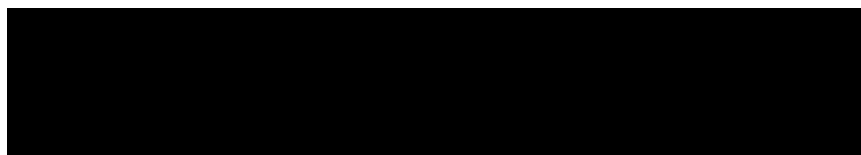




Abatacept w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Analiza ekonomiczna



Warszawa

luty 2014

[REDACTED]

Autorzy raportu:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wkład pracy:

- [REDACTED] kierownictwo prac, analiza danych, edycja dokumentu.
- [REDACTED] edycja dokumentu, kontrola ostatecznej wersji raportu.
- [REDACTED] analiza danych, edycja dokumentu.
- [REDACTED] analiza danych, edycja dokumentu.
- [REDACTED] konsultacje merytoryczne.

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o.o.
Al. Armii Ludowej 26, 00-609 Warszawa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis treści

Skróty i akronimy	9
Streszczenie	11
1 Analiza problemu decyzyjnego	13
1.1 RZS.....	13
1.2 MIZS.....	14
2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku	16
2.1 RZS.....	16
2.2 MIZS.....	22
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	25
3.1 RZS.....	25
3.2 MIZS.....	30
4 Cel analizy	31
5 Metodyka	32
5.1 Strategia analizy.....	32
5.2 Założenia modelu [REDACTED].....	33
5.3 Założenia modelu [REDACTED].....	34
5.3.1 RZS.....	35
5.3.2 MIZS II linia.....	40
5.4 Populacja.....	41
5.4.1 RZS.....	41
5.4.2 MIZS II linia.....	41
5.5 Horyzont czasowy analizy.....	41
5.6 Perspektywa analizy.....	41
5.7 Analizowane koszty.....	42
5.7.1 Koszty leków.....	42
5.7.2 Koszty podania leczenia.....	44
5.7.3 Koszty kwalifikacji do programu lekowego.....	46

5.7.4 Koszty monitorowania leczenia	46
5.8 Analiza wrażliwości	47
5.8.1 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości	47
5.8.2 Wieloczynnikowa analiza wrażliwości	47
5.9 Dyskontowanie	49
5.10 Analiza [REDACTED]	49
6 Wyniki	50
6.1 Analiza [REDACTED]	50
6.1.1 RZS	50
6.1.2 MIZS II linia	52
6.2 Analiza wrażliwości	53
6.2.1 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości	53
6.2.2 Wieloczynnikowa analiza wrażliwości	57
6.3 Szacowanie [REDACTED]	63
6.3.1 Oszacowanie [REDACTED] [REDACTED] uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię	63
6.3.2 Oszacowanie [REDACTED] [REDACTED] uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną	66
6.3.3 Kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynniki z rozdziału 6.3.1 nie są wyższe od współczynników z rozdziału 6.3.2 69	
7 Podsumowanie i wnioski	71
Aneks 1. Strategia przeglądu dla badań ekonomicznych dla MIZS	73
Aneks 2. Selekcja analiz ekonomicznych dla MIZS	75
Aneks 3. Strategia przeglądu dla badań ekonomicznych dla RZS	76
Aneks 4. Selekcja analiz ekonomicznych dla RZS	78
Aneks 5. Strategia przeglądu badań wartości użyteczności dla MIZS	79
Aneks 6. Selekcja badań dotyczących wartości użyteczności dla MIZS	80
Aneks 7. Przegląd wartości użyteczności dla MIZS – prace włączone	81
Aneks 8. Przegląd wartości użyteczności dla MIZS – prace wykluczone	82

Aneks 9. Wartości użyteczności dla MIZS zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym.....	83
Aneks 10. Strategia przeglądu badań wartości użyteczności dla RZS.....	84
Aneks 11. Selekcja badań dotyczących wartości użyteczności dla RZS.....	85
Aneks 12. Przegląd wartości użyteczności dla RZS – prace włączone	86
Aneks 13. Przegląd wartości użyteczności dla RZS – prace wykluczone	90
Aneks 14. Wartości użyteczności dla RZS zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym.....	96
Aneks 15. Wyniki przeglądu rejestru analiz użyteczności kosztów.....	104
Aneks 16. Masa ciała pacjentów z RZS	115
Aneks 17. Koszty leków	117
Aneks 18. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności abataceptu (GRADE)	118
.....
.....	132
Aneks 20. Minimalne wymagania wobec analiz HTA.....	133
Aneks 21. Uzupełnienie przeglądu analiz ekonomicznych w oparciu o uwagi AOTM	136
Spis tabel.....	142
Spis rysunków.....	145
Piśmiennictwo	146

Skróty i akronimy

ABA – abatacept

ACR – American College of Rheumatology

ADA – adalimumab

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

CER – certolizumab

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

CRP – białko C reaktywne (ang. *C-reactive protein*)

DAS – skala aktywności choroby (ang. *Disease Activity Score*)

DMARDs – leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*)

EMA – Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)

ETA – etanercept

EULAR – European League Against Rheumatism

GUS – Główny Urząd Statystyczny

HAQ-DI – kwestionariusz oceny stanu zdrowia – indeks niepełnosprawności (Health Assessment Questionnaire – Disability Index)

ITT – analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*)

iv – podanie dożylne (ang. *intravenous*)

LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE – National Institute for Clinical Excellence

OB – Odczyn Biernackiego (ESR, ang. *erythrocyte sedimentation rate*)

OMERACT – Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*)

RCT – randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomized controlled trial*)

RR – względne ryzyko (ang. *relative risk*)

RSS – schemat podziału ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*)

RTX – rytuksymab

RZS – reumatoidalne zapalenie stawów

sc – podanie podskórne (ang. *subcutaneous*)

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

SF-36 – Short Form 36

TNF – czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor*)

TOC – tocilizumab

VAS – wizualna skala analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*)

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej analizy jest porównanie kosztów terapii produktem abatacept (Orencia®) w populacji chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów lub z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, a także kosztów terapii produktem abatacept w populacji chorych z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Metody

Analizę wykonano w oparciu o załączoną analizę kliniczną. Dla populacji RZS ze względu na [REDAKTOWANE] leków biologicznych zarówno w I, jak i w kolejnych liniach leczenia, wykonano [REDAKTOWANE]. W przypadku populacji MIZS ze względu [REDAKTOWANE]

Koszty wprowadzenia abataceptu do programu lekowego porównano z kosztami użycia [REDAKTOWANE] w przypadku RZS oraz kosztami [REDAKTOWANE] w przypadku MIZS. W analizie szacowano koszty leków, koszty podania i monitorowania leczenia oraz koszty włączenia pacjentów do programu. Ze względu na brak współpłacenia (refundacja w ramach programu lekowego) analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). [REDAKTOWANE]

Wyniki

W populacji pacjentów z RZS koszty całkowite terapii abataceptem w postaci dożylniej wynoszą [REDAKTOWANE] PLN ([REDAKTOWANE]), a koszty terapii abataceptem w postaci podskórnej [REDAKTOWANE] PLN ([REDAKTOWANE]). [REDAKTOWANE]

W populacji dzieci w wieku 4-18 lat koszty całkowite terapii abataceptem w postaci dożylniej wynoszą [REDACTED] PLN ([REDACTED]). Koszty terapii abataceptem [REDACTED]

W populacji dzieci w wieku >13 r.ż. koszty całkowite terapii abataceptem w postaci dożylniej wynoszą [REDACTED] PLN ([REDACTED]). Koszty terapii abataceptem [REDACTED]

Wnioski

Analiza wykazała, że koszty leczenia abataceptem w postaci podskórnej w populacji pacjentów z RZS są [REDACTED]

[REDACTED] W terapii II linii MIZS, koszty leczenia abataceptem są [REDACTED]

1 Analiza problemu decyzyjnego

1.1 RZS

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej o podłożu immunologicznym. Charakteryzuje się niespecyficznym zapaleniem symetrycznych stawów, zmianami pozastawowymi oraz powikłaniami układowymi. Choroba prowadzi do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci.^{1,2}

Reumatoidalne zapalenie stawów należy do grupy chorób autoimmunologicznych, niemniej jednak dokładna etiologia i patogenezą tej choroby nie są na dzień dzisiejszy znane. Uważa się, że podstawowym mechanizmem zapoczątkującym i podtrzymującym proces zapalny w przebiegu RZS jest najprawdopodobniej odpowiedź komórek T na nieznany antygen lub antygeny u osoby o odpowiednich uwarunkowaniach genetycznych. Odpowiedź ta prowadzi do reakcji autoimmunologicznej, której wynikiem jest powstawanie nacieków zapalnych w obrębie błony maziowej stawów.^{3,4}

Reumatoidalne zapalenie stawów jest jedną z najczęściej występujących chorób układowych. Szacuje się, że w populacji mieszkańców Europy i Stanów Zjednoczonych powyżej 15. roku życia na RZS choruje od 0,5% do nawet 2% społeczeństwa. Zapadalność waha się w przedziale od 31 do 50 osób na 100 000.⁵ W Polsce szacuje się, że choruje około 1% społeczeństwa, tj. około 300 000 dorosłych osób. Kobiety chorują średnio 3 razy częściej od mężczyzn. Najczęściej są to osoby w 4. i 5. dekadzie życia.⁶

Przebieg RZS ma charakter przewlekły i postępujący, chociaż bywają okresy remisji i zaostrzeń. Początek choroby jest najczęściej łagodny i trudny do wykrycia, ale u części pacjentów (do 25% przypadków) choroba może się zaczynać w sposób ostry. RZS miewa różny przebieg. Może mieć charakter łagodny, samoograniczający się, lecz może również charakteryzować się gwałtownie postępującą destrukcją stawów i zajęciem innych narządów. Taki ostry przebieg choroby prowadzi stopniowo do inwalidztwa, lub nawet do przedwczesnej śmierci.⁷

Mimo że patogenezą RZS nie jest znana, to jedna z hipotez rozwoju choroby wiąże jej początek z TNF- α , który jest produkowany m.in. przez mastocyty, monocyty i aktywowane limfocyty T.³ W celu obniżenia poziomu aktywnego TNF- α , stosuje się terapię anti-TNF- α . W chwili obecnej rejestrację EMA w RZS posiada 5 inhibitorów TNF- α : infliksymab, adalimumab, golimumab, etanercept, certolizumab pegol, oraz leki biologiczne niebędące inhibitorami TNF- α : rytuksymab, abatacept i tocilizumab.⁸ W Polsce leczenie biologiczne pacjentów z RZS realizowane jest w ramach dwóch programów lekowych:

-
- leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (infliksymab, etanercept, adalimumab, rytuksymab);
 - leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (tocilizumab, certolizumab).

1.2 MIZS

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (ang. *juvenile idiopathic arthritis*, JIA), znane też pod nazwą młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (ang. *juvenile rheumatoid arthritis*) lub młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów (ang. *juvenile chronic arthritis*) stanowi najczęstszą u dzieci postać zapalenia stawów. Etiologia choroby nie jest znana, choć wiadomo, iż jest to choroba autoimmunologiczna. Choroba rozpoczyna się w młodym wieku (przed 16. rokiem życia) i trwa co najmniej 3 miesiące. Towarzyszą jej zmiany w narządzie ruchu oraz objawy pozastawowe.⁹

Dokładna etiologia choroby nie jest znana.¹⁰ W MIZS, tak jak w innych zapalnych chorobach reumatycznych, dochodzi do zmian ustrojowych o charakterze immunologiczno-zapalnym, które w wieku rozwojowym wykazują większą skłonność do uogólniania. Najnowsze wyniki badań podkreślają znaczenie niekontrolowanej reakcji ze strony wrodzonego układu immunologicznego jako głównego łańcucha w powstawaniu choroby, co zdaniem badaczy mogłoby świadczyć o podłożu autozapalnym, a nie autoimmunizacyjnym.¹¹ Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) to najczęściej występująca forma przewlekłych zapalnych układowych chorób tkanki łącznej o nieznannej etiologii u pacjentów w wieku rozwojowym.¹² Chorują na nie dzieci niezależnie od rasy i szerokości geograficznej, w każdym wieku (do lat 16). Zachorowalność i chorobowość różnią się od siebie w zależności od danego kraju i metodyki przeprowadzonych badań.¹¹ W Polsce roczną zachorowalność szacuje się na 2,6–20 zachorowań/100 000 całej populacji, chorobowość zaś na 65–400/100 000 populacji.¹² Według innych danych choroba występuje z częstością 2,6–10 zachorowań na 100 000 dzieci.¹³ W młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów stwierdza się nieznaczną przewagę płci żeńskiej.¹¹

Wyróżnia się 3 postacie MIZS:^{14,15}

- młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku z zajęciem niewielu stawów (ang. *oligoarticular JIA* lub *pauciarticular JIA*);
- młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku wielostawowym (ang. *polyarticular JIA*);
- młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku układowym (ang. *systemic JIA*).

Wspólne dla wszystkich postaci zapalenie stawów może dotyczyć każdego stawu. Charakteryzuje się znaczną bolesnością, wysiękami i obrzękami zajętych stawów, ograniczeniem ich ruchomości i zniekształceniami. Często towarzyszą mu objawy zapalenia pochewek ścięgnistych i zaniki mięśniowe, niekiedy znacznego stopnia. Bardzo charakterystycznym, chociaż trudnym do stwierdzenia u małych dzieci objawem jest sztywność poranna. Zajęcie procesem zapalnym stawów biodrowych, skroniowo-żuchwowych i narządu wzroku jest uznane za tzw. złośliwą lokalizację, ze względu na upośledzenie szczególnie istotnych funkcji.¹⁶

Leczenie pacjentów z MIZS w Polsce jest realizowane w ramach programu terapeutycznego *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*. W programie dostępne są dwie substancje: adalimumab i etanercept.

I linia leczenia biologicznego

Porównanie [REDACTED]

Abatacept vs [REDACTED]

Porównanie [REDACTED] abataceptu i [REDACTED] tygodniu obserwacji wykazało, że [REDACTED]. W [REDACTED] obserwacji, abatacept był [REDACTED]. Porównanie skuteczności abataceptu i [REDACTED] w zakresie pozostałych punktów końcowych [REDACTED] pomiędzy obiema terapiami. Z przeprowadzonej analizy wynika, że abatacept charakteryzował się [REDACTED] profilem bezpieczeństwa. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych [REDACTED].

Abatacept vs [REDACTED]

Porównanie [REDACTED] abataceptu i [REDACTED] wykazało [REDACTED]. [REDACTED]. Obie terapie mają [REDACTED]. Profil bezpieczeństwa [REDACTED].

Abatacept vs [REDACTED]

Terapia abataceptem jest [REDACTED]. [REDACTED]. Ponadto abatacept [REDACTED]. Terapia abataceptem jest [REDACTED]. W obserwacji [REDACTED] zaobserwowano [REDACTED] natomiast w [REDACTED] terapia abataceptem wiązała się z [REDACTED].

Porównanie [REDACTED]

Abatacept vs [REDACTED]

Porównanie [REDACTED] abataceptu i [REDACTED] w zakresie takich punktów końcowych, jak [REDACTED]. Wyniki porównania [REDACTED] wykazały, że w [REDACTED].

obserwacji abatacept był w zakresie horyzoncie czasowym terapie abataceptem i wykazywały w zakresie odpowiedzi na leczenie

Porównanie wykazało w zakresie bezpieczeństwa pomiędzy terapią abataceptem i terapią.

Abatacept vs

Porównanie abataceptu i wykazało w zakresie takich punktów końcowych, jak:

abatacept był w zakresie odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako Porównanie wyników z okresu obserwacji pomiędzy abataceptem a w zakresie takich punktów końcowych, jak oraz, natomiast abatacept był w zakresie odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako. W okresie obserwacji, obie terapie charakteryzowały skutecznością w zakresie, jednocześnie terapia abataceptem wiązała się w zakresie odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako

W obserwacji poprawa jakości życia kwestionariusza SF-36 była pomiędzy terapią abataceptem a terapią. Poprawa jakości życia była w grupie otrzymujących abatacept od tej w grupie otrzymujących. W obserwacji poprawa jakości życia była w grupie otrzymujących abatacept w porównaniu z tą w grupie otrzymujących, zarówno w kwestionariusza SF-36.

Abatacept wydaje się charakteryzować. Terapia abataceptem wiązała się z ryzykiem wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych.

Abatacept vs

Porównanie abataceptu i pomiędzy ocenianymi terapiami w zakresie takich punktów końcowych, jak: odpowiedź na leczenie wg kryteriów

Terapia abataceptem wiązała się z [REDACTED]
[REDACTED] w porównaniu z terapią [REDACTED] i jednocześnie [REDACTED]
[REDACTED].

Abatacept vs [REDACTED]

Terapie abataceptem i [REDACTED]
skutecznością w zakresie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów [REDACTED]
[REDACTED]. Obie
terapię [REDACTED] na poprawę jakości życia, zarówno w [REDACTED]
[REDACTED] kwestionariusza SF-36.

Abatacept wydaje się mieć [REDACTED]. Porównanie [REDACTED]
wskazało na [REDACTED] poważnych zdarzeń niepożądanych.

Abatacept vs [REDACTED]

Porównanie [REDACTED] abataceptu i [REDACTED]
pomiędzy terapiami w zakresie takich punktów końcowych, jak: odpowiedź na leczenie
wg kryteriów [REDACTED]. Obie terapie
[REDACTED] na poprawę jakości w [REDACTED]
kwestionariusza SF-36. Terapia abataceptem wiązała się z [REDACTED]
[REDACTED] poprawą jakości życia [REDACTED] kwestionariusza SF-36.

Profil bezpieczeństwa obu terapii [REDACTED] – [REDACTED]
[REDACTED] terapią abataceptem a [REDACTED] w zakresie
częstości występowania ocenianych zdarzeń niepożądanych.

Abatacept vs [REDACTED]

Porównanie [REDACTED] skuteczności terapii abataceptem i [REDACTED]
[REDACTED] w zakresie takich punktów końcowych, jak: odpowiedź na
leczenie wg [REDACTED]
[REDACTED]. W [REDACTED] obserwacji abatacept wykazał się [REDACTED]
[REDACTED] skutecznością w porównaniu z [REDACTED] w zakresie odpowiedzi na
leczenie zdefiniowanej jako [REDACTED]. Jednocześnie w [REDACTED]
obserwacji abatacept wykazał się [REDACTED] skutecznością niż
[REDACTED] w zakresie odsetka pacjentów [REDACTED]
[REDACTED]. Obie terapie [REDACTED] na poprawę jakości
życia ocenianą za pomocą kwestionariusza SF-36.

Porównanie [REDACTED] wskazało [REDACTED] w profilu bezpieczeństwa obu terapii.
Przyjmowanie abataceptu wiązało się z [REDACTED] w porównaniu z [REDACTED]
ryzykiem wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych
prowadzących do przerwania badania.

II linia leczenia biologicznego

Porównanie [REDACTED]

Abatacept vs [REDACTED]

W II linii leczenia biologicznego abatacept w porównaniu z [REDACTED] [REDACTED] na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów [REDACTED] [REDACTED]. Ponadto abatacept [REDACTED] w porównaniu do [REDACTED] [REDACTED] i wpływa na poprawę jakości życia w zakresie [REDACTED] i [REDACTED] kwestionariusza SF-36. Analiza bezpieczeństwa wykazała, że profil bezpieczeństwa abataceptu [REDACTED]. Zdarzenia niepożądane występowały [REDACTED].

Porównanie [REDACTED]

Abatacept vs [REDACTED]

Porównanie [REDACTED] abataceptu i [REDACTED] stosowanych w II linii leczenia biologicznego wykazało [REDACTED] obu terapii w zakresie odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej wg kryteriów [REDACTED].

Abatacept vs [REDACTED]

Porównanie [REDACTED] abataceptu i [REDACTED] stosowanych w II linii leczenia biologicznego w zakresie takich punktów końcowych, jak odpowiedź [REDACTED] [REDACTED]. Porównanie [REDACTED] bezpieczeństwa leczenia wskazało [REDACTED] przyjmujących abatacept.

Abatacept vs [REDACTED]

Porównanie [REDACTED] abataceptu i [REDACTED] stosowanych w II linii leczenia biologicznego w zakresie takich punktów końcowych, jak odpowiedź na leczenie wg kryteriów [REDACTED] [REDACTED]. Abatacept wykazał się [REDACTED] skutecznością w porównaniu z [REDACTED] w zakresie odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako [REDACTED]. Terapie abataceptem i [REDACTED] wpływały na zmianę jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36. Profil bezpieczeństwa [REDACTED] [REDACTED].

Abatacept vs [REDACTED]

W II linii leczenia biologicznego terapie abataceptem i [REDACTED] charakteryzowały się [REDACTED].

Po ■ miesiącach randomizowanej, zaślepionej fazy leczenia lub do czasu zaostrzenia choroby w przypadku pacjentów, którzy nie ukończyli tego etapu badania, odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej ■■■■■ w grupie leczonych abataceptem oraz w grupie przyjmującej ■■■■■.

W populacji ogólnej, w ■-miesięcznej obserwacji zaobserwowano ■■■■■ skuteczność abataceptu ■■■■■ w zakresie takich punktów końcowych, jak: ■■■■■
■■■■■

Faza kontynuacji

Wśród pacjentów leczonych abataceptem podczas fazy podwójnie zaślepionej i fazy otwartej do ■■■■ dnia badania odpowiedź ■■■■■
■■■■■ uzyskało odpowiednio ■■■■■.

Wśród pacjentów leczonych ■■■■■ podczas fazy podwójnie zaślepionej i abataceptem podczas fazy otwartej do ■■■■ dnia badania odpowiedź ■■■■■
■■■■■ uzyskało odpowiednio ■■■■■.

Wśród pacjentów nieprzyjmujących wcześniej leczenia biologicznego, leczonych abataceptem zarówno podczas fazy z podwójnie ślepą próbą i otwartej fazy przedłużonej do ■■■■ dnia badania odpowiedź ■■■■■
■■■■■ według kryteriów ■■■■■ uzyskało odpowiednio ■■■■■.

Wśród pacjentów przyjmujących wcześniej leczenie biologiczne, zarówno podczas fazy z podwójnie ślepą próbą i otwartej fazy przedłużonej do 589 dnia badania odpowiedź ■■■■■
■■■■■ uzyskało odpowiednio ■■■■■.

Stan nieaktywnej choroby zaobserwowano u ■■■■■. W grupie pacjentów otrzymujących ■■■■■ w fazie podwójnie zaślepionej, a następnie abatacept w fazie przedłużonej, odsetek pacjentów z odpowiedzią ■■■■■
■■■■■ wyniósł odpowiednio ■■■■■ wśród pacjentów nieleczonych uprzednio lekami biologicznymi i odpowiednio ■■■■■ wśród pacjentów przyjmujących wcześniej leki biologiczne.

W populacji pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie abataceptem podczas okresu *lead-in* i otrzymali kontynuację leczenia, odpowiedź ■■■■■
■■■■■
■■■■■ dniu badania uzyskało odpowiednio ■■■■■ chorych. W ■■■■
dniu badania odsetki te wyniosły odpowiednio ■■■■■.

Jakość życia

Jakość życia oceniano za pośrednictwem sumarycznej [REDACTED] [REDACTED] kwestionariusza CHQ (Child Health Questionnaire) służącego do pomiaru jakości życia pacjentów. Ze względu na sposób przedstawienia danych, [REDACTED].

W fazie wstępnej badania zaobserwowano poprawę wyniku dla [REDACTED] [REDACTED] kwestionariusza CHQ. W fazie randomizowanej badania poprawa jakości życia w grupie pacjentów leczonych abataceptem [REDACTED]. W grupie pacjentów otrzymujących [REDACTED] ocena jakości życia [REDACTED]

W ciągu [REDACTED] miesięcy fazy wstępnej w grupie pacjentów z odpowiedzią [REDACTED] ocena problemów związanych ze snaniem zmniejszyła się w stosunku do wartości początkowej. Podczas fazy randomizowanej nastąpiła [REDACTED] jakości snu w grupie pacjentów leczonych abataceptem. W grupie pacjentów otrzymujących [REDACTED] [REDACTED]

W grupie pacjentów z odpowiedzią ACR Pedi 30 w momencie zakończenia fazy wstępnej [REDACTED] zaobserwowano w grupie pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi [REDACTED] punktu w momencie zakończenia fazy *lead-in*). Po [REDACTED] miesiącach fazy randomizowanej pacjenci w grupie leczonej abataceptem osiągnęli [REDACTED], podczas gdy w grupie [REDACTED] ocena w skali VAS wskazywała na [REDACTED]

Bezpieczeństwo

Terapia abataceptem jest bezpieczna. Częstość występowania poważnych działań niepożądanych łącznie, działań niepożądanych ogółem, infekcji, zaburzeń żołądkowo-jelitowych i innych działań niepożądanych [REDACTED] [REDACTED]. Podczas fazy przedłużonej nie odnotowano przypadków gruźlicy ani nowotworów złośliwych.

Z niniejszej analizy wynika, że abatacept jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu MIZS u pacjentów, u których zawiodło standardowe leczenie. Ponadto, wyniki badania [REDACTED] sugerują, że abatacept jest skuteczny także u pacjentów, u których zawiodło dotychczasowe leczenie biologiczne.

3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

3.1 RZS

Przeprowadzono systematyczny przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych, w których szacowano koszty i efekty zdrowotne stosowania abataceptu w leczeniu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Strategię przeglądu dla baz Medline, Embase oraz Cochrane Library przedstawiono w aneksie 1. W aneksie 2 przedstawiono wyniki selekcji prac (diagram QUORUM). Zidentyfikowano [REDACTED] prac ([REDACTED] pełnych publikacji i [REDACTED] abstraktów konferencyjnych), w których oceniano koszty leczenia abataceptem pacjentów z RZS w porównaniu z innymi lekami biologicznymi lub leczeniem konwencjonalnym. Wyniki oszacowań przedstawionych w tych pracach opisano w tabeli 1.

W analizie ekonomicznej [REDACTED] w populacji pacjentów z aktywnym RZS nieskutecznie leczonych jednym inhibitorem TNF-alfa ICER/QALY dla [REDACTED] w porównaniu z LMPCh wynosił [REDACTED], dla [REDACTED], dla [REDACTED], dla [REDACTED], a dla [REDACTED].

W analizie kosztów-żyteczności [REDACTED] w populacji pacjentów z ciężkim RZS nieskutecznie leczonych inhibitorem TNF-alfa ICER/QALY po dołączeniu drugiego leku biologicznego wynosił odpowiednio: dla RTX +MTX – [REDACTED]; dla [REDACTED]; dla [REDACTED] dla [REDACTED]

[REDACTED] w populacji pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego RZS nieskutecznie leczonych LMPCh lub inhibitorem TNF-alfa koszt dodatkowego przypadku niskiej aktywności choroby dla terapii [REDACTED] a koszt dodatkowej remisji – [REDACTED]. W pracy [REDACTED] ICER/dodatkowy dzień z niską aktywnością RZS dla porównania sekwencji [REDACTED], a ICER/dodatkowy dzień z remisją RZS – [REDACTED]. W publikacji [REDACTED] średni współczynnik kosztów-efektywności wskazywał na [REDACTED] koszt dodatkowego dnia z niską aktywnością RZS dla [REDACTED]. Stosowanie ABA po dwóch inhibitorach TNF-alfa było [REDACTED] niż sekwencyjne zastosowanie inhibitorów TNF-alfa ([REDACTED]). W publikacji [REDACTED], wśród pacjentów z RZS nieodpowiadających na leczenie inhibitorem TNF-alfa, inkrementalny koszt uzyskania 1 QALY w ciągu 10 lat wyniósł [REDACTED], natomiast w horyzoncie czasowym obejmującym całe życie, koszt uzyskania [REDACTED] dla porównania abataceptu i LMPCh wyniósł [REDACTED]. W publikacji [REDACTED],

wśród pacjentów z RZS nieodpowiadających na leczenie inhibitorami TNF-alfa, wartość ICUR/QALY dla porównania abataceptu w skojarzeniu z metotreksatem oszacowano na [REDACTED].

W abstrakcie konferencyjnym [REDACTED], w populacji z RZS nieskutecznie leczonej inhibitorami TNF wartości ICER/QALY wyniosły [REDACTED] odpowiednio dla [REDACTED]. W abstrakcie konferencyjnym [REDACTED], w populacji z RZS nieodpowiadającej na leczenie pierwszym inhibitorem TNF-alfa wartość ICER/QALY dla [REDACTED]. W publikacji [REDACTED], wartość CER/QALY dla [REDACTED] wśród pacjentów z RZS nieodpowiadających na leczenie MTX. W pracy [REDACTED], w populacji pacjentów z RZS nieodpowiadających na leczenie MTX wartość ICER/QALY dla [REDACTED]. W abstrakcie konferencyjnym [REDACTED] wartość ICER/QALY dla [REDACTED] w populacji pacjentów z RZS nieodpowiadających na leczenie LMPCh, w tym MTX. W pracy [REDACTED], wartość ICER/QALY dla [REDACTED] w populacji pacjentów z RZS nieodpowiadających na leczenie MTX oszacowano na [REDACTED]. W abstrakcie konferencyjnym [REDACTED], zdyskontowane QALY w populacji pacjentów z RZS nieodpowiadających na leczenie MTX oszacowano na [REDACTED]. Bezpośrednie koszty medyczne związane z terapią abataceptem wyceniono na [REDACTED]. W pracy [REDACTED], wartość ICER/QALY dla [REDACTED] w populacji pacjentów z RZS nieodpowiadających na leczenie metotreksatem oszacowano na [REDACTED].

Poniższa tabela przedstawia zestawienie doniesień dotyczących efektywności lub użyteczności kosztów zastosowania abataceptu w reumatoidalnym zapaleniu stawów.

Tabela 1. Wyniki przeglądu analiz ekonomicznych - RZS.

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

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

3.2 MIZS

Przeprowadzono systematyczny przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych, w których szacowano koszty i efekty zdrowotne stosowania abataceptu w leczeniu pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. Strategię przeglądu dla baz Medline, Embase oraz Cochrane Library przedstawiono w aneksie 1. W aneksie 2 przedstawiono wyniki selekcji prac (diagram QUORUM). Zidentyfikowano [REDACTED] prace ([REDACTED]), w których oceniano koszty leczenia abataceptem pacjentów z MIZS po nieskutecznej terapii konwencjonalnej. Wyniki oszacowań przedstawionych w tych pracach opisano w tabeli 4.

W pracy Ungar 2011 roczny koszt leczenia dodatkowego pacjenta, który uzyskał odpowiedź ACR Pedi 30 wynosił [REDACTED]. W abstrakcie konferencyjnym [REDACTED] Koszt 1 roku leczenia pacjenta z MIZS o masie ciała od 15 do 65 kg wyniósł od [REDACTED].

Tabela 2. Wyniki przeglądu analiz ekonomicznych - MIZS.

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

4 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest porównanie kosztów terapii produktem abatacept (Orencia®) w populacji chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów lub z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, a także kosztów terapii produktem abatacept w populacji chorych z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Tabela 3. Problem decyzyjny dla RZS zdefiniowany w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> dorośli mężczyźni i kobiety (wiek ≥ 18 lat) z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> abatacept 10 mg/kg m.c.
Komparator (C)	[Redacted]
Wyniki (O)	[Redacted]

Tabela 4. Problem decyzyjny dla MIZS zdefiniowany w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> dzieci w wieku 4-18 lat z rozpoznaniem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> abatacept 10 mg/kg m.c.
Komparator (C)	[Redacted]
Wyniki (O)	[Redacted]

5 Metodyka

5.1 Strategia analizy

Dla populacji RZS ze względu na [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] leków biologicznych zarówno w I, jak i kolejnych liniach leczenia, wykonano [REDAKTOWANE]. Dla populacji MIZS, ze względu na [REDAKTOWANE]

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: „[REDAKTOWANE]

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ).

- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ);

§5 ust. 3 rozporządzenia MZ 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu; „

5.2 Założenia modelu

Zarówno dla RZS (I i kolejne linie terapii) jak i MIZS szacowano

W praktyce, pacjenci przerywają leczenie z powodu

kryteriów przerwania leczenia zdefiniowanych w programie lekowym, z powodu zgonu oraz z powodu działań niepożądanych lub innych przyczyn (np. decyzji chorego). ■

Należy podkreślić, że mimo istniejących różnic w procedurze oceny skuteczności leczenia ■

■ W praktyce klinicznej, osoby, u których stwierdzono brak odpowiedzi na leczenie, kwalifikowani są do leczenia kolejnym lekiem biologicznym. Jest to równoznaczne z zachowaniem ciągłości leczenia, a zatem fakt wcześniejszego przerwania leczenia u części chorych, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie nie powinien różnicować całkowitych kosztów terapii lekami biologicznymi. W celu uproszczenia analizy założono zatem, ■

■ Uproszczenie takie czyni analizę bardziej przejrzystą dla płatnika, ponieważ w lepszy sposób przybliża rzeczywiste koszty terapii lekami biologicznymi. Przyjęte założenie nie różnicuje kolejnych linii leczenia RZS, co jest zgodne z zapisami programów lekowych (przebieg leczenia i monitorowania jest niezależny od linii leczenia). Ze względu na inną charakterystykę populacji, a co za tym idzie inne dawkowanie leków biologicznych, wyniki dla RZS i MIZS przedawiono osobno.

5.3 Założenia modelu ■

Ze względu na ■

■ Założenie to jest podstawą przeprowadzonych szacunków ■, zatem analiza ■. Należy podkreślić, że dla przyjętych założeń ■ jest zależny jedynie od kosztów terapii.

5.3.1 RZS

Szacunki [redacted] dla leczenia w RZS oparto na wartościach [redacted]. W przypadku leczenia I linii dostępne dane pozwalają szacować [redacted] horyzontu analizy, zaś dla leczenia II linii – [redacted] horyzontu analizy. W szacunkach przyjęto założenie, że przez cały czas leczenia pacjenci otrzymują założoną terapię lekami biologicznymi.

W modelu założono, że pacjenci włączeni do analizy mają [redacted] odpowiadającą aktywnemu RZS. [redacted] oszacowano na podstawie systematycznego przeglądu piśmiennictwa (patrz aneksy 9-14). W oparciu o te dane oszacowano, że średnia wartość [redacted] dla pacjentów z aktywną postacią RZS wynosi [redacted] (patrz tabela poniżej). Zmianę [redacted] oszacowano na podstawie zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie piśmiennictwa [redacted] – patrz aneks 19. W oparciu o zidentyfikowane [redacted] w zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym kontrolowanych badaniach klinicznych (patrz załączona dokumentacja oraz tabele poniżej), oszacowano zmianę [redacted] pacjentów leczonych lekami biologicznymi – patrz tabela 35 i 36. [redacted]

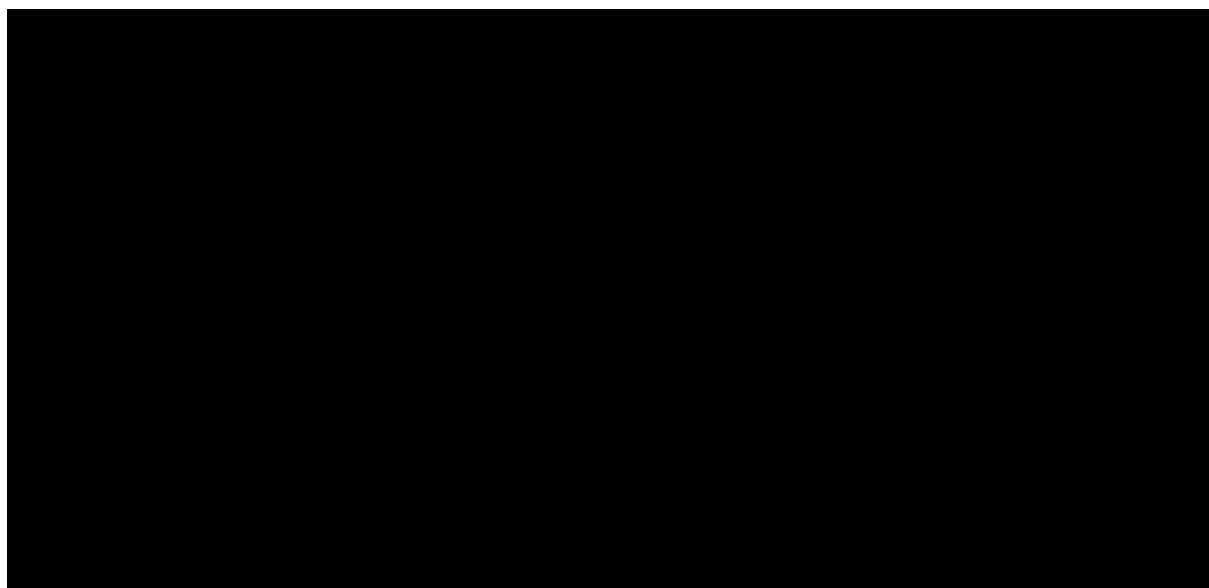
5.3.2 MIZS II linia

Szacunki [REDACTED] w przypadku pacjentów z MIZS szacowano uwzględniając [REDACTED]. Analiza miała charakter [REDACTED], w którym pacjenci przebywają [REDACTED]. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie szacowano na podstawie wyników [REDACTED]

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

[REDACTED] patrz rycina poniżej.

Rycina 1. Zmiana prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie dla pacjentów z MIZS leczonych lekami biologicznymi (w oparciu o dane z [REDACTED]).



Ze względu na brak zidentyfikowanych [REDACTED] [REDACTED] – patrz rozdział 3.2. W badaniu tym [REDACTED] [REDACTED] Przyjęto założenie, że [REDACTED] [REDACTED] – patrz tabela 32.

5.4 Populacja

5.4.1 RZS

W modelu analizy przyjęto założenie, że standardowy pacjent kwalifikowany do programu lekowego RZS jest w wieku [REDACTED] lat. Przyjęto ponadto założenie, że [REDACTED] pacjentów stanowią kobiety, co odpowiada częstości występowania RZS w populacji ogólnej.¹⁷ W oparciu o dane z piśmiennictwa (przegląd systematyczny prac klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej) przyjęto, że średnia masa ciała pacjentów wynosi [REDACTED] kg, a odsetek pacjentów z masa ciała [REDACTED] - patrz aneks 16.

5.4.2 MIZS II linia

W modelu analizy przyjęto założenie, że standardowy pacjent kwalifikowany do programu lekowego MIZS jest w wieku [REDACTED] lat (wartość zbliżona do populacji badania [REDACTED]). Średnia masa ciała chłopców w tym wieku to wg siatek centylowych [REDACTED] kg, a dziewczynek – [REDACTED] kg. Dla założonego rozkładu płci [REDACTED] (M:K), średnia masa ciała pacjentów z MIZS wyniesie [REDACTED] kg. Ze względu na fakt, że [REDACTED] jest podawany jedynie pacjentom powyżej 13. r.ż., przedstawiono oddzielną [REDACTED] dla tej populacji pacjentów, przyjmując średni wiek takiej populacji na poziomie [REDACTED] lat, co daje średnią masę pacjentów na poziomie [REDACTED] kg.

5.5 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto [REDACTED] horyzont obserwacji. Uzasadnieniem takiego horyzontu obserwacji jest [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.6 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Nie przeprowadzono analizy z perspektywy wspólnej, tj. perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy pacjenta, ze względu na fakt, że w

analizie nie identyfikowano danych kosztowych, dla których występuje współpłacenie pacjenta (wszystkie procedury, tj. podanie leku, lek, monitorowanie i kwalifikacja do terapii realizowane są w ramach programu lekowego tj. pełnej refundacji).

5.7 Analizowane koszty

W analizie uwzględniono koszty, które są rozliczane w programie lekowym dla RZS, tj. bezpośrednie koszty medyczne związane z:

- zakupem leków,
- podaniem leków,
- kwalifikacją do programu lekowego,
- monitorowaniem leczenia w programie lekowym.

Ze względu na [REDAKTOWANO] terapii biologicznych, [REDAKTOWANO] [REDAKTOWANO] (patrz załączony raport efektywności klinicznej).

5.7.1 Koszty leków

Koszty [REDAKTOWANO] szacowano zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem MZ z dnia 24.04.2013 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 roku. Cenę detaliczną abataceptu uzyskano od producenta leku – patrz aneks 6. [REDAKTOWANO]

Zużycie leków szacowano w oparciu o schemat podawania leków opisany w programach lekowych, tj.:

RZS

[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- abatacept we wlewie dożylnym – 500 mg dla pacjentów o masie ciała <60 kg, 750 mg dla pacjentów o masie ciała od 60 do 100 kg i 1000 mg dla pacjentów o masie ciała >100 kg w 0, 2 i 4 tygodniu, a następnie co 4 tygodnie;
- abatacept s.c. – 125 mg we wstrzyknięciu podskórnym raz na tydzień.

MIZS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- abatacept 10 mg/kg w przeliczeniu na masę ciała pacjenta we wlewie dożylnym.

Dla abataceptu s.c. zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego leczenie należy rozpocząć od dawki początkowej stosując infuzję dożylną. Jednak u pacjentów, u których nie można podać leku dożylnie, leczenie abataceptem s.c., można rozpocząć bez dożylnej dawki początkowej. W niniejszej analizie założono, że [REDACTED] pacjentów leczonych abataceptem s.c., otrzymuje początkową infuzję dożylną [REDACTED]

Koszty pojedynczych dawek dla poszczególnych leków przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 10. Koszt pojedynczych dawek leków stosowanych w RZS (I i II linia).

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

██████████	██████	██████████	██████	██████████	██████
██████████	██████	██████████	██████	██████████	██████
██████████	██████	██████████	██████	██████████	██████
██████████	██████	██████████	██████	██████████	██████
██████████	██████	██████████	██████	██████████	██████
██████████	██████	██████████	██████	██████████	██████
██████████	██████	██████████	██████	██████████	██████

* w oparciu o średnią masę ciała █████ kg – patrz aneks 16.

** w oparciu o rozkład masy ciała – patrz aneks 16.

Tabela 11. Koszt pojedynczych dawek leków stosowanych w MIZS.

██████	██████████	████████████████████		████████████████████	
		██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████████	██████	██████████	██████
██████████	██████	██████████	██████	██████████	██████
██████████	██████	██████████	██████	██████████	██████
██████████	██████	██████████	██████	██████████	██████
██████████	██████	██████████	██████	██████████	██████
██████████	██████	██████████	██████	██████████	██████
██████████	██████	██████████	██████	██████████	██████

* w oparciu o przeciętna masę ciała populacji w wieku █████ lat.

** w oparciu o przeciętna masę ciała populacji w wieku █████ lat.

5.7.2 Koszty podania leczenia

Koszty podania leczenia obliczono na podstawie załącznika nr 1 do zarządzenia Nr 3/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 lutego 2013. W analizie podstawowej przyjęto, że koszt podania leczenia w przypadku podania *i.v.* jest równy █████ a w przypadku podania *s.c.* równy jest █████

Koszty procedur oszacowano w oparciu o aktualną wycenę punktową procedur NFZ oraz wycenę punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN – patrz tabela poniżej. W scenariuszu minimalnym przyjęto, że koszty podania wszystkich substancji czynnych rozliczane są █████ W scenariuszu maksymalnym przyjęto, że koszty podania wszystkich substancji czynnych rozliczane są █████

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych █████
████████████████████
████████████████████



Tabela 12. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.

5.7.3 Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Koszt kwalifikacji pacjentów do programu lekowego obliczono na podstawie załącznika nr 1 do zarządzenia Nr 3/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 lutego 2013 – procedura nr 5.08.06.0000006 (kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych). Koszt tej procedury wynosi 6,25 punktu rozliczeniowego, co przy wycenie punktu na poziomie 52,00 PLN związane jest z kosztem procedury w wysokości 325,00 PLN.

Tabela 13. Wycena procedury związanej z kwalifikacją do leczenia.

Opis procedury	Numer procedury	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Koszt procedury (PLN)
Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych	5.08.06.0000006	6,25	52,00	325,00

5.7.4 Koszty monitorowania leczenia

Koszt monitorowania leczenia oparto na wycenie procedury NFZ dla aktualnego programu lekowego leczenia pacjentów z RZS – procedura nr 5.08.06.0000063 (diagnostyka w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym). Koszty monitorowania leczenia są rozliczane jednorazowo w ciągu roku. Zgodnie z załącznikiem nr 2 do zarządzenia nr 3/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 lutego 2013 r., procedury diagnostyczne nr 5.08.08.0000042 i 5.08.08.0000052 wyceniono na 14,4 punktu, co przy wycenie punktu rozliczeniowego na poziomie 52,00 PLN związane jest z kosztem procedury w wysokości 748,80 PLN.

Tabela 14. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia.

Opis procedury	Numer procedury	Wycena punktowa procedury	Wycena punktu rozliczeniowego (PLN)	Koszt procedury (PLN)
Diagnostyka w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	5.08.08.0000042	14,4	52,00	748,80
Diagnostyka w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	5.08.08.0000052	14,4	52,00	748,80

5.8 Analiza wrażliwości

Aby zbadać wpływ niepewności związanej z oszacowaniami parametrów wykonano jednoczynnikową i wieloczynnikową analizę wrażliwości.

5.8.1 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

W tabeli 15 przedstawiono zestaw zmiennych testowanych w jednoczynnikowej analizie wrażliwości.

Testowano następujące parametry:

- [REDACTED] (patrz rozdział 5.7.2) – scenariusz A1 i A2;
- [REDACTED] – scenariusz B1;
- [REDACTED] – scenariusz C1.

5.8.2 Wieloczynnikowa analiza wrażliwości

Przeprowadzono wieloczynnikową analizę wrażliwości uwzględniając minimalne i maksymalne wartości zmiennych testowanych w analizie jednoczynnikowej. W tabeli 16 przedstawiono zestawienie zmiennych testowanych w wieloczynnikowej analizie wrażliwości.

Tabela 15. Opis parametrów jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

■				
■				
■		■	■	
■		■	■	

Tabela 16. Parametry wieloczynnikowej analizy wrażliwości.

		■	■
		■	■

5.9 Dyskontowanie

[Redacted text]

5.10 Analiza

Dla każdego z nowych scenariuszy przedstawiono

[Redacted text]

6 Wyniki

6.1 Analiza [REDACTED]

6.1.1 RZS

[REDACTED]

Tabela 19. Analiza [REDACTED] – MIZS II linia – populacja >13 r.ż.

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

6.2 Analiza wrażliwości

6.2.1 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

6.2.1.1 RZS

Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości pokazano w tabelach poniżej. Analiza wykazała, że założenia [REDACTED]

Tabela 20. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – RZS.

Tabela 21. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości – vs scenariusz podstawowy – RZS.

Tabela 22. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości – vs scenariusz podstawowy – RZS.

Tabela 23. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości – analiza progowa – RZS.

■		T			T	T	
					T		T
■					T		T
					T		
■		T					
					T		
■		T					T
					T		T

6.2.1.2 MIZS II linia

Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości pokazano w tabelach poniżej. Podobnie jak dla RZS, analiza wykazała, że [REDACTED].

Tabela 24. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – MIZS II linia – [REDACTED]

■				
■				
■				
■				

Tabela 25. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – MIZS II linia – [REDACTED]

■				
■				
■				
■				

Tabela 32. Analiza [redacted] – RZS – scenariusz minimalny.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]										
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]										
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.3.2.2 RZS II linia

[Redacted content]

Tabela 43. [Redacted] – RZS II linia.

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

6.3.2.3 MIZS II linia

[Redacted content]

6.3.3 Kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynniki z rozdziału 6.3.1 nie są wyższe od współczynników z rozdziału 6.3.2

6.3.3.1 RZS I linia

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację ceny zbytu abataceptu w postaci dożylniej i podskórnej, przy której współczynniki oszacowane w rozdziale 6.3.1.1 nie są wyższe od współczynników z rozdziału 6.3.2.1.

Tabela 46. Kalkulacja progowej ceny zbytu netto wnioskowanej technologii – RZS I linia.

6.3.3.2 RZS II linia

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację ceny zbytu abataceptu w postaci dożylniej i podskórnej, przy której współczynniki oszacowane w rozdziale 6.3.1.2 nie są wyższe od współczynników z rozdziału 6.3.2.2.

Tabela 47. Kalkulacja progowej ceny zbytu netto wnioskowanej technologii – RZS II linia.

6.3.3.3 MIZS II linia

W tabelach poniżej przedstawiono kalkulację ceny zbytu abataceptu w postaci dożylniej, przy której współczynniki oszacowane w rozdziale 6.3.1.2 nie są wyższe od współczynników z rozdziału 6.3.2.2.

Tabela 48. Kalkulacja progowej ceny zbytu netto wnioskowanej technologii – MIZS II linia – [REDACTED]

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

Tabela 49. Kalkulacja progowej ceny zbytu netto wnioskowanej technologii – MIZS II linia – [REDACTED]

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

7 Podsumowanie i wnioski

W niniejszym dokumencie przedstawiono analizę ekonomiczną zastosowania abataceptu w terapii dorosłych chorych z aktywną i postępującą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów oraz dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. Analizę wykonano w oparciu o załączoną analizę efektywności klinicznej. [REDACTED]

Koszty wprowadzenia abataceptu do programu lekowego porównano z kosztami użycia [REDACTED]

[REDACTED] W analizie szacowano koszty leków, koszty podania i monitorowania leczenia oraz koszty włączenia pacjentów do programu. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Nie przeprowadzono analizy z perspektywy wspólnej, tj. perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy pacjenta, ze względu na fakt, że w analizie nie identyfikowano danych kosztowych, dla których występuje współpłacenie pacjenta (wszystkie procedury, tj. podanie leku, lek, monitorowanie i kwalifikacja do terapii realizowane są w ramach programu lekowego, tj. pełnej refundacji).

Przedstawiona analiza została wykonana w oparciu o dane kosztowe i zużycie zasobów powiązane z procedurami NFZ realizowanymi w ramach obecnie prowadzonego programu lekowego leczenia pacjentów z RZS i MIZS. Koszt terapii abataceptem szacowano w oparciu o dane kosztowe producenta.

W modelu analizy przyjęto założenie, że standardowy pacjent z RZS kwalifikowany do programu lekowego jest w wieku [REDACTED] lat. Przyjęto ponadto założenie, że [REDACTED] pacjentów stanowią kobiety, co odpowiada częstości występowania RZS w populacji ogólnej, tj. [REDACTED] odpowiednio dla kobiet i mężczyzn. Przyjęto, że średnia masa ciała pacjentów z RZS wynosi [REDACTED] kg, a odsetek pacjentów z masą ciała [REDACTED] – odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED]. W przypadku pacjentów z MIZS przyjęto założenie, że standardowy pacjent kwalifikowany do programu lekowego jest w wieku [REDACTED] lat. Średnia masa chłopców w tym wieku to wg siatek centylowych [REDACTED] kg, a dziewczynek – [REDACTED] kg. Dla założonego rozkładu płci 1:1,5 (M:K), średnia masa pacjentów z MIZS wyniesie [REDACTED] kg. Ze względu na fakt, że [REDACTED] jest podawany jedynie pacjentom powyżej [REDACTED] przedstawiono [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 52. Strategia przeszukiwania bazy Embase (Elsevier). 12.03.2013.

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

Aneks 2. Selekcja analiz ekonomicznych dla MIZS

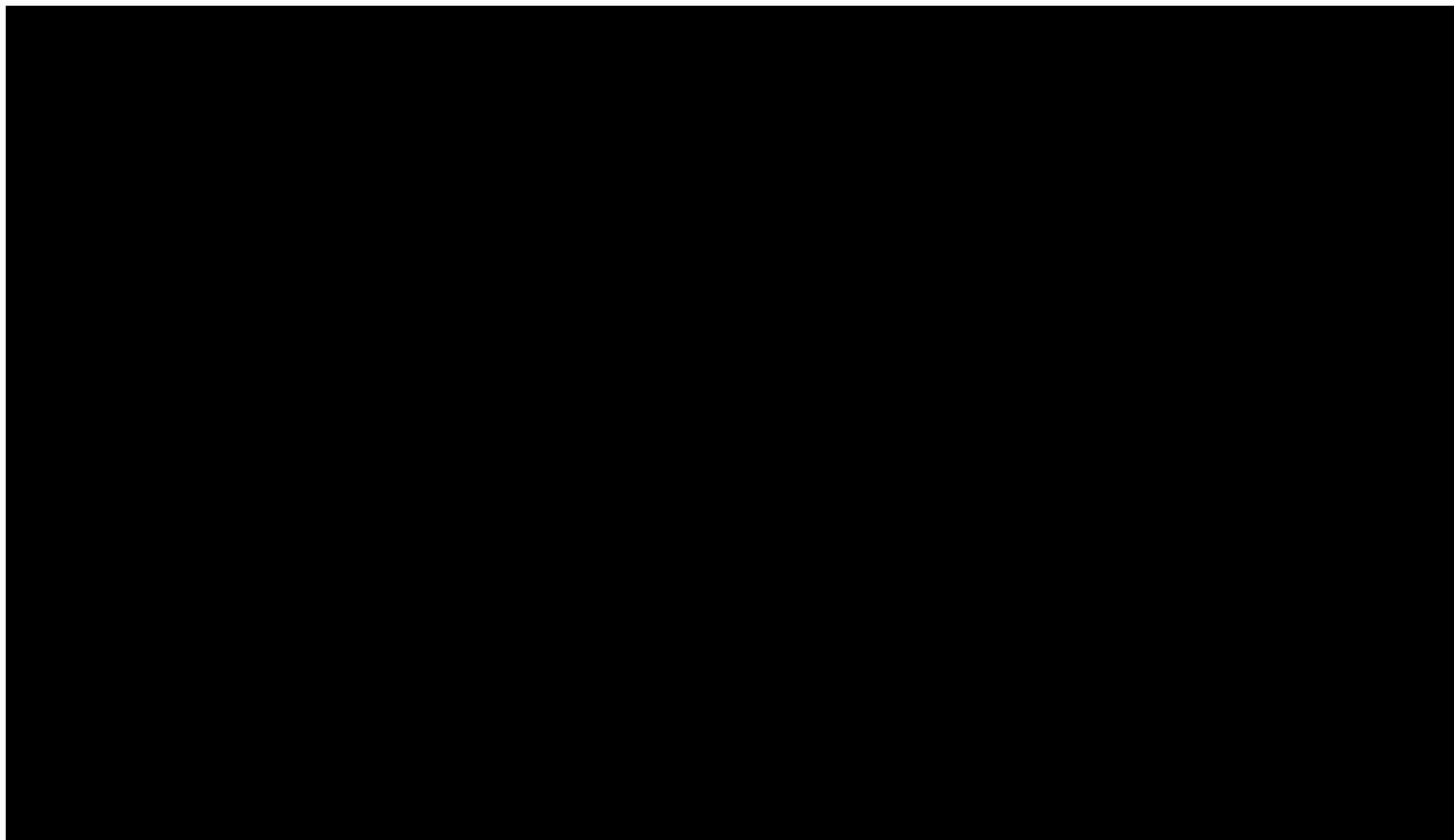
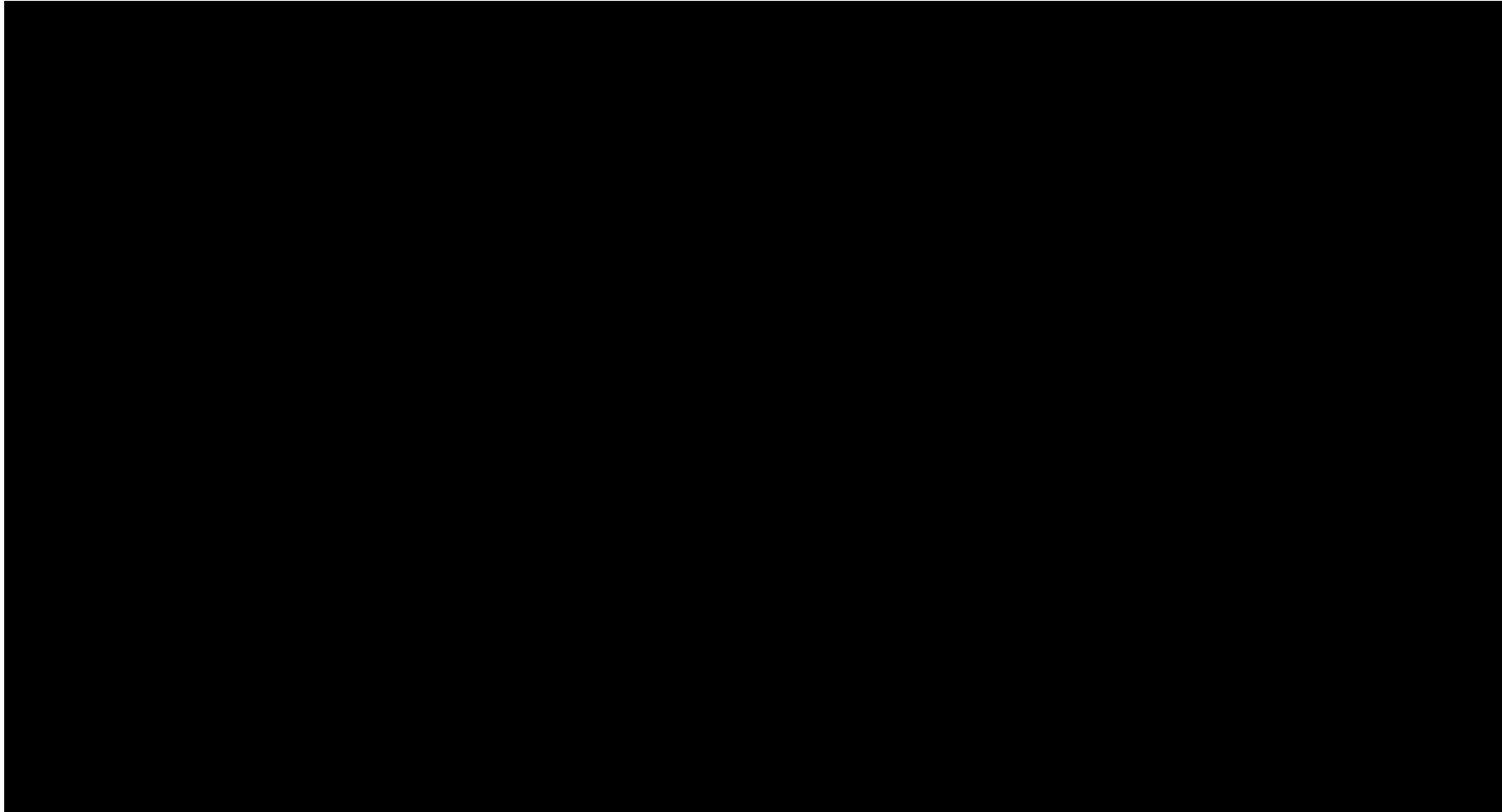


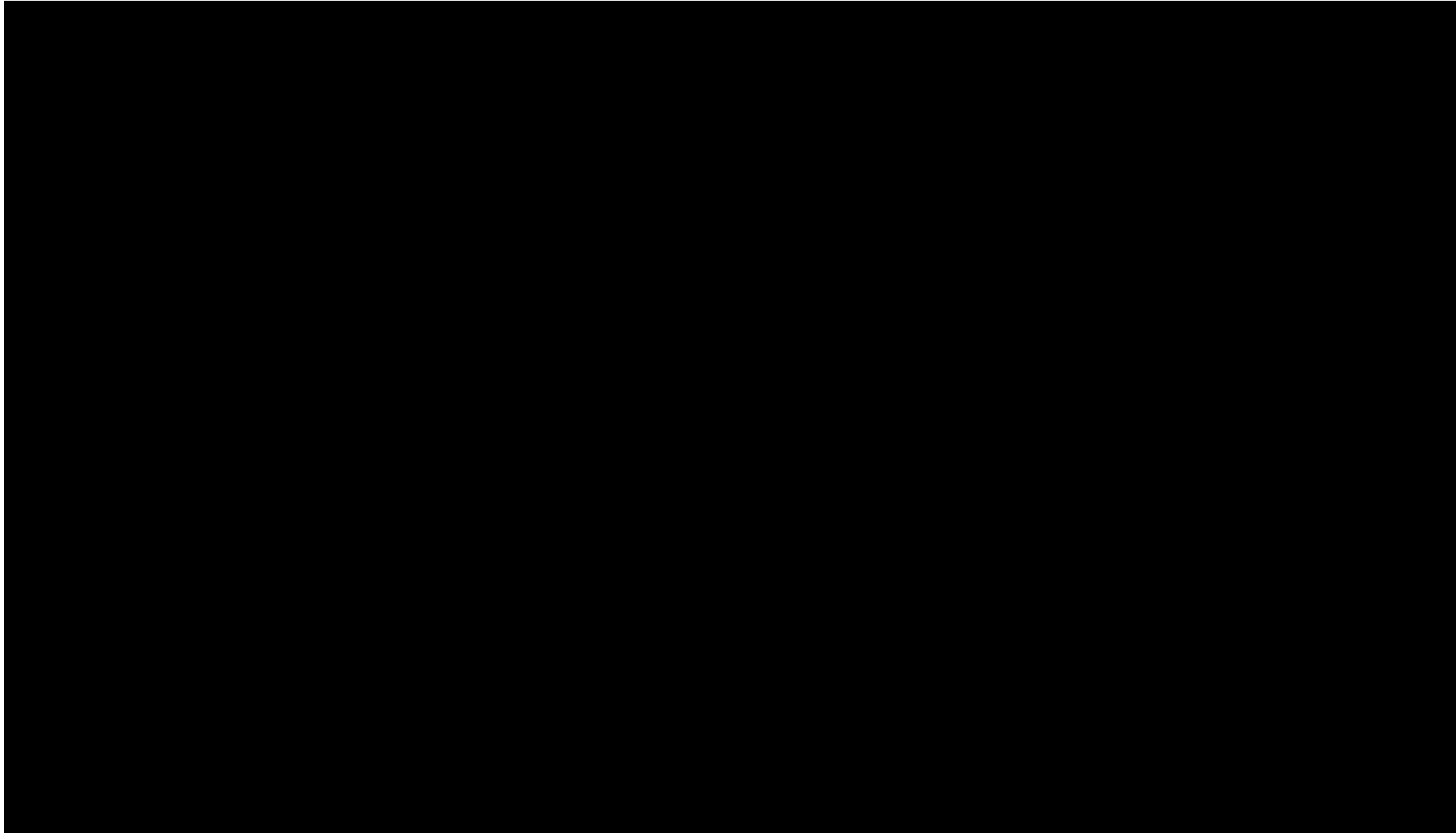
Tabela 55. Strategia przeszukiwania bazy Embase (Elsevier) do dnia 18.03.2013 r.

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

Aneks 4. Selekcja analiz ekonomicznych dla RZS



Aneks 6. Selekcja badań dotyczących wartości użyteczności dla MIZS



Aneks 7. Przegląd wartości użyteczności dla MIZS - prace włączone

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

Aneks 8. Przegląd wartości użyteczności dla MIZS – prace wykluczone

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

Aneks 9. Wartości użyteczności dla MIZS zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym

Tabela 59. Wartości użyteczności dla MIZS.

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

Aneks 10. Strategia przeglądu badań wartości użyteczności dla RZS

Tabela 60. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed). 20.02.2013.

■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■

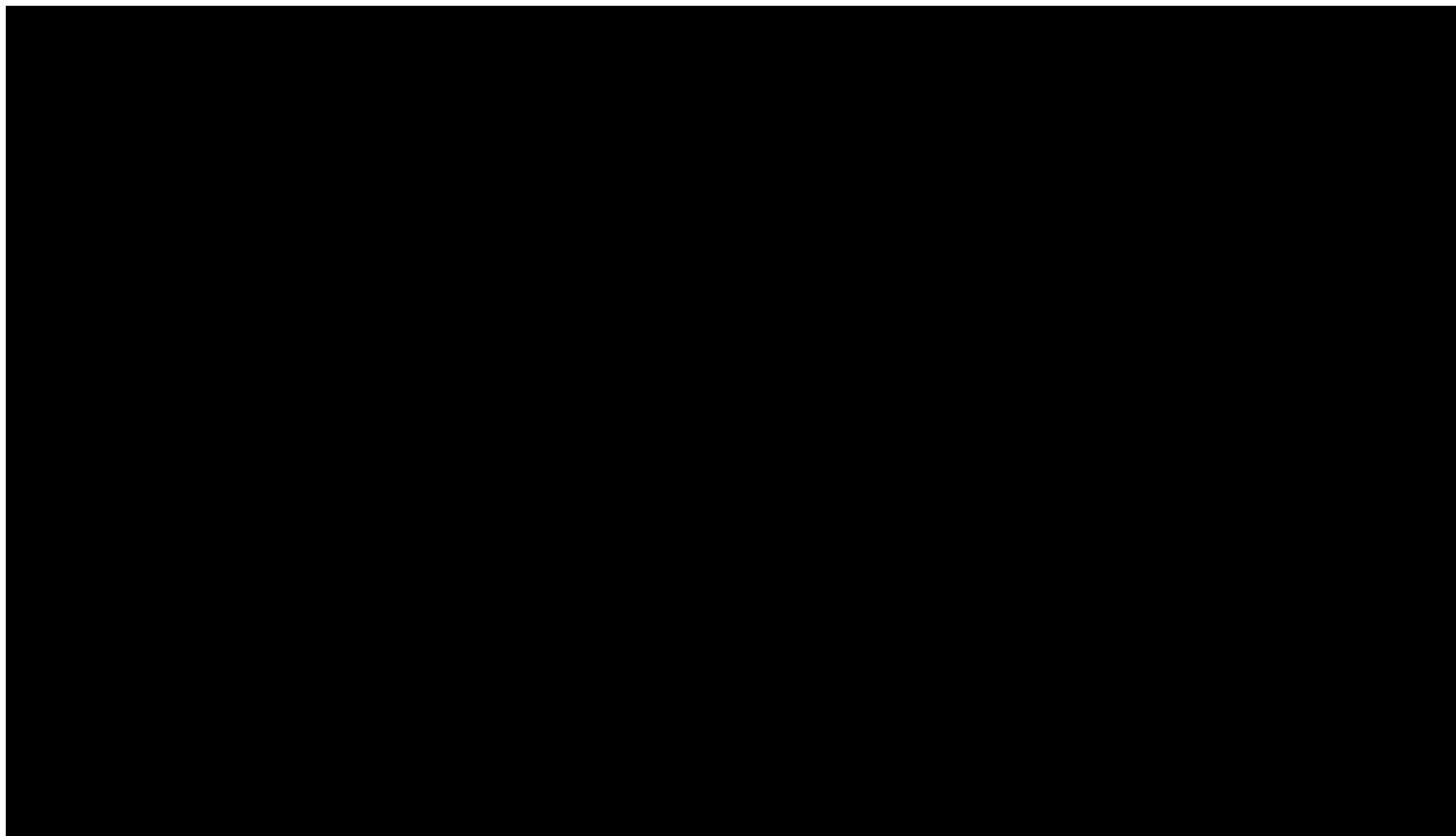
Tabela 61. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library. 20.02.2013.

■		■
■		■
■		■

Tabela 62. Strategia przeszukiwania bazy Embase (Elsevier). 20.02.2013.

■		■
■		■
■		■
■		■

Aneks 11. Selekcja badań dotyczących wartości użyteczności dla RZS



Aneks 12. Przegląd wartości użyteczności dla RZS – prace włączone

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

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

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

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

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

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

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

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

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

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

Aneks 15. Wyniki przeglądu rejestru analiz użyteczności kosztów

■	■	[REDACTED]
■	■	[REDACTED]
■	■	[REDACTED]
■	■	[REDACTED]
■	■	[REDACTED]
■	■	[REDACTED]
■	■	[REDACTED]
■	■	[REDACTED]
■	■	[REDACTED]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aneks 16. Masa ciała pacjentów z RZS

Tabela 63. Rozkład masy ciała w poszczególnych grupach w badaniach włączonych do analizy.

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

██████████	█	██	█	██	██	██
██████████	█	██	█	██	██	██
██████████	█	██	█	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██
██████████	█	██	█	██	██	██
██████████	█	██	█	██	██	██
██	██	██	██	██	██	██
██	██	██	██	██	██	██
██	██	██	██	██	██	██
██	██	██	██	██	██	██
██	██	██	██	██	██	██
██	██	██	██	██	██	██
██████████				██	██	██

Aneks 17. Koszty leków

Tabela 56. Koszty leków.

	.									
	.									
	.									
	.									
	.									
	.									
	.									
	.									
	.									
	.									
	.									
	.									
	.	:								
	.	:								
	.	:								
	.	:								

Aneks 18. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności abataceptu (GRADE)

RZS

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

↓	↓	↓	↓	↓	+	↓	↓	↓	↓	↓	↓
↓	↓	↓	↓	+	+	↓	↓	↓	↓	↓	↓
↓	↓	↓	↓	↓	+	↓	↓	↓	↓	↓	↓
↓	↓	↓	↓	↓	+	↓	↓	↓	↓	↓	↓
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
↓	↓	↓	↓	↓	+	↓	↓	↓	↓	↓	↓
↓	↓	↓	↓	↓	+	↓	↓	↓	↓	↓	↓
↓	↓	↓	↓	+	+	↓	↓	↓	↓	↓	↓

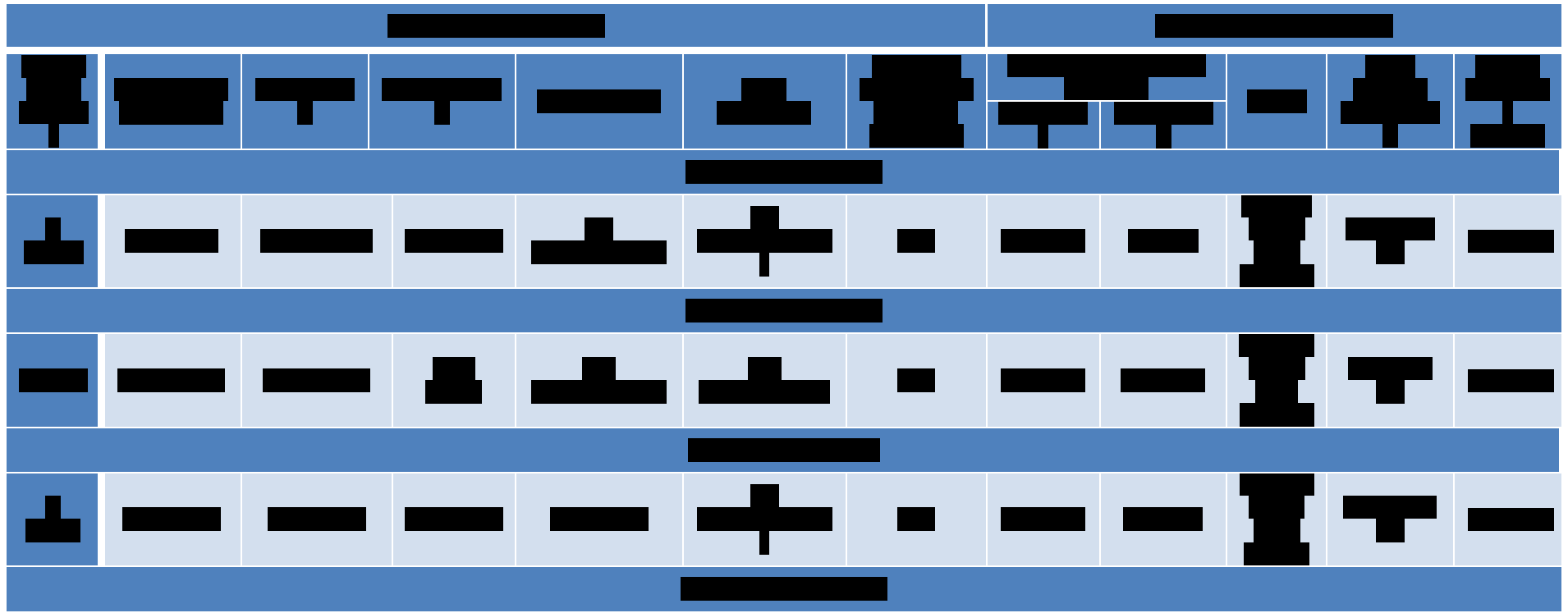
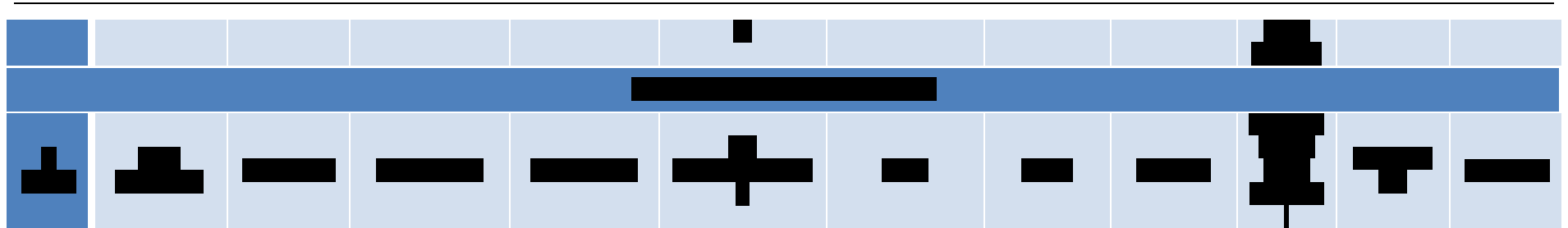
T	T	-	-	-	+	-	-	-	T	T	-
T	T	-	-	-	+	-	-	-	T	T	-
-	T	-	-	-	+	-	-	-	T	T	-
-	T	-	T	-	+	-	-	-	T	T	-
T	T	-	-	-	+	-	-	-	T	T	-
T	T	-	-	-	+	-	-	-	T	T	-
-	T	-	T	-	+	-	-	-	T	T	-
-	T	-	-	-	+	-	-	-	T	T	-

⌋	⌋	⌋	⌋	+	+	⌋	⌋	⌋	⌋	⌋	⌋	⌋
⌋	⌋	⌋	⌋	+	+	⌋	⌋	⌋	⌋	⌋	⌋	⌋
⌋	⌋	⌋	⌋	+	+	⌋	⌋	⌋	⌋	⌋	⌋	⌋
⌋	⌋	⌋	⌋	+	+	⌋	⌋	⌋	⌋	⌋	⌋	⌋

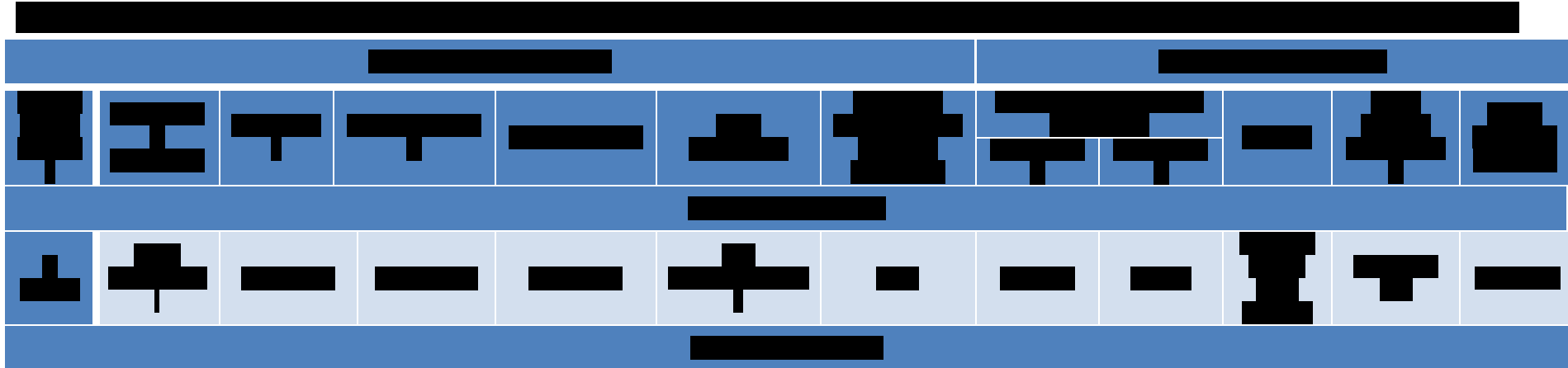
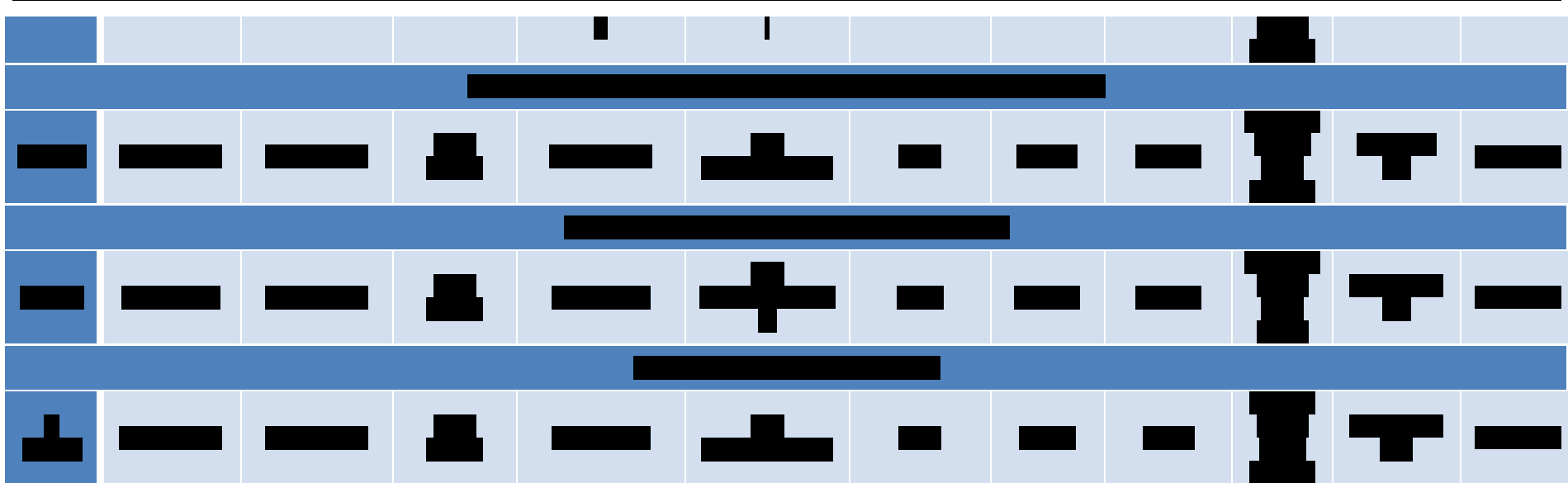
[Redacted]											
[Redacted]						[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

[Redacted]											
↓	↓	—	—	—	+	—	—	—	I	T	—
[Redacted]											
↓	↓	—	—	—	↓	—	—	—	I	T	—
[Redacted]											
↓	↓	↓	—	—	+	—	—	—	I	T	—
[Redacted]											
↓	↓	↓	—	—	+	—	—	—	I	T	—
[Redacted]											
↓	↓	↓	—	—	+	—	—	—	I	T	—
[Redacted]											

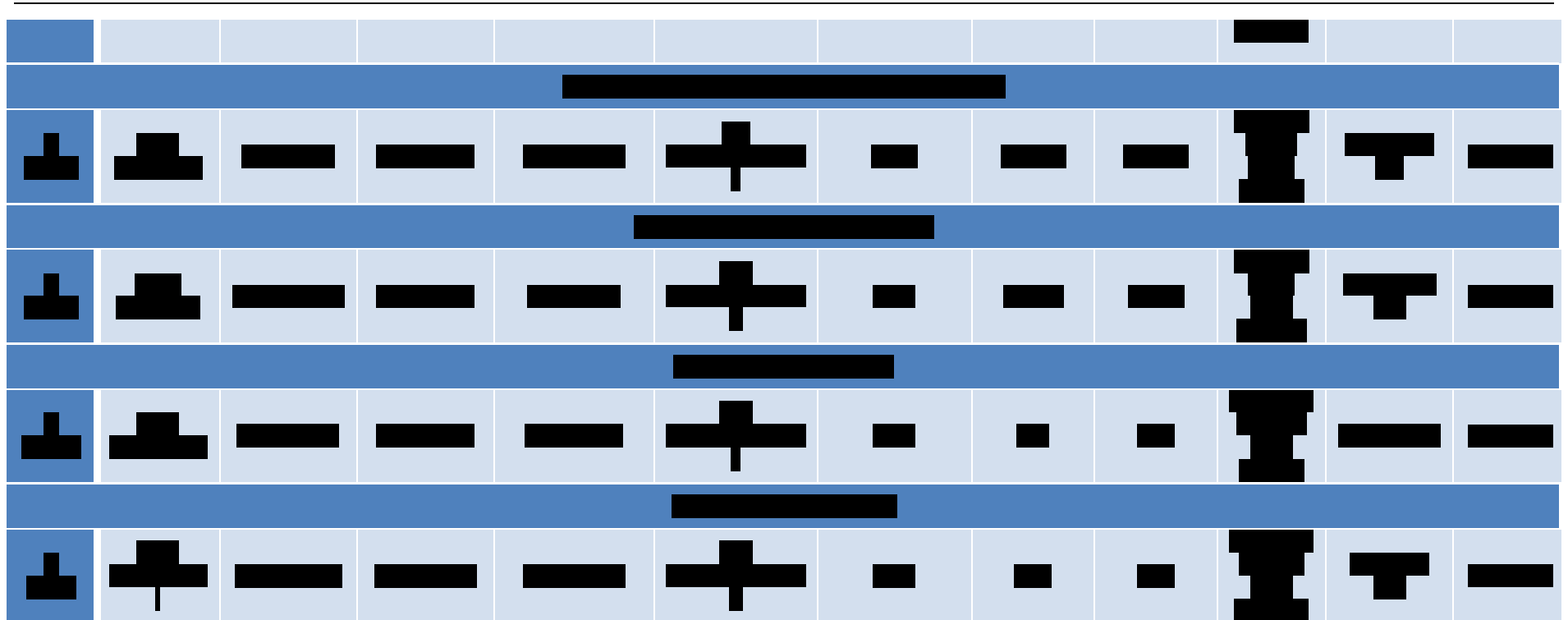
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
↓											
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
↓											
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
↓											
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
↓											
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
↓											
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
↓											



↓	—	—	↓	—	+	—	—	—	↓	↓	—
↓											
↓	—	—	—	—	+	—	—	—	↓	↓	—
↓											
↓	—	—	—	—	+	—	—	—	↓	↓	—
↓											
↓	—	—	↓	+	+	—	—	—	↓	↓	—
↓											
↓	—	—	↓	+	+	—	—	—	↓	↓	—
↓											
↓	—	—	—	+	↓	—	—	—	↓	↓	—
↓											
↓	—	—	—	↓	↓	—	—	—	↓	↓	—



↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
↓											
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
↓											
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
↓											
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
↓											
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
↓											
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
↓											
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
↓											



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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

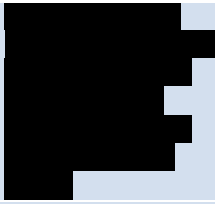
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

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

Aneks 20. Minimalne wymagania wobec analiz HTA

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	6.1	
	b) analizę wrażliwości,	6.2	6.2.1 – jednoczynnikowa analiza wrażliwości 6.2.2 – wieloczynnikowa analiza wrażliwości
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	3.1, 3.2	
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	a) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:		
	- oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	5.7	5.7.1 – koszty leków 5.7.2 – koszty podania leczenia 5.7.3 – koszty kwalifikacji do programu lekowego 5.7.4 – koszty monitorowania leczenia
	- oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	2.1, 2.2	
	b) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	█	█
	c) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 2b.	█	█
	d) oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości prognozy,	█	█
	e) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	5.7, 6.1.1, 6.1.2, 6.1.3	tabele 44-47 oraz tabele z danymi kosztowymi w rozdziale 5.7
f) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	5.3		
g) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	osobny arkusz Excel		
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii	█	█

	wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?		
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?		
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 2 a-i, pkt. 2 b-d oraz pkt. 6, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	■	■
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	■	■
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,	■	
	b) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	■	
	c) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.6a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 6b?	■	
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	■	
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	Aneksy od 5 do 15	aneksy 5-8 i 10-13 – strategie wyszukiwania, selekcja prac, prace włączone i wykluczone; aneksy 9 i 14 – wartości użyteczności dla MIZS i RZS; aneks 15 – wyniki przeglądu rejestru analiz użyteczności dla RZS (dla MIZS nie zidentyfikowano żadnych rekordów w rejestrze)
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	a) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	5.8.1, 5.8.2	tabele 42 i 43
	b) uzasadnienie zakresów zmienności,	5.8.1, 5.8.2	tabele 42 i 43
	c) oszacowanie przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów	6.2.2	

	zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?		
18	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	a) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	5.6	
	b) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	5.6	nie dotyczy – w analizie nie identyfikowano danych kosztowych, dla których występuje współpłacenie pacjenta
19	Czy oszacowania z pkt. 2a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	5.5	
20	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	Aneksy od 1 do 15	strategie przeszukiwania baz danych, diagramy QUORUM, listy prac włączonych i wykluczonych wraz z przyczynami dla RZS i MIZS
Ogólne adnotacje		Rozdział	Komentarz
43	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	

Aneks 21. Uzupełnienie przeglądu analiz ekonomicznych w oparciu o uwagi AOTM

Tabela 65. Analizy ekonomiczne zidentyfikowane przez AOTM.

Badanie	Typ analizy, kraj	Porównywane technologie	Opis	Wyniki
Beresniak 2013 ¹⁸	Analiza kosztów-efektywności Niemcy	Abatacept po niepowodzeniu terapii 1 lekiem z grupy anty-TNF; abatacept po niepowodzeniu terapii 2 lekami z grupy anty-TNF; rytuksymab po niepowodzeniu terapii 1 lekiem z grupy anty-TNF. Leki z grupy anty-TNF; DMARDs.	Model porównujący koszty i efekty (DAS28) leków biologicznych z perspektywy płatnika w 2-letnim horyzoncie czasowym, w populacji chorych z RZS i po niepowodzeniu terapii na min. 1 lek z grupy anty-TNF.	Terapia abataceptem – jako 2. linia leczenia jest istotnie bardziej efektywna klinicznie i kosztowo w porównaniu z rytuksymabem, w populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej postaci RZS, po niepowodzeniu terapii lekiem z grupy anty-TNF. W populacji chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii 2 lekami z grupy anty-TNF, abatacept w 3. linii leczenia jest opcją efektywną klinicznie i kosztowo w porównaniu z innymi lekami z grupy anty-TNF.
Benucci 2013 ¹⁹	Analiza kosztów-konsekwencji Włochy	Abatacept Inflixymab	Analiza oparta na wynikach badania ATTEST i danych z rejestru. Koszty z perspektywy płatnika publicznego.	Analiza na podstawie badania ATTEST: miesięczne koszty były wyższe dla abataceptu, przez pierwsze 6 miesięcy terapii w porównaniu z infliksymabem. Różnice te były coraz niższe w kolejnych analizowanych 6-miesięcznych okresach terapii. Analiza na podstawie danych z rejestru: miesięczne koszty terapii abataceptem były niższe w porównaniu z infliksymabem – oszacowane koszty remisji/LDAS wyniosły 5 321€/2 819€ (abatacept) vs 6 718€/3 659€ (infliksymab).

Athanasakis 2013²⁰

Autorzy opracowania Athanasakis 2013 przeprowadzili przegląd systematyczny literatury pod kątem badań kosztów-użyteczności abataceptu. Celem pracy była ocena znaczenia abataceptu w terapii umiarkowanego do ciężkiego RZS, ze szczególnym uwzględnieniem chorych, którzy nie odpowiedzieli bądź nie tolerowali wcześniejszej terapii z zastosowaniem DMARDs i/lub inhibitorów TNF.

Systematyczny przegląd piśmiennictwa objął piśmiennictwo publikowane w bazach: Pubmed, ISPOR Outcomes Research Digest, NHS EED i DARE. Nie stosowano ograniczeń w zakresie typu badania i daty publikacji. Przeszukiwanie ograniczono do prac opublikowanych w języku angielskim. Poszukiwano badań, w których przeprowadzono ocenę kosztów-efektywności i zbliżone do tych inne rodzaje analiz, w tym badań kosztów-konsekwencji, kosztów leczenia czy wpływu na budżet. Autorzy opracowania przedstawili szczegółową strategię przeszukiwania baz. Selekcji badań dokonywało niezależnie dwóch autorów.

Do opracowania włączono 30 badań, w których szacowano koszty abataceptu w leczeniu RZS oraz 12 innych badań farmakoeconomicznych w leczeniu RZS. Charakterystykę i wyniki włączonych badań przedstawia tabela poniżej.

Tabela 66. Charakterystyka badań kosztowych włączonych do opracowania Athanasakis 2013.

Kraj, rok i typ badania	Porównywane technologie	Wyniki
USA 2008, CEA	Abatacept + MTX vs MTX	ICER za QALY. 10-letni horyzont czasowy: 47 910\$. Dożywotni horyzont czasowy: 43 041\$.
Brazil 2008, CEA (abstrakt konferencyjny)	Abatacept vs MTX	W dożywotnim horyzoncie analizy, terapia abataceptem wiązała się z przyrostem QALY o 1,61 w porównaniu z MTX i kosztem inkrementalnym 83 483\$/QALY.
Colombia 2009, CEA, BIA, abstrakt konferencyjny	Abatacept vs tocilizumab	20-letni albo dożywotni horyzont czasowy. Średni bezpośredni koszt medyczny wyniósł 132 654\$ w grupie otrzymujących abatacept i 283 753\$ w grupie otrzymujących tocilizumab. W grupie chorych otrzymujących abatacept, 84% kosztów stanowiły koszty leku; w grupie otrzymujących tocilizumab 93% kosztów stanowiły koszty leku. Leczenie abataceptem wiązało się z LYG=0,02 i przyrostem QALY o 0,06 w porównaniu z tocilizumabem.
Wenezuela 2011, CEA i BIA, abstrakt konferencyjny	Abatacept vs infliksymab	10-letni horyzont czasowy. QALY (zdyskontowane): 2,96 – MTX, 4,05 – abatacept, 3,26 – infliksymab. ICER: 39 980\$/QALY abatacept w porównaniu z MTX i 77 790\$/QALY infliksymab w porównaniu z MTX.
Peru 2011, CEA, abstrakt konferencyjny	Abatacept vs inne biologiczne DMARDs	Terapia abataceptem związana ze wzrostem QALY o 1,96. Abatacept okazał się opcją najbardziej efektywną kosztowo w porównaniu z etanerceptem, adalimumabem, infliksymabem, tocilizumabem, ale nie był opcją efektywną kosztowo w porównaniu z rituksymabem (75 493 S/QALY).
Colombia 2011, CEA i BIA, abstrakt konferencyjny	Abatacept vs infliksymab	10-letni horyzont czasowy. QALY (zdyskontowane): 2,88 w grupie otrzymujących MTX; 3,94 – abatacept; 3,17 – infliksymab. ICER: abatacept vs MTX 37 513\$/QALY i infliksymab vs MTX 75 873\$/QALY.
UK 2010, CEA, abstrakt konferencyjny	Abatacept + MTX, następnie DMARDs vs konwencjonalne DMARDs	Abatacept + MTX związany z przyrostem QALY o 1,09 i ICER 27 657£/QALY w porównaniu z DMARDs, w dożywotnim horyzoncie czasowym.
Canada 2010, CEA, abstrakt konferencyjny	MTX vs abatacept, adalimumab, infliksymab i etanercept	Abatacept vs MTX: 93 000\$/QALY Etanercept vs MTX: 96 000\$/QALY Adalimumab vs MTX: 112 000\$/QALY Infliksymab vs MTX: 171 000\$/QALY

		WTP: 80 000\$ - 97 000\$
Italy 2011, CCA, abstract konferencyjny	Abatacept vs infliksymab	Koszty roczne związane z remisją/LDAS na podstawie badania ATTEST: abatacept – 70 259/37 219 i infliksymab – 85 547 i 46 592. Koszty miesięczne związane z remisją/LDAS na podstawie danych z rejestru: abatacept – 5347/2832 i infliksymab – 7210/3927.
Finland 2012, CEA, pełna publikacja	Abatacept vs rituksymab w sekwencyjnym leczeniu biologicznym	Średni koszt dobowy w remisji i LDAS, wyniósł odpowiednio: 829€ i 428€, adalimumab-abatacept-etanercept 1292€ i 516€, adalimumab-rituksymab-etanercept 829€ i 429€, etanercept-abatacept-adalimumab 1292€ i 517€, etanercept-rituksymab-adalimumab 840€ i 434€, infliksymab-abatacept-etanercept 1309€ i 523€, infliksymab-rituksymab-etanercept
UK 2011, CEA, pełna publikacja	Rituksymab, abatacept, infliksymab, etanercept, adalimumab	ICER/QALY: abatacept 38 600£; adalimumab 34 300£; rituksymab 21 200£; etanercept 38 800£, infliksymab 36 200£.
Italy 2011, CEA, pełna publikacja	Abatacept vs rituksymab i abatacept vs >2 anty-TNF (leczenie sekwencyjne)	ICER/dobę w LDAS: w 2. linii leczenia abatacept 376€ vs rituksymab 456€; w 3. linii leczenia abatacept 642€ vs sekwencyjne anty-TNF 1164€.
Finland 2010, CUA, pełna publikacja	Adalimumab, abatacept, etanercept, infliksymab, rituksymab	Rituksymab vs BSC: 30 248€/QALY Rituksymab+adalimumab vs BSC: 50 941 €/QALY Rituksymab+etanercept vs BSC: 50 372 €/QALY Rituksymab+infliksimab vs BSC: 36 121 €/QALY Rituksymab+abatacept vs BSC: 67 003 €/QALY
Spain 2011, CEA, pełna publikacja	Abatacept vs rituksymab, w 2. linii leczenia	ICER/day LDAS: abatacept bardziej kosztowo-efektywny niż rituksymab (427€ vs 508€)
UK 2011, CEA, abstrakt konferencyjny	Abatacept vs konwencjonalne DMARDs	Dożywotni horyzont czasowy. Zyskane QALY w grupie otrzymujących abatacept w porównaniu z DMARDs: 1,06. ICER: 27 936£/QALY
France 2010, CEA, pełna publikacja	Abatacept vs rituksymab, w 2. linii leczenia	ICER/TEND: abatacept bardziej kosztowo-efektywny od rituksymabu, 278€ vs 303€
US 2008, CEA, pełna publikacja	DMARDs vs DMARDs+abatacept	W 10-letnim horyzoncie czasowym: 50 576\$/QALY W dożywotnim horyzoncie czasowym: 45 979\$/QALY
Canada 2008, CEA, abstrakt konferencyjny	Abatacept albo rituksymab vs placebo	Abatacept vs placebo – przyrost QALY o 1,07, koszt inkrementalny wyniósł 45 875\$ Rituksymab vs placebo – przyrost QALY o 0,94, koszt inkrementalny wyniósł 51 101\$ Abatacept był opcją dominującą w dożywotnim horyzoncie czasowym analizy
Brazil 2008, CMA, BIA, abstrakt konferencyjny	Rituksymab vs abatacept, infliksymab, adalimumab, etanercept	Terapia rituksymabem była związana z całkowitymi rocznymi kosztami wynoszącymi 46 388\$, infliksymabem – 79 394\$, adalimumabem – 90 831\$, etanerceptem – 120 351\$, abataceptem – 77 118\$. Leczenie rituksymabem wiązało się z oszczędnościami wynoszącymi 94 201 413\$ w 5-letnim horyzoncie czasowym (prywatny system ochrony zdrowia).
Italy 2008, BIA, abstrakt	Abatacept, rituksymab	Rituksymab: redukcja kosztów o 1,16 miliona Euro, 4,91 miliona Euro i 4,94 miliona Euro w 1., 5. i 10. roku.

konferencyjny		Abatacept: wzrost kosztów o 0,6 miliona Euro, 5,43 miliona Euro i 20,62 miliona Euro w 1., 5. i 10. roku.
France 2008, CEA, abstrakt konferencyjny	Abatacept vs rituksymab, w 2. linii leczenia	LDAS: abatacept 212€/TEND i rituksymab 234€/TEND w 2-letnim horyzoncie czasowym. Remisja: abatacept 446€/TEND i rituksymab 642€/TEND w 2-letnim horyzoncie czasowym.
ITALY 2008, CUA, abstrakt konferencyjny	Abatacept vs infliksymab, adalimumab, etanercept	Abatacept vs inne anty-TNF był związany z przyrostem QALY o 0,66 i kosztem inkrementalnym 10 096,40€ w 20-letnim horyzoncie czasowym analizy. ICER: 15 278,20€/QALY. WTP=30 000,00.
Hangary 2008, CUA, abstrakt konferencyjny	Abatacept vs MTX, DMARDs i anty-TNF	Abatacept był kosztowo-efektywny w porównaniu z MTX, prowadził do przyrostu QALY o 0,57 i ICER=3,6 miliona HUF/QALY. Z perspektywy płatnika publicznego ICER=4,4 miliona HUF/QALY. W porównaniu z anty-TNF abatacept był opcją dominującą, prowadził do przyrostu QALY o 0,48 i oszczędności wynoszących 731 113HUF. Z perspektywy płatnika publicznego oszczędności wyniosły 479 815 HUF.
USA 2010, koszty terapii, abstrakt konferencyjny	Abatacept, rituksymab, infliksymab	Całkowite koszty leczenia: rituksymab – 26 783\$; abatacept – 24 344\$; infliksymab – 27 053\$. Koszty substancji czynnych: rituksymab – 19 973\$; abatacept – 19 000\$; infliksymab – 20 763\$
UK 2009, CEA, abstrakt konferencyjny	2. linia: etanercept-abatacept-adalimumab vs etanercept-rituksymab-adalimumab. 3. linia: etanercept-adalimumab-abatacept vs etanercept-adalimumab-infliksymab.	2-letni horyzont czasowy. 2. linia leczenia: abatacept 281£/dobę vs rituksymab 289£/dobę (LDAS). 3. linia leczenia: abatacept 603£/dobę vs infliksymab 809£/dobę (LDAS).
Germany 2009, CEA, abstrakt konferencyjny	4 opcje leczenia biologicznego anty-TNF vs abatacept albo rituksymab	2-letni horyzont czasowy. Abatacept jest opcją bardziej skuteczną i efektywną kosztowo w 2. i dalszych liniach leczenia w porównaniu z rituksymabem albo lekami z grupy anty-TNF.
Turkey 2009, CEA, abstrakt konferencyjny	6 opcji terapeutycznych z zastosowaniem 3 kolejnych leków biologicznych: etanercept, adalimumab, infliksymab, abatacept albo rituksymab	W 2. linii leczenia abatacept był bardziej skuteczny i efektywny kosztowo, 496 TL/dobę w LDAS w porównaniu z rituksymabem, 554 TL/dobę w LDAS (albo vs 563 TL/dobę w LDAS) w 2-letnim horyzoncie czasowym. W 3. linii leczenia abatacept był bardziej skuteczny i efektywny kosztowo, 841 TL/dobę w LDAS (po niepowodzeniu terapii etanerceptem i adalimumabem) i 826 TL/dobę w LDAS (po niepowodzeniu terapii etanerceptem i infliksymabem) w porównaniu z samymi anty-TNF, 1480 TL/dobę w LDAS w 2-letnim horyzoncie czasowym.
Canada 2009, CEA, abstrakt konferencyjny	Abatacept albo rituksymab vs standardowa terapia	Rozpoczęcie leczenia rituksymabem po niepowodzeniu 1 leku biologicznego prowadziło do przyrostu QALY o 0,443 i ICER=8380\$/QALY. Rozpoczęcie leczenia abataceptem po niepowodzeniu 1 leku biologicznego prowadziło do przyrostu QALY o 0,387 i ICER=48 000\$/QALY
UK 2007, CUA, abstrakt konferencyjny	Abatacept vs rituksymab	Roczne koszty nabycia i podania substancji czynnej były niższe w grupie leczonych rituksymabem od tych w grupie leczonych abataceptem. Zdyskontowane całkowite bezpośrednie koszty z


		perspektywy NHS, w dożywotnim horyzoncie czasowym analizy wyniosły 46 570£ – rituksymab i 63 055£ – abatacept. Leczenie rituksymabem generowało oszczędności na poziomie 16 485£ (zdyskontowane). Całkowite QALY w grupie otrzymujących rituksymab oszacowano na 3,879£ a w grupie otrzymujących abatacept – 3,812£.
UK 2007, CUA, abstrakt konferencyjny	Abatacept vs MTX	W porównaniu z MTX abatacept prowadził do uzyskania 1,6 dodatkowych QALY i wzrostu kosztów o 40 371£ - ICER wyniósł 25 395£/QALY
Inne opracowania farmakoekonomiczne		
US 2012, koszty leczenia, pełna publikacja	Abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab, rituksymab, tocilizumab	Leki biologiczne z najniższym kosztem 6-miesięcznej terapii u chorych z odpowiedzią na leczenie: Adalimumab 27 853\$ Etanercept 29 140\$ Tocilizumab 31 363\$
US 2011, koszty leczenia, pełna publikacja	Abatacept, infliksymab, rituksymab	Całkowite koszty leku związane z wizytą u chirurga: 2828\$ - infliksymab; 1827\$ - abatacept; 6076\$ - rituksymab. Całkowite koszty związane z podaniem leku <i>iv</i> : 224\$ - infliksymab; 171\$ - abatacept; 390\$ - rituksymab.
US 2010, CUA, pełna publikacja	MTX vs abatacept/MTX i rituksymab/MTX	ICER/QALY: 47 191\$ - abatacept/MTX vs MTX; 54 891 rituksymab/MTX vs MTX
Canada 2012, CEA, pełna publikacja	Abatacept vs sekwencyjnie podawane anty-TNF	Jako 1. lek biologiczny abatacept był bardziej efektywny kosztowo w porównaniu z sekwencyjnie podawanymi anty-TNF (P<0,001). W 2. linii leczenia abatacept był bardziej efektywny kosztowo w porównaniu z sekwencyjnie podawanymi anty-TNF (P<0,001).
US 2008, analiza kosztów zw. z QoL, pełna publikacja	Abatacept vs placebo	Leczenia abataceptem prowadziło do większej redukcji kosztów medycznych w czasie w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia MTX (o 152\$) albo anty-TNF (o 122\$) w porównaniu z placebo.
US 2008, analiza kosztów zw. z utratą produktywności, pełna publikacja	Abatacept vs brak leczenia	Utrata produktywności w prywatnych przedsiębiorstwach do 10 000 zatrudnionych wyniosła 1,69 milionów \$.
Canada 2008, CEA, abstrakt konferencyjny	Abatacept vs MTX, DMARDs, placebo, INF	AIM: dożywotni horyzont, abatacept prowadził do przyrostu QALY o 1,4 vs MTX, ICER=39 604\$/QALY. ATTAIN: abatacept prowadził do przyrostu QALY o 1,2 vs DMARDs, ICER=42 021\$/QALY. Badanie 043: abatacept prowadził do przyrostu QALY o 1,58 vs placebo, ICER=37 094\$/QALY; infliksymab prowadził do przyrostu QALY o 1,24, ICER=43 247\$/QALY; w porównaniu z infliksymabem ICER dla abataceptu wyniósł 14 841\$/QALY.
Italy 2011, BIA, abstrakt konferencyjny	Abatacept-infliksymab-rituksymab vs etanercept-infliksymab-rituksymab albo adalimumab-infliksymab-rituksymab	Roczny koszt w 3. roku leczenia wyniósł 47,0 milionów, 48,5 miliona i 47,8 miliona dla opcji terapeutycznych, w których lekiem 1. linii był odpowiednio: abatacept, etanercept, adalimumab.

Brazil 2009, BIA, abstrakt konferencyjny	Wszystkie dostępne leki biologiczne	Całkowite roczne koszty leczenia: 81 021\$Brz - tocilizumab, 92 789\$Brz - etanercept, 98 541\$Brz - adalimumab, 105 283\$Brz - infliksymab, 85 020\$Brz - abatacept. Całkowite oszczędności w 5-letnim horyzoncie analizy wyniosły 1 573 902\$Brz na 100 leczonych pacjentów, jeśli do leczenia wprowadzono tocilizumab.
Brazil 2009, BIA, abstrakt konferencyjny	Wszystkie leki biologiczne stosowane w 1. linii	Roczne koszty: 47 566\$Brz - tocilizumab, 50 785\$Brz - etanercept, 53 909\$Brz - adalimumab, 58 603\$Brz - infliksymab, 50 048\$Brz - abatacept. Zmiana leczenia prowadziła do 674 527\$Brz oszczędności w 5-letnim horyzoncie analizy na 100 pacjentów jeśli do leczenia wprowadzono tocilizumab.
Brazil 2008, BIA, abstrakt konferencyjny	Abatacept vs obecna terapia	Wprowadzenie abataceptu prowadziło do uzyskania oszczędności z perspektywy płatnika publicznego na poziomie 73 976 204\$ w 3-letnim horyzoncie czasowym.
USA 2008, koszty terapii, abstrakt konferencyjny	Abatacept vs infliksymab	Oszacowane roczne koszty substancji czynnej i jej podania wyniosły 13 354\$ (1. lek) i 14 465\$ (kolejne leki biologiczne) w grupie otrzymujących abatacept w 1. linii i 16 608\$ (1. lek) i 23 913\$ (kolejne leki biologiczne) w grupie otrzymujących infliksymab w 1. linii

Spis tabel

Tabela 1. Wyniki przeglądu analiz ekonomicznych - RZS.....	27
Tabela 2. Wyniki przeglądu analiz ekonomicznych - MIZS.	30
Tabela 3. Problem decyzyjny dla RZS zdefiniowany w schemacie PICO.....	31
Tabela 4. Problem decyzyjny dla MIZS zdefiniowany w schemacie PICO.....	31
Tabela 5. Wyjściowa wartość użyteczności dla aktywnego RZS.	36
Tabela 6. Średnia zmiana [redacted] terapii lekami biologicznymi – RZS I linia.....	37
Tabela 7. Średnia zmiana [redacted] terapii lekami biologicznymi – RZS II linia.....	37
Tabela 8. Średnia zmiana [redacted] terapii lekami biologicznymi – RZS I linia.	38
Tabela 9. Średnia zmiana [redacted] terapii lekami biologicznymi – RZS II linia.....	39
Tabela 10. Koszt pojedynczych dawek leków stosowanych w RZS (I i II linia).	43
Tabela 11. Koszt pojedynczych dawek leków stosowanych w MIZS.....	44
Tabela 12. Koszty jednostkowe związane z podaniem leków.....	45
Tabela 13. Wycena procedury związanej z kwalifikacją do leczenia.	46
Tabela 14. Wycena procedury związanej z monitorowaniem leczenia.....	46
Tabela 15. Opis parametrów jednoczynnikowej analizy wrażliwości.....	48
Tabela 16. Parametry wieloczynnikowej analizy wrażliwości.	48
Tabela 17. Analiza [redacted] – RZS.....	51
Tabela 18. Analiza [redacted] – MIZS II linia – populacja 4-18 lat.	52
Tabela 19. Analiza [redacted] – MIZS II linia – populacja >13 r.ż.	53
Tabela 20. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – RZS.....	54
Tabela 21. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości – [redacted] vs scenariusz podstawowy – RZS.....	54
Tabela 22. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości – [redacted] vs scenariusz podstawowy – RZS.....	54
Tabela 23. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości – analiza progowa – RZS.	55
Tabela 24. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – MIZS II linia – [redacted] [redacted].....	55
Tabela 25. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – MIZS II linia – [redacted] [redacted].....	55
Tabela 26. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości – [redacted] vs scenariusz podstawowy – MIZS II linia – [redacted].....	56
Tabela 27. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości – [redacted] vs scenariusz podstawowy – MIZS II linia – [redacted].....	56
Tabela 28. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości – [redacted] vs scenariusz podstawowy – MIZS II linia – [redacted].....	56
Tabela 29. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości – [redacted] vs scenariusz podstawowy – MIZS II linia – [redacted].....	56

Tabela 30. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości – analiza progowa – MIZS II linia – [REDACTED]	57
Tabela 31. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości – analiza progowa – MIZS II linia – [REDACTED]	57
Tabela 32. Analiza [REDACTED] – RZS – scenariusz minimalny.....	58
Tabela 33. Analiza [REDACTED] – MIZS II linia – [REDACTED] – scenariusz minimalny.....	59
Tabela 34. Analiza [REDACTED] – MIZS II linia – [REDACTED] – scenariusz minimalny.....	60
Tabela 35. Analiza [REDACTED] – RZS – scenariusz maksymalny.....	61
Tabela 36. Analiza [REDACTED] – MIZS II linia – [REDACTED] – scenariusz maksymalny.....	62
Tabela 37. Analiza [REDACTED] – MIZS II linia – [REDACTED] – scenariusz maksymalny.....	63
Tabela 38. [REDACTED] – RZS I linia.....	64
Tabela 39. [REDACTED] – RZS II linia.....	64
Tabela 40. [REDACTED] – MIZS II linia, populacja [REDACTED]	65
Tabela 41. [REDACTED] – MIZS II linia, [REDACTED]	66
Tabela 42. [REDACTED] RZS I linia.....	66
Tabela 43. [REDACTED] – RZS II linia.....	67
Tabela 44. [REDACTED] – MIZS II linia – [REDACTED]	68
Tabela 45. [REDACTED] – MIZS II linia – [REDACTED]	68
Tabela 46. Kalkulacja progowej ceny zbytu netto wnioskowanej technologii – RZS I linia.....	69
Tabela 47. Kalkulacja progowej ceny zbytu netto wnioskowanej technologii – RZS II linia.....	69
Tabela 48. Kalkulacja progowej ceny zbytu netto wnioskowanej technologii – MIZS II linia – [REDACTED]	70
Tabela 49. Kalkulacja progowej ceny zbytu netto wnioskowanej technologii – MIZS II linia – [REDACTED]	70
Tabela 50. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed). 12.03.2013.....	73
Tabela 51. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library. 12.03.2013.....	73
Tabela 52. Strategia przeszukiwania bazy Embase (Elsevier). 12.03.2013.....	74
Tabela 53. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) do dnia 18.03.2013 r.....	76
Tabela 54. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library do dnia 18.03.2013 r.....	76
Tabela 55. Strategia przeszukiwania bazy Embase (Elsevier) do dnia 18.03.2013 r.....	77
Tabela 56. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed). 11.03.2013.....	79
Tabela 57. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library. 12.03.2013.....	79
Tabela 58. Strategia przeszukiwania bazy Embase (Elsevier). 12.03.2013.....	79

Tabela 59. Wartości użyteczności dla MIZS.....	83
Tabela 60. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed). 20.02.2013.....	84
Tabela 61. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library. 20.02.2013.....	84
Tabela 62. Strategia przeszukiwania bazy Embase (Elsevier). 20.02.2013.....	84
Tabela 63. Rozkład masy ciała w poszczególnych grupach w badaniach włączonych do analizy.....	115
	132
Tabela 65. Analizy ekonomiczne zidentyfikowane przez AOTM.....	136
Tabela 66. Charakterystyka badań kosztowych włączonych do opracowania Athanasakis 2013.....	137

Spis rysunków

Rycina 1. Zmiana prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie dla pacjentów z MIZS leczonych lekami biologicznymi (w oparciu o dane z [REDACTED])..... 40

Piśmiennictwo

- ¹ Szczeklik A, Gajewski P, Choroby wewnętrzne. Kompendium medycyny praktycznej 2012.
- ² Tłustochowicz W, Brzosko M, Filipowicz-Sosnowska A i wsp. Stanowisko Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. Reumatologia 2008; 46: 111-114.
- ³ Panayi GS. The immunopatogenesis of rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1993; 32, Suppl 1: 4.
- ⁴ Filipowicz-Sosnowska A, Przygodzka M. Diagnostyka wczesnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) w świetle współczesnych danych. Przew Lek 2001, 4, 4, 12-18
- ⁵ Silman A. Oxford textbook of rheumatology. Oxford University Press. 1998:811-28.
- ⁶ Wiland P. Reumatoidalne zapalenie stawów – epidemiologia, schematy terapeutyczne. Przew Lek 2000, 3, 68-71.
- ⁷ Filipowicz-Sosnowska A, Stanisławska-Biernat E, Zubrzycka-Sienkiewicz A. Reumatoidalne zapalenie stawów. Medycyna po Dyplomie 2002;11:63-76.
- ⁸ <http://www.emea.europa.eu/>
- ⁹ Rheumatoid Arthritis Causes Juvenile Rheumatoid Arthritis (w:) Juvenile Rheumatoid Arthritis Causes (ang.). www.emedicinehealth.com
- ¹⁰ Okurowska-Zawada B. Problemy medyczne w młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniu stawów. spdsk.amb.edu.pl/rehabilitacja/szk/pmwmrzs.ppt
- ¹¹ Rutkowska-Sak L, Tuszkiewicz-Misztal E, Brózik H, Niedziela M, Żuber Z, Tłustochowicz W, Wiland P. Stanowisko Zespołu Ekspertów ds. Reumatologii Dziecięcej przy Konsultancie Krajowym w Dziedzinie Reumatologii dotyczące terapii biologicznej w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Reumatologia 2009; 47, 3: 111–115.
- ¹² Romicka AM, Rostropowicz-Denisiewicz K. Zarys Reumatologii wieku dziecięcego. 2010.
- ¹³ Rutkowska-Sak L, Gietka P, Wierzbowska M, Gazda A, Kołodziejczyk B, Kwiatkowska M, Szczygielska I, Hernik E. Reumatologia wieku rozwojowego. Reumatologia 2012; 50, 2: 142–161.

- ¹⁴ Burnham JM, Shults J, Dubner SE, Sembhi H, Zemel BS, Leonard MB. Bone density, structure, and strength in juvenile idiopathic arthritis: importance of disease severity and muscle deficits. *Arthritis and rheumatism* 2008; 8 (58): 2518–27.
- ¹⁵ Chen CY, Tsao CH, Ou LS, Yang MH, Kuo ML, Huang JL. Comparison of soluble adhesion molecules in juvenile idiopathic arthritis between the active and remission stages. *Annals of the rheumatic diseases* 2002; 2 (61): 167–70.
- ¹⁶ Romicka AM. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. *Przew Lek* 2001, 4, 12, 35-38.
- ¹⁷ Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, Matteson EL. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum.* 2003 Jan;48(1):54-8.
- ¹⁸ Beresniak A, Baerwald C, Zeidler H, Krüger K, Neubauer AS, Dupont D, Merkesdal S. Cost-effectiveness simulation model of biologic strategies for treating to target rheumatoid arthritis in Germany. *Clin Exp Rheumatol.* 2013 May-Jun;31(3):400-8.
- ¹⁹ Benucci M, Stam WB, Gilloteau I, Sennfält K, Leclerc A, Maetzel A, Lucioni C. Abatacept or infliximab for patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: an Italian trial-based and real-life cost-consequence analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013 Jul-Aug;31(4):575-83.
- ²⁰ Athanasakis K, Petrakis I, Kyriopoulos J. Investigating the value of abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review of cost-effectiveness studies. *ISRN Rheumatol.* 2013 May 30;2013:256871.