infliksymabem koszty hospitalizacji stanowiły 11,38% kosztów całkowitych. Koszt ten nie występował w przypadku terapii etanerceptem, ponieważ lek podawany jest ambulatoryjnie. Koszty badań diagnostycznych oraz koszt-

## Summary

**The aim of this study** was to carry out retrospective comparison of two rheumatoid arthritis treatment schemes in terms of their costs and effectiveness with biological drugs: infliximab and etanercept.

**Material and methods:** The data used for the pharmacoeconomic analysis was taken from the history of treatment of 70 patients treated in the Department of Clinical Rheumatology and Connective Tissue Diseases at the Second University Hospital in Bydgoszcz. The retrospective analysis included only the direct medical costs. The results were obtained by comparing the difference between DAS28 value before the treatment and 24 months after the treatment start, or when the remission of illness occurred. Sensitivity analysis was carried out in accordance with the Good Pharmacoeconomic Practice Guide, checking the influence of change of key parameters on the results of the analysis.

**Results:** The results showed that the cheaper and more effective method of treatment was the one in which etanercept was used. The average cost of treatment of one patient with etanercept was 62,876.78 zł and with infliximab was 66,361.03 zł. The clinical response after the use of etanercept was defined by a greater decrease in DAS28 of 3.38, as opposed to the clinical response after the use of infliximab which was defined by a decrease in DAS28 of 3.11. Biological drugs constituted the greatest percentage of the overall costs of both the infliximab (86.02%) and the etanercept (97.3%) treatment scheme. Hospitalization costs constituted 11.38% of the total cost of treatment with infliximab. Since treatment with etanercept is an outpatient treatment, there were no hospitalization costs in the total cost of this treatment scheme. Both the costs of diagnostic tests (1365.63 zł) and of other

## Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. farm. Jerzy Krysiński, Katedra Technologii Postaci Leku CM UMK, ul. dr. A. Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz,

tel. +48 52 585 37 88, faks +48 52 585 37 88, e-mail: jerzy.krysincki@cm.umk.pl

**Praca wpłynęła:** 23.02.2012 r.

ty innych leków były wyższe w przypadku infliksymabu i wynosiły na jednego pacjenta odpowiednio 1365,63 zł i 293,63 zł, natomiast w przypadku etanerceptu odpowiednio 809,37 zł i 176,07 zł. Koszty badań lekarskich były wyższe w przypadku etanerceptu (713,00 zł dla etanerceptu i 69,19 zł dla infliksymabu) (tab. I i II). W jednokierunkowej analizie wrażliwości nie stwierdzono istotnych zmian w zakresie  $\pm 10\%$  podstawowej wartości kosztów (tab. III).

**Wniosek:** Z farmakoekonomicznego punktu widzenia leczenie etanerceptem jest terapią dominującą, ponieważ jest tańsze i z klinicznego punktu widzenia skuteczniejsze.

## Wstęp i cel pracy

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą zapalną prowadzącą do destrukcji stawów oraz powodującą liczne objawy pozastawowe, czego skutkiem jest zmniejszenie aktywności chorego, pogorszenie jakości życia, a w dalszym etapie kalectwo. Nowoczesna terapia RZS, polegająca na neutralizacji cytokin prozapalnych, głównie czynnika martwicy nowotworów, w istotny sposób zmniejsza objawy zapalenia oraz hamuje progresję zmian destrukcyjnych stawów i występowanie objawów pozastawowych.

Wskazaniem do leczenia biologicznego jest aktywna postać RZS, niereagująca na tradycyjne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), nietolerancja tych leków, ryzyko zagrożenia życia bądź trwałego kalectwa oraz postaci RZS z dominującym zajęciem kończyn dolnych. Terapię lekami biologicznymi powinno się rozpoczynać od inhibitorów czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ), ze względu na największe doświadczenie w ich stosowaniu [1]. W Polsce we wskazaniu RZS do obrotu dopuszczono siedem leków biologicznych: adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab, rytuksymab i abatacept.

Celem pracy była ocena skuteczności i kosztów terapii etanerceptem i infliksymabem u pacjentów z RZS.

## Materiał i metody

Materiał do analizy został zebrany retrospektywnie w Szpitalu Uniwersyteckim nr 2 im. Jana Bizuela w Bydgoszczy. Dane zebrano na podstawie dokumentacji zawartej w historii chorób pacjentów leczonych na Oddziale Klinicznym Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej oraz w poradni reumatologicznej. Dane do analizy pochodziły z dokumentacji pacjentów z rozpoznaniem RZS, u których zastosowano leczenie etanerceptem lub infliksymabem.

Pacjentom leczonym infliksymabem podawano lek we wlewie dożylnym w standardowej dawce 3 mg/kg m.c. w skojarzeniu z metotreksatem, co wiązało się z kilkugodzinną obserwacją pod kątem wystąpienia ostrych reakcji związanych z infuzją. U chorych, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie infliksymabem, następowała

zmiana na inny lek: etanercept, adalimumab lub rytuksymab. Analiza obejmowała tylko leczenie infliksymabem. Pacjenci leczeni etanerceptem przyjmowali lek podskórnie w dawce 50 mg raz w tygodniu, w skojarzeniu z metotreksatem, a w przypadku jego nietolerancji w monoterapii. Przy braku pozytywnej odpowiedzi na leczenie etanerceptem chorzy leczeni byli adalimumabem lub rytuksymabem. Analiza obejmowała tylko terapię etanerceptem.

**Conclusion:** From the pharmacoeconomic point of view, the etanercept treatment scheme dominates over the infliximab treatment scheme, because it is cheaper and from the clinical point of view more effective.

zmiana na inny lek: etanercept, adalimumab lub rytuksymab. Analiza obejmowała tylko leczenie infliksymabem.

Pacjenci leczeni etanerceptem przyjmowali lek podskórnie w dawce 50 mg raz w tygodniu, w skojarzeniu z metotreksatem, a w przypadku jego nietolerancji w monoterapii. Przy braku pozytywnej odpowiedzi na leczenie etanerceptem chorzy leczeni byli adalimumabem lub rytuksymabem. Analiza obejmowała tylko terapię etanerceptem.

W grupie leczonej infliksymabem były 43 osoby, w tym 30 kobiet i 13 mężczyzn, w wieku 27–71 lat (średnio 47 lat). Czas trwania choroby u mężczyzn wynosił średnio 6,5 roku, natomiast u kobiet 9 lat. W grupie leczonej etanerceptem było 27 osób, w tym 3 mężczyzn i 24 kobiety, w wieku od 20 do 60 lat (średnio 51 lat). Czas trwania choroby u mężczyzn wynosił średnio 13 lat, natomiast u kobiet 12 lat.

Do analizy ekonomicznej wybranych programów zdrowotnych zastosowano analizę efektywności kosztów [2, 3]. Punktem czasowym określania cen był wrzesień 2011 r. Analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Dobrej Praktyki Farmakoekonomicznej [2–4]. Z uwagi na perspektywę badania uwzględniono tylko bezpośrednie koszty medyczne. Analiza dokumentacji pacjentów obejmowała 2-letni okres obserwacji, tj. od momentu zakwalifikowania chorego do terapii infliksymabem lub etanerceptem do czasu uzyskania pierwszej remisji. Przy braku remisji (wyrażonej poprzez interpretację wskaźnika DAS28 < 2,6) przyjęto pełny 24-miesięczny okres obserwacji.

W analizie ekonomicznej uwzględniono wszystkie bezpośrednie koszty medyczne poniesione przez szpital i pacjenta w leczeniu RZS. Analizą ekonomiczną objęto: koszty osobodnia [tzn. każdy rozpoczęty osobodzień pobytu w zakładzie stacjonarnym i opiece domowej z zastrzeżeniem: dzień przyjęcia do opieki i dzień jej zakończenia (wypisu/zgonu) wykazywane są do rozliczenia jako jeden osobodzień] podczas hospitalizacji, koszty badań diagnostycznych: badania laboratoryjne i obrazowe, koszty leków biologicznych, koszty innych leków (m.in. LMPCh, glikokortykosteroidów, leków przeciwbólowych, leków działających hepatoprotekcyjnie, antybiotyków, leków z grupy inhibitorów pompy protonowej i leków stosowanych w premedykacji), koszty płynów infuzyjnych oraz koszty konsultacji lekarskich.

**Tabela I.** Koszty leczenia infliksymabem i etanerceptem  
**Table I.** Treatment costs of infliximab and etanercept

Źródło kosztów	Koszt (zł)			
	całkowity		średni na pacjenta; %	
	infliksymab (n = 43)	etanercept (n = 27)	infliksymab	etanercept
hospitalizacja	332 800,00	–	7553,49; 11,38%	–
badania diagnostyczne	58 722,00	21 853,00	1365,63; 2,06%	809,37; 1,29%
leki biologiczne	2 454 400,99	1 651 794,03	57 079,09; 86,02%	61 177,56; 97,3%
pozostałe leki (w tym LMPCh i glikokortykosteroidy)	12 626,57	4753,71	293,63; 0,44%	176,07; 0,28%
badania lekarskie	3 036,00	19 272,00	69,19; 0,1%	713,78; 1,35%
ogółem	2 861 585,56	1 697 672,74	66 361; 03/100%	62 876,78; 100%

**Tabela II.** Koszty i wyniki leczenia infliksymabem i etanerceptem  
**Table II.** Costs and treatment effectiveness of infliximab and etanercept

Schemat leczenia	Obniżenie wartości DAS28/pacjenta	Koszt leczenia/pacjenta (zł)
infliksymab	3,11	66 361,03
etanercept	3,38	62 876,78

Do oceny aktywności choroby oraz skuteczności leczenia wykorzystano wynik różnicy między wartością DAS28 przed rozpoczęciem terapii lekiem biologicznym i wartością DAS28 wyznaczoną w chwili uzyskania remisji lub po 24-miesięcznym okresie obserwacji. Na wartość DAS28 wpływają cztery czynniki: liczba obrzękniętych stawów, liczba bolesnych stawów, OB (bądź stężenie białka C-reaktywnego – CRP) oraz punktacja w wizualnej skali analogowej (*visual analogue scale* – VAS).

## Wyniki

W tabeli I przedstawiono zestawienie kosztów całkowitych dla infliksymabu oraz etanerceptu, a w tabeli II zestawiono koszty i wyniki leczenia RZS.

U chorych, którzy stosowali terapię etanerceptem, zanotowano średnie obniżenie wartości DAS28 o 3,38 w stosunku do wartości początkowej, w przypadku infliksymabu zmniejszenie wartości DAS28 było nieco niższe i wyniosło 3,11. Z uzyskanych danych wynika, że terapia etanerceptem jest tańsza i skuteczniejsza, jest to więc dominująca metoda leczenia i dlatego nie ma konieczności przeprowadzania analizy inkrementalnej. Przeprowadzono anali-

zę wrażliwości na celu zbadania wpływu zmian kluczowych parametrów na końcowy wynik analizy farmakoekonomicznej (tab. III). Analizie wrażliwości poddano wszystkie składowe bezpośrednich kosztów medycznych w zakresie  $\pm 10\%$  wartości podstawowej.

Wpływ zmian wartości poszczególnych parametrów na końcowy wynik analizy zależy od udziału poszczególnych składowych kosztu w średnim koszcie przypadającym na jednego pacjenta. Ponieważ koszty hospitalizacji dotyczą tylko chorych leczonych infliksymabem, mają one największy wpływ na zmianę wyniku końcowego. Duży wpływ na zmianę kosztu inkrementalnego mają również leki biologiczne, co wynika z faktu, iż mają one największy udział w bezpośrednim koszcie medycznym. Zmiany pozostałych kosztów mają mniejszy wpływ na wynik końcowy analizy.

## Dyskusja

Zgodnie z przeprowadzoną analizą efektywności kosztów tańsze i skuteczniejsze okazało się leczenie etanerceptem. Biorąc pod uwagę koszty przeznaczone na oba schematy leczenia, niewątpliwie znaczną ich część stanowią koszty zakupu leków biologicznych. Średni koszt zakupu (na jednego pacjenta) etanerceptu wyniósł 61 177,56 zł, a infliksymabu 57 079,09 zł. Stanowi to odpowiednio 97,3% i 86,02% całkowitych kosztów bezpośrednich. Potwierdzają to m.in. dane przedstawione w stanowisku Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych dotyczącym porównania programu lekowego NFZ z rekomendacjami NICE [5]. Koszt zakupu infliksymabu jest mniejszy niż etanerceptu nawet przy dawce 300 mg. Na etanercept jako droższy lek zwrócił również uwagę Śliwczyński [6]. Wyższe koszty terapii infliksymabem wynika-

**Tabela III.** Analiza wrażliwości jednokierunkowa  
**Table III.** One-way sensitivity analysis

Parametr	Infliksymab Koszt leczenia na 1 pacjenta [zł]	Etanercept Koszt leczenia na 1 pacjenta [zł]	Analiza wrażliwości			
			przedział ufności [%]	infliksymab koszt leczenia na 1 pacjenta [zł]	etanercept koszt leczenia na 1 pacjenta [zł]	różnica kosztów badanych schematów leczenia (koszt inkrementalny)
<b>Analiza podstawowa</b>	–	–	–	<b>66 361,03</b>	<b>62 876,78</b>	<b>+ 3484,25</b>
koszty hotelowe	7553,49; 11,38%	–	+ 10	67 116,38	–	+ 4239,60
			– 10	65 605,68	–	+ 2728,90
koszty badań diagnostycznych	1365,63; 2,06%	809,37; 1,29%	+ 10	66 497,59	62 957,72	+ 3539,88
			– 10	66 224,47	62 795,84	+ 3428,62
koszty leków biologicznych	57 079,09; 86,02%	61 177,56; 97,3%	+ 10	72 068,94	68 994,54	+ 3074,40
			– 10	60 653,12	56 759,02	+ 3894,10
koszty innych leków (poza lekami biologicznymi)	293,65; 0,44%	176,07; 0,28%	+ 10	66 390,39	62 894,39	+ 3496,01
			– 10	66 331,67	62 859,17	+ 3472,49
koszty badań lekarskich	69,19; 0,1%	713,78; 1,35%	+ 10	66 367,95	62 948,16	+ 3419,79
			– 10	66 354,11	62 805,40	+ 3548,71

ją z konieczności hospitalizacji pacjentów leczonych tym lekiem. Z danych przedstawionych przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego wynika, że przy uwzględnieniu kosztów hospitalizacji terapia infliksymabem jest bardziej opłacalna niż etanerceptem przy dawce infliksymabu nie większej niż 200 mg [5]. Także Plisko, ekspert w dziedzinie farmakoekonomiki, twierdzi, iż przy terapii trwającej 52 tygodnie zdecydowanie tańsze jest leczenie infliksymabem [7]. Danych takich jest jednak niewiele, a większość dostępnych badań naukowych potwierdza uzyskany wynik.

Badania przeprowadzone przez Beresniak i wsp. [8] w lutym 2011 r., w których skupiono się tylko na kosztach bezpośrednich, potwierdzają, iż średni koszt leczenia etanerceptem jest niższy niż infliksymabem. Na niższe koszty schematu leczenia etanerceptem wskazuje również analiza przeprowadzona przez Maloneya [9]. Według tego autora koszt rocznej terapii jednego pacjenta etanerceptem wynosi 16 105 \$, a koszt leczenia infliksymabem w dawce 3 mg/kg m.c. jest wyższy i wynosi 20 079 \$. Koszt uzyskania 50-procentowej redukcji objawów choroby na pacjenta jest o 57 266 \$ niższy dla etanerceptu, również koszt zapobiegania jednej progresji radiologicznej przez dwa lata jest dla etanerceptu niższy o 35 104 \$ (ok. 60%) w porównaniu z infliksymabem. Koszty leków biologicznych są bardzo wysokie w każdym państwie, w którym jest moż-

liwość skorzystania z tak zaawansowanej terapii. Shapiro [10] zwraca uwagę na to, iż sama produkcja leków biologicznych pochłania ogromne środki pieniężne.

Z przedstawionych danych uzyskanych na podstawie dokumentacji medycznej pacjentów wynika, że leczenie etanerceptem przynosi lepszy efekt terapeutyczny. Średnie obniżenie wartości DAS28 wyniosło 3,38 dla etanerceptu i 3,11 dla infliksymabu, co świadczy o dobrej odpowiedzi na leczenie (przyjmując w punkcie końcowym obserwacji małą aktywność choroby wyrażoną poprzez DAS28 pomiędzy 3,2 a 2,6). Skuteczność terapeutyczna leczenia etanerceptem znalazła potwierdzenie w wielu publikacjach [11–13]. W analizie przeprowadzonej przez Świerkota i Madej [13] porównano kilka programów leczenia w celu zbadania działania leków biologicznych podawanych pacjentom chorującym na RZS. Okazało się, że skuteczność leczenia skojarzonego przy użyciu etanerceptu i metotreksatu ma lepszy wynik terapeutyczny w czasie 24, 52 oraz 104 tygodni. Zastosowanie terapii skojarzonej LMPCh z inhibitorami TNF- $\alpha$  pozwala na szybsze osiągnięcie remisji oraz na zmniejszenie aktywności choroby.

Analiza kosztów–użyteczności przeprowadzona przez Kaczora i Wójcika [14] wskazuje na etanercept jako – co prawda – droższy, ale bardziej opłacalny lek z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$ . Należy nadmienić, iż w analizie tej uwzględniono zarówno koszty medyczne, jak i niemedyczne.

Wyniki analiz farmakoekonomicznych mają na celu ułatwienie podejmowania decyzji w zakresie wyboru najbardziej skutecznych i optymalnych programów terapeutycznych poprzez porównanie korzyści wynikających z ich stosowania w aspekcie finansowym.

Średni koszt inkrementalny wynosi 3484,25 zł na jednego pacjenta. Jest to suma, jaką można by zaoszczędzić, stosując etanercept zamiast infliksymabu. Zmniejszenie kosztów wynika głównie z braku kosztów hospitalizacji, która w przypadku terapii etanerceptem nie jest konieczna.

W przeprowadzonej analizie uwzględniono tylko koszty medyczne bezpośrednie. W badaniu nie wzięto pod uwagę kosztów pośrednich oraz najtrudniejszych do zmierzenia kosztów niewymiernych, związanych z cierpieniem i bólem, wpływających na jakość życia chorych i ich samopoczucie, chociaż elementem składowym DAS28 jest subiektywna samoocena stanu zdrowia przez pacjenta na wizualnej skali aktywności choroby (wartość VAS).

Za wskaźnik oceny skuteczności leczenia przyjęto różnicę wartości DAS28 przed rozpoczęciem leczenia oraz wartości po leczeniu. Wysoka cena leków biologicznych może budzić wątpliwości co do zasadności ich stosowania, należy jednak pamiętać, że ocena zależności koszty–efektywność powinna być całościowa i obejmować koszty pośrednie, wynikające ze zwolnień lekarskich i niezdolności do pracy, oraz koszty niewymierne, odzwierciedlające psychospołeczne konsekwencje choroby.

Przeprowadzone dotychczas analizy wskazują, że terapia lekami biologicznymi jest optymalna, mimo wysokich kosztów bezpośrednich. W przyszłości należy rozważyć terapię z zastosowaniem leków biologicznych – generycznych oraz biopodobnych. Ehrlich uważa, iż oszczędności na terapiach z wykorzystaniem leków biopodobnych mogą przynieść w Stanach Zjednoczonych średnio nawet 4 miliony dolarów na rok [15]. W Stanach Zjednoczonych przez ostatnie 30 lat postęp naukowy stworzył możliwości rozwinięcia wielu metod leczenia biologicznego. Szacuje się, że w ciągu najbliższego pokolenia leczenie biologiczne zdominuje rynek farmaceutyczny w Stanach Zjednoczonych oraz w innych rozwiniętych państwach.

## Wnioski

- Z dwóch porównanych metod leczenia RZS w szpitalu Uniwersyteckim nr 2 im. Jana Bizuela w Bydgoszczy tańsza i skuteczniejsza jest terapia etanerceptem (62 876,78 zł dla etanerceptu vs 66 361,03 zł dla infliksymabu, przy różnicy DAS28 odpowiednio 3,38 vs 3,11).
- W obu schematach leczenia największy udział w kosztach całkowitych stanowił koszt leków biologicznych (97,3% kosztów całkowitych w przypadku terapii etanerceptem i 86,01% kosztów całkowitych w przypadku infliksymabu).

- Większe wydatki szpital poniósł na zakup etanerceptu (61 177,56 zł na jednego pacjenta vs 57 079,09 zł dla infliksymabu).
- Koszty badań diagnostycznych i leków dodatkowych są wyższe w przypadku terapii infliksymabem.
- Koszty badań lekarskich są wyższe w terapii etanerceptem.
- Wyższe koszty leczenia infliksymabem wynikają głównie z konieczności hospitalizacji chorych.

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

## Piśmiennictwo

- Świerkot J, Madej M. Znaczenie leków biologicznych w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów ze szczególnym uwzględnieniem uzyskania remisji choroby. Część II. Tocilizumab, abatacept, rytuksymab – leki o innych mechanizmach działania niż inhibitory TNF- $\alpha$ . Pol Merk Lek 2001; 178: 289-294.
- Orlewska E, Nowakowska E. Farmakoekonomika dla studentów i absolwentów akademii medycznych. Poznań 2004; 26-48: 121-145.
- Orlewska E, Mierzejewski P. Project of Polish guidelines for conducting pharmacoeconomic evaluations in comparison to international health economic guidelines. Eur J Health Economics 2003; 4: 296-303.
- Orlewska E, Mierzejewski P. Polskie wytyczne przeprowadzania badań farmakoekonomicznych (projekt). Farmakoekonomika 2000; 4 (supl.1): 2-11.
- Filipowicz-Sosnowska A, Kowal-Bielecka O, Klimiuk P i wsp. Stanowisko Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych dotyczące porównania programu lekowego NFZ z rekomendacjami NICE [online] [dostępne 3 czerwca 2011]: [https://www.ewidencjarzs.pl/system/doc/raport\\_porownanie\\_zapisow\\_NICE.pdf](https://www.ewidencjarzs.pl/system/doc/raport_porownanie_zapisow_NICE.pdf)
- Śliwczyński A, Kruszewski R, Binkowski J i wsp. Finansowanie leczenia lekami biologicznymi chorych na reumatoidalne i młodzieńcze idiopatyczne zapalenia stawów w ramach programów zdrowotnych NFZ w latach 2004–2008. Reumatologia 2010; 48: 14-24.
- Gajda M. Wysokie koszty RZS; dostępne w internecie: <http://www.niepelnosprawni.pl/ledge/x/50459>
- Beresniak A, Ariza-Ariza R, Garcia-Llorente JF, et al. Modelling Cost-Effectiveness of Biologic Treatments Based on Disease Activity Scores for the Management of Rheumatoid Arthritis in Spain. Int J Inflammation 2011; 2011: 1-9.
- Malone DC. Cost-effectiveness analysis of etanercept monotherapy versus infliximab plus methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2001; 44: 322-324.
- Shapiro RJ, Singh K, Mukim M. The potential american market for generic biological treatments and the associated cost savings. Shapiro Report 2008; 1-17.
- Gomez-Reino JJ, Carmona L; the BIOBADASER Group. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. Arthritis Res Ther 2006; 8: 1-7.

12. Kristensen EL, Saxne T, Nilsson JA, 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 Res Ther* 2006; 8: 1-10.
13. Świerkot J, Madej M. Znaczenie leków biologicznych w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów ze szczególnym uwzględnieniem uzyskania remisji choroby. Część I. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$ . *Pol Merk Lek* 2011; 178: 283-288.
14. Kaczor M, Wójcik R. Analiza opłacalności stosowania inhibitorów TNF- $\alpha$  w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów w warunkach polskich. *Reumatologia* 2007; 45: 268-275.
15. Everett E, Wright E. Biogenerics: What they are, why they are important and their economic value to taxpayers and consumers. *Citizens Against Government Waste, Policy Briefing Series*, May 2007.