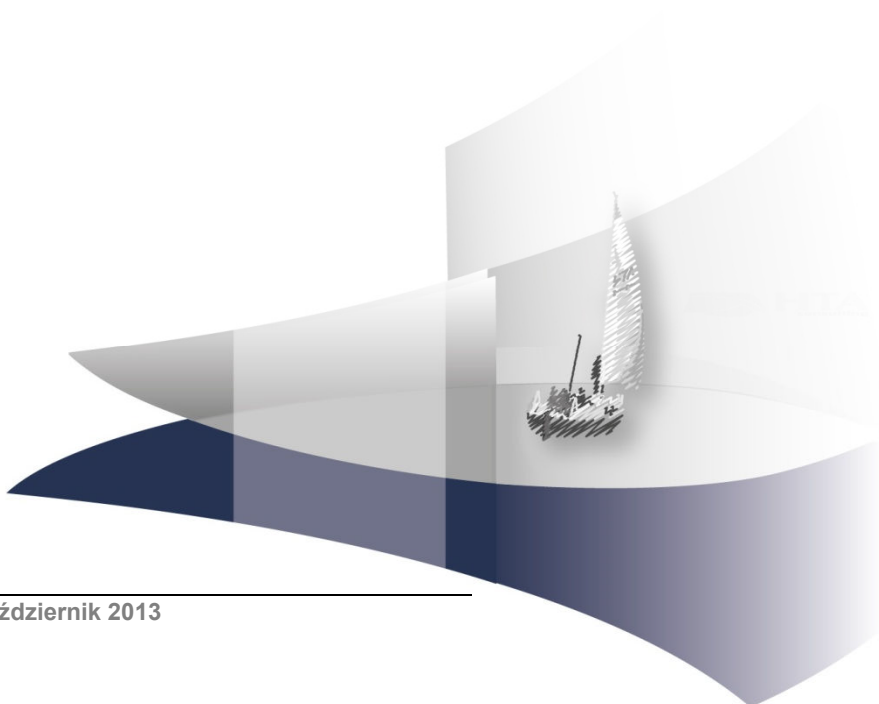


ANALIZA EKONOMICZNA

TOCILIZUMAB (ROACTEMRA®) W LECZENIU MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW O POCZĄTKU WIELOSTAWOWYM LUB UOGÓLNIONYM

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

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

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

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	7
1. WPROWADZENIE.....	12
1.1. Cel	12
1.2. Problem zdrowotny	13
1.3. Interwencja oceniana	19
1.4. Komparatory.....	20
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy.....	22
2. METODYKA	24
2.1. Technika analityczna.....	24
2.2. Sposób przeprowadzenia analizy	25
2.3. Struktura modelu	25
2.4. Populacja docelowa	26
2.5. Porównywane interwencje	26
2.6. Perspektywa analizy	27
2.7. Horyzont czasowy	27
2.8. Efekty zdrowotne.....	28
2.9. Koszty.....	29
2.10. Dyskontowane.....	30
2.11. Korekta połowy cyklu	30
2.12. Próg opłacalności	31
2.13. Analiza wrażliwości	31
3. DANE ŹRÓDŁOWE	35
3.1. Charakterystyka pacjentów	35
3.2. Postępowanie w trakcie terapii biologicznej.....	37
3.3. Odpowiedź na leczenie	39
3.4. Przerwanie leczenia	44
3.5. Śmiertelność	47
3.6. Działania niepożądane	48
3.7. Użyteczność stanu zdrowia.....	49

3.8. Dawkowanie	50
3.9. Koszty.....	54
4. CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	60
4.1. Założenia	60
4.2. Zasada działania	60
4.3. Opcje modelu	61
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
7. WALIDACJA.....	118
7.1. Walidacja wewnętrzna	118
7.2. Walidacja konwergencji.....	118
7.3. Walidacja zewnętrzna	120
8. PODSUMOWANIE.....	121
9. WNIOSKI	125
10. OGRANICZENIA.....	126
11. DYSKUSJA	128
12. BIBLIOGRAFIA	131
13. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	134
14. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	141
15. ANEKS.....	144
[REDACTED]	
15.2. Strategie wyszukiwania.....	184
15.3. Walidacja wewnętrzna modelu.....	200
15.4. Zestawienie parametrów analizy wrażliwości	203
15.5. Parametry modelu	204

INDEKS SKRÓTÓW

ACR	Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (<i>American College of Rheumatology</i>)
■	■
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CD	Cena Detaliczna
CHB	Cena Hurtowa Brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	Białko C-reaktywne (<i>C Reactive Protein</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
DMARD	Leki modyfikujące przebieg choroby (<i>Disease-modifying antirheumatic drug</i>)
EAN	Europejski Kod Towarowy (<i>European Article Number</i>)
■	■
GKS	Glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
ILAR	Międzynarodowa Liga ds. Walki z Reumatyzmem (<i>International League Against Rheumatism</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów (<i>Diagnosis-Related Group</i>)
MIZS	Młodzieńcze Idiopatyczne Zapalenie Stawów
MTX	Metotreksat (<i>Methotrexate</i>)

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
nMIZS	Nielicznostawowe (skąpostawowe) młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
nrMIZS	Nielicznostatwowe (skąpostawowe), rozszerzające się młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
OR	Iloraz Szans <i>Odds Ratio</i>
PL	Program Lekowy
QALY	Lata życia skorygowane jakością <i>(Quality-Adjusted Life Years)</i>
RCT	Randomizowane badanie kliniczne <i>(Randomized Clinical Trial)</i>
Rejestr ABC	Holenderski Rejestr Dzieci z Zapaleniem Stawów <i>(Dutch Arthritis and Biologicals In Children (ABC) Register)</i>
[REDACTED]	[REDACTED]
RZS	Reumatoidalne Zapalenie Stawów
RR	Ryzyko Względne <i>(Relative Risk)</i>
TOC	Tocilizumab
UCZ	Urzędowa Cena Zbytu
uMIZS	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym
wMIZS	Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy jest porównanie opłacalności tocilizumabu (RoActemra®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu pacjentów w wieku ≥ 2 lat z czynnym młodzieńczym zapaleniem stawów (MIZS) o początku uogólnionym (uMIZS) po niepowodzeniu leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) oraz glukokortykosteroidami (GKS) oraz z czynnym wielostawowym zapaleniem stawów (wMIZS) lub postacią nielicznostawową (skąpostawową), rozszerzającą (nrMIZS), u których wystąpiło niepowodzenie leczenia maksymalnymi dawkami metotreksatu (MTX).

■ Metodyka

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

■ Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted content]

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest porównanie opłacalności tocilizumabu (RoActemra®) stosowanego w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u pacjentów z jednej z dwóch wyodrębnionych populacji docelowych.

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

Populacja

[Redacted text block]

Interwencja

Ocenianą interwencją jest tocilizumab podawany w postaci wlewu dożylnego w dawce zależnej od postaci choroby i masy ciała pacjenta.

Komparatory

[Redacted text block]

Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto liczona przez porównanie wartości CUR dla uwzględnionych w analizie interwencji,
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto liczona przez porównanie wartości ICUR do progu opłacalności.

1.2. Problem zdrowotny

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) to najczęściej występująca przewlekła artropatia zapalna o nieznannej etiologii u pacjentów w wieku rozwojowym. Stanowi heterogenną grupę przewlekłych zapaleń stawów manifestujących się przed 16 rokiem życia i trwających co najmniej 6 tygodni. MIZS zaliczane jest do chorób autoimmunologicznych wieku dziecięcego. [3, 4]

Obecnie obowiązująca klasyfikacja ILAR obejmuje 7 podtypów choroby, charakteryzujących się odmiennym obrazem klinicznym, laboratoryjnym oraz rokowaniem. Podtypy wyodrębnia się na podstawie objawów klinicznych występujących zarówno we wczesnej fazie choroby, tj. w pierwszych 6 miesiącach od rozpoznania, jak również w jej dalszym przebiegu [2]. Wyróżnia się następujące podtypy MIZS: uogólnione (uMIZS), nielicznostawowe, wielostawowe seronegatywne (RF-), wielostawowe seropoztywne (RF+), łuszczycowate zapalenie stawów, zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien, oraz inne. Wskazania do stosowania tocilizumabu obejmują uogólniony MIZS oraz nielicznostawowe i wielostawowe MIZS w związku z tym poniżej przedstawiono krótką charakterystykę wybranych trzech podtypów MIZS.

1.2.1. Postać uogólniona MIZS

Postać uMIZS, charakteryzująca się najcięższym przebiegiem i najpoważniejszymi następstwami. Diagnozowana jest u około 10% przypadków wszystkich zachorowań na MIZS. Nie obserwuje się tu szczytu zachorowalności w zależności od wieku pacjenta, a choroba występuje z porównywalną częstością u dzieci obu płci. [5]

Do objawów klinicznych, w których mogą dominować objawy narządowe lub stawowe, należy zaliczyć:

- zapalenie stawów, które objawiać się może jedynie bólem lub przelotnym obrzękiem (odczyn zapalny we wczesnym okresie trwania choroby zajmuje najczęściej jeden duży staw),
- towarzyszącą temu gorączkę, która utrzymuje się przez wiele tygodni i pojawia się w postaci skoków w różnych okresach doby,
- zwiewną, przemijającą wysypkę, która towarzyszy zwykle skokom temperatury ciała,

- zajęcie narządu wzroku, w tym rozwój przewlekłej formy zapalenia błony naczyniowej oka,
- zajęcie narządów wewnętrznych, najczęściej zapalenie osierdzia i mięśnia sercowego o bezobjawowym przebiegu,
- powiększenie śledziony i/lub wątroby,
- powiększenie obwodowych węzłów chłonnych,
- wysokie laboratoryjne wskaźniki ostrego procesu zapalnego (CRP, OB, leukocytoza).

Powikłaniem tej postaci choroby, obok trwałych zmian w narządzie ruchu (u 30% chorych dochodzi do trwałego kalectwa), może być rozwój skrobiawicy, ciężkich nawracających infekcji, a także zespołu aktywacji makrofagów. Zarówno skrobiawica, która prowadzi dalej do rozwoju ciężkich postaci hepato-, gastro- bądź nefropatii oraz zespół aktywacji makrofagów zagrażają utratą życia. [3, 4, 6] Szacuje się, że u co najmniej 10% chorych na uMIZS dochodzi do rozwoju zespołu aktywacji makrofagów, przy czym postaci o łagodnym przebiegu nie są często rozpoznawane. [7] Do czynników indukujących zespół aktywacji makrofagów u dzieci z uMIZS należą wcześniej przebyte infekcje wirusowe oraz zmiany w schemacie terapeutycznym (dodanie albo zmiana leku: NLPZ, soli złota, sulfasalazyny, MTX). [7–9]

1.2.2. Postać nielicznostawowa rozszerzająca się oraz wielostawowa MIZS

Postać nielicznostawowa rozszerzająca się MIZS

Postać nMIZS to najczęściej diagnozowany podtyp MIZS, stanowiący 30-60% wszystkich przypadków choroby. Szczyt manifestacji obserwowany jest w przedziale wiekowym od 2-4 lat, z 3-krotnie częstszą zapadalnością wśród dziewczynek. [10]

Do objawów klinicznych należy zaliczyć:

- najczęściej asymetryczne zmiany zapalne dotyczące maksymalnie 4 stawów w początkowym okresie choroby (<6 miesięcy),
- w zależności od rozwoju choroby w późniejszych okresach jej trwania wyróżnia się:
 - postać przetrwała (nrMIZS), w której chorobą objętych jest 1-4 stawów w trakcie całego okresu jej trwania.
 - postać rozszerzająca się (nrMIZS), w której dochodzi do zajęcia ≥ 5 stawów po początkowym okresie choroby,
- zapaleniem najczęściej objęte są stawy kolanowe, bardzo rzadko choroba zajmuje stawy biodrowe, czy drobne stawy dłoni i stóp.
- sporadycznie występujące stany podgorączkowe,
- niskie bądź nieznacznie podwyższone laboratoryjne wskaźniki ostrego procesu zapalnego. [3, 4, 6, 7]

Przyjmuje się, że do 50% pacjentów z początkiem nieliczno stawowym rozwinię postać rozszerzającą nMIZS (nrMIZS), w tym 30% w ciągu 2 lat od pierwszej manifestacji schorzenia. [7]

Najczęściej występującym powikłaniem tej postaci choroby są zmiany w narządzie wzroku – zapalenie błony naczyniowej oka (21% chorych), czy ostre zapalenie tęczówki. Po późnych powikłań zaliczyć można rozwój zaćmy oraz częściową lub całkowitą utratę wzroku. [3, 4, 6, 7]

Postać wielostawowa MIZS

Postać wMIZS diagnozowana jest u około 30% chorych na MIZS. U większości z nich nie stwierdza się obecności czynnika RF (85%).

Postać seronegatywna wMIZS rozpoznawana jest 3,2 razy częściej u dziewcząt, przy czym wyróżnia się dwa piki występowania: pomiędzy 2 a 4 r.ż. oraz między 6 a 12 r.ż.. Wczesny początek charakteryzuje się asymetrycznym zapaleniem stawów, natomiast do objawów klinicznych późnego początku należy zaliczyć:

- symetryczne zapalenie dużych i małych stawów (rąk i nadgarstków, stawów barkowych, kolanowych, skokowych),
- podwyższone laboratoryjne wskaźniki ostrego procesu zapalnego (CRP, OB),
- przejściowe stany podgorączkowe,
- sztywność poranną. [3, 4, 6, 7, 10]

Postać seropozytywna wMIZS występuje tylko u 5-10% chorych na MIZS i swoim przebiegiem przypomina reumatoidalne zapalenie stawów u osób dorosłych. Najczęściej dotyczy dziewcząt powyżej 10. roku życia. Charakteryzuje się:

- symetrycznym zajęciem drobnych stawów dłoni i stóp,
- często agresywnym przebiegiem z szybko postępującymi zmianami destrukcyjnymi w stawach,
- występowaniem reumatoidalnych guzków podskórnych – niebolesnych zmian, w miejscach szczególnie narażonych na mikrourazy m.in. wyprostna powierzchnia stawów łokciowych
- częstym zajęciem stawów kręgosłupa szyjnego. [3, 4, 6, 7]

1.2.3. Leczenie

Z powodu nieznannej etiologii choroby, leczenie MIZS nie jest leczeniem przyczynowym. Jego celem jest zmniejszenie aktywności zapalnej, złagodzenie dolegliwości i zapobiegnięcie wystąpieniu powikłań choroby. Terapia ma charakter wielokierunkowy, dostosowany indywidualnie do każdego pacjenta, z uwzględnieniem aktywności i postaci choroby, rozległości i charakteru zmian w narządzie ruchu i narządach wewnętrznych. Postępowanie terapeutyczne poza farmakoterapią obejmuje kompleksową rehabilitację leczniczą, psychiatryczną i środowiskową, a w najcięższych przypadkach leczenie operacyjne.

Przed ustaleniem ostatecznego rozpoznania standardowo stosuje się u dzieci niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) m.in. ibuprofen, naproksen, diklofenak. Nie hamują one progresji zmian

stawowych i nie ograniczają uszkodzenia tkanek, działają zaś przeciwbólowo i przeciwgorączkowo. [3, 4]

Po rozpoznaniu podtypu MIZS oraz ustaleniu stopnia aktywności choroby, u chorych włącza się leki ingerujące w mechanizmy patogenetyczne schorzenia tzw. leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD), glikokortykosteroidy (GKS) oraz leczenie biologiczne. Wybór odpowiedniego leku uzależniony jest od stopnia nasilenia schorzenia oraz mechanizmu działania preparatu. [3, 4]

Lekiem pierwszego rzutu w przypadku wMIZS i nMIZS jest najczęściej MTX. Lek ten, zmniejsza objawy kliniczne choroby i opóźnia postęp zmian radiologicznych. U chorych stosowany również bywa leflunomid lub sulfasalazyna. Leki DMARD bardzo skutecznie kontrolują objawy MIZS, są w stanie spowolnić, a nawet zahamować progresję zmian stawowych i narządowych oraz wprowadzają pacjentów w remisję. [3, 4]

Glikokortykosteroidy, są lekami o bardzo silnym i szybkim działaniu przeciwzapalnym i immunosupresyjnym, nie modyfikują jednak przebiegu choroby. Stosuje się je najczęściej systemowo w małych dawkach podtrzymujących, jako element uzupełniający terapię DMARD. Przy zaostrzeniu stanu zapalnego w jednym ze stawów możliwe jest podanie dostawowe GKS. [3, 4]

W przypadku braku odpowiedzi na klasyczne leczenie, pacjentom z grupy wMIZS oraz nMIZS podaje się leki biologiczne. Leki te mogą być podawane w skojarzeniu z klasycznymi DMARD oraz NLPZ i GKS. W grupie leków biologicznych wyróżnia się szereg preparatów. Wytyczne rekomendują podjęcie terapii obejmującej:

- w przebiegu wMIZS, nrMIZS oraz pacjentów z uMIZS z dominacją objawów stawowych:
 - antagonistów TNF- α (etanercept, adalimumab),
- w przebiegu uMIZS z dominacją objawów narządowych:
 - anakinra,
 - tocilizumab.

Dokładną ścieżkę postępowania terapeutycznego u pacjentów z T2DM omówiono w opracowanej dla rozważanego wskazania analizie efektywności klinicznej [1].

Leki stosowane w leczeniu MIZS w Polsce

W Polsce w terapii pacjentów z MIZS refundacją ze środków publicznych objęto następujące preparaty DMARD: metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, chlorochina cyklosporyna A oraz azatiopryna. Należy przy tym podkreślić, iż spośród wymienionych leków jedynie metotreksat został zarejestrowany do stosowania u dzieci i młodzieży ze stwierdzonym wMIZS po niepowodzeniu NLPZ, w związku z czym stosowanie większości preparatów odbywa się poza wskazaniami rejestracyjnymi.

Większość preparatów DMARD objętych refundacją w MIZS wydawane jest za odpłatnością ryczałtową, za wyjątkiem preparatu chlorochiny, który wydawany jest za 30% odpłatnością (Tabela 1) [11].

Dodatkowo, podskórne podanie MTX zostało objęte refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o dużej i umiarkowanej aktywności choroby lekami modyfikującymi przebieg choroby (ICD-10 M05, M06, M 08)” i może być podawany pacjentom, u których w trakcie leczenia MTX podawanym doustnie wystąpiły działania niepożądane lub objawy nietolerancji uniemożliwiające dalsze podawanie leku tą drogą. [11]

Tabela 1.
Niebiologiczne DMARDs dostępne w Polsce

Niebiologiczne DMARD	Status refundacyjny	Preparat (producent)
	Refundowane Ryczałt we wskazaniach pozarejestacyjnych: Choroby autoimmunologiczne	Methotrexat-Ebewe (Ebewe Pharma) Trexan (Orion)
Metotreksat	Refundowane: Ryczałt dla chorych z wMIZS po niepowodzeniu NLPZ Program lekowy dla osób z nietolerancją metotreksatu w postaci doustnej (bezpłatnie)	Ebextrexat (Ebewe Pharma) Metex (Medac)
Pozajelitowe	Refundowane: Ryczałt we wskazaniach pozarejestacyjnych: Choroby autoimmunologiczne	Metex (Medac)
Leflunomid	Refundowane: Ryczałt we wskazaniach pozarejestacyjnych dla chorych z wMIZS po niepowodzeniu MTX	Arava (Sanofi-aventis) Leflunomide medac (Medac)
	Brak refundacji	Leflunomide Sandoz (Sandoz)
Sulfazalazyna	Refundowane Ryczałt we wskazaniach pozarejestacyjnych: Choroby autoimmunologiczne	Salazopyrin (Pfizer) Sulfasalazin (Krka)
Chlorochina	Refundowane 30% we wskazaniach pozarejestacyjnych: Choroby autoimmunologiczne	Arechin (Polfa Pabianice)
Cyklosporyna A	Refundowane Ryczałt we wskazaniach pozarejestacyjnych: Choroby autoimmunologiczne	Equoral (Teva) Sandimmun Neoral (Novartis) Cyclaid (Apotex)
Azatiopryna	Refundowane Ryczałt we wskazaniach pozarejestacyjnych: Choroby autoimmunologiczne	Imuran (Aspen) Azathioprine VIS (VIS)

W Polsce pacjenci z agresywnym przebiegiem MIZS mogą korzystać z leków biologicznych, które finansowane są aktualnie w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08). [11]

Do programu lekowego kwalifikuje się pacjentów spełniających następujące kryteria:

- pacjentów z MIZS, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami DMARD, przez okres co najmniej 3 miesięcy każdym, w tym terapii maksymalnymi dawkami MTX (z wyłączeniem okresu dochodzenia do maksymalnej dozwolonej dawki),
- pacjentów z MIZS o agresywnym przebiegu choroby,
- pacjentów z MIZS z ≥ 5 obrzękniętymi i ≥ 3 stawami o ograniczonej ruchomości, z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami. [11]

Dodatkowo, bez konieczności spełnienia powyższych kryteriów do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci z postacią uogólnioną MIZS (Zespół Still'a) a także osoby z postacią nielicznostawową rozszerzającą i przetrwała przez ponad 6 miesięcy pomimo leczenia MTX. [11]

W ramach programu lekowego dostępne są następujące leki biologiczne:

- ADA w dawce 40 mg we wstrzyknięciu podskórnym co dwa tygodnie,
- ETA w dawce 0,4 mg/kg masy ciała (maksymalnie 25 mg) podskórnym dwa razy w tygodniu.

Leczenie obydwoma wymienionymi interwencjami wymaga równoczesnego podania MTX w formie doustnej lub podskórnej. U dzieci do 16. roku życia stosowana dawka MTX powinna wynosić 10-20 mg/m² na tydzień (maksymalnie 25 mg/m² na tydzień). [11] Leki mogą być również podawane w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub u pacjentów, u których kontynuowanie leczenia MTX nie jest wskazane.

Prezes AOTM w stanowisku nr 93/2011 z 19 grudnia 2011 r. uznał za zasadne finansowanie preparatu RoActemra® ze środków publicznych u pacjentów z MIZS w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii do poziomu kosztu terapii innymi lekami DMARD. [12]

1.2.4. Ocena skuteczności leczenia

Do oceny odpowiedzi na leczenie najczęściej stosuje się wskaźniki aktywności choroby ACR. Pierwotnie zostały one opracowane przez American College of Rheumatology w celu oceny skuteczności leczenia u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. W roku 1997 wskaźniki American College of Rheumatology zostały zaadaptowane do oceny pacjentów pediatrycznych (ACR). [13]

Skuteczność leczenia MIZS ocenia się na podstawie 6 głównych parametrów:

- liczby stawów objętych aktywnym procesem chorobowym (czyli obrzękniętych, ale bez zniekształceń, z ograniczeniem zakresu ruchów na skutek bólu i/lub tkliwości),
- liczby stawów z ograniczonym zakresem ruchów,

- ogólnej oceny aktywności choroby przeprowadzonej przez lekarza na podstawie 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej,
- ogólnej oceny samopoczucia dziecka przeprowadzonej przez rodzica lub pacjenta na podstawie 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej,
- oceny sprawności za pomocą kwestionariusza Child Health Assessment Questionnaire,
- wyniku OB. [13]

Odpowiedź na leczenie ocenia się na podstawie procentowej poprawy lub pogorszenia w zakresie poszczególnych parametrów. Odpowiedź ACR 30 oznacza 30% poprawę w porównaniu ze stanem początkowym, w co najmniej 3 z 6 ocenianych parametrów, przy założeniu, że pogorszenie o $\geq 30\%$ wystąpi w odniesieniu do nie więcej niż jednego z ocenianych parametrów. [13] W prowadzonych obecnie badaniach klinicznych mających na celu ocenę efektu klinicznego kontynuacji leczenia biologicznego w porównaniu z odstawieniem terapii, zastosowanie znajduje także ocena zaostrzenia choroby, której definicję również oparto na kryteriach ACR. Za zaostrzenie choroby ACR 30 przyjmuje się $\geq 30\%$ pogorszenie w porównaniu ze stanem początkowym co najmniej 3 z 6 ocenianych parametrów, z tym że wynik maksymalnie 1 parametru nie może poprawić się o $\geq 30\%$. [14–16] W praktyce klinicznej zastosowanie znalazły również oceny ACR 50/70/90, co odpowiada odpowiednio 50%, 70% lub 90% poprawie w zakresie co najmniej 3 z 6 ocenianych parametrów, z zastrzeżeniem iż maksymalnie 1 parametr nie pogorszył się o $\geq 30\%$. [17]

1.3. Interwencja oceniana

Tocilizumab (RoActemra®, TOC) należy do grupy leków immunosupresyjnych z grupy inhibitorów interleukin. Preparat został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 16 stycznia 2009 roku pod nazwą handlową RoActemra®. Produkt leczniczy wskazany jest do stosowania w terapii:

- czynnego uMIZS, u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie NLPZ i GKS,
- czynnego wMIZS (czynnik reumatoidalny pozytywny (RF+), negatywny (RF-) oraz postać nielicznostawowa, rozszerzająca), u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX.

Lek zarejestrowano również w innych wskazaniach [18].

Aktualnie lek finansowany jest ze środków publicznych w Polsce w leczeniu czynnego MIZS w ramach JGP (grupy H87 i P20) oraz w leczeniu RZS w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o przebiegu agresywnym”. [11]

Szczegółową charakterystykę ocenianej interwencji przedstawiono w analizie klinicznej [1].

1.4. Komparatory

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona i oparta na wynikach analizy klinicznej [1], której celem było zgromadzenie dowodów naukowych pozwalających na wiarygodne wnioskowanie o efektywności klinicznej TOC względem wybranych komparatorów w leczeniu MIZS. W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących analizowane interwencje w populacji docelowej.

W badaniach zgromadzonych w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej wykazano, że TOC jest skuteczniejszy od braku leczenia. Również pozostałe interwencje uwzględnione w niniejszym opracowaniu są lekami o udowodnionej skuteczności.

MIZS ma wpływ na jakość życia pacjentów, w związku z czym zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych [19] przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA). Obliczono inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla QALY. Zgodnie z rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu [22], obliczono również cenę progową, przy której ICUR osiąga wartość progu opłacalności oraz cenę progową, przy której uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności dla TOC nie przekracza wartości uzyskanych dla pozostałych interwencji.

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju MIZS w analizowanym horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż zgon.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\textit{koszt}_L - \textit{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

Oceniany lek zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora. Interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Podczas interpretacji wyników analizy należy mieć na uwadze ograniczenia związane z danymi dotyczącymi efektywności klinicznej interwencji. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących analizowane interwencje oraz nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego. Z tego względu w analizie dla populacji wMIZS lub nrMIZS modelowano wyniki zdrowotne uwzględnionych interwencji niezależnie od siebie (tzw. porównanie naiwne). Wnioskowanie na podstawie wyników inkrementalnych dla takiego porównania jest obarczone znaczną niepewnością. W przypadku populacji uMIZS nie odnaleziono badań dla adalimumabu i etanerceptu (leki te są stosowane w tej populacji pacjentów poza wskazaniem). Z tego względu w analizie dla uMIZS przeprowadzono wyłącznie porównanie tocilizumabu z leczeniem standardowym.

2.2. Sposób przeprowadzenia analizy

[Redacted text block]

2.3. Struktura modelu

[Redacted text block]

[Redacted content]

2.4. Populacja docelowa

[Redacted content]

2. [Redacted content]

2.5. Porównywane interwencje

[Redacted content]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.6. Perspektywa analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – NFZ (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, gdyż NFZ finansuje tylko procedury medyczne. Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy jest pominięcie kosztów pośrednich niemedycznych oraz kosztów pośrednich. Założenie jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTM [19].

Z uwagi na sposób finansowania analizowanych interwencji (program lekowy) całkowity koszt terapii z ich zastosowaniem jest ponoszony przez płatnika publicznego. Pacjent ponosi koszt ewentualnego leczenia wspomagającego (MTX), który jest znikomy w odniesieniu do całościowych kosztów terapii biologicznej pacjentów z MIZS.

2.7. Horyzont czasowy

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.8. Efekty zdrowotne

2.8.1. Dane kliniczne

Do oceny odpowiedzi na leczenie najczęściej stosuje się wskaźniki aktywności choroby ACR. Pierwotnie zostały one opracowane przez American College of Rheumatology w celu oceny skuteczności leczenia u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. W roku 1997 wskaźniki American College of Rheumatology zostały zaadaptowane do oceny pacjentów pediatrycznych (ACR). [13]

Z uwagi na powyższe, modelowanie w niniejszej analizie opiera się przede wszystkim na uzyskiwanej przez pacjentów odpowiedzi ACR. [REDACTED]

[REDACTED]

Odpowiedź na leczenie wyznaczona została na podstawie badań odnalezionych w ramach analizy klinicznej opracowanej w oparciu o przegląd systematyczny baz informacji medycznych [1].

2.8.2. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia

[REDACTED]

W wyniku przeszukania baz informacji medycznych do zastosowania w analizie wybrano jedno badanie (Prince 2011 [26]) w którym prezentowano wartości użyteczności odpowiadające do stanom zdrowia uwzględnionym w modelu . Użyteczności w badaniu Prince 2011 uzyskano w oparciu o wyniki kwestionariusza HUI3 zastosowanego u pacjentów z MIZS rozpoczynających leczenie etanerceptem.

2.8.3. Podsumowanie

Poniżej przedstawiono źródła danych dla efektów zdrowotnych uwzględnionych w analizie.

Tabela 3.
Zestawienie źródeł danych dotyczących efektów zdrowotnych uwzględnionych w analizie

Rodzaj danych	Źródło
Odpowiedź ACR u pacjentów z wMIZS lub nrMIZS	CHERISH [16], Lovell 2000 [14], Lovell 2008 [15]
Odpowiedź ACR u pacjentów z uMIZS	TENDER [27]
Użyteczności stanów zdrowia	Prince 2011 [26]

2.9. Koszty

W analizie uwzględniono ponoszone przez płatnika i pacjentów koszty terapii. W ramach analizy kosztów wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków biologicznych,
- koszty terapii wspomagającej,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

znaczenia w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

Wobec tak wybranej długości cyklu, w analizie uwzględniono korektę połowy cyklu w celu zniwelowania zaburzeń wyników związanych z dyskretyzacją czasu występowania zdarzeń.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 105 801 zł. [29] Aktualna wartość progu opłacalności szacowana jest przy uwzględnieniu danych za lata 2008-2010, zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej. Należy zauważyć, że najnowsze dostępne dane o PKB per capita – za rok 2012 – wskazują iż realnie próg opłacalności powinien wynosić 124 197 zł (PKB per capita wyniosło 41 399 zł [30]) lub, w przypadku uwzględnienia danych za lata 2009-2011, 111 653 zł [30, 31].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób w obecnej chwili przewidzieć. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-żyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji, w każdej z nich losowano wyniki dla 10 000 pacjentów. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, oraz inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (105 801 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dodatkowo na płaszczyźnie opłacalności przedstawiono elipsę obejmującą 95% wyników symulacji – obszar ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych – oraz proste obrazujące graniczne wartości ICUR (nie zawsze można je wyznaczyć).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, odchylenie standardowe wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań).

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących parametrów modelu, które nie zostały oszacowane z wystarczającą pewnością lub które wydają się mieć znaczny wpływ na uzyskane wyniki analizy:

wMIZS lub nrMIZS



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

- [Redacted list item]

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka pacjentów

3.1.1. Wiek

[REDAKTOWANE] przeprowadzono przeszukanie mające na celu identyfikację badań raportujących średni wiek pacjentów z MIZS rozpoczynających terapię lekami biologicznymi. W wyniku niesystematycznego przeszukania zasobów internetowych odnaleziono dwie publikacje dotyczące omawianego parametru (Żuber 2011 [33] oraz Tuskiewicz-Misztal 2010 [34]).

Celem badania Żuber 2011 była długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu w leczeniu pacjentów z MIZS. Dane w badaniu uzyskano z elektronicznego rejestru pacjentów z MIZS stosujących inhibitory TNF, rejestr obejmuje 15 polskich ośrodków zajmujących się leczeniem dzieci z MIZS. Do badania włączono łącznie 188 pacjentów. Średnia wieku pacjentów wynosiła 10 lat (zakres 3,5-18 lat).

W prezentacji Tuskiewicz-Misztal 2010 przedstawiono ocenę długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności leków biologicznych w MIZS. W opracowaniu tym przedstawiono wyniki polskiego rejestru leczenia biologicznego MIZS przy Polskim Towarzystwie Reumatologicznym prowadzonego w 17 ośrodkach przy zaangażowaniu 47 badaczy. Rejestr rozpoczęto w 2003 roku i do momentu publikacji prezentacji obejmował 1375 ankiet. Średni wiek pacjentów wynosił 13 lat (zakres 4,3-21,5).

Wartości z obu publikacji zestawiono poniżej (Tabela 5).

Tabela 5.
Średni wiek pacjentów stosujących terapię biologiczną

Badanie	Średni wiek
Żuber 2011 [33]	10 lat
Tuskiewicz-Misztal 2010 [34]	13 lat

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Uzyskane wartości przedstawiono w poniższej tabeli. Przyjęte wartości średniej masy ciała pacjentów z MIZS z podziałem na lata życia wykorzystano do oszacowania dawkowania TOC i ETA (patrz rozdz. 3.8.1 oraz 3.8.3)

Tabela 6.
Średnia masa ciała i wzrost pacjentów z MIZS uwzględniona w analizie ekonomicznej

Wiek	Masa ciała [kg]	Wzrost [cm]	Źródło
0	7,4	70	Dane GUS, „Stan zdrowia ludności Polski w 2004 roku” [36], HBSC 2010 [37]
1	12,0	86	
2	14,3	95	
3	16,8	104	
4	18,5	110	
5	21,0	116	
6	24,1	123	
7	26,7	129	
8	30,6	133	
9	34,0	138	
10	37,1	144	
11	41,1	149	
12	46,5	155	
13	51,0	160	
14	56,0	165	
15-16	60,7	171	
17-18	63,2	171	

3.2. Postępowanie w trakcie terapii biologicznej

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.3. Odpowiedź na leczenie

Do oceny odpowiedzi na leczenie pacjentów z MIZS najczęściej stosuje się wskaźnik aktywności choroby ACR. [11, 25] Odpowiedź ocenia się na podstawie procentowej poprawy lub pogorszenia w zakresie poszczególnych parametrów. Przykładowo odpowiedź ACR30 oznacza 30% poprawę w porównaniu ze stanem początkowym w zakresie co najmniej 3 z 6 ocenianych parametrów, przy założeniu, że wyniki maksymalnie jednego parametru pogorszyły się o $\geq 30\%$ [13].

3.3.1. Pierwsza linia leczenia

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

3.3.2. Kolejne linie leczenia

Jak wskazują wyniki badania CHERISH [16], prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi jest niższe u pacjentów u których terapia stosowana jest w kolejnej linii leczenia w porównaniu z pacjentami wcześniej nieleczonymi biologicznie. W celu uwzględnienia spadku uzyskania odpowiedzi związanego z wcześniejszym stosowaniem leków biologicznych obniżono odsetki odpowiedzi dla kolejnych linii leczenia. Nie odnaleziono wiarygodnych badań RCT dotyczących omawianego spadku. [REDACTED]

[REDACTED]

Zastosowanie leków biologicznych w kolejnych liniach leczenia jest możliwe w pliku obliczeniowym analizy. Niemniej jednak niniejsza analiza ma na celu porównanie efektywności i kosztów ocenianej interwencji ze wskazanymi komparatorami, które stanowią pojedyncze preparaty. Z uwagi na to w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono obliczenia bez dopuszczenia sekwencyjnego stosowania leków biologicznych. Po przerwaniu terapii biologicznej pacjenci w modelu przechodzą na terapię z zastosowaniem MTX. Przyjęcie takiego postępowania w analizie pozwala na porównanie

ocenianych interwencji w pierwszej linii leczenia bez zaburzenia zróżnicowaniem wpływu leków stosowanych w kolejnych liniach terapii.

3.4. Przerwanie leczenia

W modelu założono, że pacjenci przerywają terapię analizowanymi lekami w zależności od uzyskanej przez nich odpowiedzi na leczenie. Przyjęto różne stopy dyskontynuacji dla pacjentów wykazujących różne odpowiedzi na leczenie. Jednocześnie prawdopodobieństwo przerwania leczenia dla pacjenta z daną odpowiedzią jest takie samo niezależnie od leku którego stosowanie doprowadziło do uzyskania odpowiedzi.

3.4.1. Przerwanie leczenia w oparciu o dostępne dane

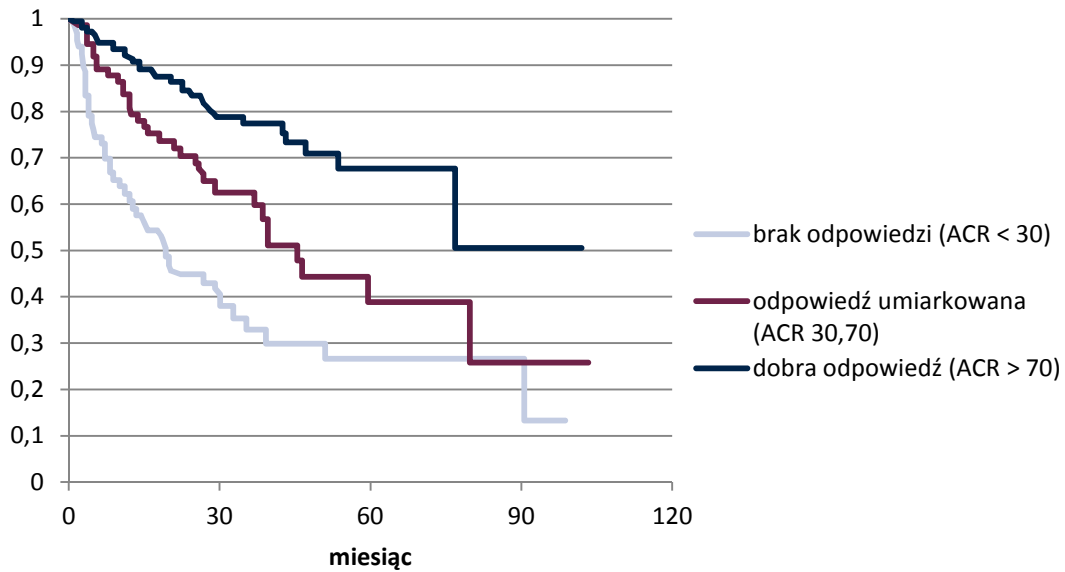
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia zostało oszacowane [REDAKTOWANE] w oparciu o dane z holenderskiego rejestru ABC (*Dutch Arthritis and Biologicals In Children (ABC) Register*) dotyczącego przeżywalności pacjentów leczonych etanerceptem. Rejestrem ABC objęci są pacjenci zarówno z wMIZS lub nrMIZS jak i pacjenci z uMIZS. Nie odnaleziono danych pozwalających na oszacowanie prawdopodobieństwa przerwania leczenia uwzględniającego zastosowany w analizie podział pacjentów ze względu na postać jednostki chorobowej. W związku z powyższym czas trwania leczenia w modelu zależy wyłącznie od uzyskanej przez pacjentów odpowiedzi na leczenie.

Dane w formie krzywych przeżycia są najlepszym sposobem prezentowania danych dotyczących czasu do wystąpienia zdarzeń. Analiza danych z rejestru [REDAKTOWANE] nie wykazała statystycznie istotnych różnic dotyczących przeżycia w grupach pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ACR 30, 50, 70 i 90. Niemniej jednak prawdopodobieństwo przerwania leczenia różniło się istotnie po połączeniu odpowiedzi ACR w trzy stany zdrowia:

- brak odpowiedzi (odpowiedź ACR dla MIZS < 30),
- odpowiedź umiarkowana (30 < odpowiedź ACR dla MIZS < 70),
- dobra odpowiedź (odpowiedź ACR dla MIZS > 70).

Krzywe przeżycia dla przerywania leczenia dla trzech wyodrębnionych stanów zdrowia przedstawiono na Rysunek 2.

Rysunek 2.
Krzywe przeżycia dla skumulowanych odpowiedzi ACR (rejestr ABC)

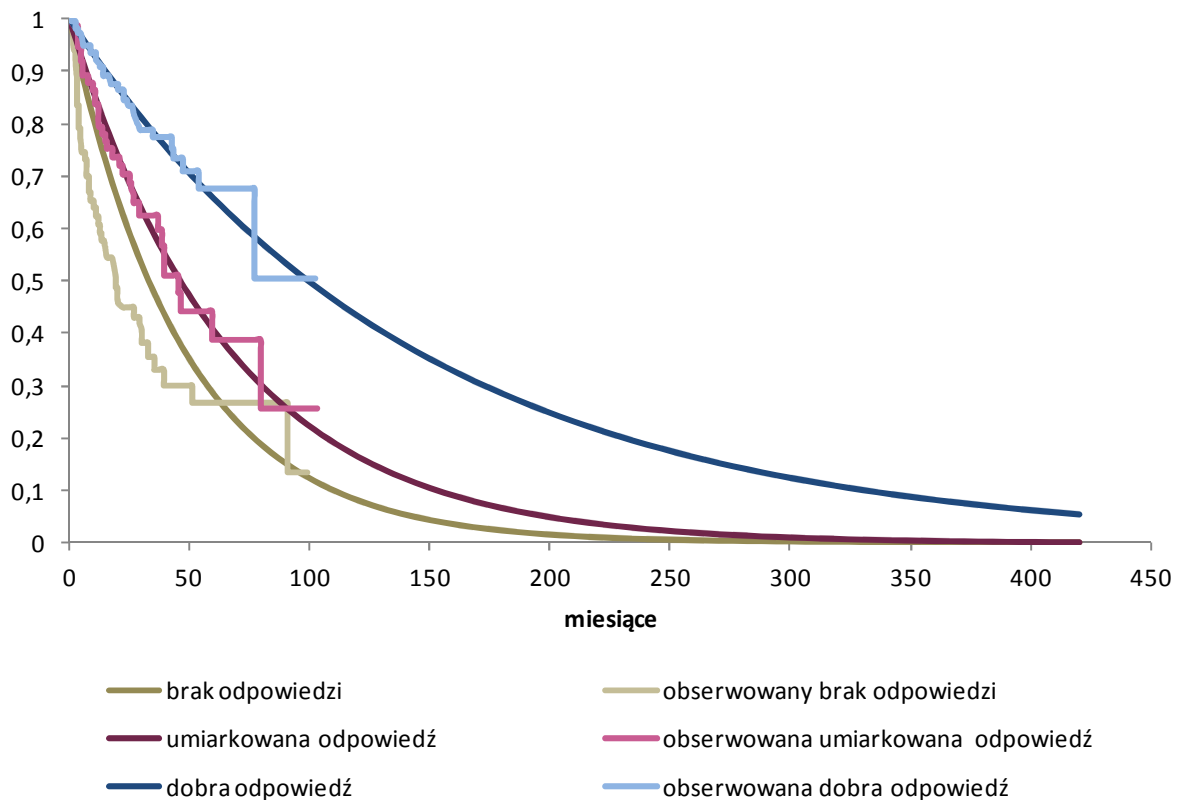


Sześciomiesięczny współczynnik rozkładu prawdopodobieństwa przerwania leczenia oszacowano [redacted] za pomocą modelu wykładniczego z wykorzystaniem krzywych Kaplana-Meiera dopasowanych do danych z rejestru ABC. Model ten charakteryzuje się dobrym dopasowaniem do trzech wyodrębnionych z rejestru ABC grup odpowiedzi (Rysunek 3). W Tabeli 11 zestawiono zastosowane w obliczeniach współczynniki rozkładu prawdopodobieństwa przerwania leczenia w zależności od uzyskanej odpowiedzi.

Tabela 11.
Sześciomiesięczny współczynnik rozkładu prawdopodobieństwa przerwania leczenia

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

Rysunek 3.
Dopasowanie modelu wykładniczego do trzech wyodrębnionych w rejestrze ABC grup odpowiedzi



Powyższe współczynniki rozkładu prawdopodobieństwa zostały wyznaczone z podziałem na pacjentów uzyskujących odpowiednie rodzaje odpowiedzi ACR. Należy zauważyć, że w niniejszej analizie definicja odpowiedzi na leczenie w przypadku pacjentów z uMIZS została poszerzona o kryterium braku gorączki. W związku z tym rzeczywista stopa dyskontynuacji terapii wśród pacjentów z uMIZS może odbiegać od przyjętej w analizie.

3.4.2. Przerwanie leczenia według programu lekowego

Zgodnie z zapisami aktualnie obowiązującego PL pacjenci z MIZS przerywają leczenie jeśli po 6 miesiącach terapii stwierdzony zostanie brak efektów lub zaostrzenie aktywności choroby (odpowiedź określona na podstawie ACR30). Następnie, po każdym kolejnych 6 miesiącach terapii, badana jest odpowiedź na leczenie (ACR30) – w przypadku utraty adekwatnej odpowiedzi na leczenie pacjenci przerywają leczenie. Ponadto wystąpienie działań niepożądanych (reakcja alergiczna na lek, zakażenie o ciężkim przebiegu, objawy niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby, wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości plastykowej, stwierdzenie choroby nowotworowej) prowadzi do przerwania leczenia. [11]



[REDACTED]

3.4.3. Przerwanie leczenia w modelu

[REDACTED]

3.5. Śmiertelność

W celu oszacowania prawdopodobieństwa zgonu pacjentów z MIZS autorzy TOC przeprowadzili przeszukanie baz medycznych. Nie odnaleziono badań w których raportowano prawdopodobieństwo zgonu pacjentów z wMIZS oraz uMIZS w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie. Założono zatem, że omawiany współczynnik utrzymuje się na stałym poziomie u wszystkich pacjentów. Do oszacowania prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu u pacjentów z MIZS w obu populacjach zastosowano wyniki badania Hashkes 2010 [40]. W badaniu analizowano dane z rejestru dzieci w USA (49 023 pacjentów) pochodzące z lat 1992-2001. Średni czas, przez jaki obserwowano pacjentów w rejestrze wynosił 7,9 lat.

[REDACTED]

[REDACTED]

3.7. Użyteczność stanu zdrowia

[REDACTED]

W wyniku przeszukania baz informacji medycznych do zastosowania w analizie wybrano jedno badanie (Prince 2011 [26]) w którym prezentowano wartości użyteczności nadające się do zastosowania w modelu. Użyteczności w badaniu Prince 2011 uzyskano w oparciu o wyniki kwestionariusza HUI3 zastosowanego u pacjentów z MIZS rozpoczynających leczenie etanerceptem. Pacjenci wypełniali kwestionariusz w momencie rozpoczęcia terapii a następnie po 3, 15 oraz 27 miesiącach terapii. [REDACTED]

[REDACTED] Wartości użyteczności w kolejnych punktach czasowych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 13).

Tabela 13.
Użyteczności w kolejnych punktach czasowych

Miesiąc	Użyteczność	SE
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* - wartość oszacowana

Należy podkreślić, że użyteczności stanu zdrowia w kolejnych punktach czasowych (po 3, 15 i 27 miesiącach terapii) zostały uzyskane w oparciu o dane wszystkich pacjentów poddanych ocenie, bez względu na odpowiedź jaką uzyskali w wyniku leczenia. Użyteczność w momencie rozpoczęcia terapii (tj. w miesiącu 0) można uznać za reprezentatywną w stosunku do pacjentów nieleczonych.

niewykorzystanej części substancji czynnej nie jest pokrywany ze środków publicznych. W analizie podstawowej przyjęto wobec tego, że TOC podawany jest w dawce określonej w projekcie PL i nie uwzględniono kosztów ponoszonych w związku z utylizacją niewykorzystanej części leku (tj. dawka TOC bez uwzględnienia *wastage*). Wpływ tego założenia na wyniki analizy został sprawdzony w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości.

Tabela 15.
Schemat dawkowania TOC w leczeniu uMIZS

Charakterystyka		Schemat dawkowania
TOC	dawkowanie	≥ 30 kg w dawce 8 mg/kg masy ciała, < 30 kg w dawce 12 mg/kg masy ciała
	częstość podania	co 2 tygodnie
	droga podania	wlew dożylny

Tabela 16.
Schemat dawkowania TOC w leczeniu wMIZS lub nrMIZS

Charakterystyka		Schemat dawkowania
TOC	dawkowanie	≥ 30 kg w dawce 8 mg/kg masy ciała, < 30 kg w dawce 10 mg/kg masy ciała
	częstość podania	co 4 tygodnie
	droga podania	wlew dożylny

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Charakterystyka		Schemat dawkowania
TOC	dawkowanie	≥ 30 kg w dawce 8 mg/kg masy ciała, < 30 kg w dawce 10 mg/kg masy ciała
	częstość podania	co 4 tygodnie
	droga podania	wlew dożylny

[REDAKTOWANE]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

3.8.4. Leczenie dodatkowe

[Redacted text block]

Nie odnaleziono jednoznacznych zaleceń dotyczących wielkości dawki MTX stosowanej w terapii skojarzonej z lekiem biologicznym. Zgodnie z ulotką produktów MTX [41–43] dawka tego leku określana jest dla każdego pacjenta indywidualnie, w zależności od uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie. Jeśli chory uzyskuje odpowiedź przy danej dawce leku, nie jest ona zmieniana.

[Redacted text block]

Brak ścisłych uregulowań dotyczących sposobu stosowania MTX oraz znaczna rozpiętość powierzchni ciała u pacjentów z populacji docelowej powodują znaczne trudności w oszacowaniu dawki tego leku. Na potrzeby analizy przyjęto, że dawka MTX w leczeniu pacjentów z populacji docelowej (zarówno z wMIZS lub nrMIZS, jak i z uMIZS) wynosi 25 mg/m² powierzchni ciała i jest podawana doustnie raz na tydzień. Możliwy błąd, powstały na skutek przyjętego uproszczenia, jest zaniedbywalny, ze względu na znikomy - w odniesieniu do kosztów leków biologicznych - koszt MTX. Szczegółowy opis przeprowadzonych oszacowań opisano w dokumencie przeprowadzonej równolegle analizie finansowej, w obliczeniach której posłużono się opinią eksperta z dziedziny reumatologii dziecięcej [35, 44].

Na podstawie przyjętych założeń o sposobie dawkowania MTX oraz danych o średniej powierzchni ciała pacjentów z populacji docelowej na potrzeby analizy określono wielkość tygodniowej dawki MTX.

Tabela 20.
Charakterystyka interwencji dla leczenia MTX

	Charakterystyka	Schemat dawkowania
MTX	dawkowanie	30 mg
	częstość podania	raz w tygodniu
	droga podania	doustnie

3.9. Koszty

3.9.1. Leki biologiczne

Aktualne ceny preparatów biologicznych zawierają obowiązującą marżę hurtową, która do końca 2013 roku wynosi 6%. Od początku 2014 roku marża hurtowa wynosić będzie 5%. W związku z powyższym w analizie podstawowej przeprowadzono obliczenia przy założeniu aktualnie obowiązującej marży

hurtowej. Wpływ na wyniki analizy obniżenia marży hurtowej sprawdzono w ramach analizy wrażliwości.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted content]

3.9.2. Koszty terapii wspomagającej

Zgodnie z opisem PL [11] stosowanie leków biologicznych wymaga podawania również metotreksatu, który dostępny jest w formie podskórnej oraz doustnej. Do leczenia metotreksatem podawanym podskórnie mogą zostać zakwalifikowani pacjenci z MIZS, u których wystąpiły objawy nietolerancji uniemożliwiającej stosowanie metotreksatu w formie doustnej w dawce wskazanej w programie lekowym [11]. W związku z tym w niniejszej analizie przyjęto, iż pacjenci leczeni w ramach programu lekowego „Leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym” oraz pacjenci leczeni poza programem lekowym otrzymują metotreksat w formie doustnej, który refundowany jest w ramach podstawowej listy leków refundowanych. Cenę poszczególnych opakowań przyjęto na podstawie danych zawartych w obwieszczeniu Ministra Zdrowia [11]. Szczegóły zostały zawarte w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Cena metotreksatu

Nazwa	Opakowanie	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	Dopłata
Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726	8,09 zł	8,58 zł	11,65 zł	6,49 zł
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	5909990453825	16,18 zł	17,15 zł	22,08 zł	11,77 zł

Methotrexat- Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	5909990453924	32,36 zł	34,30 zł	41,95 zł	21,33 zł
Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl. (but.)	5909990111619	16,19 zł	17,16 zł	22,09 zł	11,78 zł
Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl.	5909990730346	64,80 zł	68,69 zł	80,05 zł	42,67 zł

UCZ – urzędowa cena zbytu
CHB – cena hurtowa brutto
CD – cena detaliczna

Koszt jednostki metotreksatu w formie doustnej uzyskano jako średnia z cen jednostkowych opakowań refundowanych (lista A1 – leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) ważona liczbą sprzedanych opakowań poszczególnych leków w okresie styczeń-maj 2013 r. Koszt jednostki metotreksatu został zawarty w tabeli poniżej.

Tabela 25.
Koszt metotreksatu

Substancja czynna	Dawka tygodniowa	Koszt NFZ za mg	Koszt pacjenta za mg	Tygodniowy koszt NFZ	Tygodniowy koszt pacjenta
Metotreksat	30 mg*	0,0409 zł	0,0465 zł	1,22 zł	1,39 zł

* dawka maksymalna

3.9.3. Koszty podania leków

Zasady wyceny poszczególnych świadczeń związanych z podaniem leków biologicznych uzyskano z katalogu NFZ dotyczącym świadczeń i zakresów wykonywanych w ramach PL [28].



Wycenę punktu NFZ oszacowano na podstawie Informatora o umowach NFZ jako średnia cena punktu z umów zawartych przez NFZ ze świadczeniodawcami w roku 2012 ważona wielkością poszczególnych kontraktów. [47]

Tabela 26.
Koszt podania leków biologicznych

Kod świadczenia	Nazwa procedury	Liczba punktów NFZ	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	51,90 zł	103,80 zł
5.08.07.0000002	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	10	51,90 zł	519,0 zł

3.9.4. Koszty monitorowania terapii

Zasady wyceny poszczególnych świadczeń uzyskano z katalogu NFZ dotyczącego ryczałtów za diagnostykę w PL. [28]

Koszt związany z monitorowaniem terapii lekami biologicznymi uzyskano na podstawie procedur diagnostyki w programie lekowym leczenia RZS i MIZS o przebiegu agresywnym (kod: 5.08.08.0000042). Zasady wyceny świadczenia zostały przedstawione poniżej.

Tabela 27.
Koszty monitorowania terapii

Kod świadczenia	Nazwa procedury	Liczba punktów NFZ	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.08.0000042	Diagnostyka w programie leczenia RZS i MIZS o przebiegu agresywnym	14,4	51,90 zł	747,39 zł

Z powodu postaci wyceny procedury medycznej (koszty roczne) w analizie koszty monitorowania terapii w PL naliczono w każdym cyklu leczenia biologicznego.

3.9.5. Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Koszt kwalifikacji do terapii lekami biologicznymi uzyskano na podstawie procedury kwalifikacji i weryfikacji leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych (kod: 5.08.07.0000006). Zasady wyceny świadczenia uzyskano z katalogu NFZ dotyczącego świadczeń i zakresów wykonywanych w ramach PL. [28]

Tabela 28.
Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Kod świadczenia	Nazwa procedury	Liczba punktów NFZ	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000006	Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych	6,25	51,90 zł	324,39 zł

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

4.1. Założenia

W analizie przyjęto następujące założenia:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- W analizie uwzględniono dane dotyczące efektów klinicznych porównywanych interwencji dotyczących uzyskiwania u pacjentów odpowiedzi ACR.
- Dane dotyczące efektów klinicznych uzyskano na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Wartości użyteczności stanów zdrowia oszacowano na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz informacji medycznych.
- W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:
 - koszty leków,
 - koszty podania leków,
 - koszty monitorowania terapii,
 - koszty terapii wspomagającej (MTX).
- Koszty wyznaczono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.
- Na potrzeby analizy przyjęto, że próg opłacalności wynosi 3 x PKB *per capita*, tj. 105 801 zł.

4.2. Zasada działania

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.3. Opcje modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

- [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. WALIDACJA

7.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzone kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

7.2. Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajduje się w aneksie (rozdz. 15.2.3).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 10 analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego. Dwie spośród odnalezionych analiz przeprowadzono wyłącznie w formie analizy kosztów-efektywności [49, 50], cztery wyłącznie w formie analiz kosztów-użyteczności [51–54] oraz cztery zarówno w formie analizy kosztów-efektywności, jak i kosztów-użyteczności [55–58]. Szczegółowe wyniki wszystkich odnalezionych analiz ekonomicznych znajdują się w aneksie (rozdz. 15.2.3).

Zgromadzone prace przeanalizowano pod kątem zgodności porównywanych interwencji i sposobu prezentacji wyników. Biorąc pod uwagę powyższe możliwe jest porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami następujących analiz: Brodzky 2007 [55], Brunner 2004 [56] Cummins 2002 [53], raportu przedłożonego w NICE [58] oraz Simpson 2012 [52].

W wymienionych analizach zaprezentowano wyniki w zakresie uzyskanych lat życia skorygowanych jego jakością uzyskane dla różnych długości horyzontu czasowego.

Tabela 94.
Porównanie wyników w zakresie QALY opracowanego modelu i odnalezionych analiz ekonomicznych

Analiza ekonomiczna	Populacja	Interwencja	Horyzont czasowy	Wyniki analizy ekonomicznej
Brodzky 2007 [55]	Pacjenci z MIZS	1. ETA 2. SSZ	4 lata	rejestr ORFI / badania RCT 1. 3,145 / 2,587 2. 2,422 / 2,094
			6 lat	rejestr ORFI / badania RCT 1. 4,250 / 3,464 2. 3,177 / 2,726
Brunner 2004 [56]	Pacjenci z wMIZS	1. ETA 2. ETA + MTX 3. MTX	1 rok	1. 0,97 2. 0,80 3. 0,91
Cummins 2002 [53]	Pacjenci z MIZS	1. ETA 2. PLC	dożywotnio	1. 15,0 2. 13,3
Raport przedłożony w NICE [58]	Pacjenci z uMIZS w wieku co najmniej 2 lat, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NSAID i systemowymi kortykosteroidami	1. TOC-ANA-ETA-ADA 2. MTX-ANA-ETA-ADA	16 lat	1. 5,4465 2. 4,7161
	Pacjenci z uMIZS w wieku co najmniej 2 lat, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NSAID, systemowymi kortykosteroidami i MTX	1. TOC-ETA-ADA-ABA 2. ANA-ETA-ADA-ABA		1. 5,3223 2. 4,8185
		1. TOC-ANA-ADA-ABA 2. ETA-ANA-ADA-ABA		1. 5,4465 2. 4,8051
Simpson 2012 [52]	Pacjenci z MIZS	1. ADA 2. PLC + DMARD	7 lat	1. 5,58 2. 4,72
			dożywotnio	1. 18,88 2. 17,16

Różnice w zaprezentowanych wynikach analiz ekonomicznych mogą wynikać z rozbieżności w definicji populacji docelowej oraz sposobie określenia schematu terapeutycznego. W szczególności wyniki badania Brunner 2004 [56] odbiegają od wyników pozostałych opracowań najpewniej z uwagi na sposób przeprowadzenia analizy (badanie prospektywne) oraz nielosowe rozłożenie pacjentów pomiędzy poszczególne interwencje w badaniu. Niemniej jednak, rezultaty uzyskane w pozostałych analizach różnią się nieznacznie oraz zachowane są relacje między interwencjami.

Wyniki opisanych powyżej analiz ekonomicznych są zbliżone do rezultatów niniejszej analizy. Występujące drobne niezgodności wynikają najpewniej z definicji populacji docelowych poszczególnych analiz.

7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

Wyniki długoterminowych badań nieeksperymentalnych odnalezionych w ramach analizy klinicznej w celu oceny rzeczywistej efektywności tocilizumabu nie pozwoliły na przeprowadzenie walidacji wyników uzyskanych w niniejszej analizie. Większość odnalezionych w ramach analizy klinicznej prac przeprowadzono na bardzo małych liczebnie próbach (<30 pacjentów). Pięć spośród siedmiu odnalezionych prac opublikowano wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych co dodatkowo utrudnia przeprowadzenie walidacji. W badaniach nieeksperymentalnych raportowano przede wszystkim odsetki pacjentów z odpowiedzią ACR oraz jej składowymi, a także występowanie działań niepożądanych. Z uwagi na zbliżony profil bezpieczeństwa analizowanych interwencji nie uwzględniono w modelu występowania działań niepożądanych, natomiast wykorzystane w obliczeniach odpowiedzi ACR zaczerpnięto wprost z badań randomizowanych odnalezionych w ramach analizy klinicznej i nie stanowią one wyniku niniejszej analizy.

Jedynym wynikiem klinicznym analizy ekonomicznej są rezultaty uzyskane w odniesieniu do użyteczności stanu zdrowia pacjentów. Walidację uzyskanych w tym zakresie wyników analizy przedstawiono w ramach walidacji konwergencji (rozd. 7.2).

8. PODSUMOWANIE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa NFZ

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

Perspektywa NFZ

[Redacted]

[Redacted]

Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted]

[Redacted text block]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

11. DYSKUSJA

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza ekonomiczna została poprzedzona i oparta na wynikach analizy klinicznej [1], której celem było zgromadzenie dowodów naukowych pozwalających na wiarygodne wnioskowanie o efektywności klinicznej TOC względem wybranych komparatorów w leczeniu MIZS. W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących analizowane interwencje w populacji docelowej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

12. BIBLIOGRAFIA

2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, i in. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of rheumatology*. 2004; 31(2):390–392.
3. Smolewska E. Niepełnosprawność dzieci i młodzieży chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. *Niepełnosprawność – zagadnienia, problemy, rozwiązania*. 2012; 2(3):5–18.
4. Romicka A. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – obraz kliniczny, przebieg i leczenie. *Standardy Medyczne*. 2010; 7(2):189–193.
5. Rutkowska-Sak L, Tuszkieicz-Misztal E, Brózik H, i in. Standardy leczenia 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.
6. Rutkowska_sak L, Gietka P, Wierzbowska M, i in. Reumatologia wieku rozwojowego. *Reumatologia*. 2012; 50(2):142–161.
7. Hahn Y-S, Kim J-G. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Korean journal of pediatrics*. 2010; 53(11):921–930.
8. Nádia EA, Carvalho JF, Bonfá E, i in. Macrophage activation syndrome associated with etanercept in a child with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*. 2009; 11(10):635–636.
9. Smolewska E, Kierzkowska B, Brózik H, i in. Zespół aktywacji makrofagów z wczesnym nawrotem u 16-letniej pacjentki w przebiegu układowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. *Acta Haematologica Polonica*. 2004; 35(4):567–575.
10. Macaubas C, Nguyen K, Milojevic D, i in. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. *Nature reviews. Rheumatology*. 2009; 5(11):616–626.
11. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_26082013.pdf (6.9.2013).
12. Rekomendacja AOTM. Rekomendacja nr 93/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, jako świadczenia gwarantowanego, w nowym kształcie. AOTM. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-109-2011-RZS_MIZS_kwalifikacja/RP_93_2011_rzs_kwalifikacja.pdf (16.9.2013).
13. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, i in. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1997; 40(7):1202–1209.
14. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, i in. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *The New England journal of medicine*. 2000; 342(11):763–769.
15. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, i in. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*. 2008; 359(8):810–820.
16. CHERISH. Clinical Study Report – WA19977 - A 24-Week Randomized Double-Blind, Placebo Controlled Withdrawal Trial With a 16-Week Open-Label Lead-In Phase, and 64-Week Open-Label Follow-Up, to Evaluate the Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients with Active Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis.
17. Ringold S, Chon Y, Singer NG. Associations between the American College of Rheumatology pediatric response measures and the continuous measures of disease activity used in adult rheumatoid arthritis: a secondary analysis of clinical trial data from children with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2009; 60(12):3776–3783.
18. RoActemra. Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf (21.10.2013).
19. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). AOTM, kwiecień 2009 r. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf (5.9.2013).

- [REDACTED]
- [REDACTED]
22. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf (5.9.2013).
23. Symmetron Limited. Study report. Cost-effectiveness of tocilizumab in polyarticular course JIA.
24. Symmetron Limited. Study report. Tocilizumab cost-effectiveness analysis: a UK perspective.
- [REDACTED]
26. Prince FHM, de Bekker-Grob EW, Twilt M, i in. An analysis of the costs and treatment success of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch Arthritis and Biologicals in Children register. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2011; 50(6):1131–1136.
27. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, i in. Randomized Trial of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367(25):2385–2395.
28. Zarządzenie Nr 19/2013/DGL - Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 kwietnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5398> (13.9.2013).
29. Informacja w sprawie obowiązującej wysokości prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=677> (6.9.2013).
30. Mały rocznik statystyczny Polski 2013. Główny Urząd Statystyczny. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/RS_maly_rocznik_statystyczny_2013.pdf (17.9.2013).
31. Mały rocznik statystyczny Polski 2011. Główny Urząd Statystyczny. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/oz_maly_rocznik_statystyczny_2011.pdf (11.10.2013).
32. Briggs A. *Decision modelling for health economic evaluation*. 2006.
33. Zuber Z, Rutkowska-Sak L, Postępski J, i in. Etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis: the Polish registry. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2011; 17(12):SR35–42.
34. Tuszkiewicz-Misztal E, Rutkowska-Sak L, Postępski J, i in. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności leków biologicznych w MIZS pod patronatem Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego.
- [REDACTED]
36. GUS. Stan zdrowia ludności Polski w 2004 roku. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/stan_zdrowia_2004.pdf (13.9.2013).
37. Wyniki badań HBSC 2010. Raport techniczny. J. Mazur, A. Małkowska-Szcutnik. http://www.imid.med.pl/klient2/pliki/hbcs_rap1.pdf (13.9.2013).
38. GUS. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf (13.9.2013).
39. Ewidencja pacjentów z RZS i MIZS. <https://www.ewidencjarzs.pl/> (10.5.2010).
40. Hashkes PJ, Wright BM, Lauer MS, i in. Mortality outcomes in pediatric rheumatology in the US. *Arthritis and rheumatism*. 2010; 62(2):599–608.
41. Ebewe. Metotreksat. Charakterystyka produktu leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/Methotrexat_Ebewe_2_5_5_10_tabl.pdf (16.9.2013).
42. Trexan 10 mg. Matotreksat. Charakterystyka produktu leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/TREXAN_10.pdf (16.9.2013).
43. Trexan 2,5 mg. Matotreksat. Charakterystyka produktu leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/TREXAN_2_5.pdf (16.9.2013).
- [REDACTED]
45. Zarządzenie Nr 48/2013/DGL - Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 września 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5651> (13.9.2013).
46. Komunikat NFZ dotyczący wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5619> (13.9.2013).

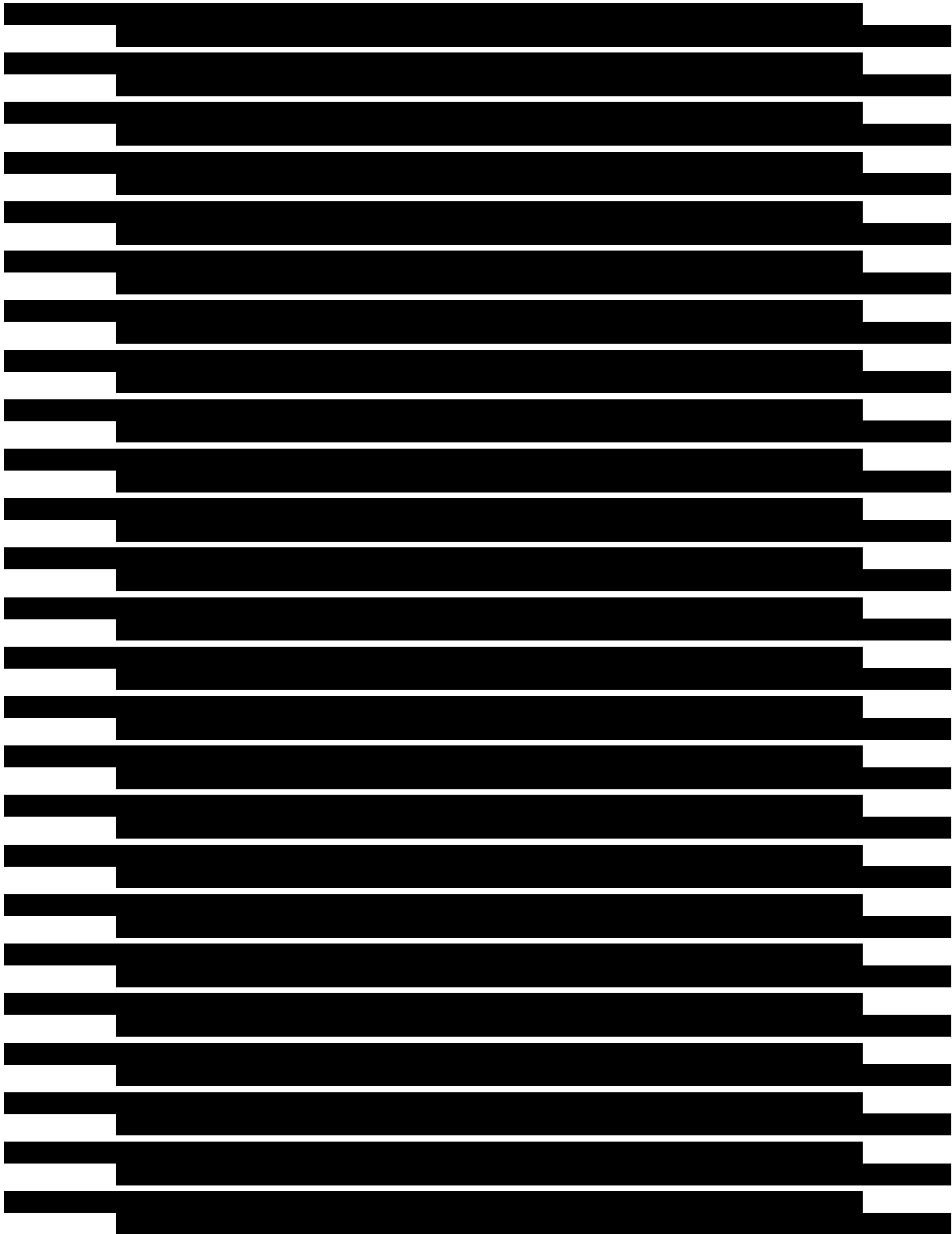
47. Informator o umowach NFZ - wycena punktu NFZ. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> (13.9.2013).
48. Zarządzenie Nr 71/2012/DSOZ - Prezesa Narodowego Funduszu zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5164> (13.9.2013).
49. Ungar WJ, Costa V, Hancock-Howard R, i in. Cost-effectiveness of biologics in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis patients unresponsive to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Care & Research*. 2011; 63(1):111–119.
50. Lechuga A, Roche C. ECONOMIC EVALUATION OF THE USE OF ANTI TNF'S AND TOCILIZUMAB FOR THE TREATMENT OF SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (SJIA) IN MEXICO. ISPOR 17th Annual International Meeting.
51. Vicente C, Sabapathy S, Formica L, i in. COST-UTILITY ANALYSIS OF TOCILIZUMAB IN THE TREATMENT OF ACTIVE SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS. *Value In Health*. 2013; 16:A225.
52. Simpson K, Hubert MM, Cifaldi M, i in. Long-Term Cost-Effectiveness of Adalimumab Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis: From a Canadian Perspective. *The Journal of Rheumatology*. 2012; 39(8):1712.
53. Cummins C, Connock M, Fry-Smith A, i in. A systematic review of effectiveness and economic evaluation of new drug treatments for juvenile idiopathic arthritis: etanercept. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2002; 6(17):1–43.
54. CDEC Final Recommendation - Adalimumab. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Humira-JIA_July-22-13_e.pdf (17.9.2013).
55. Brodzky V. Etanercept-kezelés költséghatékonysági elemzése juvenilis idiopathiás arthritisben. *EGÉSZSÉG-GAZDASÁGTAN FARMAKOÖKONÓMIA*. 2007; VI(6):28–35.
56. Brunner H, Graham B, Passo M, i in. Effects of Treatment on Costs & Health-related Quality of Life (HRQL) of Children with Polyarticular Course Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA).
57. Carlos C. ECONOMIC EVALUATION OF TOCILIZUMAB FOR THE TREATMENT OF SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS IN MEXICO. ISPOR 14th Annual European Congress.
58. Jobanputra P, Barton P, Bryan S, i in. The effectiveness of infliximab and etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2002; 6(21):1–110.
59. Polskie Towarzystwo Reumatologiczne. <http://www.reumatologia.ptn.net.pl/?sekcja-reumatologii-wieku-rozwo> (16.9.2013).
60. Duarte-Salazar C, Guzmán-Vázquez S, Soto-Molina H, i in. Disability impact on quality of life in Mexican adults with juvenile idiopathic arthritis and juvenile ankylosing spondylitis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2007; 25(6):922–927.
61. Hilderson D, Corstjens F, Moons P, i in. Adolescents with juvenile idiopathic arthritis: who cares after the age of 16? *Clinical and experimental rheumatology*. 2010; 28(5):790–797.
62. Prince FHM, Geerdink LM, Borsboom GJJM, i in. Major improvements in health-related quality of life during the use of etanercept in patients with previously refractory juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010; 69(1):138–142.

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

Tabela 111. Charakterystyka badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w analizie	186
Tabela 112. Strategia wyszukiwania danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia zastosowana w bazie Medline	186
Tabela 113. Strategia wyszukiwania danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia zastosowana w bazie EconLit.....	188
Tabela 114. Strategia wyszukiwania danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia zastosowana w bazie NHS	188
Tabela 115. Strategia wyszukiwania danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia zastosowana w bazie Embase	189
Tabela 116. Strategia wyszukiwania danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia zastosowana w rejestrze CEAR	192
Tabela 117. Strategia wyszukania analiz ekonomicznych dotyczących leczenia pacjentów z MIZS zastosowana w bazie Medline i DARE	195



Spis rysunków

Rysunek 1. Uproszczony schemat struktury modelu.....26



Rysunek 4. 


Rysunek 6. Schemat QUOROM selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego analiz ekonomicznych dla leczenia MIZS..... 196

14. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 95.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela										
§ 2.											
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku										
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:											
1. analizę podstawową	Rozdz. 5, 6, oraz 15.1										
2. analizę wrażliwości											
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. 15.2.3										
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:											
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5, 6, oraz 15.1										
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią											
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;											
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości prognozy, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;											
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	<table border="1"> <tr> <td>Odpowiedź na leczenie</td> <td>██████, ██████</td> </tr> <tr> <td>Ryzyko zgonu</td> <td>██████</td> </tr> <tr> <td>Użyteczność stanu zdrowia</td> <td>Tabela 14</td> </tr> <tr> <td>Dawkowanie</td> <td>Tabela 15, Tabela 16, ██████</td> </tr> <tr> <td>Koszty leków, monitorowania, hospitalizacji i powikłań</td> <td>██████, ██████, Tabela 25, Tabela 26, Tabela 27, Tabela 28, Tabela 29</td> </tr> </table>	Odpowiedź na leczenie	██████, ██████	Ryzyko zgonu	██████	Użyteczność stanu zdrowia	Tabela 14	Dawkowanie	Tabela 15, Tabela 16, ██████	Koszty leków, monitorowania, hospitalizacji i powikłań	██████, ██████, Tabela 25, Tabela 26, Tabela 27, Tabela 28, Tabela 29
Odpowiedź na leczenie	██████, ██████										
Ryzyko zgonu	██████										
Użyteczność stanu zdrowia	Tabela 14										
Dawkowanie	Tabela 15, Tabela 16, ██████										
Koszty leków, monitorowania, hospitalizacji i powikłań	██████, ██████, Tabela 25, Tabela 26, Tabela 27, Tabela 28, Tabela 29										
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4.1, 3										
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulaacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulaacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy										

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela	
§ 5.3		
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	nd	
§ 5.4		
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	nd	
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	[REDACTED]
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	[REDACTED]
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	Rozdz. 5, 6, oraz 15.1
	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	
§ 5.7		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.10	
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 15.2.1	
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 15.4, 15.5	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 2.13, 3, 15.4	
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 5, 6, 15.1	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.6
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.7
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. 15.2.1, 15.2.2 oraz 15.2.3
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
3. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 12
4. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 12

nd - nie dotyczy

15. ANEKS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

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

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

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

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

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

15.2. Strategie wyszukiwania

15.2.1. Użyteczności stanów zdrowia

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

Tabela 112.
Charakterystyka badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w analizie

Badanie	Sposób pomiaru	Typ badania	Liczebność próby	Średnia wieku	Odsetek mężczyzn	Aktualna terapia	Follow-up	Państwo
Duarte-Salazar 2007 [60]	SF-36, EQ-5D	badanie przekrojowe	20 (MIZS)	25,8	15%	kortykosteroidy (35%), DMARD (85%)	bd	Meksyk
Hilderson 2010 [61]	SF-36	badanie przekrojowe	44 (35 z MIZS)	20	34%	MSAID (50%), glukokortykosteroidy (20%), DMARD (27%), inhibitory TNF (18%)	bd	Belgia
Prince 2010 [62]	HUI3	badanie obserwacyjne (narodowy rejestr MIZS)	53	11,9 (mediana)	38%	etanercept	27 miesięcy	Holandia
Prince 2011 [26]	HUI3	badanie obserwacyjne (narodowy rejestr MIZS)	49	11,6 (mediana)	41%	etanercept	27 miesięcy	Holandia

[Redacted content]

■		
■		■
■		■
■		■
■		

■

■

■

■

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

■

■

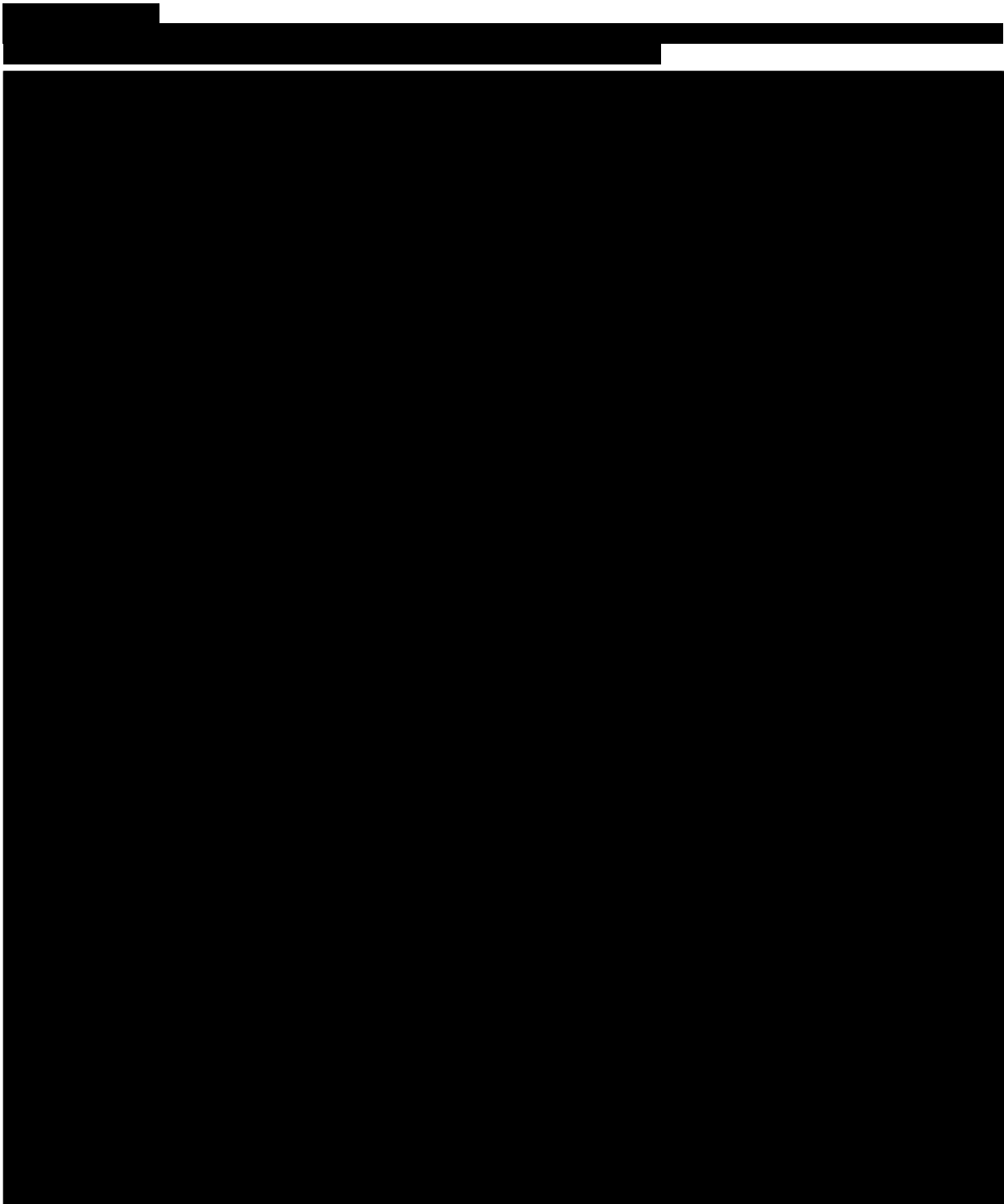
■

■

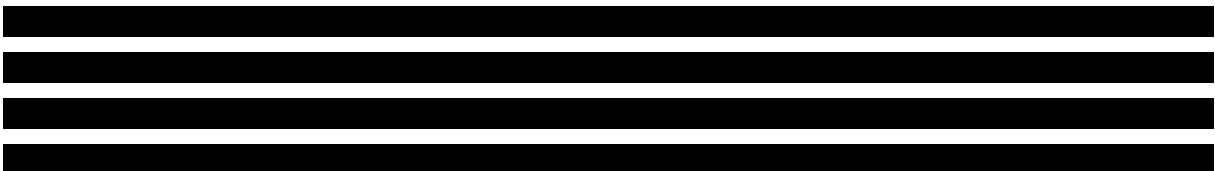
■		
■		■
■		■
■		

■

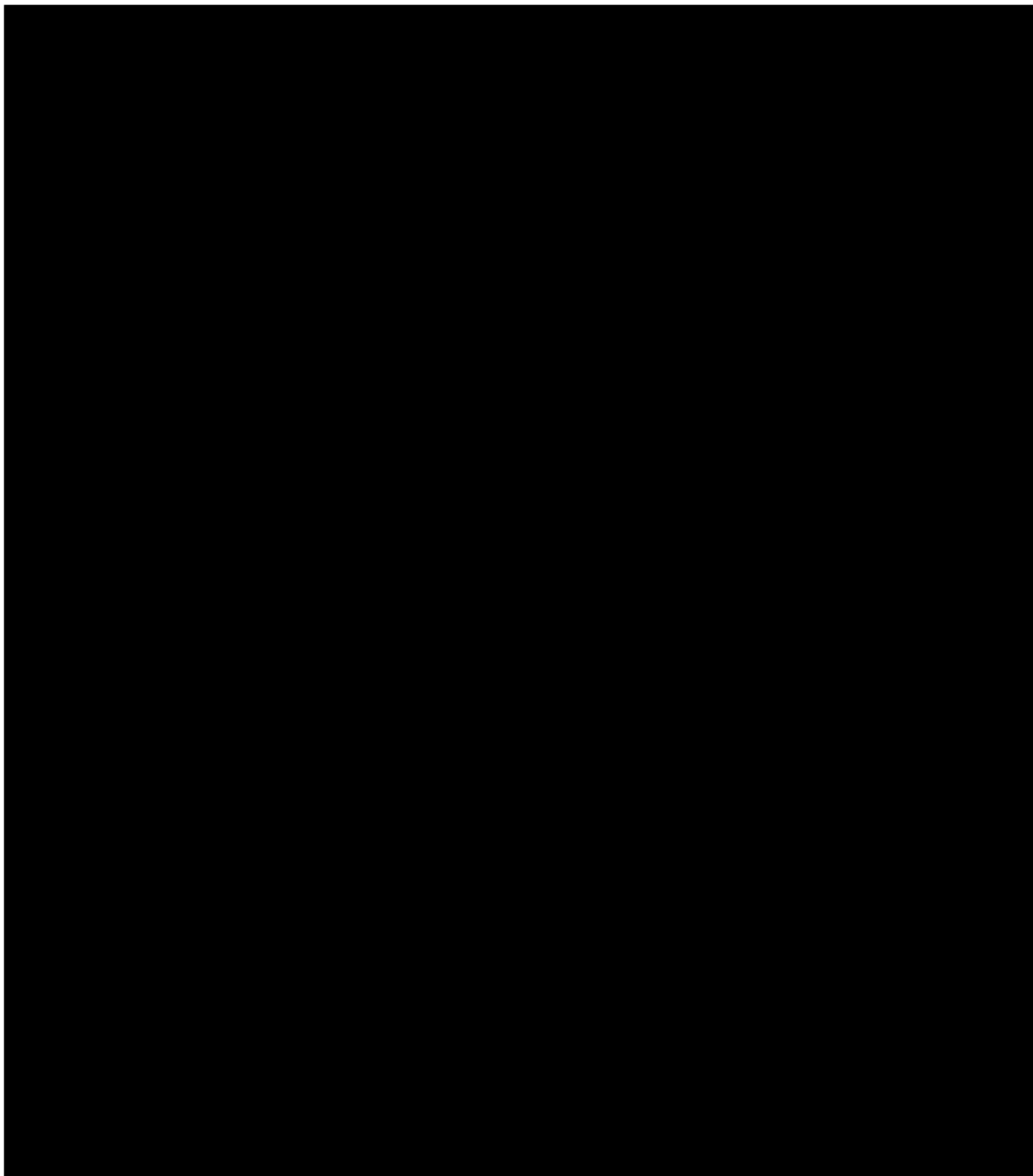
■



15.2.2. Analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego



[Redacted text block]



15.2.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 120.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencja	Sposób modelowania	Horyzont czasowy, długość cyklu	Perspektywa analizy (państwo)	Dyskontowanie	Wyniki
Brodzky 2007 CUA, CEA [55]	Pacjenci z MIZS	1. ETA 2. SSZ	Model Markowa	4 i 6 lat, bd	Płatnika (Węgry)	5% (efekty i koszty)	Średnie QALY - 4 lata (rejestr ORFI / badania RCT)
							1. 3,145 / 2,587
							2. 2,422 / 2,094
							Średni czas z ACR30 - 4 lata (rejestr ORFI / badania RCT)
1. 2,738 / 2,562							
2. 1,144 / 1,144							
Średnie QALY - 6 lat (rejestr ORFI / badania RCT)							
1. 4,250 / 3,464							
2. 3,177 / 2,726							
Średni czas z ACR30 - 6 lat (rejestr ORFI / badania RCT)							
1. 3,669 / 3,358							
2. 1,411 / 1,411							
Brunner 2004 CUA, CEA [56]	Pacjenci z wMIZS	1. ETA 2. ETA + MTX 3. MTX	Badanie prospektywne	1 rok	Spółeczna (USA)	bd	Średnie QALY
							1. 0,97
							2. 0,80
							3. 0,91

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencja	Sposób modelowania	Horyzont czasowy, długość cyklu	Perspektywa analizy (państwo)	Dyskonto wanie	Wyniki
Carlos 2011 CUA, CEA [57]	Pacjenci w wieku 2-19 lat, z aktywnym uMIZS i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NSAID i kortykosterydami	1. TOC +/- MTX 2. PLC +/- MTX	Model decyzyjny	12 tygodni i 1 rok	Płatnika (Meksyk)	bd	<p>% pacjentów z ACRPedi70 (+ MTX / - MTX)</p> <p>1. 71% / 75% 2. 8% / 13%</p> <p>ICUR</p> <p>1 vs 2: €10 636 - €10 681</p>
Cummins 2002 CUA [53]	Pacjenci z MIZS	1. ETA 2. PLC	Model Markowa ^a	dożywotni, 6 miesięcy	Płatnika (UK)	1% (efekty) i 6% (koszty)	<p>Średnie QALY</p> <p>1. 15,0 2. 13,3</p>
Lechuga 2011 CEA [50]	Pacjenci z uMIZS	1. TOC 2. ETA 3. ADA 4. INF 5. PLC	Model decyzyjny	12 tygodni	Płatnika (Meksyk)	bd	<p>% pacjentów z ACRPedi70</p> <p>6. 71,6% 7. 24,8% 8. 24,8% 9. 24,8% 10. bd</p>
Raport przedłożony w NICE 2011 CUA, CEA [58]	Pacjenci z uMIZS w wieku 2 lat, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie: 1. NSAID i systemowymi kortykosterydami 2. NSAID, systemowymi kortykosterydami i MTX	Populacja 1: 3. TOC-ANA-ETA-ADA 4. MTX-ANA-ETA-ADA Populacja 2: A - analiza podstawowa 5. TOC-ETA-ADA-ABA 6. ANA-ETA-ADA-ABA B - analiza wrażliwości 7. TOC-ANA-ADA-ABA 8. ETA-ANA-ADA-ABA	Model Markowa	16 lat, 12 tygodni	Płatnika (UK)	3,5% (efekty i koszty)	<p>Średnie QALY (Populacja 1 / 2A / 2B)</p> <p>1. 5,4465 / 5,3223 / 5,4465 2. 4,7161 / 4,8185 / 4,8051</p> <p>Średnie czas z ACR30 (Populacja 1 / 2A / 2B)</p> <p>1. 6,4341 / 6,1284 2. 3,8270 / 4,3486</p>
Raport przedłożony w CDEC 2013 CUA [54]	Pacjenci z wMIZS	1. ADA +/- MTX 2. PLC +/- MTX	Model Markowa	7 lat i dożywotnio (90 lat), bd	bd	bd	<p>ICUR (7 lat / dożywotnio)</p> <p>1 vs 2: \$60 296 / \$25 759</p>
Simpson 2012 CUA [52]	Pacjenci z MIZS	1. ADA 2. PLC + DMARD	Model Markowa	7 lat i dożywotnio, bd	Płatnika i społeczna (Kanada)	5% (efekty i koszty)	<p>Średnie QALY (7 lat / dożywotnio)</p> <p>1. 5,58 / 18,88 2. 4,72 / 17,16</p>

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencja	Sposób modelowania	Horyzont czasowy, długość cyklu	Perspektywa analizy (państwo)	Dyskonto wanie	Wyniki
Ungar 2011 CEA [49]	Pacjenci z wMIZS z niewystarczającą odpowiedzią na co najmniej jeden DMARD lub ich nietolerancją	1. ETA 2. ADA 3. ABA 4. INF 5. MTX	Drzewo decyzyjne	1 rok, 6 miesięcy	Płatnika i społeczną (Kanada)	bd	% pacjentów z ACRPedi30 1 vs 5: 47,6% 2 vs 5: 29,4% 3 vs 5: 49,4% 4 vs 5: 43,2%
Vicente 2013 CUA [51]	Pacjenci z uMIZS	1. TOC +/- MTX 2. PLC+ MTX	Model Markowa	16 lat, bd	Płatnika i społeczną (Kanada)	5% (efekty i koszty)	ICUR (płatnika / społeczną) 1 vs 2: \$69,787 / dominant

a) analiza oparta na modelu opracowanym dla populacji dorosłych pacjentów z RZS złożona przez producenta na zlecenie brytyjskiej agencji NICE [Cummins]

15.3. Walidacja wewnętrzna modelu

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

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

[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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		
[Redacted]					
			T		