





Analiza ekonomiczna belimumabu
(preparat Benlysta[®]) w leczeniu
pacjentów z toczeniem
rumieniowatym układowym





© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *GSK Services Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA.....	7
2. INDEKS SKRÓTÓW.....	8
3. STRESZCZENIE	10
4. METODYKA	12
4.1. Cel analizy	12
4.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	12
4.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej.....	15
4.4. Perspektywa.....	16
4.5. Horyzont czasowy	16
4.6. Dyskontowanie.....	16
4.7. Technika analityczna	16
5. MODEL DECYZYJNY.....	18
5.1. Opis modelu	18
5.2. Założenia modelu	21
5.1. Parametry modelu	23
5.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	24
5.1.2. Skuteczność kliniczna i prawdopodobieństwa zdarzeń – pierwszy rok leczenia	25
5.1.3. Skuteczność kliniczna i prawdopodobieństwa zdarzeń – kolejne lata leczenia	27
5.1.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z rejestru JH	28
5.1.3.2. Wskaźnik SELENA-SLEDAI w długim horyzoncie czasowym	28
5.1.3.3. Dodatkowy efekt leczenia belimumabem w porównaniu z terapią standardową (SoC)	31
5.1.3.4. Zużycie glikokortykoidów.....	31
5.1.3.5. Śmiertelność	32
5.1.3.6. Postęp uszkodzenia narządów wewnętrznych.....	33
5.1.3.7. Przerwanie leczenia belimumabem	35
5.1.4. Użyteczności.....	36
5.1.5. Koszty.....	37

5.1.5.1.	Koszty kwalifikacji pacjentów do programu lekowego oraz koszty weryfikacji skuteczności leczenia	39
5.1.5.2.	Koszty badań diagnostycznych przeprowadzanych w programie lekowym	40
5.1.5.3.	Koszty belimumabu	42
5.1.5.4.	Koszty podania leku	44
5.1.5.5.	Koszty zależne od aktywności poziomu choroby określonego przy użyciu skali SELENA-SLEDAI.....	44
5.1.5.6.	Koszty uszkodzeń narządów i powikłań występujących w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego	45
6.	ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI	47
7.	WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	54
7.1.	Analiza podstawowa.....	54
7.1.1.	Analiza użyteczności kosztów – perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	54
7.1.2.	Analiza użyteczności kosztów – perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy .	55
7.2.	Analiza wrażliwości	57
7.3.	Analiza scenariuszy skrajnych.....	70
7.4.	Dodatkowa analiza w horyzoncie zgodnym z horyzontem badań klinicznych.....	76
8.	PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH	78
9.	OGRANICZENIA ANALIZY	80
10.	DYSKUSJA I WNIOSKI	82
11.	DODATEK.....	85
11.1.	Opis skal służących do oceny zaawansowania SLE i stopnia uszkodzenia narządów.....	85
11.2.	Parametry charakterystyczne dla podgrup pacjentów rozważanych w analizie wrażliwości	87
11.2.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów – analiza wrażliwości.....	87
11.2.1.	Skuteczność kliniczna i prawdopodobieństwa zdarzeń – pierwszy rok leczenia, analiza wrażliwości	88
11.3.	Rozkład procentowy pacjentów ze względu na wartość wyjściową skali SELENA-SLEDAI	90
11.4.	Strategie wyszukiwania użyteczności	91
11.5.	Koszty uszkodzeń narządów i powikłań występujących w przebiegu SLE.....	97
11.6.	Wagi użyteczności związane z powikłaniami narządowymi występującymi w przebiegu SLE	103
11.7.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	108
11.8.	Opis procesu selekcji analiz ekonomicznych	111
11.9.	Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn naturalnych	112
11.10.	Modele czasu do wystąpienia powikłań narządowych	113

11.11. Masa ciała pacjentów uwzględniona w oszacowaniu dawki leku Benlysta®	115
12. SPIS TABEL	116
13. SPIS WYKRESÓW	119
14. SPIS RYSUNKÓW	120
15. PIŚMIENNICTWO	121
15.1. Analiza ekonomiczna	121
15.2. Wyszukiwanie użyteczności	124

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">[REDACTED][REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">[REDACTED]epcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: październik 2012 r.

Data zakończenia analizy progowej: grudzień 2012 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. 12 263 60 38
email: kontakt@inar.pl

2. INDEKS SKRÓTÓW

ANA	przeciwciała przeciwjądrowe (ang. <i>antinuclear antibody</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BEL	belimumab
BILAG	skala aktywności tocznia rumieniowatego układowego (ang. <i>British Isles Lupus Assessment Group index</i>)
CEA	analiza efektywności kosztów (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CER	współczynnik koszt-efektywność (ang. <i>cost-effectiveness ratio</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. <i>costy-utility analysis</i>)
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia
ICER	inkrementalny współczynnik koszt-efekt (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
JH	rejestr pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym (ang. <i>John Hopkins Lupus SLE registry</i>)
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
m.c.	masa ciała
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
perspektywa NFZ	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
perspektywa NFZ+pacjent	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy
PGA	ogólna ocena lekarska (ang. <i>Physician Global Assessment</i>)
PKB per capita	Produkt Krajowy Brutto na jednego mieszkańca
Populacja BLISS	populacja obejmująca wszystkich pacjentów włączonych do badania <i>BLISS-52</i> [38] oraz <i>BLISS-76</i> [19]
Populacja ChPL	pacjenci o podwyższonym stężeniu przeciwciał anty-dsDNA oraz obniżonym stężeniem dopełniacza
	[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]
program lekowy	program lekowy: <i>Leczenie aktywnej postaci tocznia rumieniowatego układowego (SLE) belimumabem</i> [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life-year</i>).

SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SDI	wskaźnik uszkodzenia narządów i obecności powikłań w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego SLICC/ACR DI (ang. <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index</i>)
SELENA-SLEDAI (SS)	zmodyfikowana skala SLEDAI (ang. <i>Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment – SLE Disease Activity Index</i>)
SLE	toczeń rumieniowaty układowy (ang. <i>systemic lupus erythematosus</i>)
SLEDAI	skala aktywności toczenia rumieniowatego układowego (ang. <i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>)
SLICC	wskaźnik uszkodzenia narządów i obecności powikłań w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego SLICC/ACR DI (ang. <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index</i>)
SoC	standardowa terapia chorych z toczeniem rumieniowatym układowym (ang. <i>Standard of Care</i>)

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania było przeprowadzenie analizy opłacalności stosowania belimumabu (preparat Benlysta®) dodanego do leczenia standardowego w porównaniu z terapią standardową w leczeniu

pacjentów z aktywnym seropozytywnym toczeniem rumieniowatym układowym.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy GSK Services Sp. z o.o.

Metodyka

Analizę użyteczności i efektywności kosztów poprzedziło przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej belimumabu w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym (SLE) otrzymujących terapię standardową (glikokortykoidy, leki antymalaryczne, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki immunosupresyjne w zależności od stanu i potrzeb pacjenta). Badania włączone do tej analizy (BLISS-52 oraz BLISS-76) wykazały różnice istotne statystycznie w osiągnięciu odpowiedzi na leczenie oraz w zmniejszeniu stopnia aktywności choroby mierzonego w skali SELENA-SLEDAI.

Analizę przeprowadzono dla populacji pacjentów spełniających kryteria rozpoznania SLE i nieskuteczności terapii standardowej zgodnie z zapisami programu oraz u których występuje wysoka aktywność choroby definiowana jako:

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

W analizie rozważono leczenie belimumabem w dawce 10 mg/kg m.c. w dniach 0, 14 i 28, a następnie co 4 tygodnie.

Analizę CUA przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjent).

W celu przeprowadzenia analizy, posłużono się modelem decyzyjnym, wykorzystującym metodę mikrosymulacji, skonstruowanym w programie MS Excel, udostępnionym przez producenta leku. Model zestawia koszty oraz efekty zdrowotne dla interwencji oraz komparatora w horyzoncie dożywotnym.

W modelu uwzględniono następujące koszty medyczne: koszty nabycia belimumabu wraz z kosztami podania, koszty kwalifikacji i weryfikacji skuteczności w programie lekowym, koszty leczenia uszkodzeń organów wewnętrznych oraz koszty związane z poziomem aktywności choroby.

Jednostkami efektywności w analizie były uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY), a wynikiem – inkrementalny współczynnik kosztu-żyteczności (ICUR), wyrażający koszt zyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastosowaniu leczenia

z udziałem belimumabu zamiast terapii standardowej. Dane dotyczące efektywności klinicznej porównywanych interwencji zaczerpnięto z randomizowanych badań klinicznych (BLISS-52, BLISS-76) oraz z rejestru *John Hopins SLE Lupus registry*.

W oparciu o dane z badania BLISS-52 oraz BLISS-76 dla każdego pacjenta wyznaczona zostaje indywidualna wartość użyteczności w zależności od jego rasy, wieku, wartości SELENA-SLEDAI, bez uwzględniania uszkodzeń narządów,

dla których przeprowadzono osobne wyszukiwanie wartości użyteczności. Ostateczną wartość użyteczności dla pacjenta obliczono jako iloczyn indywidualnej wartości użyteczności oraz wartości dla poszczególnych uszkodzeń, w wypadku ich wystąpienia.

Stabilność uzyskanych w analizie wyników oceniono w ramach analizy wrażliwości, poprzez zmianę wartości kluczowych parametrów i założeń modelu. Ponadto przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych.

Wyniki analizy ekonomicznej

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla badanych populacji pacjentów pokazują, że belimumab dodany do leczenia standardowego jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z terapią standardową.

Analiza użyteczności kosztów – perspektywa płatnika publicznego

Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy zastąpieniu leczenia standardowego interwencją wynosi:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Analiza użyteczności kosztów – perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy zastąpieniu leczenia standardowego belimumabem dodanego do terapii standardowej wynosi:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

4. METODYKA

4.1. Cel analizy

Celem opracowania było przeprowadzenie analizy opłacalności zastosowania belimumabu (preparat Benlysta®) dodanego do leczenia standardowego w porównaniu z terapią standardową w leczeniu pacjentów z aktywnym seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *GSK Services Sp. z o.o.*

4.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania belimumabu (preparat Benlysta®) w badanych populacjach chorych z aktywnym toczniem rumieniowatym układowym (SLE) wykonano w ramach analizy koszty-użyteczność (ang. *cost-utility analysis* – CUA) oraz dodatkowo koszty-efektywność (ang. *cost-effectiveness analysis* – CEA).

Analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Populacja (P)

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Benlysta® [10], belimumab jest wskazany jako terapia uzupełniająca u dorosłych pacjentów z aktywnym seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o wysokim stopniu aktywności choroby (np. z obecnością przeciwciał przeciwko dsDNA i niskim poziomem dopełniacza) pomimo stosowania standardowego leczenia.

Nie ma danych lub dostępne są niewystarczające dane na temat działań niepożądanych leku Benlysta® u pacjentów z ciężkim czynnym toczniowym zapaleniem nerek lub ciężkim czynnym toczniem ośrodkowego układu nerwowego. Dlatego też nie zaleca się stosowania belimumabu w tych przypadkach [10].

Projekt programu lekowego *Leczenie aktywnej postaci tocznia rumieniowatego układowego (SLE) belimumabem* [43] obejmował będzie pacjentów spełniających łącznie wszystkie 3 poniższe kryteria kwalifikacji:

1. Rozpoznanie tocznia rumieniowatego układowego

Rozpoznanie SLE należy postawić na podstawie typowych objawów klinicznych i wyników badań pomocniczych. Rozpoznanie powinno być potwierdzone udokumentowaniem spełnienia ≥ 4 kryteriów klasyfikacyjnych SLE według ACR, lub spełnieniem kryteriów klasyfikacyjnych SLICC.

2. Wysoka aktywność choroby definiowana jako:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

3. Nieskuteczność terapii standardowej definiowana jako:.

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Dalszą analizę przeprowadzono dla populacji wnioskowanej do objęcia programem lekowym tj. dla subpopulacji chorych z wysokim stopniem aktywności choroby definiowanym poprzez obecność przeciwciał przeciwko dsDNA, niskim poziomem dopełniacza oraz aktywnością choroby [REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo w analizie wrażliwości przeprowadzono oszacowania dla populacji zgodnej z wskazaniem rejestracyjnym [10], obejmującej pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko dsDNA oraz niskim poziomem dopełniacza (*Populacja ChPL*), jak również dla ogólnej populacji uwzględnionej w randomizowanych badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania belimumabu – *BLISS-52* [38] oraz *BLISS-76* [19] (*Populacja BLISS*).

¹ Majdan M. Toczeń rumieniowaty układowy. *Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego*. Reumatologia 2012; 50, 2: 103–110

Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowi belimumab podawany jako leczenie uzupełniające do terapii standardowej SLE. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [10], leczenie preparatem Benlysta® powinien rozpoczynać i nadzorować wykwalifikowany lekarz mający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu SLE. Wlewy leku Benlysta® powinny być wykonywane przez wykwalifikowany personel medyczny przeszkolony w zakresie prowadzenia terapii przy zastosowaniu wlewów. Podanie leku Benlysta® może spowodować reakcję nadwrażliwości i reakcje na wlew dożylny, dlatego belimumab należy podawać w miejscu, gdzie natychmiast dostępne są środki niezbędne do leczenia takich reakcji.

Zalecany schemat dawkowania: 10 mg/kg m.c. produktu Benlysta® w dniach 0, 14 i 28, a następnie co 4 tygodnie. Przed wlewem belimumabu można zastosować premedykację obejmującą lek przeciwhistaminowy z lekiem przeciwgorączkowym lub bez. Należy stale monitorować stan pacjenta. Jeżeli po 6 miesiącach leczenia produktem Benlysta® nie zaobserwuje się poprawy kontroli choroby, wówczas należy rozważyć przerwanie stosowania tego leku. [10]

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTM [1] komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowanymi,
- najskuteczniejszymi,
- najtańszymi,
- zgodnymi ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Do ogólnych zasad postępowania należy przekazanie informacji pacjentowi o przewlekłym charakterze jego choroby, skutkach leczenia immunosupresyjnego oraz przekazanie zaleceń dotyczących stylu życia czy konieczności unikania leków, które mogą nasilać objawy [42, 14, 47]. Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego [14] leczenie SLE uzależnione jest od aktywności choroby, którą ocenia się na podstawie skali SLEDAI. Standardowa terapia (SoC, ang. *Standard of Care*) zależna jest od charakteru objawów choroby (stawowych, skórnych, płucnych, nerkowych, neuropsychiatrycznych, hematologicznych i in.). Wśród najczęściej zalecanych grup leków wymieniane są:

- glikokortykoidy,
- leki antymalaryczne,
- niesteroidowe leki przeciwzapalne,
- leki immunosupresyjne [42, 14, 47].

NICE w rekomendacji dla belimumabu [7], jako potencjalne komparatory wymienia standardową terapię, rytuksymab oraz cyklofosfamid (w połączeniu ze standardową terapią).

Jednak w chwili obecnej w Polsce rytuksymab jest nie zarejestrowany w leczeniu SLE, natomiast cyklofosfamid powinien być stosowany u pacjentów z ciężką postacią SLE lub toczniowym zapaleniem nerek. [14, 17, 42, 58].

W oparciu o informacje na temat polskich i europejskich standardów leczenia SLE, wytycznych AOTM oraz po uwzględnieniu opinii eksperta medycznego ██████████ adekwatny komparator uznano terapię standardową (glikokortykoidy, leki antymalaryczne, NLPZ oraz leki immunosupresyjne stosowane w zależności od stanu i potrzeb pacjenta). [25]

Efekty zdrowotne (O)

Jako główną miarę efektu zdrowotnego w analizie użyteczności kosztów, oceniającej skuteczność belimumabu skojarzonego ze standardową terapią w porównaniu ze standardową terapią w rozpatrywanych populacjach chorych ze SLE przyjęto zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALYs, ang. *quality adjusted life-years*). Dodatkowo dla analizy koszty-efektywność jako miarę wyniku zdrowotnego przyjęto zyskane lata życia (LYG, ang. *life-years gained*). Efekt zdrowotny obliczono w oparciu o procentowe zmiany stopnia aktywności choroby mierzonego w skali SELENA-SLEDAI dla porównywanych terapii.

Wynikiem analizy jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy stosowaniu produktu leczniczego Benlysta® dodanego do standardowej terapii w porównaniu ze standardową terapią w badanej populacji. Dodatkowo wynik analizy efektywności kosztów określono poprzez inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*), wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastosowaniu leczenia belimumabem (jako terapii uzupełniającej) w porównaniu z leczeniem standardowym.

4.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Na podstawie wiarygodnej analizy ekonomicznej, badającej rozważany problem decyzyjny (np. wykonanej w innym kraju),
- Na podstawie aktualnej i wiarygodnej analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny), wykonanej za granicą lub w Polsce,
- Na podstawie opracowanej uprzednio przez wykonawcę analizy efektywności klinicznej.

Niniejszą analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wcześniej przeprowadzoną analizę efektywności klinicznej.

4.4. Perspektywa

Analizę koszty-użyteczność oraz koszty-efektywność przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa NFZ) oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (perspektywa NFZ+pacjent).

4.5. Horyzont czasowy

Ze względu na przewlekły charakter choroby, jaką jest toczeń rumieniowaty układowy, w modelu przyjęto dożywotni horyzont czasowy, zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych, zgodny z oczekiwanym dalszym czasem przeżycia chorych od momentu włączenia pacjenta do programu lekowego z udziałem belimumabu.

4.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1]. W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie:

- 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych,
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów,
- 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

4.7. Technika analityczna

W celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla porównania belimumabu dołączonego do standardowej terapii w porównaniu ze standardową terapią w rozpatrywanych populacjach z SLE wykorzystano:

- Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji współczynnika efektywności kosztów (ICER),
- Analizę koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*) oraz koszty-efektywność (CEA, *Cost-Effectiveness Analysis*), wykorzystującą technikę modelowania, których wynikami są odpowiednio inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR) oraz inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ICER).

Wybór techniki koszty-użyteczność/koszty-efektywność, wynika z faktu, iż w badaniach klinicznych [19, 38] oceniających skuteczność belimumabu w porównaniu z placebo, dołączonych do standardowej terapii, zaobserwowano istotne statystycznie różnice wystąpienia odpowiedzi na leczenie SRI (*Systemic Lupus Erythematosus Responder Index*). Jest to punkt końcowy złożony

z następujących komponentów: ≥ 4 -punktowa redukcja w SELENA-SLEDAI w stosunku do wartości wyjściowej, brak nowego stopnia zajęcia organów BILAG 1A/2B, brak pogorszenia w PGA (wzrost o nie więcej niż 0,3 punktu w stosunku do wartości wyjściowej) (*BLISS-52* oraz *BLISS-76*). Także w przypadku komponentów SRI ocenianych dla 52-tygodniowego okresu obserwacji zaobserwowano lepsze wyniki u pacjentów leczonych belimumabem. W badaniu *BLISS-52* [38] uzyskano znamienność statystyczną dla wszystkich komponentów, natomiast w badaniu *BLISS-76* [19] istotność statystyczną wykazały wyniki dotyczące komponentu: ≥ 4 -punktowa redukcja w skali SELENA-SLEDAI w stosunku do wartości wyjściowej. Różnice istotne statystycznie uzyskano również podczas oceniania jakości życia pacjentów (badanie *BLISS-52*) oraz w przypadku redukcji dawki glikokortykoidów (badanie *BLISS-52*).

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy koszty-żyteczność przeprowadzono prostą analizę wrażliwości (jednokierunkową i wielokierunkową), oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, efektami, metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy. Ponadto dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych (optymistycznego i pesymistycznego), która miała charakter wielowymiarowej analizy wrażliwości (zmiana kilku parametrów analizy równocześnie).

Stosowanie interwencji w warunkach badań eksperymentalnych, stanowiących źródło danych o skuteczności, nie odbiegało generalnie od warunków rzeczywistej praktyki.

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową belimumabu (rozdział 8).

Walidacja zewnętrzna modelu odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Odnaleziono jeden abstrakt opisujący badanie II fazy dotyczące efektywności i skuteczności belimumabu w leczeniu SLE w horyzoncie pięcioletnim *Petri 2010* [45]. Ze względu na częściową i skrótową formę przedstawienia wyników oraz brak porównania z komparatorem przeprowadzenie walidacji zewnętrznej nie było możliwe.

5. MODEL DECYZYJNY

W celu oszacowania kosztów i efektów zdrowotnych belimumabu (preparat Benlysta®) podawany w dawce 10 mg/kg masy ciała 1 raz dziennie) dodanego do standardowej terapii (SoC – *standard of care*) w porównaniu ze standardową terapią stosowaną w populacji chorych z toczeniem rumieniowatym układowym (SLE) w Polsce, posłużono się skonstruowanym (w programie *Excel*) modelem mikrosymulacji dostarczonym przez producenta leku – firmę *GSK Services Sp. z o.o.*

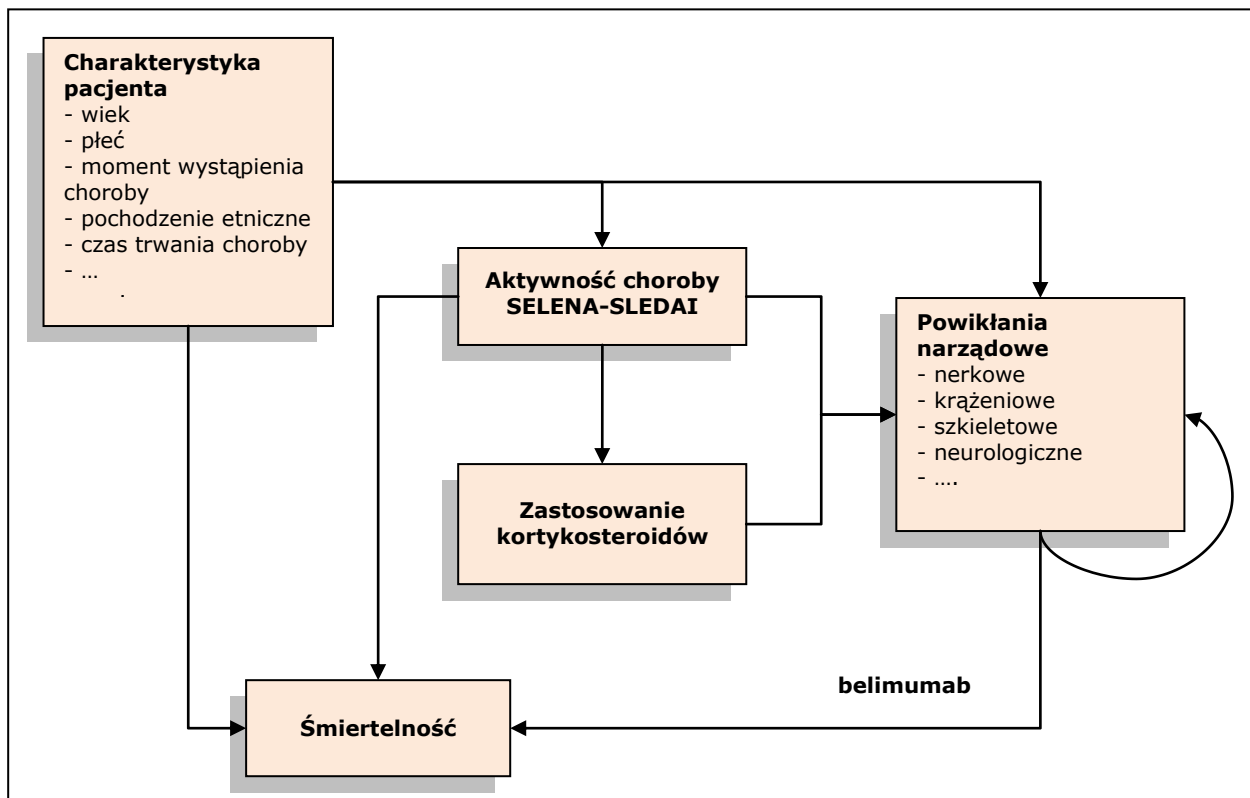
W celu wiarygodnego odwzorowania złożoności SLE w modelu decyzyjnym wykorzystano metodę mikrosymulacji. Została ona przyjęta ze względu na szereg zależności pomiędzy wyjściową charakterystyką pacjentów, aktywnością choroby, rodzajem przyjmowanych leków (stosowanie glikokortykoidów), poziomem ryzyka wystąpienia powikłań narządowych i śmiertelnością.

Model Markowa byłby nieadekwatny ze względu na dużą liczbę uwzględnionych stanów zdrowotnych oraz ze względu na brak pamięci modelu. W celu zobrazowania liczby stanów zdrowotnych należy wymienić: istotne cechy charakterystyczne SLE, indywidualne ryzyko wystąpienia przyszłych zdarzeń wynikających z postępu choroby oraz możliwość uszkodzenia 12 różnych układów wewnętrznych. Uwzględnienie tych czynników prowadziłoby do wygenerowania ogromnej liczby stanów zdrowotnych, której model Markowa nie byłby w stanie uwzględnić. Drugi powód (brak pamięci) jest szczególnie istotny z uwagi na fakt, iż rozwój i leczenie choroby ściśle zależy od jej aktywności we wcześniejszym czasie.

5.1. Opis modelu

[Redacted content]

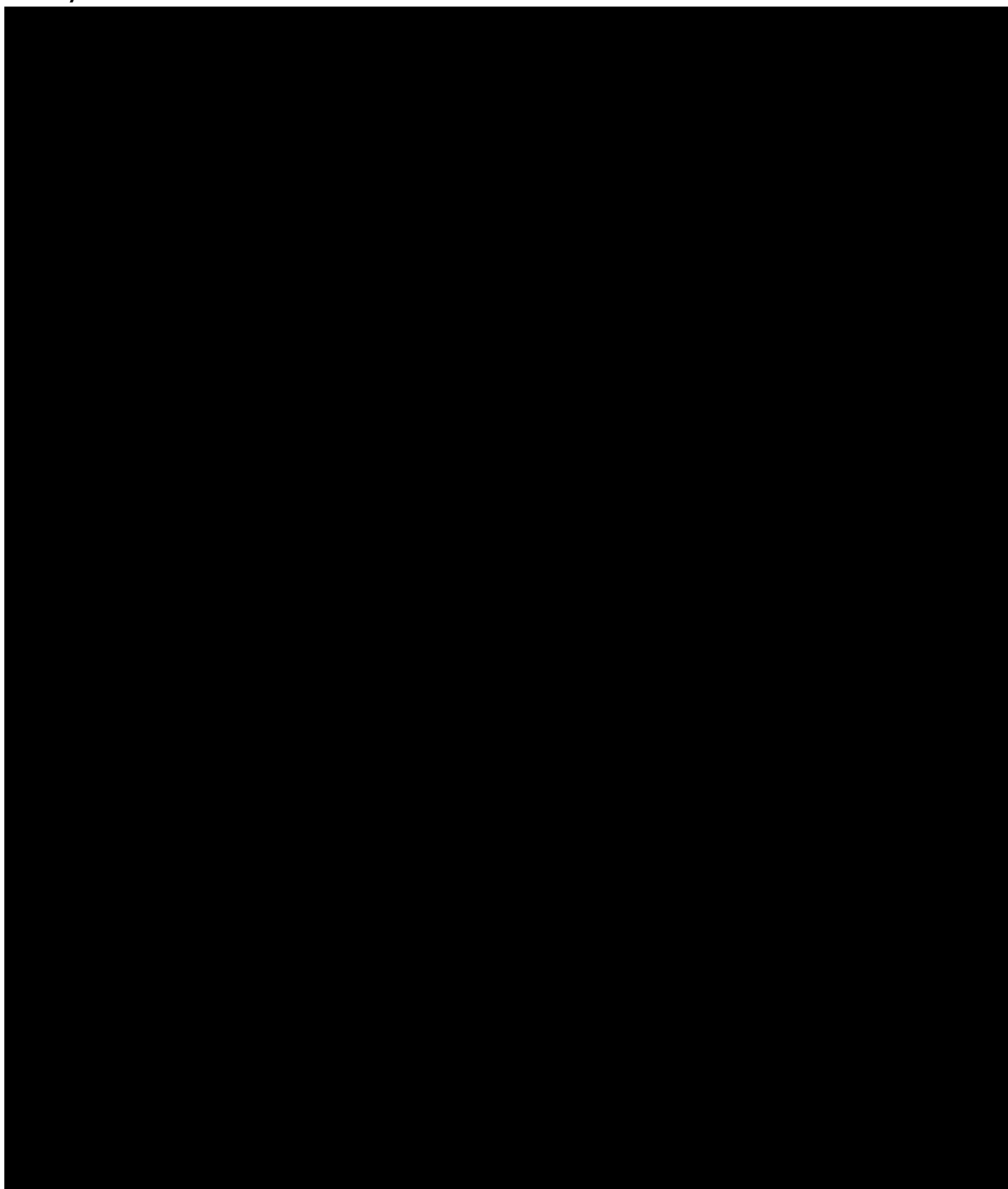
Rysunek 1.
Struktura modelu



Modelowanie przeprowadzono dla pacjentów z SLE w horyzoncie dożywotnim, tzn. od momentu włączenia do leczenia do zgonu. Na wstępie przeprowadza się losowanie charakterystyki wyjściowej pacjenta, która następnie zostaje zdublowana i włączona, jako źródło danych, zarówno do ramienia z belimumabem oraz do ramienia SoC. W każdym cyklu modelu dokonywano oceny stanu pacjenta. W przypadku wystąpienia zgonu przyjmowano, że miał on miejsce w połowie danego cyklu (roku). Dodatkowo w stosunku do pacjentów, stosujących belimumab podejmowano decyzję o ewentualnej kontynuacji leczenia bądź jej braku. W zależności od sposobu leczenia, szacowano poziom aktywności choroby oraz stopień zużycia glikokortykoidów. Następnie kalkulowano wartość wskaźnika SLICC dla poszczególnych narządów, które mogą zostać uszkodzone. Poszczególnym stanom zdrowotnym pacjenta przypisano średni koszt oraz odpowiednie wartości użyteczności. Powyższą procedurę powtarzano do momentu zgonu pacjenta.

Uproszczony schemat modelu decyzyjnego oraz ścieżkę przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 2.



5.2. Założenia modelu

Głównym problemem przy konstruowaniu modelu jest oszacowanie prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń istotnych klinicznie dla rozważanego problemu decyzyjnego w okresie długoletnim na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych obejmujących krótki horyzont czasowy. Podejście takie wymaga dokonania pewnych założeń, które umożliwią wiarygodne przeprowadzenie analizy:

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

W modelu dostarczonym przez producenta leku istnieje możliwość przeprowadzenia oszacowań dla następujących podgrup pacjentów:

- populacja ogólna z badań *BLISS-52* [38] i *BLISS-76* [19], obejmująca wszystkich pacjentów włączonych do badania *BLISS-52* [38] oraz *BLISS-76* [19], nazywanej dalej *Populacją BLISS*,
- populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym [10], czyli o podwyższonym stężeniu przeciwciał anty-dsDNA oraz niskim poziomie dopełniacza, nazywanej dalej *Populacją ChPL*,
- [REDACTED]
- [REDACTED]

W analizie podstawowej rozważano populacje wskazane w *Opisie Programu Lekowego* [43], tj. *Populacja TLP I* oraz *Populacja TLP II*. Przy czym zgodnie z kryteriami włączenia do badań klinicznych belimumabu (*BLISS-52* [38], *BLISS-76* [19]) aktywność choroby w skali SELENA-SLEDAI pacjentów kwalifikowanych do badań powinna wynosić, co najmniej 6 punktów, co odpowiada zapisom programu lekowego dotyczącym aktywności choroby dla drugiej z analizowanych populacji (*Populacja TLP II*). Natomiast wyniki dla dwóch pozostałych populacji (*Populacja BLISS*, *Populacja ChPL*) przedstawiono w analizie wrażliwości (parametry charakterystyczne dla tych grup pacjentów przedstawiono w załącznikach – rozdział 11.2, 11.3).

5.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Charakterystykę wyjściową pacjentów, zaczerpniętą z dwóch randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w celu oceny skuteczności belimumabu w połączeniu z terapią standardową (*BEL+SoC*) w odniesieniu do samej terapii standardowej (*SoC*) – *BLISS-52* [38] oraz *BLISS-76* [19], przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów wykorzystana w modelu

Parametr	Populacja TLP I	Populacja TLP II	Rozkład prawdopodobieństwa (parametry)
Dane demograficzne			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Populacja TPL I	Populacja TPL II	Rozkład prawdopodobieństwa (parametry)
Parametry aktywności choroby SLE			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*rozkład procentowy ze względu na wyjściową wartość SELENA-SLEDAI przedstawia Tabela 42

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

W celu przedstawienia struktury wiekowej pacjentów użyto rozkładu wielomianowego ze względu na fakt, iż ma ona charakter dyskretny i najlepiej przedstawia rozkład wieku pacjentów w badaniach. Procentowy udział poszczególnych grup wiekowych przyjęty w symulacji odwzorowuje procentowy udział tych grup w badaniach. Płeć oraz pochodzenie etniczne są zmiennymi binominalnymi, do których symulacji użyto rozkładu Bernoulliego. Czas trwania SLE symulowano uwzględniając rozkład geometryczny. Zamiast symulacji ogólnego wskaźnika SDI pacjenta, przeprowadzono symulacje liczby uszkodzeń w obrębie każdego układu narządów, które następnie zsumowano w celu określenia łącznej wartości wskaźnika SDI (patrz rozdział 11.1).

5.1.2. Skuteczność kliniczna i prawdopodobieństwa zdarzeń – pierwszy rok leczenia

Dane dotyczące skuteczności klinicznej belimumabu w skojarzeniu ze standardową terapią (BEL+SoC) w porównaniu z SoC w pierwszym roku leczenia zaczerpnięto z badań BLISS-52 [38] oraz BLISS-76 [19].

Odpowiedź na leczenie

W modelu wykorzystano dane dotyczące odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako redukcję wartości wskaźnika SELENA-SLEDAI o co najmniej 4 punkty w 24 tygodniu leczenia. Z uwagi na fakt, iż prawdopodobieństwo w dużym stopniu zależy od wyjściowego poziomu aktywności choroby określonego skalą SELENA-SLEDAI, dokonano stratyfikacji prawdopodobieństw ze względu

Tabela 3.
Współczynniki regresji liniowej dla wartości SS

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

* błąd standardowy (ang. *standard error*)

Korzystając z powyższych współczynników obliczono spadek (Δ_{52}) początkowej wartości skali SELENA-SLEDAI (SS_0) po 52 tygodniach terapii, na przykładzie danych dla *Populacji TPL I*, w następujący

$$\Delta_{52} = [REDACTED]$$

gdzie:

$I_{SoC} = 1$ - pacjent objęty wyłącznie SoC lub 0 - w przeciwnym wypadku,

$I_{BEL} = 1$ - pacjent przyjmuje BEL lub 0 - w przeciwnym wypadku,

$I_{BELResp} = 1$ - odpowiedź na leczenie BEL lub 0 - w przeciwnym wypadku.

Dla pozostałych analizowanych populacji postąpiono podobnie posługując się w powyższej formule charakterystycznymi dla nich współczynnikami regresji (Tabela 3). Finalnie poziom aktywności choroby w skali SELENA-SLEDAI po 52 tygodniach terapii (SS_{52}) obliczany jest jako suma wartości wyjściowej w skali SELENA-SLEDAI (SS_0) oraz otrzymanego przyrostu (Δ_{52}).

5.1.3. Skuteczność kliniczna i prawdopodobieństwa zdarzeń – kolejne lata leczenia

Ponieważ badania *BLISS-52* [38] i *BLISS-76* [19] nie zostały zaprojektowane w celu uchwycenia długoterminowych efektów leczenia belimumabem, w celu modelowania przebiegu choroby w dłuższym okresie czasu wykorzystano dane z rejestru *John Hopins SLE Lupus registry*. Zawiera on informacje uzyskane w okresie 1992-2010 od 1 285 pacjentów z tocznem rumieniowatym układowym, zamieszkujących Baltimore. Kryterium włączenia danych pacjenta do dalszej analizy, był przynajmniej 2 letni okres obserwacji.

5.1.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z rejestru JH

Charakterystyka wyjściowa pacjentów z rejestru JH została zestawiona w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów – rejestr JH

*w badaniu *BLISS-52* [38] i *BLISS-76* [19] użyto skali SELENA-SLEDAI, z kolei w przypadku pacjentów z rejestru JH stosowano oryginalną wersję skali SLEDAI. Jednakże, ze względu na fakt, iż obie wersje stosują taką samą, 24-elementową listę ocenianych pozycji oraz takie same wagi, uznano, iż małe różnice w obu klasyfikacjach nie wpłyną istotnie na wyniki modelu.

Różnice w charakterystykach wyjściowych pomiędzy pacjentami z rejestru JH a badaniami: *BLISS-52* [38] i *BLISS-76* [19] uwzględniono w trakcie oszacowania ryzyka zgonu oraz wystąpienia uszkodzeń narządów wewnętrznych.

5.1.3.2. Wskaźnik SELENA-SLEDAI w długim horyzoncie czasowym

Model dotyczący aktywności choroby w długim okresie obserwacyjnym przewiduje zmiany średniej wartości punktów w skali SLEDAI. W celu oszacowania poziomu SS w roku t wykorzystano metodę regresji liniowej i równanie:

$$SS_t = \alpha + \beta_1 \Delta_t + \beta_2 \text{wiek}_t + \beta_3 \text{płc}_t + \beta_4 \text{rasy}_t$$

SS_{t-1} oznacza poziom SS w roku wcześniejszym ($t-1$), natomiast Δ_t , to przyrost wartości SS w czasie, zależny od poziomu wyjściowego SELENA-SLEDAI, wieku, płci i rasy. W tabeli poniżej zestawiono współczynniki (zależne od czasu) użyte w regresji liniowej podczas szacowania zmiany poziomu aktywności choroby Δ_t (w skali SELENA-SLEDAI) pomiędzy rokiem t a $t-1$.

Tabela 5.

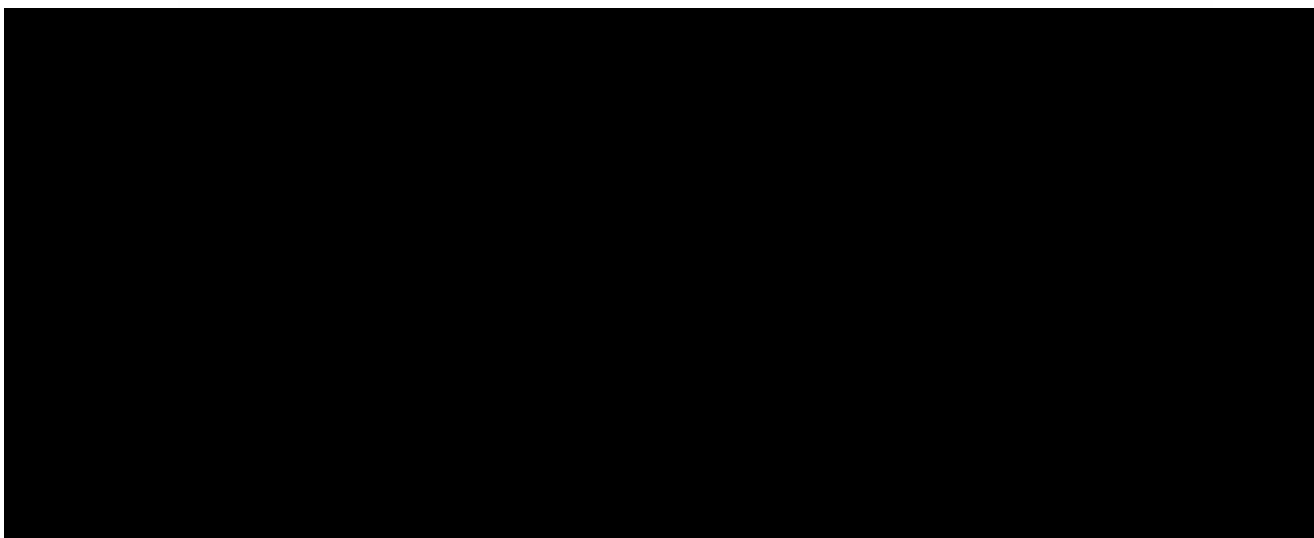
Współczynniki regresji liniowej użyte w szacowaniu Δ_t

* oryginalna stała oszacowana na podstawie danych z rejestru JH wynosząca 2,0577 (95% CI: 1,49; 2,63) została zwiększona do 3 w celu lepszego dopasowania użytych danych do populacji z badań BLISS [19, 38]

W modelu regresji liniowej przeprowadzono korektę ze względu na różnicę pomiędzy wyjściową populacją z badania BLISS-52 [38] i BLISS-76 [19], a charakterystyką populacji w rejestrze JH. Pacjenci z rejestru JH w większości charakteryzowali się średnim natężeniem poziomu aktywności choroby (średnia wartość wskaźnika SLEDAI równa 3,32, patrz Tabela 4). Natomiast kryteria włączenia do badania BLISS [19, 38] obejmowały pacjentów ze wskaźnikiem SELENA-SLEDAI wynoszącym co najmniej 6 punktów. Z uwagi na powyższe można przyjąć, iż populacja z rejestru JH nie jest reprezentatywna dla populacji z badań: BLISS-52 [38] i BLISS-76 [19], co może powodować niedoszacowanie poziomu aktywności choroby w dłuższym horyzoncie czasowym. W celu zniwelowania tych różnic model skorygowano poprzez zwiększenie stałej z 2,0577 do 3 (Tabela 5) przy równoczesnym utrzymaniu wartości innych wskaźników na stałym poziomie.

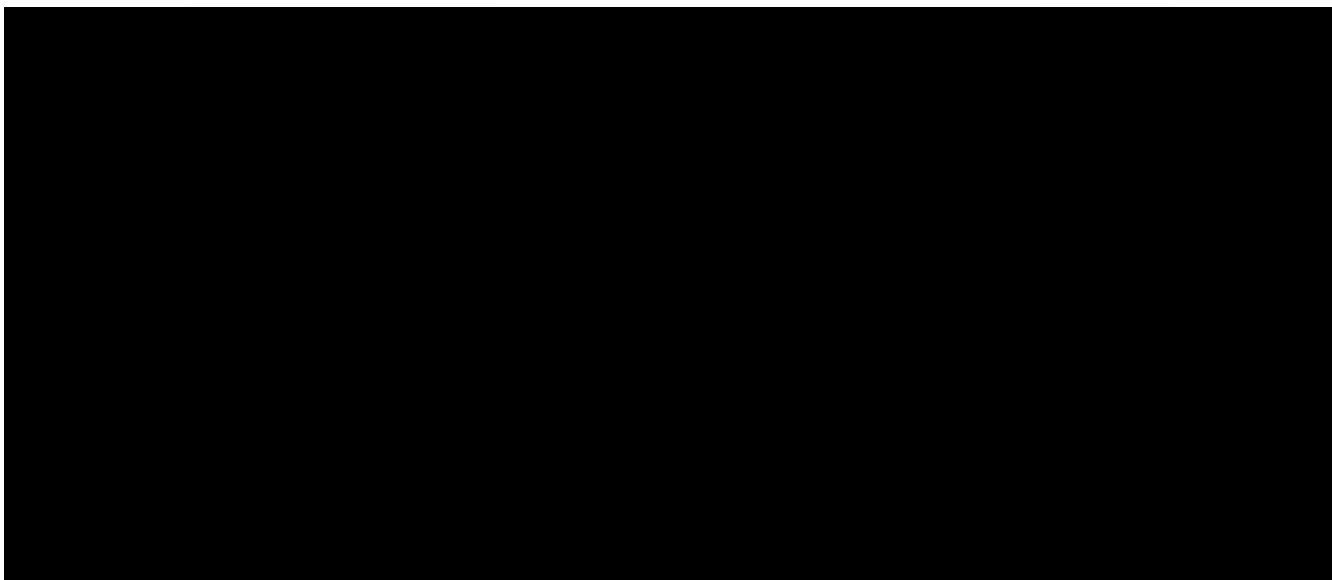
Poniżej na rysunku zobaczyć można modelowany poziom aktywności choroby jako średnią wartość skali SELENA-SLEDAI przed (Model JH) i po uwzględnieniu korekty (Skorygowany Model JH) dla pacjentów leczonych terapią standardową (SoC).

Rysunek 3. Ekstrapolacja poziomu aktywności choroby na podstawie średnich wartości wskaźnika SLEDAI w badaniu BLISS dla pacjentów leczonych SoC

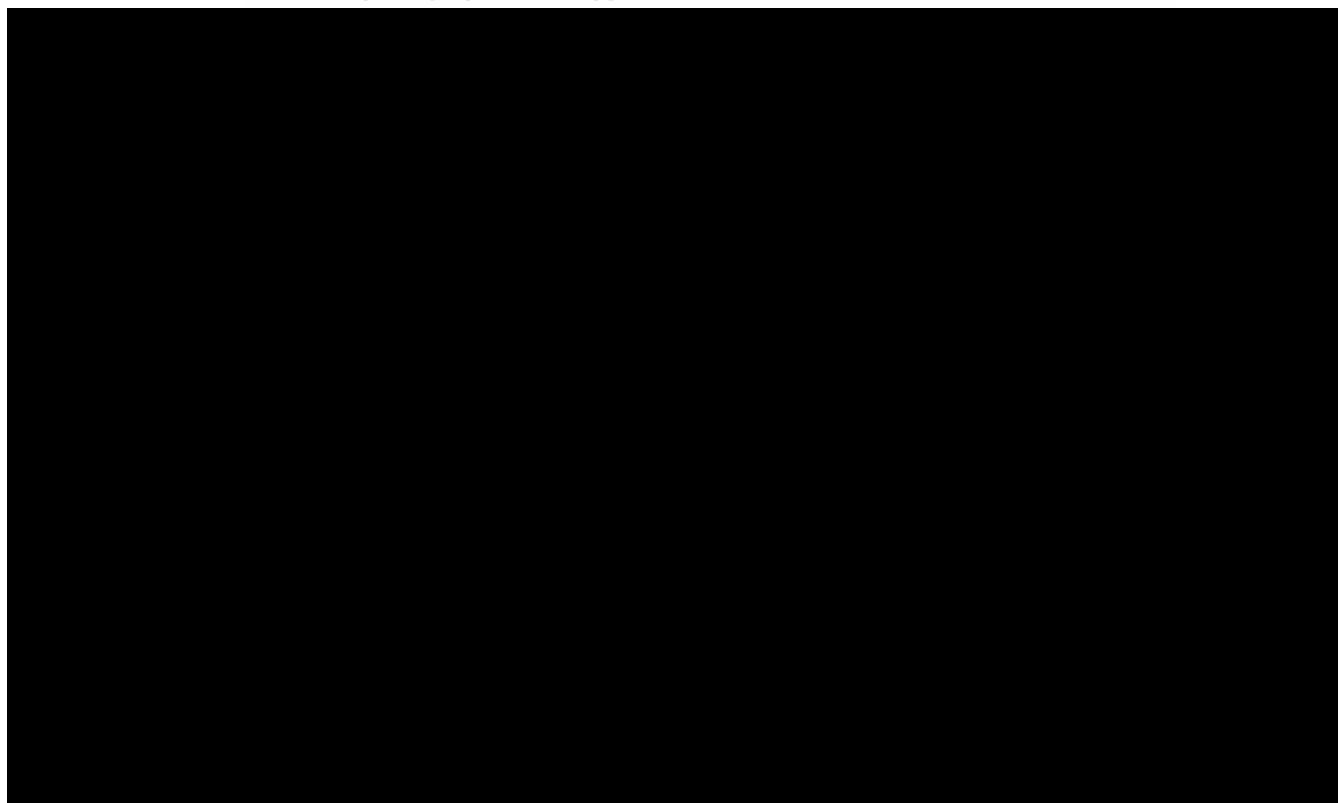


W celu potwierdzenia przyjętych założeń na poniższych rysunkach (Rysunek 4, Rysunek 5) przedstawiono wartości skali SLEDAI przyjmowane odpowiednio przez pacjentów włączonych do rejestru JH oraz chorych z badania *BLISS-76* [19]. Jak można zauważyć poziom aktywności choroby u pacjentów z rejestru JH jest niższy (o kilka (2-3) punktów w skali SELENA-SLEDAI) w porównaniu z chorymi z badania *BLISS-76* [19].

Rysunek 4.
Średnia roczna wartość wskaźnika SLEDAI dla rejestru JH



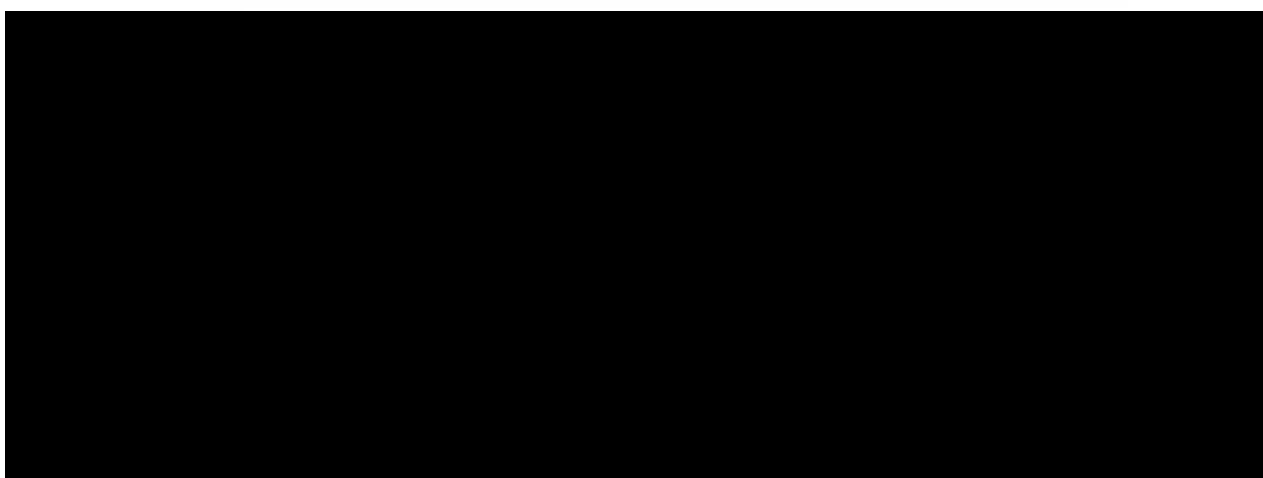
Rysunek 5.
Wartość wskaźnika SS pomiędzy 52 a 76 tygodniem - *BLISS-76* [19]



5.1.3.3. Dodatkowy efekt leczenia belimumabem w porównaniu z terapią standardową (SoC)

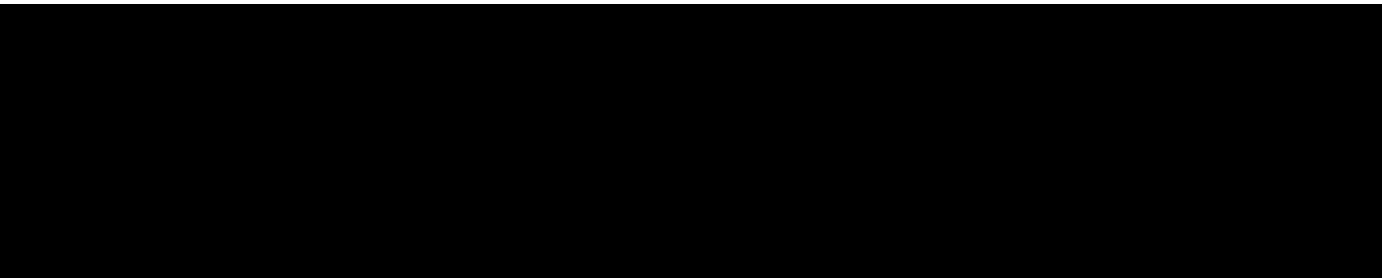
Wpływ długookresowego (ponad rok) leczenia belimumabem, w dawce 10 mg/kg na redukcję poziomu aktywności choroby (SLEDAI) w porównaniu z grupą kontrolną (SoC) nie został w pełni przebadany. W modelu użyteczności kosztów przyjęto założenie, iż dodatkowy efekt związany ze stosowaniem belimumabu w przypadku redukcji aktywności choroby uzyskany po pierwszym roku leczenia utrzymuje się na tym samym stałym poziomie przez cały okres stosowania leku Benlysta® (na podstawie wyników badania *BLISS-76* [19], Rysunek 5). Założenie to zostało graficznie zilustrowane poniżej (patrz Rysunek 6).

Rysunek 6.
Ekstrapolacja poziomu aktywności choroby - wartości skali SLEDAI w horyzoncie powyżej jednego roku.



5.1.3.4. Zużycie glikokortykoidów

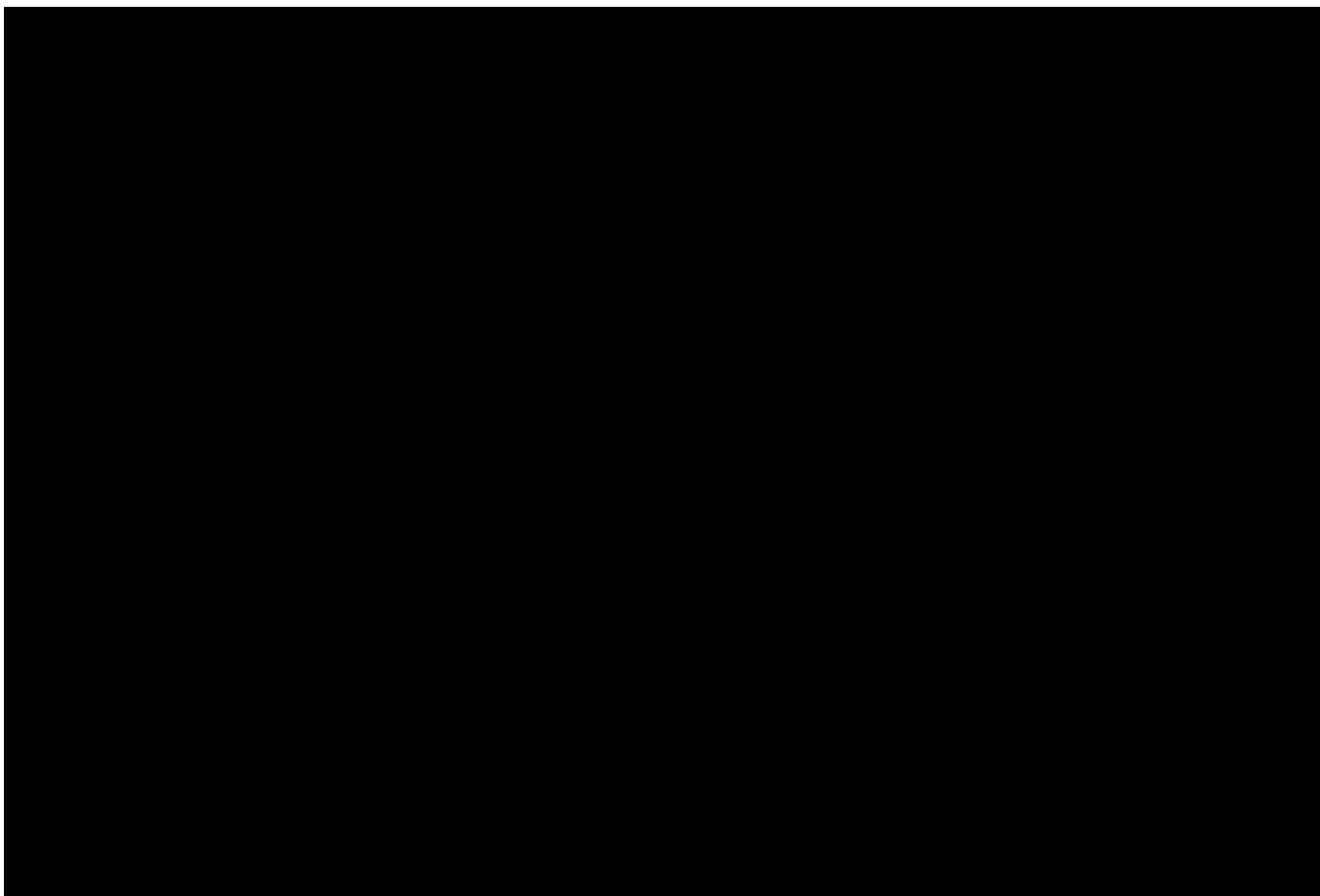
W oparciu o dostępne dane przyjęto, że istnieje zależność pomiędzy poziomem aktywności choroby a stopniem zużycia kortykosteroidów: im aktywność wyższa, tym większa dawka tych leków. Bazując na danych z rejestru JH, skonstruowano model uwzględniający stopień zużycia steroidów (wyrażony w mg na dzień) w odniesieniu do aktualnej wartości wskaźnika SLEDAI.



Powyższą zależność zaimplementowano do modelu w celu oszacowania średniego zużycia kortykosteroidów w ciągu każdego roku zależnego od aktualnego poziomu aktywności choroby określonego wartością średnią skali SELENA-SLEDAI. Opcjonalnie dla pierwszego roku modelu można wykorzystać dane dotyczące zużycia kortykosteroidów zaczerpnięte z badania *BLISS-52* i *BLISS-76* [38, 19, 53].

5.1.3.5. Śmiertelność

Dane z rejestru *John Hopins SLE Lupus registry* posłużyły do opracowania rozkładu przeżycia pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym. Najlepiej rozkład przeżycia pacjentów odwzorowuje rozkład Weibulla o współczynniku λ równym 0,00104 oraz p równym 1,68. Parametry istotnie wpływające na śmiertelność wraz z obliczonymi dla nich współczynnikami przedstawia poniższa tabela.



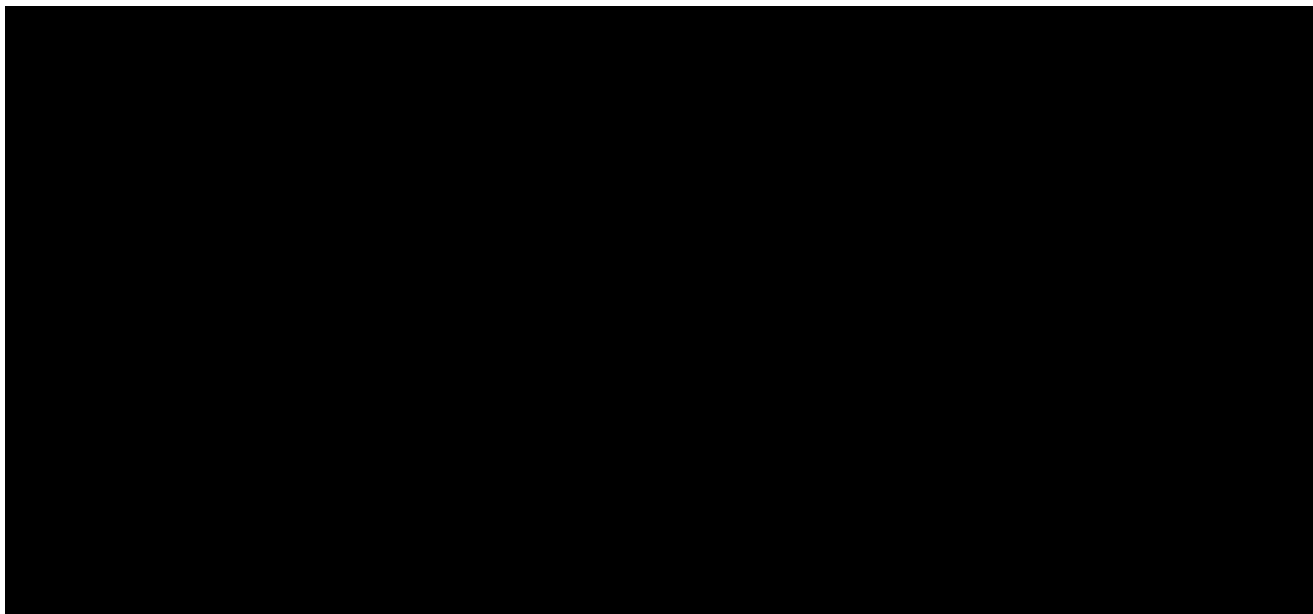
Powyższy rozkład przeżycia Weibulla użyto do oszacowania ryzyka zgonu w modelu. Jednakże z uwagi na fakt, iż średni wiek pacjentów z rejestru JH to 38 lat, zaś maksymalny czas obserwacji w rejestrze wyniósł 18 lat istnieje ryzyko niedoszacowania wzrostu prawdopodobieństwa zgonu w grupie najstarszych pacjentów. Dlatego też w celu korekty wielkości śmiertelności uwzględniono dane z badania *Bernatsky 2006* [5] dotyczące standaryzowanych współczynników śmiertelności w populacji chorych z toczeniem rumieniowatym układowym. Wykazano, iż pacjentów z SLE cechuje podwyższony wskaźnik śmiertelności w porównaniu z populacją ogólną dla rozważanych grup wiekowych – patrz Tabela 8.

Tabela 8.
Standaryzowany współczynnik śmiertelności – Bernatsky 2006 [53]

Wiek	Standaryzowany współczynnik śmiertelności pacjentów z SLE	
	Wartość	95% przedział ufności
16-24	19,2	14,7-24,7
25-39	8	7,0-9,1
40-59	3,7	3,3-4
>60	1,4	1,3-1,5

W oszacowaniu prawdopodobieństwa zgonu wykorzystano również informacje dotyczące śmiertelności ogólnej kobiet i mężczyzn, zależne od wieku w polskiej populacji (dane Głównego Urzędu Statystycznego za 2010 rok [20] – patrz Tabela 53). W poniższej tabeli zamieszczono algorytm, zgodnie z którym wyliczane jest prawdopodobieństwo zgonu w oparciu o wyżej wymienione składowe.

Tabela 9.



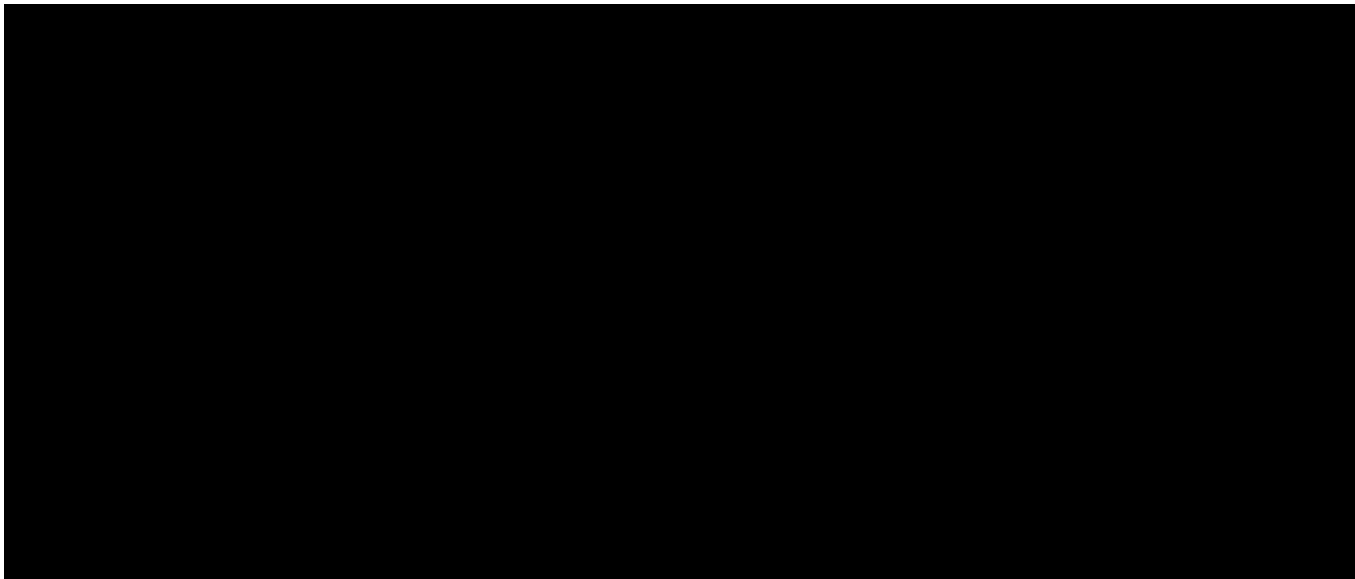
5.1.3.6. Postęp uszkodzenia narządów wewnętrznych

Dane z rejestru JH wykorzystano również w celu oszacowywania czasu do wystąpienia uszkodzeń narządów wewnętrznych. W ramach analizy zidentyfikowano czynniki ryzyka wpływające istotnie na skrócenie czasu do wystąpienia powikłań oraz oszacowano wpływ owych czynników na prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań narządowych na dowolnym etapie rozwoju choroby. Uwzględniono istotne statystycznie relacje pomiędzy ryzykiem uszkodzenia poszczególnych narządów a paleniem papierosów, poziomem cholesterolu, nadciśnieniem, występowaniem przeciwciał antykardiolipinowych oraz pozytywnym antykoagulantem toczeniowym.

W celu odnalezienia funkcji najlepiej odzwierciedlających czas do wystąpienia powikłań narządowych testowano następujące modele przeżycia: wykładniczy, Weibulla, Gomperta i log-

logistyczny. Zestawienie wybranych modeli, uwzględnionych w nich zmiennych (mających istotny wpływ na czas do wystąpienia uszkodzeń narządów) wraz z odpowiadającymi im współczynnikami przedstawiono w rozdziale 11.10. Odpowiednie parametry (zmienne) wybrano przy użyciu kryterium informacyjnego Akaikego (AIC). Szczegóły dotyczące opracowania modeli znaleźć można w materiałach dołączonych do opisu modelu dostarczonego przez producenta leku [53].

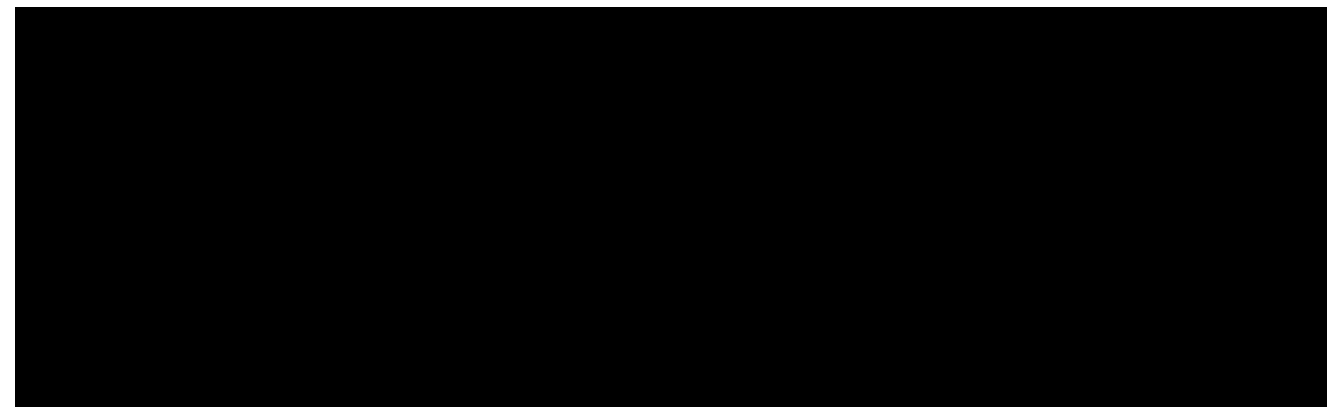
Parametry wybranych modeli przeżycia zamieszczono w poniższej tabeli.

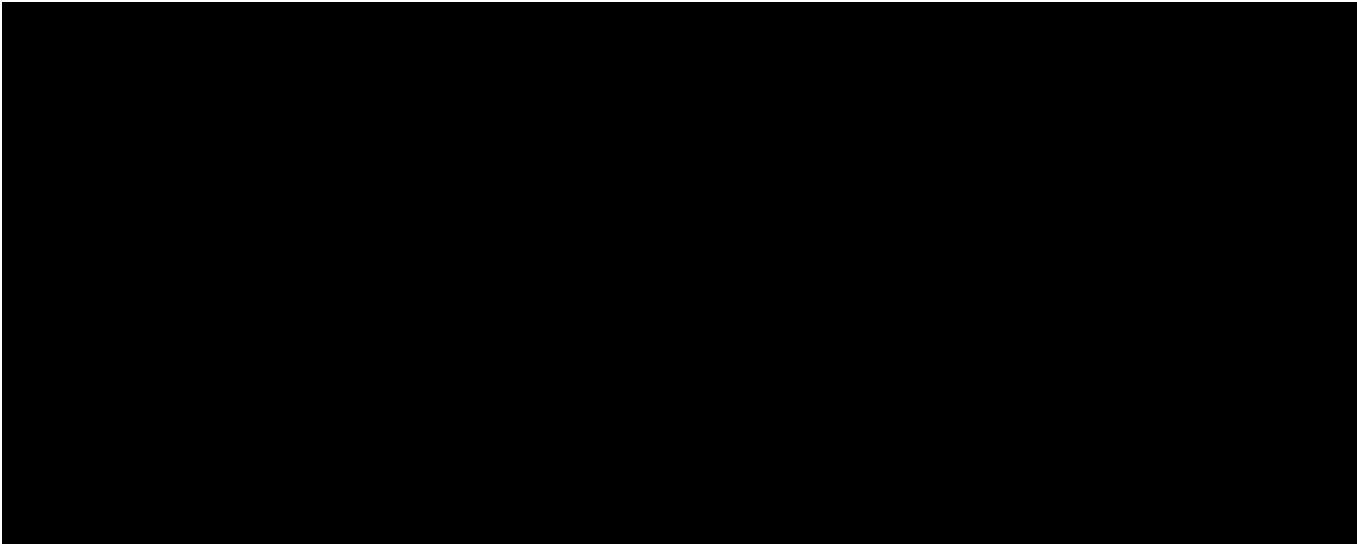


** wartość parametru 2 dla poszczególnych narządów prezentuje Tabela 54

Modele przedstawione w rozdz. 11.10 wykorzystano w celu oszacowania ryzyka rozwinięcia się uszkodzeń poszczególnych organów. Ponadto należy zwrócić uwagę na fakt, iż ryzyka w modelu efektywności kosztów oszacowywano niezależnie dla wyróżnionych narządów. Niemniej jednak, związek wysokości ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń w obrębie klas organów został ujęty w modelu statystycznym poprzez zdefiniowanie dodatkowych zmiennych, np. u pacjenta z cukrzycą ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych wzrasta.

W celu uniknięcia złożoności modelu zdecydowano się na uwzględnienie w modelowaniu wystąpienia jedynie pierwszego uszkodzenia danego narządu, zaś pogłębienie się tego uszkodzenia nie będzie szacowane. W przypadku wystąpienia uszkodzenia narządu podwyższano wartość wskaźnika SLICC dla danego pacjenta o wartości średnie uzyskane na podstawie danych z rejestru JH (Tabela 11).



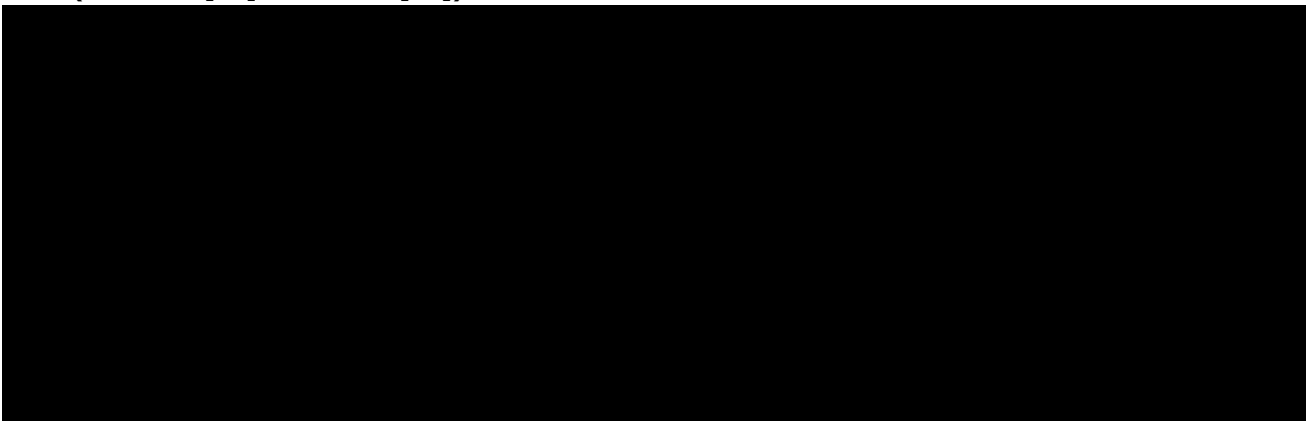


5.1.3.7. Przerwanie leczenia belimumabem

[REDACTED]

Naturalne przerwanie leczenia – tym terminem określono rezygnację z leczenia na prośbę pacjenta, z powodu utraty skuteczności terapii, nie stosowania się do reżimu przyjmowania leku i zaleceń lekarza (brak *compliance*) bądź z powodu działań niepożądanych takich jak obserwowane podczas badań *BLISS-52* [38] i *BLISS-76* [19]. Po przerwaniu terapii belimumabem pacjent jest obejmowany wyłącznie leczeniem standardową terapią (*SoC*). W modelu przyjęto niższe prawdopodobieństwo rezygnacji z terapii belimumabem u *pacjentów* uzyskujących odpowiedź na leczenie, w porównaniu do pacjentów, u których odpowiedź nie wystąpiła. Stałe roczne prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia oszacowano na podstawie danych z badań *BLISS-52* [38] i *BLISS-76* [19]. Ponadto, przyjęto założenie, że przerwanie leczenia następuje w połowie roku, a pacjenci uzyskujący odpowiedź na leczenie belimumabem nie mogą zrezygnować z terapii w pierwszych 24 tygodniach leczenia, po których określa się skuteczność leku. Dla tych pacjentów przyjęto proporcjonalnie mniejsze prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia w okresie od 24 tygodnia do końca roku. Prawdopodobieństwa zastosowane w modelu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Prawdopodobieństwo rezygnacji z terapii belimumabem –rezygnacja z przyczyn naturalnych (BLISS-52 [38] i BLISS-76 [19])



nd – nie dotyczy

*przyjęto, że rezygnacja w pierwszym roku leczenia u pacjentów odpowiadających na leczenie może wystąpić dopiero po 24 tygodniach terapii, kiedy to pacjenci poddawani są badaniu w celu ustalenia uzyskania odpowiedzi na leczenie

** ze względu na brak możliwości w wyjściowych parametrach modelu ustalenia czasu terapii belimumabem w jednostkach innych niż całkowite (ze względu na przyjęcie cykli długości jednego roku), przyjęto rezygnację z leczenia w 2 roku na poziomie 100% co skutkuje wycofaniem pacjentów w połowie roku i jest równoznaczne z 18-miesięcznym czasem terapii w programie lekowym

Po przerwaniu terapii belimumabem pacjent jest obejmowany wyłącznie leczeniem terapią standardową (SoC). Przyjęto założenie, iż wycofanie z leczenia następuje w połowie roku a wartość skali SELENA-SLEDAI przyjmuje poziom odpowiadający SoC, czyli poziom aktywności choroby automatycznie wzrasta po przerwaniu leczenia belimumabem do poziomu leczenia standardowego. Wartość wskaźnika SLEDAI nie wzrasta natychmiast do poziomu SoC, ponieważ badanie aktywności choroby dokonywane jest w całkowitych odstępach czasu (kolejnych latach).

5.1.4. Użyteczności

W badaniach *BLISS-52* [38] i *BLISS-76* [19] za pomocą kwestionariuszy zbadano jakość życia 9 051 pacjentów z SLE w dniach 28, 56, 84, 140, 168, 224, 252, 280, 336, 364, 476 (*BLISS-52* [38]) oraz 532 (*BLISS-76* [19]). Średnia wartość użyteczności była równa 0,70. Za pomocą regresji liniowej oszacowano, że wzrost aktywności choroby o jeden punkt w skali SELENA-SLEDAI wiąże się ze spadkiem użyteczności o 0,009 punktu. Dla każdego pacjenta wyznacza się indywidualną wartość użyteczności w zależności od jego rasy, wieku, wartości SELENA-SLEDAI, bez uwzględniania powikłań narządowych, w oparciu o następującą formułę:

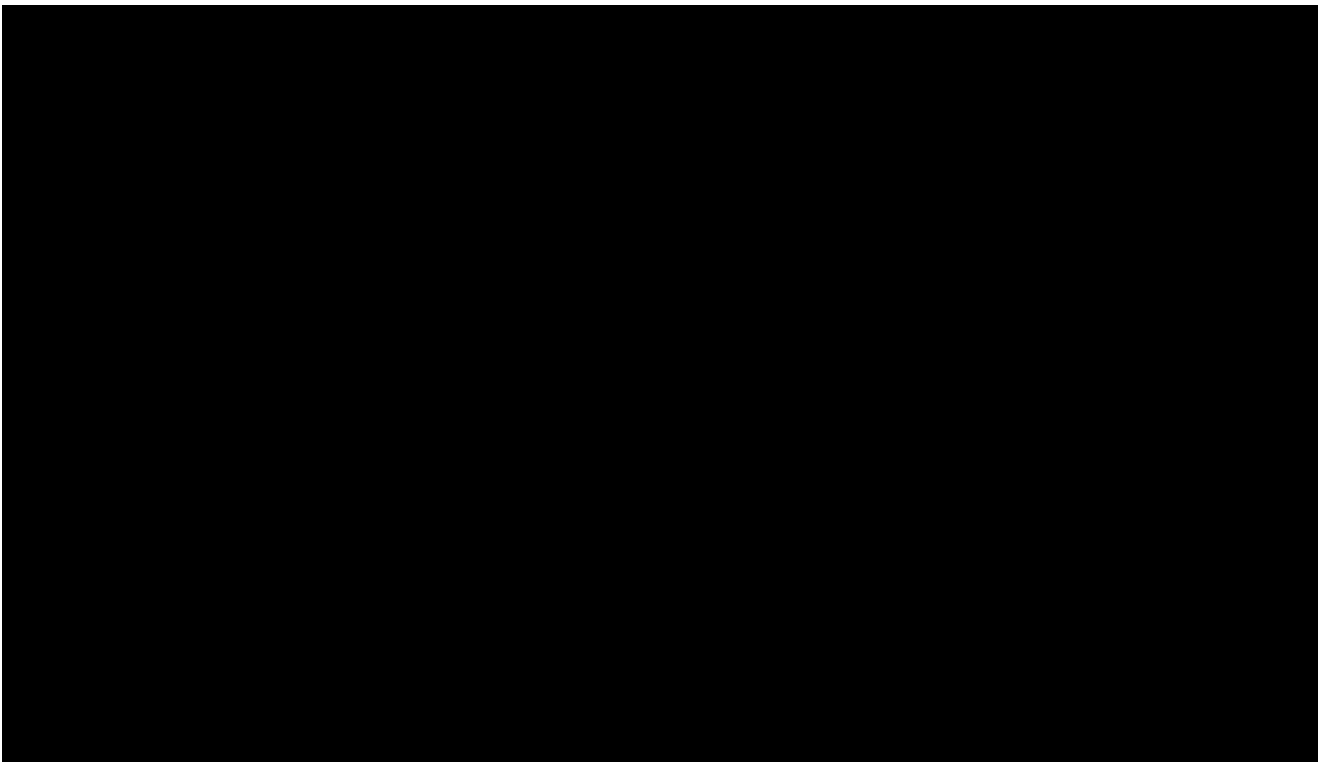


gdzie: *Utility* to wartość użyteczności, $\ln(AGE)$ to logarytm naturalny z wieku pacjenta, zmienna *BLACK* przyjmuje wartość 1, gdy pacjent jest rasy czarnej, natomiast 0 w pozostałych przypadkach, *SS* określa aktualny poziom aktywności choroby w skali SELENA-SLEDAI.

W celu oszacowania użyteczności w przypadku wystąpienia uszkodzenia każdego z 12 systemów narządów (opis skali SLICC – rozdział 11.1) autorzy modelu ekonomicznego przeprowadzili wyszukiwanie w serwisie NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*)

i NIHR (*National Institute for Health Research*), a w przypadku braku danych w bazie *PubMed*. Strategię wyszukiwania zamieszczono w rozdziale 11.2.

Na podstawie odnalezionych danych, uwzględniając częstość różnych rodzajów uszkodzeń w ramach jednego układu narządów oraz możliwość kilkukrotnych uszkodzeń tego samego układu oszacowano wartość użyteczności dla pacjenta z danym uszkodzeniem (szczegóły uwzględnione w kalkulacji prezentuje Tabela 49). Wyniki zestawiono w poniższej tabeli.



Ostateczną wartość użyteczności dla pacjenta obliczono jako iloczyn indywidualnej wartości użyteczności oraz wartości dla poszczególnych uszkodzeń, w wypadku ich wystąpienia. W przypadku kilku jednocześnie występujących powikłań uwzględniono to, które najbardziej obniża użyteczność pacjenta. Takie podejście może prowadzić do zawyżenia ostatecznej wartości użyteczności, jednak uwzględnienie zmniejszenia użyteczności dla wszystkich powikłań powodować może jego zaniżenie.

5.1.5. Koszty

W analizie kosztów uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty związane z kwalifikacją chorych do programu lekowego mającego zastosowanie u pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym,
- koszty monitorowania pacjentów włączonych do programu lekowego,
- koszty stosowania preparatu Benlysta®,
- koszty związane z podaniem leku,
- koszty krótkoterminowe uzależnione od aktualnego poziomu aktywności choroby (wyrażonego w skali SLEDAI),

- koszty leczenia uszkodzeń narządów i powikłań występujących w przebiegu SLE.

Koszty związane z kwalifikacją chorych do programu lekowego, koszty monitorowania pacjentów włączonych do programu lekowego, koszty preparatu Benlysta® oraz jego podania oszacowane perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy są tożsame. Dlatego koszty zestawione w poniższych rozdziałach przedstawiają koszty zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej (NFZ+pacjent).

Nie zidentyfikowano niemedycznych kosztów związanych z leczeniem toczenia rumieniowatego układowego, które potencjalnie mogłyby stanowić koszty różniące. Koszty pośrednie związane z terapią SLE nie zostały uwzględnione w analizie. Nie zidentyfikowano także żadnych składników kosztów, które różniąc się dla porównywanych interwencji wymagałyby pomiaru metodą mikrokosztów. Dla kluczowych kosztów mających największy udział w koszcie całkowitym i inkrementalnym wykorzystano najlepsze dostępne źródła danych.

W celu wyznaczenia kosztów jednostkowych uwzględnionych zasobów, dotyczących stosowania belimumabu oraz jego podania, posłużono się następującymi źródłami danych:

- Ceny *ex-factory* poszczególnych opakowań leku Benlysta® dostarczone zostały przez firmę GSK.
- Wydatki związane z kwalifikacją i weryfikacją leczenia w ramach programu lekowego oszacowano na podstawie informacji zawartych w załączniku nr 1k [30] oraz nr 6 [31] do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 27/2012/DGL z dnia 10 maja 2012 roku [64].
- Koszty związane z badaniami diagnostycznymi wykonywanymi w ramach programu lekowego zaczerpnięto z *Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe)* [29] stanowiącego załącznik nr 1k do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [30].
- Koszty podania leku pochodzą z *Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe)* stanowiącego załącznik nr 1k do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [30].

Pomiar zużycia zasobów przeprowadzony został metodą kosztów ogólnych przy użyciu następujących źródeł danych oraz założeń:

- Dane o kwalifikacji oraz monitorowaniu stanu pacjenta włączonego do programu lekowego zostały przyjęte na podstawie opisu świadczenia „Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych” [31].
- Ze względu na sposób dawkowania belimumabu zależny od wagi chorego, średnie zużycie belimumabu oszacowano na podstawie danych z poziomu pacjenta

pochodzących z badania *BLISS-52* [19] oraz *BLISS-76* [38], przy uwzględnieniu rozkładu masy ciała pacjentów w poszczególnych rozważanych subpopulacji (patrz Tabela 55).

- Częstość podania belimumabu zaczerpnięto z charakterystyki produktu leczniczego [10] preparatu Benlysta®.

Dla pozostałych rozważanych elementów kosztów szczegółowe dane dotyczące metod wyboru kosztów jednostkowych i pomiaru zużycia zasobów odnaleźć można w dołączonych do niniejszej analizy materiałach, tj. *Zalacznik_1_Analiza_kosztow_Benlysta*, *Zalacznik_2_Model_kosztow_Benlysta* oraz *Zalacznik_2b_Model_kosztow_Benlysta*.

5.1.5.1. Koszty kwalifikacji pacjentów do programu lekowego oraz koszty weryfikacji skuteczności leczenia

W oszacowaniu kosztów leczenia chorych z aktywną postacią tocznia rumieniowatego układowego w ramach programu lekowego uwzględniono także, oszacowane w oparciu o polskie dane kosztowe, koszty badań diagnostycznych, jakie należy wykonać przed rozpoczęciem podawania leków biologicznych w ramach kwalifikacji pacjenta do udziału w programie.

Zgodnie z projektem programu lekowego *Leczenie aktywnej postaci tocznia rumieniowatego układowego (SLE)* [43] założono, że chory na SLE kwalifikowany do leczenia belimumabem powinien mieć wykonane badania, w skład których wchodzi:

- określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali SELENA-SLEDAI,
- badanie ogólne moczu oraz dobowa proteinuria, jeśli dotyczy,
- morfologia krwi z rozmazem,
- OB,
- aminotransferaza alaninowa (ALT),
- aminotransferaza asparaginianowa (AST),
- białko C-reaktywne (CRP),
- kreatynina,
- eGFR,
- przeciwciała anty-HCV,
- przeciwciała anty-CMV w klasie IgM,
- obecność antygenu HBs,
- obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo),
- przeciwciała przeciwjądrowe (ANA),
- przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA (dsDNA) (badanie ilościowe),

- dopełniacz, składowa C3 (badanie ilościowe),
- dopełniacz, składowa C4 (badanie ilościowe),
- stężenie immunoglobulin,
- IgG; IgM; IgA,
- EKG,
- RTG klatki piersiowej,
- Quantiferon.

Koszt kwalifikacji do programu lekowego oszacowano przyjmując, że wykonanie powyższych badań diagnostycznych rozliczane będzie jako wizyta kwalifikacyjna, w ramach której następuje kwalifikacja do programu lekowego. Obecnie świadczenie „kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych” dotyczy bezpośrednio programu leczenia RZS, MIZS, ZZSK i ŁZS jednakże biorąc pod uwagę fakt, że świadczenie obejmuje stosowanie leków biologicznych przyjęto, że taka sama wycena odnosić się będzie do leczenia toczenia rumieniowatego układowego. Koszt jednostkowy porady kwalifikacyjnej uwzględnionej w analizie oszacowano w poniższej tabeli.

Tabela 14
Koszt kwalifikacji do programu lekowego

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa świadczenia	Średnia cena punktu	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych	5.08.07.0000006	6,25	51	318,75	[24, 30]

Zgodnie z zapisami programu lekowego [43] badanie odpowiedzi na leczenie preparatem Benlysta® następuje podczas wizyt monitorujących skuteczność belimumabu w 6, 12 i 18 miesiącu terapii. Przyjęto, że weryfikacja skuteczności terapii belimumabem odbywać się będzie w ramach świadczenia „Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych” [31]. Koszt jednostkowy takiego świadczenia przedstawia powyższa tabela (Tabela 14).

5.1.5.2. Koszty badań diagnostycznych przeprowadzanych w programie lekowym

Zgodnie z opisem programu lekowego w skład oceny bezpieczeństwa terapii, wykonywanej przy każdym podaniu leku, wchodzi następujące badania:

- badanie ogólne moczu oraz dobowa proteinuria, jeśli dotyczy,
- morfologia krwi z rozmazem,
- OB,
- aminotransferaza alaninowa (ALT),
- aminotransferaza asparaginianowa (AST),

- białko C-reaktywne (CRP),
- kreatynina. [43]

Pacjenta poddaje się ocenie skuteczności leczenia po każdym 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia belimumabem, przy czym badania EKG i RTG klatki piersiowej wykonuje się po każdym 12 miesiącach udziału w programie w przypadku, kiedy stan kliniczny pacjenta tego wymaga. Poniżej przedstawiono listę badań diagnostycznych wykonywanych w celu oceny skuteczności terapii [43]:

- określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali SELENA-SLEDAI,
- badanie ogólne moczu oraz dobową proteinuria, jeśli dotyczy,
- morfologia krwi z rozmazem,
- OB,
- aminotransferaza alaninowa (ALT),
- aminotransferaza asparaginianowa (AST),
- białko C-reaktywne (CRP),
- kreatynina,
- przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA (dsDNA) (badanie ilościowe),
- dopełniacz, składowa C3 (badanie ilościowe),
- dopełniacz, składowa C4 (badanie ilościowe),
- stężenie immunoglobulin,
- IgG; IgM; IgA,
- EKG,
- RTG klatki piersiowej.

W przypadku programów lekowych koszty badań diagnostycznych rozlicza się ryczałtem, w ramach którego finansowany jest uśredniony koszt badań diagnostycznych związanych z programem lekowym [64]. Poniżej przedstawiono charakterystykę świadczeń realizowanych dla chorób reumatycznych, w ramach których finansowany jest uśredniony koszt badań diagnostycznych związanych z programami lekowymi „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)”, „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)” oraz „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)”.

Tabela 15
Diagnostyka w programach lekowych w chorobach reumatycznych

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Ryczałt roczny (punkty)	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Uwagi	Źródła danych
Diagnostyka w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	14,4	52	748,80	- rozliczane jednorazowo raz w roku	[24, 29]
Diagnostyka w programie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	14,4		748,80	- rozliczane w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje 1).	
Diagnostyka w programie leczenia inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)	14,4		748,80		

W analizie przyjęto, że monitorowanie leczenia toczenia rumieniowatego układowego będzie wycenione tak jak dla obecnie finansowanych programów w chorobach reumatycznych, tj. ryczałt roczny w wysokości 14,4 punktów.

5.1.5.3. Koszty belimumabu

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

przyjmując, zgodnie z załącznikiem 1m do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe), 1 pkt =1 PLN [28].

Tabela 16.

* liczba jednostek miary = liczba miligramów w opakowaniu

**zaokrąglone do 4 miejsc po przecinku [23]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [10] w ciągu jednego podania zaleca się stosowanie dawki równej 10 mg/kg masy ciała pacjenta. Średnie zużycie belimumabu oszacowano na podstawie danych z poziomu pacjenta pochodzących z badania *BLISS-52* [19] oraz *BLISS-76* [38], przy uwzględnieniu rozkładu masy ciała pacjentów w poszczególnych rozważanych subpopulacji (patrz Tabela 55).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe) [64] świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość substancji czynnej, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom, natomiast niewykorzystane części postaci substancji czynnych nie podlegają rozliczeniu. We wspomnianym zarządzeniu uściślano, iż ilości podanych lub wydanych świadczeniobiorcy substancji czynnych muszą wynikać ze schematu dawkowania określonym w opisach programów. Z uwagi na powyższe w analizie podstawowej uwzględniono jedynie koszty za podaną pacjentowi dawkę leku. Pozostałą niewykorzystaną część leku świadczeniodawca nie może uwzględnić w rozliczeniu z Narodowym Funduszem Zdrowia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.5.4. Koszty podania leku

Zgodnie z opinią eksperta medycznego każda dawka preparatu Benlysta® będzie podawana w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu. Wyceny punktowej powyższego świadczenia dokonano w oparciu o *Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe)* stanowiący załącznik nr 1k do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku [30]. Za średnią cenę punktu świadczenia związanego z wykonaniem programu przyjęto 52 PLN. Poniższa tabela przedstawia koszt jednostkowy rozważanego świadczenia.

Tabela 17
Koszt jednostkowy podania preparatu Benlysta®

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Koszt/pkt [PLN]	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Źródło danych
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.06.0000003	9	52,00	468,00	[24, 30]

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [10] preparat Benlysta® powinien być dawkowany w dniach 0, 14 i 28, a następnie co 4 tygodnie. A zatem w pierwszym roku po włączeniu do programu lekowego leczony cały rok pacjent przyjmie 14 dawek leku, zaś w kolejnych latach otrzyma 13 dawek.

5.1.5.5. Koszty zależne od aktywności poziomu choroby określonego przy użyciu skali SELENA-SLEDAI

W określeniu pomiaru zużycia zasobów dla omawianych powikłań posłużono się opinią eksperta medycznego – ██████████ z dziedziny reumatologii, mająca doświadczenie w leczeniu pacjentów z tocznem rumieniowatym układowym. Szczegóły dotyczące sposobu szacowania kosztów znajdują się w dokumentach dołączonych do analizy ekonomicznej – *Zalacznik_1_Analiza_kosztow_Benlysta* oraz *Zalacznik_2_Model_kosztow_Benlysta*. Analiza kosztów zakończona została w listopadzie 2011 roku, dlatego w związku z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia [46] w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku przeprowadzono również oszacowanie kosztów z perspektywy wspólnej płatników za świadczenia zdrowotne, szczegółowe kalkulacje znajdują się w dokumencie *Zalacznik_2b_Model_kosztow_Benlysta*.

Koszty krótkoterminowe obejmują wydatki związane z doraźnym leczeniem szpitalnym i ambulatoryjnym oraz stosowanymi lekami (glikokortykoidy, leki immunosupresyjne oraz antymalaryczne). Średnie wydatki związane z leczeniem pacjentów, dla których poziom aktywności choroby określony przy użyciu skali SLEDAI mieści się w trzech określonych przedziałach, co najwyżej 5 punktów, 6-10 punktów oraz powyżej 10 punktów, zamieszczono w poniższej tabeli. Z uwagi na fakt, iż koszty zależne od poziomu aktywności choroby uwzględniają koszty terapii

standardowej (komparator, patrz rozdział 4.2.) oraz mając na uwadze czas zakończenia analizy kosztów (listopad 2011 r.) wydatki związane leczeniem standardowym zaktualizowano (stan na dzień 4 września 2012 r. [39]), tym samym spełniając wymóg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. [46], mówiący o tym, że informacje o cenach oraz poziomie i sposobie refundacji technologii opcjonalnych zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku.

Tabela 18. Średnie roczne koszty leczenia – zależne od aktualnego poziomu aktywności choroby

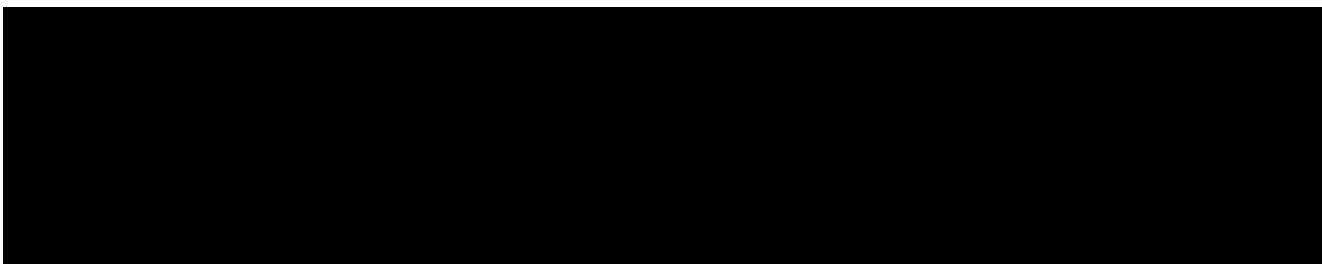
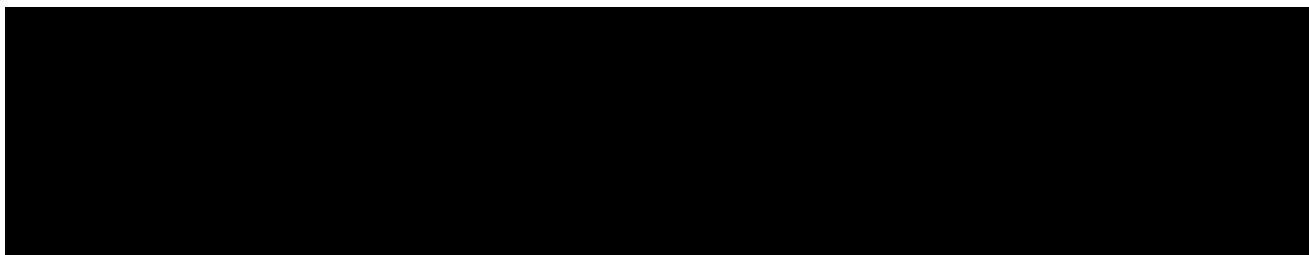


Tabela 19. Średnie roczne koszty leczenia – zależne od aktualnego poziomu aktywności choroby



5.1.5.6. Koszty uszkodzeń narządów i powikłań występujących w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego

Stany zdrowia, dla których przeprowadzono kalkulację kosztów, zostały zdefiniowane przez autorów modelu ekonomicznego *The cost-effectiveness of Belimumab in treating patients with Systemic Lupus Erythematosus* (dostarczonego przez producenta leku – firmę *GSK Services Sp. z o.o.*) [53] i obejmują 41 powikłań narządowych zdefiniowanych skalą SLICC.

W oszacowaniu kosztów wykorzystano opublikowane polskie dane dotyczące zużycia zasobów w rozważanych uszkodzeniach narządów i powikłaniach występujących w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego. W przypadku braku takich danych posłużono się opinią ekspertów medycznych, odnalezionymi wytycznymi postępowania w przypadku wystąpienia analizowanych powikłań oraz innymi publikacjami przedstawiającymi polską praktykę kliniczną.

Średnie koszty roczne leczenia powikłań narządowych (oszacowane z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) zestawiono w rozdziale 11.5. Szczegóły dotyczące kalkulacji zamieszczono w dokumentach dołączonych do niniejszej analizy



Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [46] w sprawie minimalnych wymagań, jakie mają spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu (...) leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego

w danym wskazaniu analiza ekonomiczna przeprowadzana jest w dwóch wariantach: z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniodawcy. Z uwagi na powyższe koszty leczenia powikłań przedstawiono również z perspektywy wspólnej płatników za świadczenia zdrowotne. Zestawienie kosztów znajduje się w rozdziale 11.5. Szczegóły dotyczące kalkulacji zamieszczono w dokumencie dołączonych do niniejszej analizy *Zalacznik_2b_Model_kosztow_Benlysta*.

6. ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI

Zestawienie kosztów i konsekwencji obejmuje przedstawienie zużycia zasobów, kosztów jednostkowych oraz konsekwencji zdrowotnych porównywanych metod leczenia. W poniższych tabelach zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii zdrowotnych w badanych populacjach pacjentów, bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika ICUR.

Konsekwencje zdrowotne dla porównania *belimumab jako leczenie uzupełniające do terapii standardowej vs leczenie standardowe* przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla dożywotniego horyzontu czasowego przyjętego w kosztów-użyteczności oraz efektywności kosztów (Tabela 20). Szczegółowe zestawienie kosztów jednostkowych przedstawiono w rozdziale 5.1.5 oraz w materiałach dołączonych do niniejszej analizy (*Zalacznik_1_Analiza_kosztow_Benlysta*, *Zalacznik_2_Model_kosztow_Benlysta*). Niezagregowane koszty porównywanych strategii leczenia oraz wydatki związane z leczeniem powikłań narządowych w przeliczeniu na jednego pacjenta zamieszczono poniżej. Dane zaczerpnięto z modelu efektywności kosztów belimumabu stosowanego w leczeniu chorych z SLE.

Tabela 20.
Zestawienie konsekwencji zdrowotnych oraz niezagregowanych kosztów dla porównania *belimumab jako leczenie uzupełniające do terapii standardowej vs leczenie standardowe* – Populacja TPL I

Parametr	Belimumab	SoC	Różnica
Efekty			
████████████████████	████	████	████
████████████████████	████	████	████
████████████████████	████	████	████
████████████████████	████	████	████
████████████████████	████	████	████
████████████████████	████	████	████
████████████████████			
████████████████████	████	████	████
████████	████	████	████
████████████████████	████	████	████
████████	████	████	████
████████████████████	████	████	████
████████	████	████	████
████████████████████	████	████	████
████████████████████	████	████	████
████████████████████	████	████	████

Parametr	Belimumab	SoC	Różnica
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 21.
Zestawienie konsekwencji zdrowotnych oraz niezagregowanych kosztów dla porównania belimumab jako leczenie uzupełniające do terapii standardowej vs leczenie standardowe – Populacja TPL II

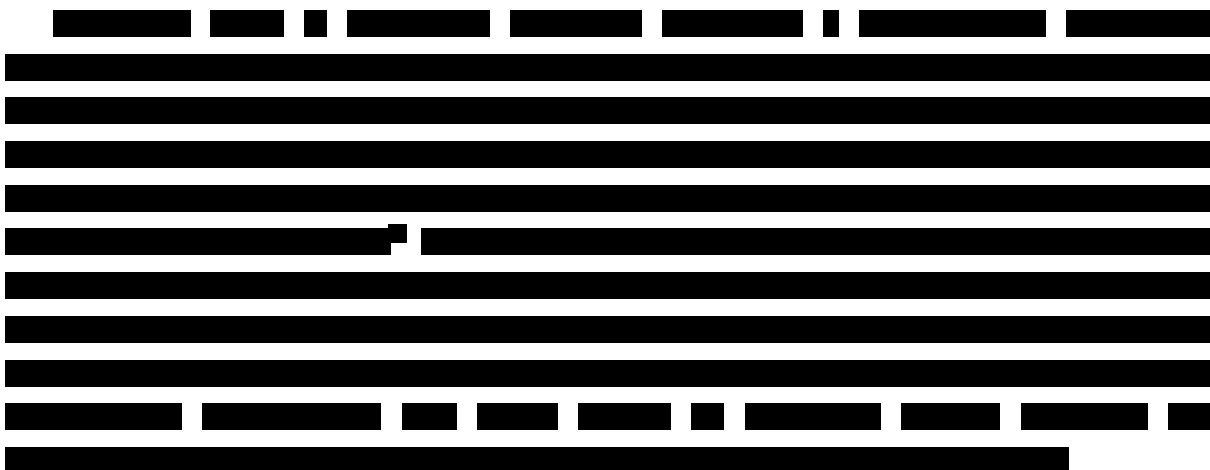
Parametr	Belimumab	SoC	Różnica
Efekty			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Parametr	Belimumab	SoC	Różnica
Efekty – wystąpienie zmian narządowych [%]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Belimumab	SoC	Różnica
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

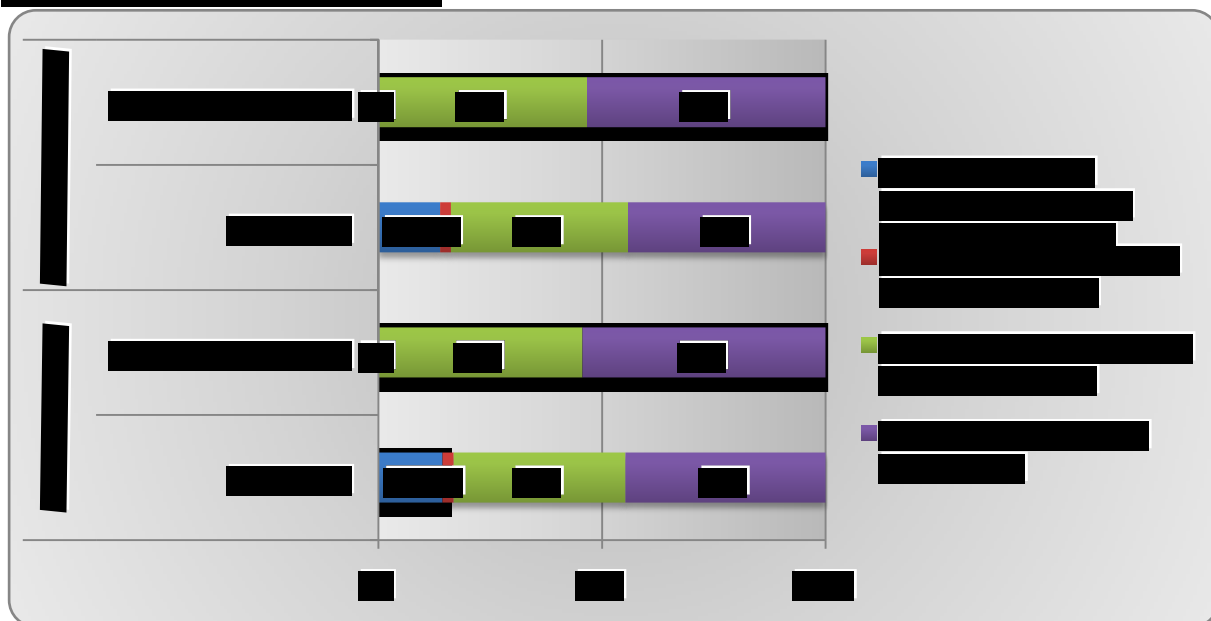
Obserwowano mniejszą częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych, nieprawidłowości naczyń obwodowych oraz powikłań płucnych i nerkowych u pacjentów stosujących leczenie belimumabem w porównaniu do chorych leczonych wyłącznie terapią standardową. Wynika to z niższej średniej aktywności choroby u pacjentów stosujących belimumab vs SoC i związku ryzyka wystąpienia powikłań narządowych z poziomem aktywności choroby (określonej poprzez średnią wartość w skali SLEDAI – patrz Tabela 54). Z drugiej strony cukrzyca, powikłania żołądkowe-jelitowe, nowotwory złośliwe (*Populacja TLP I*), powikłania ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, powikłania w obrębie narządu wzroku oraz neuropsychiatryczne występują częściej u pacjentów stosujących belimumab niż u chorych leczonych terapią standardową (SoC). Jest to spowodowane głównie wzrostem średniej długości życia chorych z ramienia belimumabu.

Podobną zależność obserwujemy analizując średni czas trwania powikłań, z uwagi na to, iż uszkodzenia narządów w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego są procesem nieodwracalnym, czas ich trwania zależy od długości życia chorych. Stosowanie belimumabu wydłuża przeżycie pacjentów ze SLE, powodując tym samym wydłużenie czasu trwania powikłań narządowych.

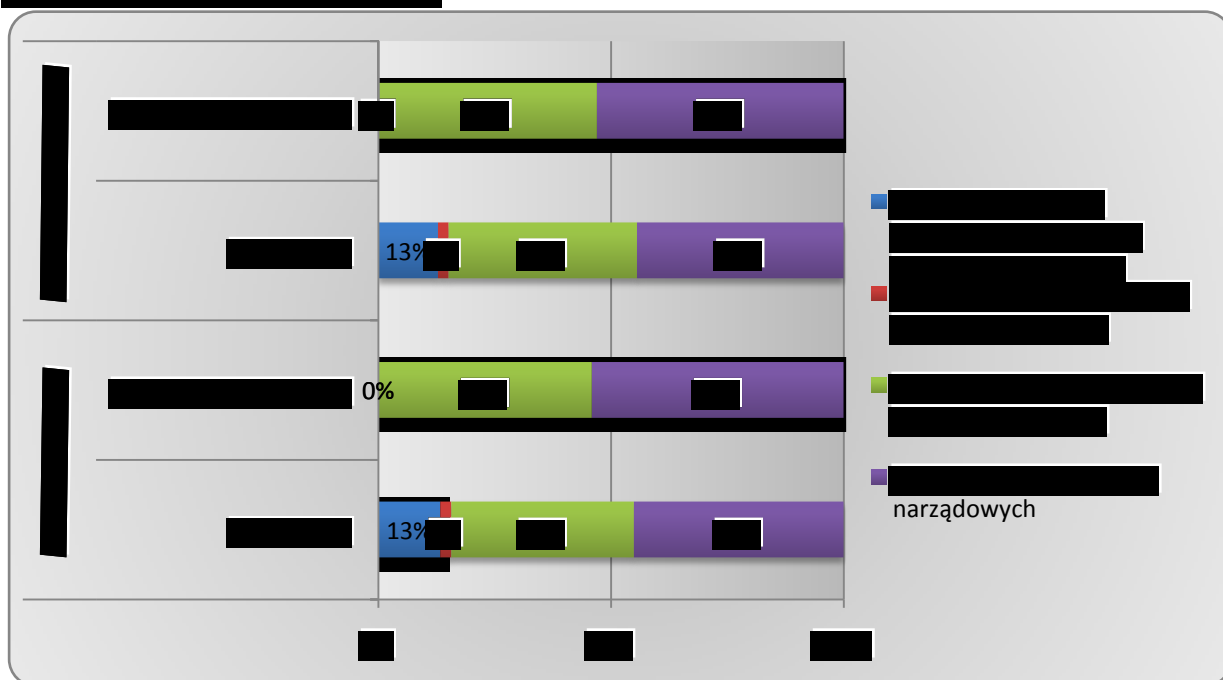


Na wykresach poniżej przedstawiono procentowy udział poszczególnych składowych kosztów uwzględnionych schematów leczenia toczenia rumieniowatego układowego z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ i pacjenta) dla analizowanych podgrup pacjentów.

Wykres 1.



[Redacted text]



7. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

7.1. Analiza podstawowa

7.1.1. Analiza użyteczności kosztów – perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy koszty-użyteczność, gdzie jednostką efektywności były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Różnice w kosztach, różnice w efektach oraz wartości współczynnika ICUR dla przyjętego horyzontu czasowego (horyzont dożywności) obliczono w porównaniu do leczenia standardowego.

Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR obliczono według następującej formuły:

$$ICUR = \frac{\text{koszt}_{BEL} - \text{koszt}_{SoC}}{QALY_{BEL} - QALY_{SoC}}$$

Tabela 22.
Wyniki analizy koszty-użyteczność dla porównania *belimumab* vs *leczenie standardowe* dla Populacji TPL I – perspektywa NFZ

Parametr	Interwencja	Komparator
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji pacjentów z podwyższonym stężeniem przeciwciał anty-dsDNA i obniżonym stężenie dopełniacza oraz z co najmniej 10 punktami w skali SELENA-SLEDAI z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia, pokazują, że belimumab jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z komparatorem. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy zastąpieniu leczenia standardowego [REDACTED]

Cena zbytu netto preparatu Benlysta®, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu leczenia standardowego terapią belimumabem jest równy wysokości progu opłacalności stosowania technologii medycznych w Polsce (105 801 PLN [1]) z perspektywy NFZ, w zależności od wielkości opakowania, [REDACTED]

Tabela 23.
Wyniki analizy koszty-użyteczność dla porównania belimumab vs leczenie standardowe dla Populacji TPL II – perspektywa NFZ

Parametr	Interwencja	Komparator
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki analizy koszty-użyteczność (z perspektywy NFZ), przeprowadzonej dla populacji pacjentów z co najmniej 6 punktami w skali SELENA-SLEDAI, podwyższonym stężeniem przeciwciał anty-dsDNA i obniżonym stężeniem dopełniacza oraz koniecznością stosowania glikokortykoidów wskazują, że belimumab jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z komparatorem. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy zastąpieniu leczenia standardowego interwencją [REDACTED]

Cena zbytu netto preparatu Benlysta®, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu leczenia standardowego terapią belimumabem jest równy wysokości progu opłacalności stosowania technologii medycznych w Polsce (105 801 PLN [1]) z perspektywy NFZ, w zależności od wielkości opakowania, wynosi [REDACTED]

7.1.2. Analiza użyteczności kosztów – perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy koszty-użyteczność, gdzie jednostką efektywności były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Różnice w kosztach, różnice w efektach oraz wartości współczynnika ICUR dla przyjętego horyzontu czasowego (horyzont dożywności) obliczono w porównaniu do leczenia standardowego.

Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR obliczono według następującej formuły:

$$ICUR = \frac{\text{koszt}_{BEL} - \text{koszt}_{SoC}}{QALY_{BEL} - QALY_{SoC}}$$

Tabela 24.
Wyniki analizy koszty-użyteczność dla porównania belimumab vs leczenie standardowe dla Populacji TPL I – perspektywa NFZ+pacjent

Parametr	Interwencja	Komparator
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji pacjentów z podwyższonym stężeniem przeciwciał anty-dsDNA i obniżonym stężenie dopełniacza oraz z co najmniej 10 punktami w skali SELENA-SLEDAI, pokazują, że belimumab jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z komparatorem. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy zastąpieniu leczenia standardowego interwencją [REDACTED]

Cena zbytu netto preparatu Benlysta®, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu leczenia standardowego terapią belimumabem jest równy wysokości progu opłacalności stosowania technologii medycznych w Polsce (105 801 PLN [1]) z perspektywy NFZ, w zależności od wielkości opakowania, [REDACTED]

Tabela 25.
Wyniki analizy koszty-użyteczność dla porównania belimumab vs leczenie standardowe dla Populacji TPL II – perspektywa NFZ+pacjent

Parametr	Interwencja	Komparator
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla populacji pacjentów z co najmniej 6 punktami w skali SELENA-SLEDAI, podwyższonym stężeniem przeciwciał anty-dsDNA

i obniżonym stężeniem dopełniacza oraz koniecznością stosowania glikokortykoidów wskazują, że belimumab jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z komparatorem. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy zastąpieniu leczenia standardowego interwencją wynosi [REDACTED]

Cena zbytu netto preparatu Benlysta®, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu leczenia standardowego terapią belimumabem jest równy wysokości progu opłacalności stosowania technologii medycznych w Polsce (105 801 PLN [1]) z perspektywy NFZ, w zależności od wielkości opakowania, [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

7.2. Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości, w ramach której oceniono wpływ zmiany kluczowych, „niepewnych” parametrów i przyjętych założeń na wyniki analizy dla efektu zdrowotnego w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość. Oszacowania przeprowadzono osobno dla populacji pacjentów z wysokim stopniem aktywności choroby tj. o pozytywnym odczycie biomarkerów (podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA, niski poziom dopełniacza) i wyjściową wartością skali SELENA-SLEDAI ≥ 10 (*Populacja TPL I*) oraz chorych stosujących terapię glikokortykoidami, z co najmniej 6 punktami w skali SELENA-SLEDAI, podwyższonym stężeniem przeciwciał anty-dsDNA i obniżonym stężeniem dopełniacza. Ponadto zaprezentowano wyniki dla populacji zgodnej z wskazaniem rejestracyjnym [10], obejmującej pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko dsDNA oraz niskim poziomem dopełniacza (*Populacja ChPL*), jak również dla ogólnej populacji uwzględnionej w randomizowanych badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania belimumabu – *BLISS-52* [38] oraz *BLISS-76* [19] – patrz Tabela 31.

Analizę wrażliwości przeprowadzono przy założeniu następujących zmian dla parametrów analizy:

- uwzględnienie rozliczania całych opakowań preparatu Benlysta®,
- długość terapii preparatem Benlysta® na poziomie 2, 3 i 4 lat, zakładając możliwość wznowienia udziału w programie lekowym,
- uwzględnienie ceny hurtowej brutto preparatu Benlysta®, przy założeniu możliwości nabywania leku przez świadczeniodawcę nie bezpośrednio u producenta leku, ale za pośrednictwem hurtowni,
- zużycie glikokortykoidów na podstawie badań *BLISS-52* [38] oraz *BLISS-76* [19], [53],
- stopa dyskontowa (0% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych),
- stopa dyskontowa (5% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych),
- stopa dyskontowa (5% dla kosztów, 5% dla efektów zdrowotnych),

- koszty związane z podaniem belimumabu począwszy od trzeciego wlewu rozliczane w ramach wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonywaniem programu. Przyjęcie kosztów podania leku na podstawie zaleceń zawartych w Charakterystyce produktu leczniczego Benlysta®, aby co najmniej dwa pierwsze wlewy odbyły się w warunkach szpitalnych, gdzie będzie możliwy nadzór nad chorymi w ciągu pierwszych kilku godzin po wlewie, z uwagi na możliwość pojawienia się reakcji nadwrażliwości o charakterze opóźnionym. Kolejne wlewy należy podawać w gabinecie, w którym jest dostęp do sprzętu i leków umożliwiających przeciwdziałanie ciężkim reakcjom z nadwrażliwości [10]. Na podstawie powyższych danych przyjęto, że począwszy od trzeciej dawki leku koszty podania belimumabu rozliczane są w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” wycenionego na 2 punkty (cena punktu wynosi 52 PLN)
- zmiana kosztów związanych z poziomem aktywności choroby o $\pm 25\%$ – przyjęto ze względu na niepewność oszacowań (brak opublikowanych badań kosztowych, zużycie zasobów w zależności od przyjętego poziomu aktywności choroby przyjęto na podstawie opinii eksperta medycznego),
- zmiana kosztów leczenia powikłań narządowych o $\pm 25\%$ – przyjęto ze względu na niepewność oszacowań (brak opublikowanych badań kosztowych w populacji pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym).

W tabeli poniżej zestawiono parametry wykorzystane w analizie wrażliwości.

Tabela 26.
Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości

Zmienny parametr	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania belimumabu dodanego do terapii standardowej z leczeniem standardowym dla rozważanych populacjach pacjentów zestawiono w poniższych tabelach (Tabela 27 i Tabela 28 – perspektywa płatnika publicznego, Tabela 29 i Tabela 30 – perspektywa wspólna płatników).

Tabela 27.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości Populacja TPL I – perspektywa płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne

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

Parametr modelu	Koszt całkowity - belimumab [PLN]	Koszt całkowity - leczenie standardowe [PLN]	Efekt całkowity - belimumab [QALY]	Efekt całkowity - leczenie standardowe [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena zbytu netto preparatu Benlysta® dla wartości progowej ICUR [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 28.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości Populacja TLP II – perspektywa płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne

Parametr modelu	Koszt całkowity - belimumab [PLN]	Koszt całkowity – leczenie standardowe [PLN]	Efekt całkowity - belimumab [QALY]	Efekt całkowity – leczenie standardowe [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena zbytu netto preparatu Benlysta® dla wartości progowej ICUR [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr modelu	Koszt całkowity - belimumab [PLN]	Koszt całkowity - leczenie standardowe [PLN]	Efekt całkowity - belimumab [QALY]	Efekt całkowity - leczenie standardowe [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena zbytu netto preparatu Benlysta® dla wartości progowej ICUR [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 29.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości Populacja TLP I – perspektywa wspólna

Parametr modelu	Koszt całkowity - belimumab [PLN]	Koszt całkowity – leczenie standardowe [PLN]	Efekt całkowity - belimumab [QALY]	Efekt całkowity – leczenie standardowe [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena zbytu netto preparatu Benlysta® dla wartości progowej ICUR [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr modelu	Koszt całkowity - belimumab [PLN]	Koszt całkowity - leczenie standardowe [PLN]	Efekt całkowity - belimumab [QALY]	Efekt całkowity - leczenie standardowe [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena zbytu netto preparatu Benlysta® dla wartości progowej ICUR [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 30.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości Populacja TLP II – perspektywa wspólna

Parametr modelu	Koszt całkowity - belimumab [PLN]	Koszt całkowity – leczenie standardowe [PLN]	Efekt całkowity - belimumab [QALY]	Efekt całkowity – leczenie standardowe [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena zbytu netto preparatu Benlysta® dla wartości progowej ICUR [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

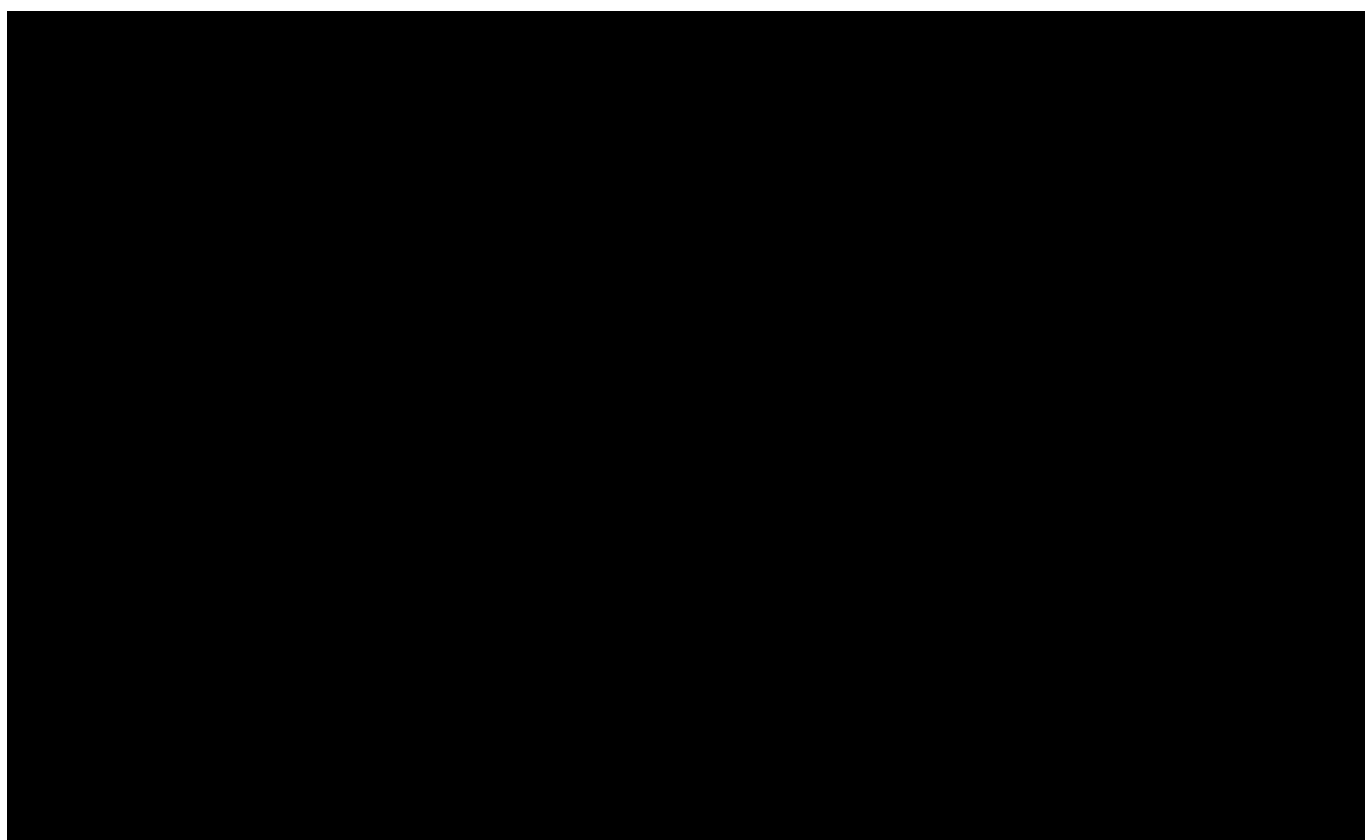
Parametr modelu	Koszt całkowity - belimumab [PLN]	Koszt całkowity - leczenie standardowe [PLN]	Efekt całkowity - belimumab [QALY]	Efekt całkowity - leczenie standardowe [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena zbytu netto preparatu Benlysta® dla wartości progowej ICUR [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 31.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wyniki dla Populacji ChPL oraz Populacji BLISS

Parametr modelu	Koszt całkowity - belimumab [PLN]	Koszt całkowity – leczenie standardowe [PLN]	Efekt całkowity - belimumab [QALY]	Efekt całkowity – leczenie standardowe [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena zbytu netto preparatu Benlysta® dla wartości progowej ICUR [PLN]
Perspektywa NFZ						
████████████████████ ████████████████████	██████	██████	████	████	██████	████████████████████ ████████████████████
████████████████████ ████████████████████	██████	██████	████	████	██████	████████████████████ ████████████████████
████████████████████	██████	██████	████	████	██████	████████████████████ ████████████████████
████████████████████	██████	██████	████	████	██████	████████████████████ ████████████████████
Perspektywa wspólna						
████████████████████ ████████████████████	██████	██████	████	████	██████	████████████████████ ████████████████████
████████████████████ ████████████████████	██████	██████	████	████	██████	████████████████████ ████████████████████
████████████████████	██████	██████	████	████	██████	████████████████████ ████████████████████
████████████████████	██████	██████	████	████	██████	████████████████████ ████████████████████

Jednokierunkowa analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność porównującej koszty i efekty stosowania belimumabu dodanego do leczenia standardowego w porównaniu z leczeniem standardowym, wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie belimumabem jest strategią droższą ale bardziej skuteczną w porównaniu z leczeniem standardowym. Największe zmiany w porównaniu do wyjściowych wartości współczynnika ICUR wystąpiły przy założeniu alternatywnych wartości stóp dyskontowych (obniżenie wskaźnika ICUR o 48-50%), długości terapii preparatem Benlysta® na poziomie 4 lat (wzrost ICUR o 28%-32%).

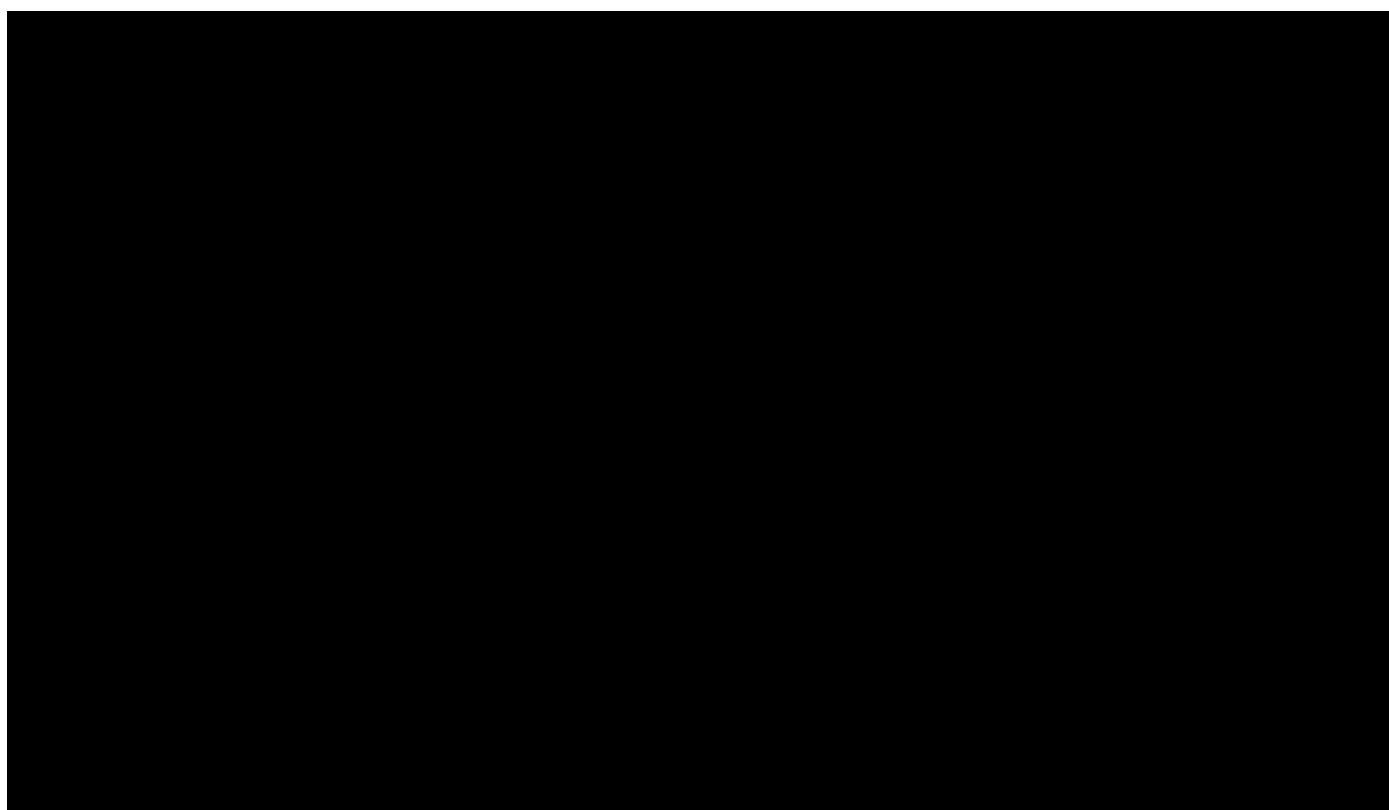
Graficzną interpretację wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiają poniższe wykresy.



Wykres 4.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości - Populacja TPL II, perspektywa NFZ



Wykres 5.



Wykres 6.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości - Populacja TPL II, perspektywa NFZ+pacjent



7.3. Analiza scenariuszy skrajnych

Dla porównania belimumab vs leczenie standardowe, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę scenariuszy skrajnych. Rozważono wpływ jednoczesnej zmiany krytycznych wartości parametrów modelu, przy których następuje zmniejszenie („scenariusz optymistyczny”) oraz zwiększenie („scenariusz pesymistyczny”) wartości kosztu inkrementalnego oraz inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność (ICUR).

Rozważanymi parametrami w analizie scenariuszy skrajnych dla porównania były:

W scenariuszu optymistycznym:

- stopa dyskontowa (0% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych),
- koszty związane z podaniem belimumabu począwszy od trzeciego wlewu rozliczane w ramach wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonywaniem programu,
- zmiana kosztów leczenia powikłań narządowych o +25%.

W scenariuszu pesymistycznym:

- przyjęcie długość terapii preparatem Benlysta® w ramach programu lekowego na poziomie 4 lat,
- zmiana kosztów leczenia powikłań narządowych o -25%.
- stopa dyskontowa (5% dla kosztów, 5% dla efektów zdrowotnych).

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej dla porównania belimumabu z leczeniem standardowym dla rozważanej populacji pacjentów zestawiono w poniższych tabelach (Tabela 32, Tabela 33).

Tabela 32.
Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – perspektywa płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne

Parametr modelu	Koszt całkowity - belimumab [PLN]	Koszt całkowity – leczenie standardowe [PLN]	Efekt całkowity - belimumab [QALY]	Efekt całkowity – leczenie standardowe [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena zbytu netto preparatu Benlysta® dla wartości progowej ICUR [PLN]
Populacja TPL I						
██████████	██████	██████	████	████	██████	██████████ ██████████
██████████	██████	██████	████	████	██████	██████████ ██████████
██████████	██████	██████	████	████	██████	██████████ ██████████
██████████						
██████████	██████	██████	████	████	██████	██████████ ██████████
██████████	██████	██████	████	████	██████	██████████ ██████████
██████████	██████	██████	████	████	██████	██████████ ██████████

Tabela 33.
Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – perspektywa wspólna płatników za świadczenia zdrowotne

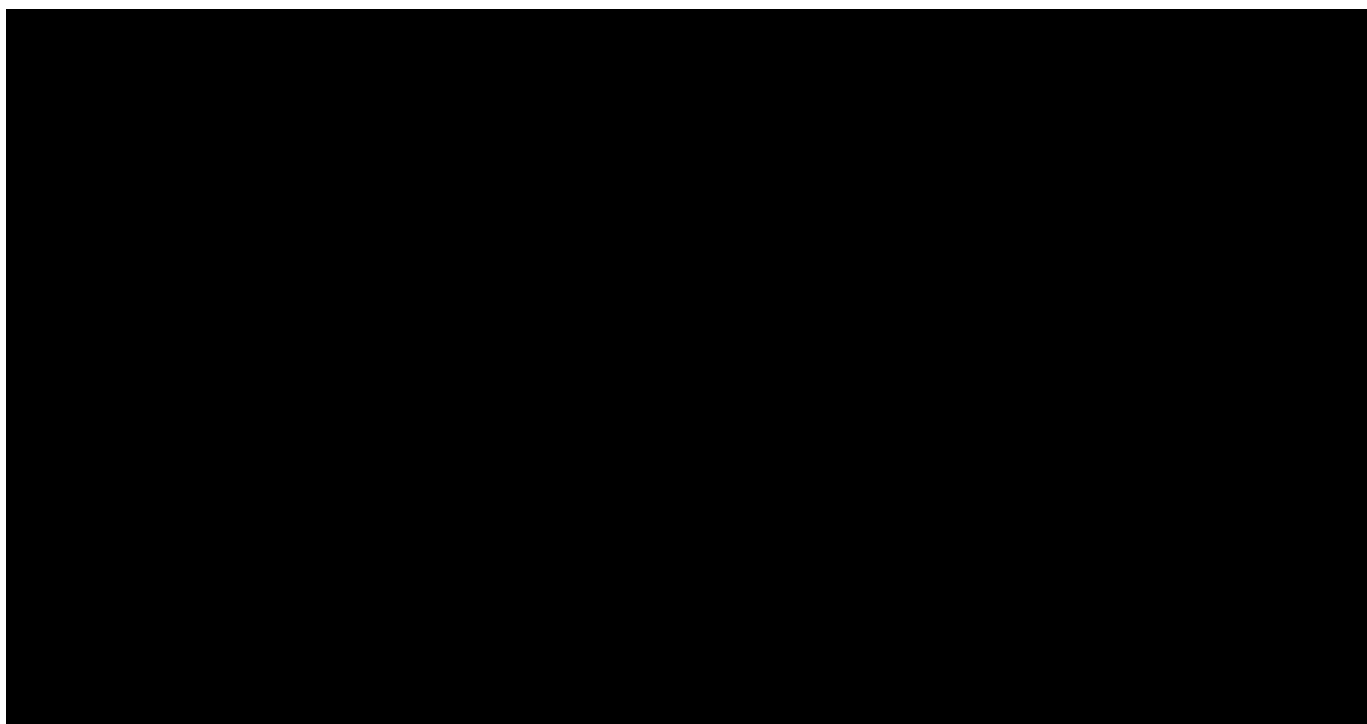
Parametr modelu	Koszt całkowity - belimumab [PLN]	Koszt całkowity – leczenie standardowe [PLN]	Efekt całkowity - belimumab [QALY]	Efekt całkowity – leczenie standardowe [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena zbytu netto preparatu Benlysta® dla wartości progowej ICUR [PLN]
Populacja TPL I						
██████████	██████	██████	████	████	██████	██████████ ██████████ ██████████
██████████	██████	██████	████	████	██████	██████████ ██████████ ██████████
██████████	██████	██████	████	████	██████	██████████ ██████████ ██████████
██████████						
██████████	██████	██████	████	████	██████	██████████ ██████████ ██████████
██████████	██████	██████	████	████	██████	██████████ ██████████ ██████████
██████████	██████	██████	████	████	██████	██████████ ██████████ ██████████

Analiza wartości skrajnych dla porównania belimumab vs leczenie standardowe wykazała, że leczenie belimumabem pozostaje terapią droższą i bardziej skuteczną niż stosowanie leczenia standardowego. Współczynnik ICUR z perspektywy NFZ/wspólnej wynosi

- [Redacted text]
- [Redacted text]

Porównanie wyników analizy podstawowej oraz scenariuszy skrajnych przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 7.



[Redacted]

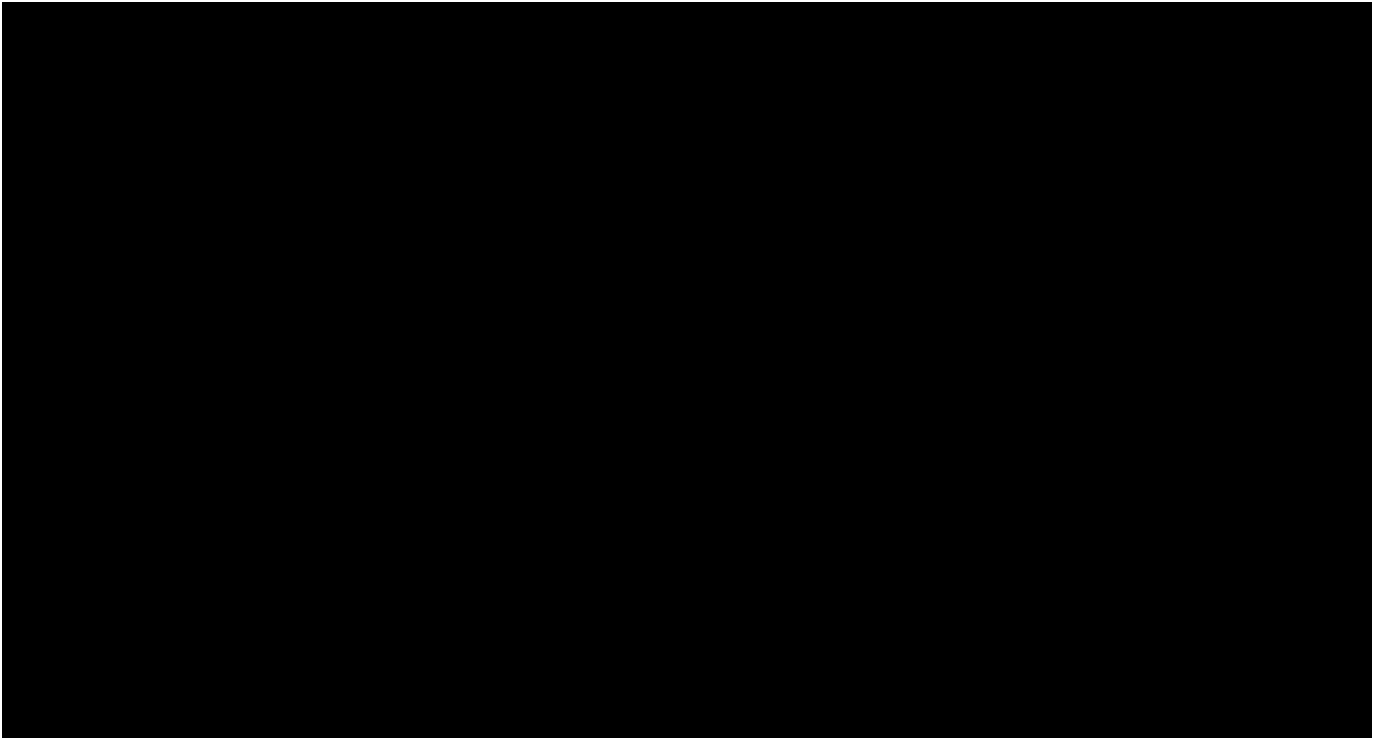
[Redacted]

[Redacted]

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych - *Populacja TPL I*, perspektywa NFZ+pacjent

[Redacted]

Wykres 10.



7.4. Dodatkowa analiza w horyzoncie zgodnym z horyzontem badań klinicznych

Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy użyteczności w jednorocznym horyzoncie czasowym zgodnym z okresem obserwacji wykorzystanych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, zaczerpniętych z badań klinicznych *BLISS-52* [38] oraz *BLISS-76* [19].

Tabela 34.
Wyniki analizy koszty-użyteczność dla porównania *belimumab vs leczenie standardowe* - perspektywa NFZ

Parametr	Interwencja	Komparator
<i>Populacja TPL I</i>		
██████████	██████	██████
██████████████████	██████	
██████████	██████	██████
██████████████████	██████	
██████████████████████████████	██████████	
██████████████████	██████████	

Parametr	Interwencja	Komparator
Populacja TPL II		
██████████	██████	██████
██████████████████		██████
██████████	██████	██████
██████████████████		██████
██████████████████████████████		██████
██████████████████████████		██████

Tabela 35.
Wyniki analizy koszty-użyteczność dla porównania *belimumab vs leczenie standardowe* – perspektywa wspólna

Parametr	Interwencja	Komparator
Populacja TPL I		
██████████	██████	██████
██████████████████		██████
██████████	██████	██████
██████████████████		██████
██████████████████████████████		██████
██████████████████████████		██████
██████████████████████████████		
██████████	██████	██████
██████████████████		██████
██████████	██████	██████
██████████████████		██████
██████████████████████████████		██████
██████████████████████████		██████

8. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania belimumabu w ocenianej populacji pacjentów. Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (*Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register*),
- Embase

oraz medyczne serwisy internetowe:

- NICE (*National Institute for Clinical Excellence*),
- CRD (*Center for Reviews and Dissemination*).

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową preparatu Benlysta®, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH (Medical Subject Headings)*. W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedną analizę oceniającą opłacalność stosowania belimumabu w leczeniu SLE (poniżej przedstawiono krótką charakterystykę zidentyfikowanej publikacji). Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych znajdują się w rozdziale 11.7 natomiast opis procesu selekcji publikacji w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 11.8.

Tabela 36
Podstawowe założenia i wyniki wpływające z odnalezionych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania belimumabu w leczeniu SLE

Źródło	Interwencje	Populacja	Technika analityczna/horyzont czasowy	Kraj/waluta/perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe/użyteczności	Wyniki
Technology Assessment Programme [18]	Belimumab+SoC versus SoC	<p>Populację ogólną z badań BLISS-52 [38] i BLISS-76 [19] (All BLISS). Populację zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym [10], czyli o podwyższonym stężeniu przeciwciał anty-dsDNA oraz niskim poziomie dopełniacza (Anticipated license population) Populację docelową obejmującą populację ze wskazania rejestracyjnego z wartością skali SELENA-SLEDAI ≥ 10 (Target population)</p>	<p>CUA Dożywotni horyzont czasowy</p>	UK/ £/ płatnika publicznego (NHS oraz PPS)	koszty leku i podania, koszty zależne od poziomu aktywności choroby, koszty związane z wystąpieniem powikłań narządowych	<p>Lata życia skorygowane o jakość (QALY) Użyteczności stanów zdrowia przed i po progresji zostały oparte na konwersji kwestionariusza EORTC z badania klinicznego (Raymond 2011) na standardową skalę miary użyteczności. Użyteczność w stanie „przed progresją” równa jest 0,73; użyteczność w stanie „po progresji” – 0,596</p>	<p><u>All BLISS:</u> Inkrementalny koszt leczenia 1 pacjenta belimumabem: 35 584£; Inkrementalny QALY: 0,43 ICUR: 82 909£</p> <p><u>Anticipated license population:</u> Inkrementalny koszt leczenia 1 pacjenta belimumabem: 40 303£; Inkrementalny QALY: 0,61 ICUR: 66 170£</p> <p><u>Target population:</u> Inkrementalny koszt leczenia 1 pacjenta belimumabem: 51 925£; Inkrementalny QALY: 0,81 ICUR: 64 410£</p>

9. OGRANICZENIA ANALIZY

- ✓ [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]

10. DYSKUSJA I WNIOSKI

W niniejszej analizie oceniono opłacalność stosowania belimumabu (preparat Belnysta®) dodanego do leczenia standardowego w porównaniu z terapią standardową w leczeniu pacjentów z aktywnym seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym.

Analizę przeprowadzono dla populacji wnioskowanej do objęcia programem lekowym tj. dla subpopulacji chorych spełniających kryteria rozpoznania SLE i nieskuteczności terapii standardowej oraz u których występuje wysoka aktywność choroby definiowana jako: co najmniej 10 punktów w skali SELENA-SLEDAI oraz podwyższone stężenie przeciwciał anty-dsDNA i obniżone stężenie dopełniacza lub jako co najmniej 6 punktami w skali SELENA-SLEDAI, podwyższone stężenie przeciwciał anty-dsDNA i obniżone stężenie dopełniacza, stosujących terapię glikokortykoidami.

Ocenę opłacalności stosowania belimumabu w badanych populacjach chorych z aktywnym toczniem rumieniowatym układowym (SLE) wykonano w ramach analizy koszty-żyteczność (ang. *Cost - Utility Analysis* – CUA). Jako główną miarę efektu zdrowotnego w analizie użyteczności kosztów, oceniającej skuteczność belimumabu skojarzonego ze standardową terapią w porównaniu ze standardową terapią w rozpatrywanych populacjach chorych ze SLE przyjęto zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALYs, ang. *Quality Adjusted Life-Years*).

Zmienne „wejściowe” do modelu określające płeć, wiek oraz średnią masę ciała pacjenta zostały zaczerpnięte z charakterystyki wyjściowej populacji chorych biorących udział w badaniach klinicznych *BLISS-52* [38] i *BLISS-76* [19], włączonych do analizy efektywności klinicznej [25].

Mocny punkt skonstruowanego modelu stanowi fakt, iż opiera się na naturalnej historii dużej kohorty pacjentów (1 282 chorych) z średnim *follow-up* trwającym od 5 do 6 lat (dane z 1992 o minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 2 lata). Stąd model jest w stanie dokładnie oszacować długoterminowy przebieg choroby i oddać różnorodność i złożoność schorzenia jakim jest SLE, gdzie historia choroby pacjenta odgrywa ważną rolę w dalszym przebiegu choroby.

Ponadto w rekomendacji NICE dotyczącej stosowania belimumabu, model ekonomiczny przedstawiony przez wnioskodawcę (wykorzystany również w niniejszej analizie) określono, jako dosyć skomplikowany, jednak generalnie dobrze skonstruowany. [37]

Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną analizę ekonomiczną oceniającą efektywność kosztową belimumabu (rozdział 8). Odnalezione opracowanie [18] stanowi ocenę analizy użyteczności kosztów przeprowadzoną z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii, przełożonej płatnikowi opiera się na modelu wykorzystanym w niniejszej analizie. Nie można

bezpośrednio dokonać porównania wyników odnalezonego opracowania z oszacowaniami dla warunków polskich ze względu na różnice w długość terapii preparatem Benlysta®.

Walidacja zewnętrzna modelu odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Odnaleziono jeden abstrakt opisujący badanie II fazy dotyczące efektywności i skuteczność belimumabu w leczeniu SLE w horyzoncie pięcioletnim *Petri 2010* [45]. Ze względu na częściową i skrótową formę przedstawienia wyników oraz brak porównania z komparatorem przeprowadzenie walidacji zewnętrznej nie było możliwe.

W rekomendacji NICE dotyczącej stosowania belimumabu [37] przedstawiono częściowe wyniki otwartego badania II fazy *Petri 2011*, które wskazuje na utrzymującą się skuteczność belimumabu i bezpieczeństwo dla 6-letniego okresu obserwacji. Zaprezentowane wyniki wskazują na średnia redukcja zużycia glikokortykoidów wyniosła 4,7 mg/dzień, średnia redukcja o 34,4% w porównaniu do dawki wyjściowej badana po 6-letnim okresie obserwacji. Ponadto roczna stopa wycofania z leczenia, obserwowana w badaniu, wyniosła w przybliżeniu 13%.

Odniesienie do progu opłacalności

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [54] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 [55] oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817 [56]), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008-2010 (Monitor Polski Nr 2012 r., poz. 836 [67]) ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 35 267 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy 3 x 35 267 PLN, tj. 105 801 PLN/QALY.

[REDACTED]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

Terapia z zastosowaniem preparatu Benlysta® umożliwi chorym z toczeniem rumieniowatym układowym o wysokim stopniu aktywności choroby dostęp do bezpiecznej i skutecznej terapii, która nie tylko pozwoli im na powrót do pełnej aktywności życiowej i zawodowej, ale również poprawi jakość życia poprzez poprawę samooceny i stanu emocjonalnego. Wprowadzenie refundacji preparatu Benlysta® w ramach programu lekowego umożliwi ponadto opanowanie aktywnej choroby u pacjentów nieodpowiadających na tradycyjne metody leczenia, pozwoli ograniczyć częstość nawrotów dużej aktywności choroby oraz występowanie działań niepożądanych związanych z przewlekłym leczeniem glikokortykoidami.

11. DODATEK

11.1. Opis skal służących do oceny zaawansowania SLE i stopnia uszkodzenia narządów

Ze względu na złożony obraz kliniczny SLE (wiele równocześnie występujących objawów, okresy nawrotów oraz remisji choroby) opracowano różne skale służące do oceny aktywności/zaawansowania choroby oraz skalę określającą stopień uszkodzenia narządów wewnętrznych. Zestawienie skal użytych w dalszej analizie zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 37.
Zestawienie skal oceniających aktywność SLE oraz uszkodzenie narządów wewnętrznych

Skrót	Pełna nazwa
Skale oceniające aktywność choroby	
SLEDAI	Skala aktywności toczenia rumieniowatego układowego (Systemic lupus erythematosus disease activity index)
SELENA-SLEDAI (SS)	Zmodyfikowana skala aktywności toczenia rumieniowatego układowego (Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment – SLE Disease Activity Index)
BILAG	Skala aktywności toczenia rumieniowatego układowego (British Isles Lupus Assessment Group index)
PGA	Ogólna ocena lekarska (<i>Physician Global Assessment</i>)
Skala oceniająca stopień uszkodzenia organów wewnętrznych	
SLICC/ACR Damage Index	Międzynarodowy kliniczny wskaźnik uszkodzeń wywołanych ogólnoustrojowym toczeniem rumieniowatym (<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index</i>)

Poniżej przedstawiono skrótowy opis ww. skal. Dokładny opis wraz z przykładowymi kwestionariuszami znajduje się w analizie klinicznej [25].

SELENA oraz SELENA-SLEDAI [51]

Skala aktywności toczenia rumieniowatego (SLEDAI) mierzy aktywność choroby dla ostatnich 10 dni. Skala zawiera 24 składowe (leukopenia, trombocytopenia, gorączka, zwiększenie ilości anty-nDNA, zmniejszona aktywność komplementu, zapalenie osierdzia, zapalenie opłucnej, owrzodzenie błony śluzowej, łysienie, zmiany skórne, pyuria, białkomocz, krwimocz, osad moczu, zapalenie mięśni, zapalenie stawów, zapalenie naczyń, CVA (incydent naczyniowo-mózgowy), bóle głowy, zajęcie nerwów czaszkowych, zaburzenia widzenia, organiczny zespół mózgowy, psychozy, drgawki), którym przyporządkowano wagi 1-8. Aktywność choroby stanowi sumę ocenianych pozycji o zakresie od 0 do 105, gdzie 0 oznacza brak aktywności schorzenia, zaś 105 teoretyczne maksimum aktywności. Skala SLEDAI jest rzetelnym, wiarygodnym oraz wrażliwym narzędziem do oceny aktywności choroby. Od momentu publikacji pierwszej wersji skali SLEDAI wprowadzono do niej kilka modyfikacji w zakresie doprecyzowania definicji poszczególnych pozycji. Skala SLEDAI została dostosowana do potrzeb badania SELENA (*Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment*) w celu uchwycenia momentu wzrostu aktywności choroby.

Skalę SELENA-SLEDAI zastosowano w badaniach *BLISS-52* [38] oraz *BLISS-76* [19], natomiast do oceny kohorty z rejestru *John Hopkins SLE Lupus Registry* stosowano oryginalną wersję skali SLEDAI. Ponieważ zarówno skala SELENA-SLEDAI [53, 57], jak i oryginalna wersja skali SLEDAI wykorzystują te same elementy oraz ich wagi przy minimalnych zmianach definicji poszczególnych pozycji, różnica nie wpływa istotnie na końcowe wyniki.

SLICC/ACR Damage Index – SDI

Międzynarodowy kliniczny wskaźnik uszkodzeń wywołanych ogólnoustrojowym toczeniem rumieniowatym (SDI) został opracowany przez grupę badaczy i uprawomocniony przez *American College of Rheumatology*. Wskaźnik odpowiada liczbie uszkodzeń w organizmie pacjenta. Bierze on pod uwagę 41 rodzajów uszkodzeń dotyczących 12 układów narządów (uszkodzenia oczne, neuropsychiatryczne, nerkowe, płucne, układu krążenia, naczyń obwodowych, układu pokarmowego, układu mięśniowo-szkieletowego, skóry, cukrzyca, przedwczesna niewydolność gonad, nowotwory) najczęściej ulegających uszkodzeniu w wyniku chorób współtowarzyszących SLE bądź z powodu toksyczności stosowanego leczenia. Uszkodzenie musi występować minimum przez 6 miesięcy, bądź być związane z powstałą blizną patologiczną wskazującą na źródło uszkodzenia. Ogólny wskaźnik stanowi sumę w zakresie od 0 do 47. Ze względu na fakt, iż powstałe uszkodzenia mają charakter nieodwracalny wynik w skali SDI uzyskany przez pacjenta jest mu przypisany do końca życia. Stwierdzone u pacjenta punkty są mu stale właściwe. Wskaźnik SLICC został poszerzony w 1996 roku o niewydolność trzustki, przerwanie ścięgna oraz o wycięcie tkanki płucnej. W przypadku kohorty z *John Hopkins SLE Lupus Registry* zastosowano późniejszą wersję wskaźnika (1996), podczas gdy w badaniu *BLISS-52* [38] i *BLISS-76* [19] wykorzystano oryginalną skalę. Ponieważ dane z badania *BLISS-52* [38] i *BLISS-76* [19] wykorzystano jedynie przy symulacji danych początkowych SLICC uznano, iż fakt ten nie wpłynie istotnie na ostateczne wyniki.

BILAG [44, 62]

Skala aktywności pozwalają na ocenę aktywności choroby w momencie rozpoznania i śledzenie jej zmian w czasie trwania. Skala aktywności choroby BILAG (ang. *The British Isles Lupus Assessment Group*) została sklasyfikowana wg 9 systemów (uszkodzenia ogólnoustrojowe, skórno – śluzowe, neuropsychiatryczne, mięśniowo – szkieletowe, sercowo – oddechowe, żołądkowo – jelitowe, oczne, nerkowe, hematologiczne). Aktywność choroby jest podzielona na pięć poziomów: A-bardzo aktywna, B - umiarkowana, C - łagodne działanie, D - stabilna oraz E - nie występuje. Normalnie całkowity wynik nie jest liczony. Jednak skala BILAG może być przekształcona na skalę aktywności choroby przez przypisanie odpowiednich punktów do poziomów: A= 9, B=3, C= 1, D=0, E= 0, co w sumie daje potencjał wynik 72.

PGA [51, 44]

Ogólna ocena lekarza (ang. *Physician Global Assessment – PGA*) opiera się na trójstopniowej skali mierzącej stopień nasilenia choroby. W skali stosuje się punkty od 0 do 3, gdzie 0 oznacza brak objawów choroby, 1 - łagodne objawy choroby, 2 - umiarkowane objawy choroby oraz 3 - ciężkie objawy choroby.

Tabela 40.
Współczynniki regresji liniowej dla wartości SS – analiza 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]

* błąd standardowy (ang. *standard error*)

Tabela 41.
Prawdopodobieństwo rezygnacji z terapii belimumabem – rezygnacja z przyczyn naturalnych (BLISS-52 [38], BLISS-76 [19]) – analiza wrażliwości

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

*przyjęto, że rezygnacja w pierwszym roku leczenia u pacjentów odpowiadających na leczenie może wystąpić dopiero po 24 tygodniach terapii, kiedy to pacjenci poddawani są badaniu w celu ustalenia uzyskania odpowiedzi na leczenie

** w scenariuszu podstawowym analizy nie uwzględniono tych wartości, gdyż przyjęto założenie, iż pacjenci nieodpowiadający na leczenie belimumabem po 24 tyg. kontynuują leczenie wyłącznie terapią standardową

11.4. Strategie wyszukiwania użyteczności

W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności związanych z uszkodzeniami narządów podczas SLE w bazie PubMed wykonaną przez autorów modelu.

Tabela 43.
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed

Rodzaj uszkodzenia	Słowo kluczowe
Ogólnie	("Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics"[Mesh] OR "economics"[Subheading] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "Health Care Costs"[Mesh] OR "Hospital Costs"[Mesh] OR "Drug Costs"[Mesh] OR "Quality of Life"[Mesh])
Uszkodzenia oczne	<i>Retinal change and "Lupus Erythematosus, Systemic"</i> [Mesh] <i>"Diabetic Retinopathy"</i> [Mesh] ; <i>"Optic Nerve Diseases"</i> [Mesh] <i>"Multiple Sclerosis"</i> [Mesh] and optic; <i>"Neuromyelitis Optica"</i> [Mesh]
Uszkodzenia neuropsychiatryczne	<i>cognitive impairment</i> ; <i>"Psychotic Disorders"</i> [Mesh]
Zaostrzenia choroby wymagające leczenia	<i>"Seizures"</i> [Mesh] ; <i>"Epilepsy"</i> [Mesh]
Neuropatia	<i>cranial neuropathy</i> ; <i>peripheral neuropathy</i>
Zapalenie rdzenia kręgowego	<i>"Myelitis, Transverse"</i> [Mesh]
Uszkodzenia nerek	<i>"Lupus Nephritis"</i> [Mesh] ; <i>"Kidney Failure, Chronic"</i> [Mesh]
Uszkodzenia płuc	<i>"Hypertension, Pulmonary"</i> [Mesh] <i>Shrinking lung</i> ; <i>pleural fibrosis</i> <i>"Pulmonary Fibrosis"</i> [Mesh] <i>"Pulmonary Infarction"</i> [Mesh] ; <i>"Pulmonary Embolism"</i> [Mesh]
Uszkodzenia układu krążenia	<i>"Cardiomyopathies"</i> [Mesh] <i>"Heart Valve Diseases"</i> [Mesh] <i>"Pericarditis"</i> [Mesh]
Uszkodzenia naczyń obwodowych	<i>"Intermittent Claudication"</i> [Mesh] <i>"Amputation"</i> [Mesh] ; <i>tissue loss</i> <i>"Venous Thrombosis"</i> [Mesh]
Uszkodzenia układu pokarmowego	<i>bowel resection</i> ; <i>spleen resection</i> ; <i>liver resection</i> ; <i>gall bladder resection</i> <i>mesenteric insufficiency</i> ; <i>"Peritonitis"</i> [Mesh] ; <i>gastrointestinal tract surgery</i> ; <i>pancreatic insufficiency</i>
Uszkodzenia układu mięśniowo - szkieletowego	<i>Muscle atrophy</i> ; <i>"Osteonecrosis"</i> [Mesh] ; <i>avascular necrosis</i> ; <i>"Osteomyelitis"</i> [Mesh] <i>deforming arthritis</i> ; <i>erosive arthritis</i> <i>Osteonecrosis"</i> [Mesh] <i>"Osteoporosis"</i> [Mesh]
Uszkodzenia skóry	<i>scarring alopecia</i> ; <i>scarring</i> ; <i>"Skin Ulcer"</i> [Mesh]
Cukrzyca	<i>"Great Britain"</i> [Mesh] and <i>"Diabetes Mellitus"</i> [Mesh]
Nowotwór	<i>"Neoplasms"</i> [Mesh] ; <i>Malignancy</i>

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu [46] przegląd systematyczny badań pierwotnych wtórnych i użyteczności stanów zdrowia powinien zawierać opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań w postaci diagramu. Z uwagi na brak takich danych w materiałach dołączonych do modelu, autorzy niniejszej analizy postanowili powtórzyć strategię wyszukiwania (na podstawie przedstawionych powyżej słów kluczowych)

i na tej podstawie przygotować opis kwerend i przedstawić proces selekcji danych. W poniższej tabeli przedstawiono strategię stanowiącą odwzorowanie wyszukiwania przeprowadzonego przez autorów modelu w bazie PubMed.

Tabela 44.
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 10.05.2012)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	"Quality of Life"[Mesh]	97 537
2.	"Drug Costs"[Mesh]	10 739
3.	"Hospital Costs"[Mesh]	6 746
4.	"Health Care Costs"[Mesh]	39 916
5.	"Cost-Benefit Analysis"[Mesh]	53 128
6.	"Economics "[Subheading]	297 881
7.	"Economics"[Mesh]	451 190
8.	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]	162 549
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	628 433
10.	Malignancy	2 368 315
11.	"Neoplasms"[Mesh]	2 330 480
12.	"Great Britain"[Mesh] AND "Diabetes Mellitus"[Mesh]	3 419
13.	"Skin Ulcer"[Mesh]	31 830
14.	scarring	38 897
15.	scarring alopecia	15 128
16.	"Osteoporosis"[Mesh]	40 174
17.	"Osteonecrosis"[Mesh]	10 675
18.	"Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] AND UK	3 451
19.	erosive arthritis	1 862
20.	deforming arthritis	308
21.	"Osteomyelitis"[Mesh]	18 209
22.	avascular necrosis	14 543
23.	muscle atrophy	20 952
24.	pancreatic insufficiency	3 713
25.	gastrointestinal tract surgery	174 755
26.	"Peritonitis"[Mesh]	22 716
27.	mesenteric insufficiency	500
28.	gall bladder resection	1 470
29.	liver resection	35 920

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
30.	spleen resection	1 127
31.	bowel resection	18 996
32.	"Venous Thrombosis"[Mesh]	41 299
33.	tissue loss	110 965
34.	"Amputation"[Mesh]	15 141
35.	pulp space	559
36.	"Intermittent Claudication"[Mesh]	6 512
37.	"Pericarditis"[Mesh]	9 643
38.	"Heart Valve Diseases"[Mesh]	84 059
39.	"Cardiomyopathies"[Mesh]	65 770
40.	"Pulmonary Embolism"[Mesh]	29 041
41.	"Pulmonary Infarction"[Mesh]	33
42.	"Pulmonary Fibrosis"[Mesh]	15 641
43.	pleural fibrosis	2 059
44.	shrinking lung	136
45.	"Hypertension, Pulmonary"[Mesh]	22 444
46.	"Kidney Failure, Chronic"[Mesh]	71 493
47.	"Lupus Nephritis"[Mesh]	3 971
48.	"Multiple Sclerosis"[Mesh] AND UK	1 948
49.	"Myelitis, Transverse"[Mesh]	1 729
50.	peripheral neuropathy	126 232
51.	cranial neuropathy	84 470
52.	"Epilepsy"[Mesh]	117 879
53.	"Seizures"[Mesh]	38 056
54.	"Psychotic Disorders"[Mesh]	35 134
55.	cognitive impairment	32 134
56.	"Neuromyelitis Optica"[Mesh]	880
57.	"Multiple Sclerosis"[Mesh] AND optic	2 889
58.	"Optic Nerve Diseases"[Mesh]	21 109
59.	"Diabetic Retinopathy"[Mesh]	16 788
60.	Retinal change AND "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]	2
61.	"Cataract Extraction"[Mesh]	25 821
62.	"Cataract"[Mesh]	21 473

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
63.	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62	3 467 838
64.	#63 AND #9	60 551
65.	#64 Limits: English, French, German, Polish, Field: Title/Abstract	56 499

Z uwagi na dużą liczbę odnalezionych doniesień naukowych, ponad 56 tysięcy publikacji (po zastosowaniu zawężeń), nie podjęto się ostatecznie powtórzenia wyszukiwania przeprowadzonego w procesie tworzenia modelu. Dlatego przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie użyteczności w rozpoznaniu zasadniczym (toczeń rumieniowaty układowy), zakładając, że w ten sposób zostaną odnalezione dodatkowe, nowsze bądź bardziej odpowiadające naszej sytuacji użyteczności, które nie zostały uwzględnione w modelu.

Tabela 45.
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed
(wyszukiwanie zakończone 10.05.2012)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	"Lupus Erythematosus, Systemic" [Mesh]	45 005
2.	systemic lupus erythematosus	52 558
3.	SLE	21 268
4.	"Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index"	237
5.	SLEDAI	969
6.	FLARE	6 383
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	60 262
8.	ICERs	412
9.	ICER	1 215
10.	VAS	25 278
11.	TTO	506
12.	SF-12	1 603
13.	SF-36	10 675
14.	HUI3	196
15.	HUI2	105
16.	HUI	6 837
17.	EURO QOL	85
18.	EUROQOL	1 636
19.	EQ5D	112
20.	EQ 5D	2 006
21.	QWB	150
22.	QOL	15 325
23.	QALYs	7 356
24.	QALY	7 741

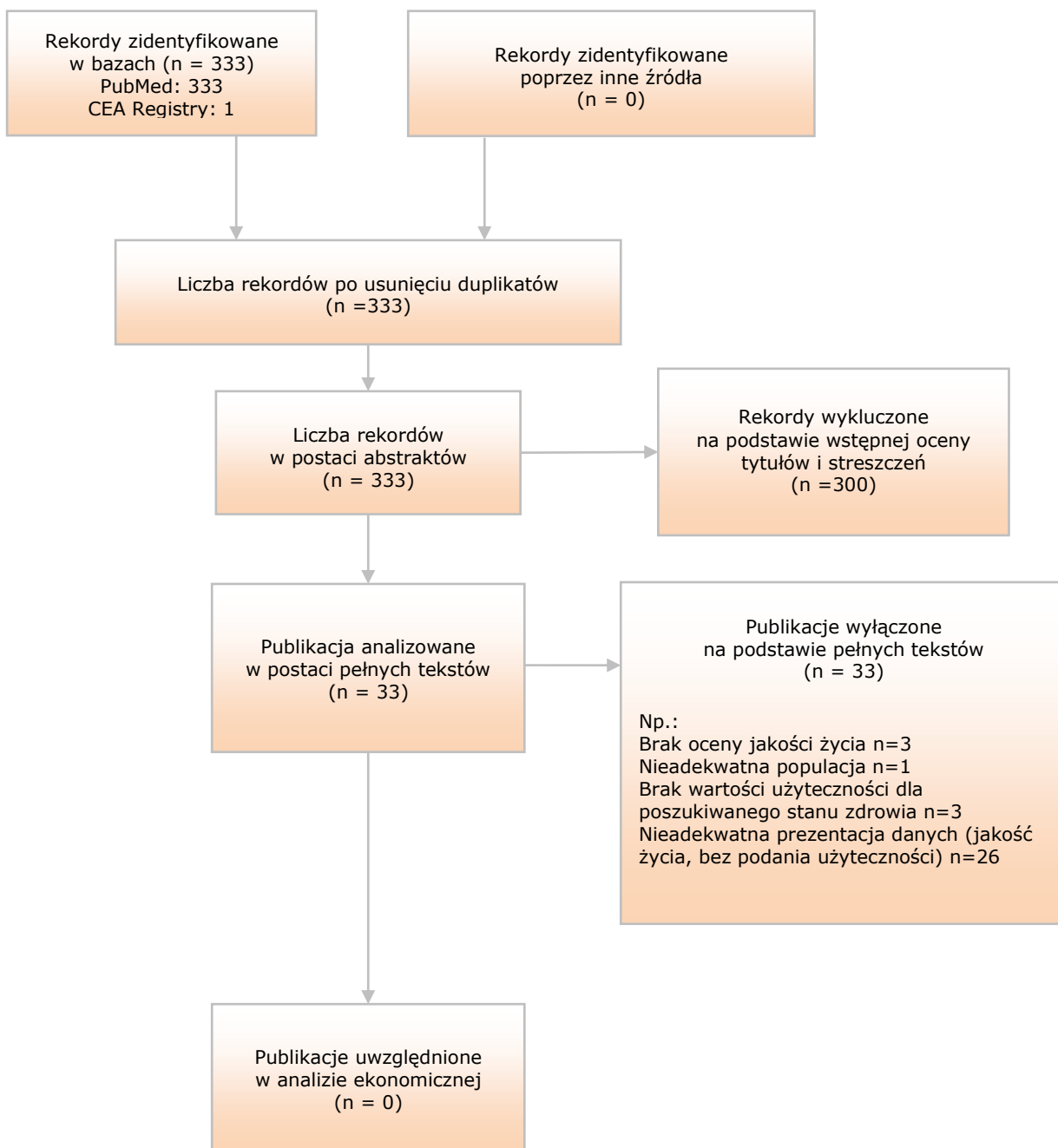
Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
25.	"time trade-off"	649
26.	"time tradeoff"	192
27.	"standard gamble"	596
28.	"12-item short-form"	297
29.	"36-item short-form"	1 808
30.	"health utilities"	577
31.	CUA	1 233
32.	"cost utilities"	9
33.	"cost benefit"	56 675
34.	"cost utility"	2 013
35.	"quality adjusted"	8 016
36.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	12 0108
37.	#7 AND #36	333

Tabela 46.
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry
(wyszukiwanie zakończone 10.05.2012)

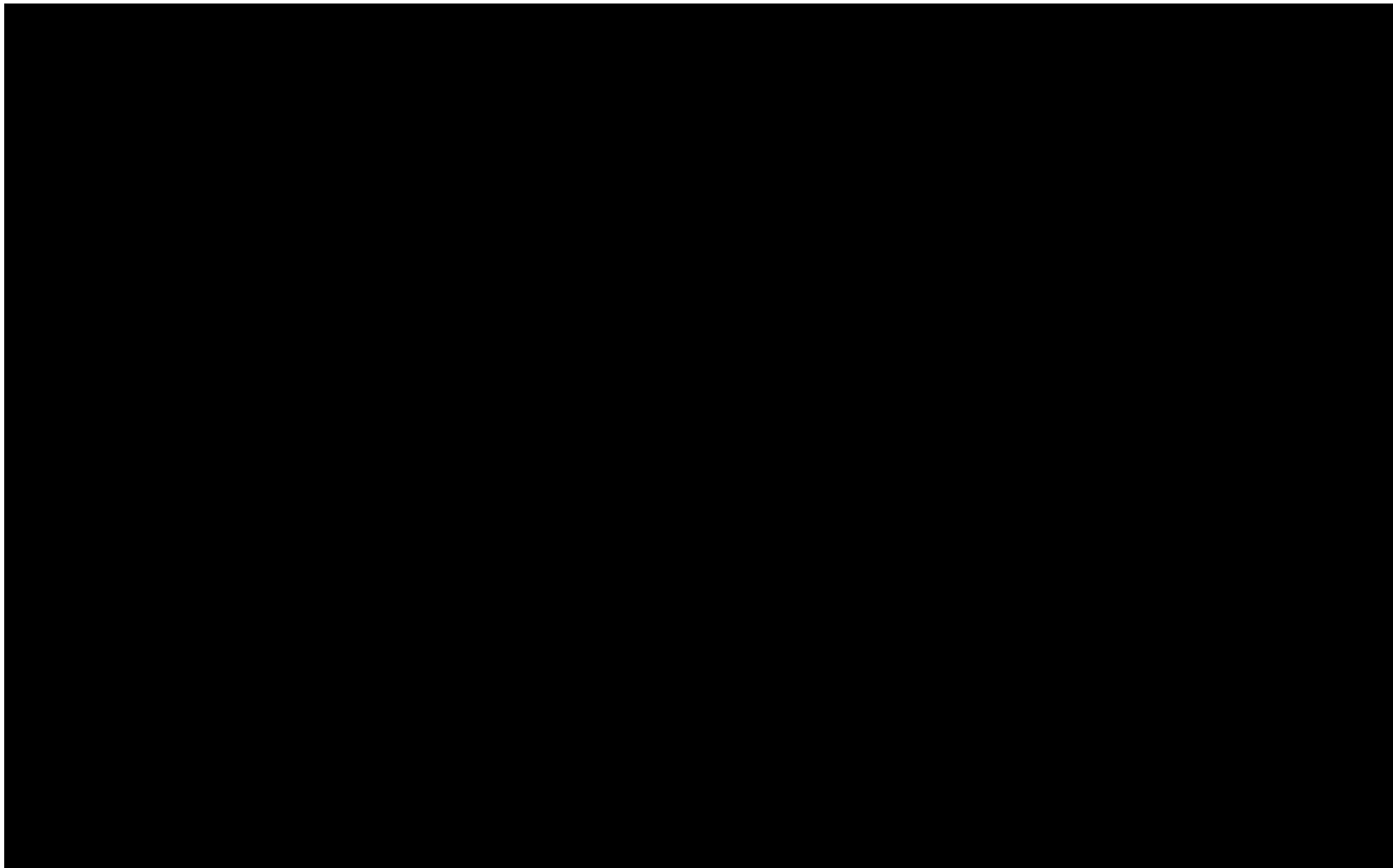
Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	systemic lupus erythematosus	1

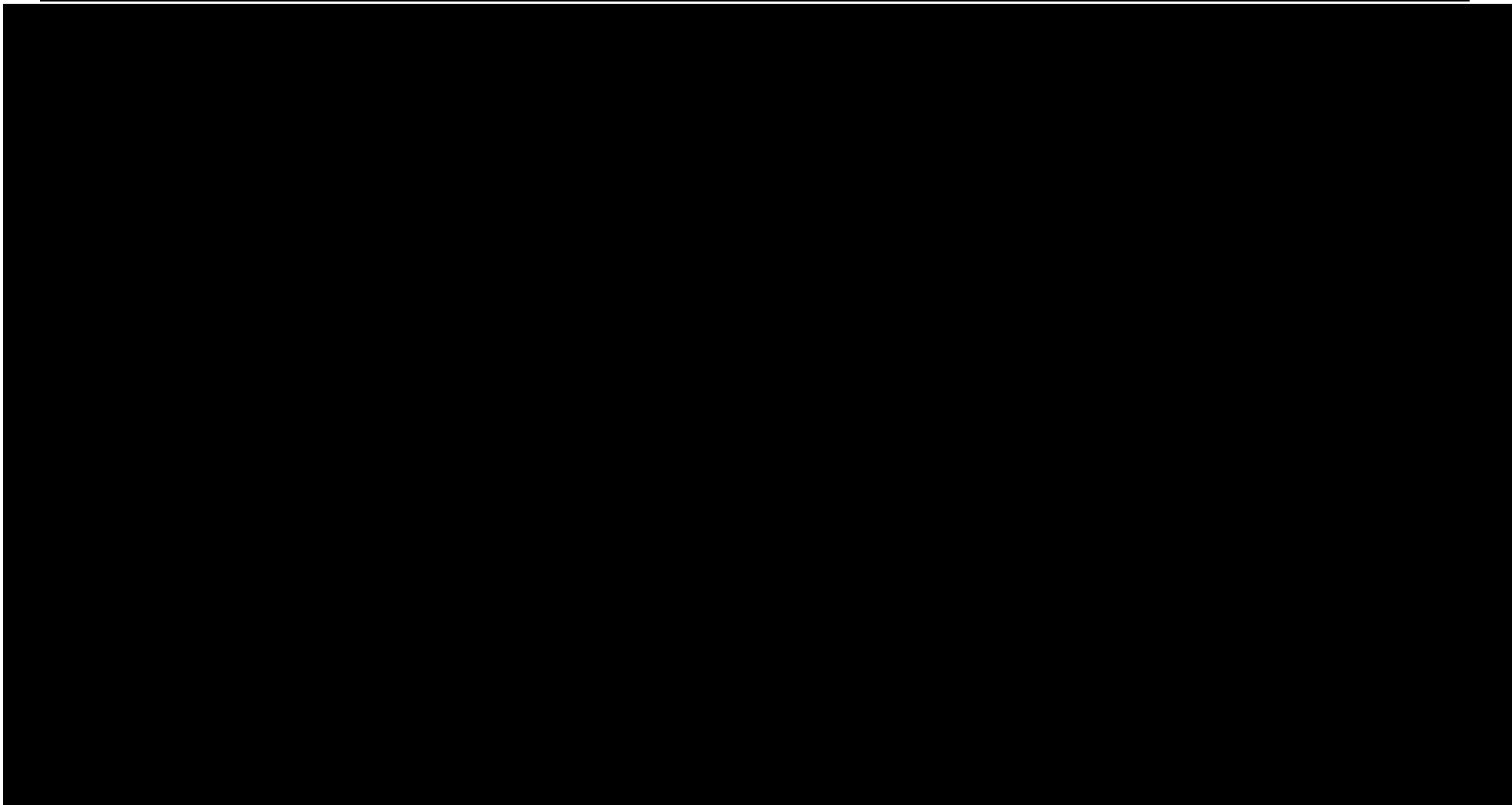
W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono nowych opracowań, które można by przyjąć bardziej wiarygodne (np. nie odnaleziono użyteczności stanów zdrowia dotyczących bezpośrednio powikłań występujących w przebiegu SLE) niż te uwzględnione przez autorów modelu (patrz diagram PRISMA - Wykres 11), dlatego postanowiono pozostać przy domyślnych wartościach użyteczności uwzględnionych w modelu kosztów-użyteczności.

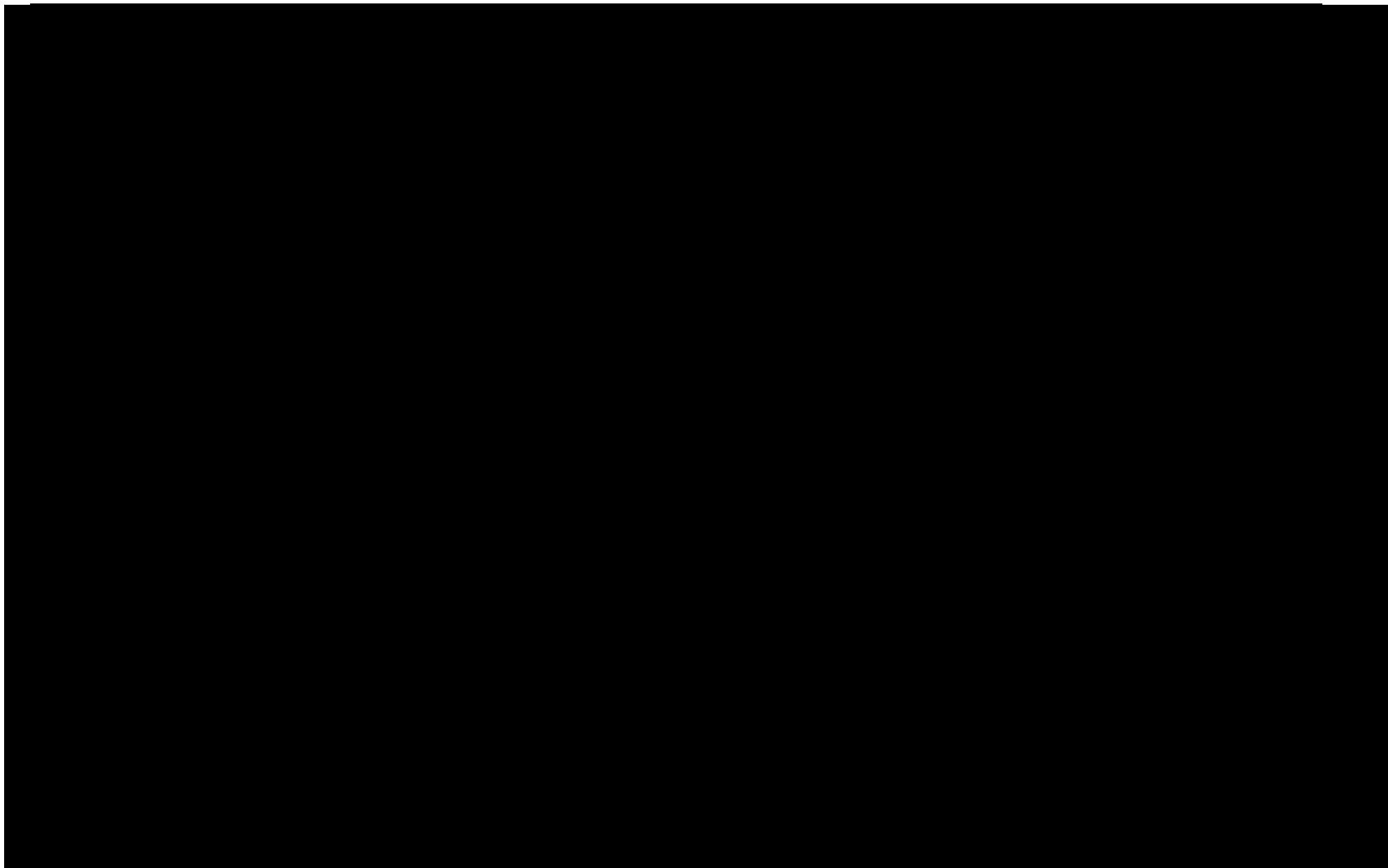
Wykres 11.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) - użyteczności



11.5. Koszty uszkodzeń narządów i powikłań występujących w przebiegu SLE







11.6. Wagi użyteczności związane z powikłaniami narządowymi występującymi w przebiegu SLE

Tabela 49.
Użyteczności powikłań narządowych*

Parametr	Ryzyko wystąpienia [#]	Rok	Waga użyteczności	Źródło danych	Uwagi
Objawy oczne (1,23)					
Zaćma	78%	1	$0,980 = (0,866 - 0,0171) / 0,866$	<i>Sullivan 2006</i> [49]	Przyjęto, że po operacji usunięcia zaćmy użyteczność wraca do wyjściowej wartości, dlatego w kolejnych latach przyjęto wagę na poziomie 1
		2+	1	-	
Zmiany na siatkówce lub zanik nerwu wzrokowego	22%	1+	$0,972 = (0,814 - 0,023) / 0,814$	<i>Black 2007</i> [8]	Przyjęto, wartość użyteczności jak dla retinopatii cukrzycowej przyjmując, że zmiany w siatkówce występujące w przebiegu SLE mają podobny charakter [21].
Objawy neuropsychiatryczne (1,37)					
Zaburzenia funkcji poznawczych	23%	1+	1	-	Przyjęto, że zaburzenia funkcji poznawczych nie wpływają na obniżenie użyteczności chorych (podobnie jak nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych z tym stanem).
Psychozy		1	0,676	<i>Barton 2009</i> [4]	-
	2+	0,743			
Drgawki wymagające leczenia > 6 miesięcy	14%	1+	0,78	<i>Wilby 2005</i> [59]	Odnosi się do sytuacji stosowania leków przeciwpadaczkowych (dopasowanie do wieku) wg UK EQ5D TTO; w stosunku do populacji ogólnej.
Udar mózgu lub częściowa resekcja z przyczyn nienowotworowych	28%	1	0,629	<i>Ara 2009</i> [3]	Publikacja <i>Ara 2009</i> [3] zakłada, że użyteczność wzrasta o 10% w rok po zdarzeniu i zmniejsza się o 10% w przypadku wystąpienia drugiego udaru mózgu.
		2+	0,692		
Udar mózgu lub częściowa resekcja > 1	1%	1	0,566		
		2+	0,623		
Neuropatia obwodowa lub nerwów czaszkowych z wyjątkiem nerwu wzrokowego	31%	1+	0,7	<i>O'Connor 2009</i> [41]	Autorzy modelu (na podstawie opinii eksperta medycznego) przyjęli, że wartość użyteczności dla pacjentów z neuropatią obwodową lub nerwów czaszkowych jest zbliżona do użyteczności dla łagodnej postaci neuropatii cukrzycowej

Parametr	Ryzyko wystąpienia [#]	Rok	Waga użyteczności	Źródło danych	Uwagi
Poprzeczne zapalenie rdzenia	3%	1	0,52	McCrone 2008 [35]	Nie odnaleziono wartości użyteczności dla poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego. Przyjęto, że użyteczności dla tego stanu będą podobne jak dla pacjentów z stwardnieniem rozsianym [21]. Na podstawie publikacji <i>Bath 2010</i> [6] przyjęto, że 1/3 pacjentów z wraca do pełni zdrowia, 1/3 ma umiarkowany stopień niepełnosprawności, natomiast u pozostałych chorych nie obserwuje się poprawy.
		2+	0,76 = $\frac{1}{3} \times 1 + \frac{1}{3} \times 0,76 + \frac{1}{3} \times 0,52$ gdzie 1 – pełne zdrowie 0,76 – średnia z 1 oraz 0,52	McCrone 2008 [35], <i>Bath 2010</i> [6]	
Objawy nerkowe (1,83)					
Dializoterapia	-	1+	0,561 = 93%×0,56+7%×0,58	<i>Liem 2008</i> [32], [65]	W celu oszacowania wartości użyteczności dla dializoterapii (odrzućenie przeszczepu) wykorzystano polskie dane co do częstości wykonywania dializ otrzewnowych (7%) i hemodializy (93%) [65].
Transplantacja nerki			0,81	<i>Liem 2008</i> [32]	
Pacjenci po przeszczepie (immunosupresja)			0,81	<i>Liem 2008</i> [32]	
Odrzućenie przeszczepu			0,561 = 93%×0,56+7%×0,58	<i>Liem 2008</i> [32], [65]	
Objawy płucne (1,31)					
Nadciśnienie płucne	33%	1+	0,609	<i>Chen 2009</i> [13]	Nie odnaleziono informacji o zespole „skurczonego płuca” oraz zwłóknieniu opłucnej. Z uwagi na fakt, iż pozostałe powikłania płucne w znacznym stopniu wpływają na jakość życia chorych przyjęto, że pominięcie zmniejszenia użyteczności w tych stanach nie wpłynie znacząco na wyniki [21]
Włóknienie płuc	42%	1	0,725 ^{\$}	<i>Zisman 2010</i> [66]	
Zespół „skurczonego płuca”	2%	1+	1	-	
Zwłóknienie opłucnej	20%	1+	1	-	
Zawał płuca lub resekcja z przyczyn nienowotworowych	4%	1	0,94	<i>Simpson 2009</i> [48]	
Objawy sercowo-naczyniowe (1,42)					
Dusznicza bolesna	22%	1	0,77	<i>Ara 2009</i> [3]	-
		2+	0,847		
Zawał mięśnia serca 1	25%	1	0,76		
		2+	0,836		
Kardiomiopatia	25%	1+	0,77	<i>Clegg 2005</i> [16]	Przyjęto wartość użyteczności jak dla niewydolności serca, z uwagi na fakt,

Parametr	Ryzyko wystąpienia [#]	Rok	Waga użyteczności	Źródło danych	Uwagi
					iż kardiomiopatia jest tak powszechna jak niewydolność serca. [21]
Dysfunkcja zastawek serca (szmer > 3/6)	18%	1+	0,77	Clegg 2005 [16]	Jakość życia pacjentów w tym stanie może być porównywalna z pacjentami z niewydolnością serca, dlatego też użyto użyteczność dla niewydolności serca jako przybliżenie obniżenia jakości życia związanego z chorobą zastawek serca u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym [21]
Perikardiektomia	10%	1+	1	-	Założenie
Nieprawidłowości naczyń obwodowych (1,21)					
Chromanie przestankowe > 6 miesięcy	26%	1	0,79	Michaels 2000 [34]	Jedynie dla pierwszego roku założono obniżeniu użyteczności, natomiast w kolejnych latach przyjęto powrót do wyjściowej wartości użyteczności.
		1+	1	-	
Zanik opuszek	12%	-	1	-	Założenie
Martwica lub amputacja	17%	1+	$0,636 = (0,77-0,28)/0,77$	Clarke 2002 [15]	0,77 wartość wyjściowa użyteczności, -0,28 obniżenie użyteczności w przypadku amputacji
Zakrzepica żylna	46%	1+	0,987	Simpson 2009 [48]	Wartość użyteczności dla pacjentów z wyleczonym DVT stosujących leczenie przeciwzakrzepowe antagonistą witaminy K (warfaryna).
Powikłania żołądkowo-jelitowe (1,09)					
Resekcja: jelit, poniżej dwunastnicy, ... 1	85%	1	0,9	Wilson 2010 [60], Teerawattananon 2005 [52]	Autorzy modelu (na podstawie opinii eksperta medycznego) przyjęli użyteczność jak dla stanu po wycięciu pęcherzyka żółciowego, zakładając, że to najczęściej wykonywany zabieg. [21]
Resekcja: jelit, poniżej dwunastnicy, ... 2	1%	1	0,9		
Niewydolność naczyń krezkowych	3%	1+	1	-	Założenie. Nie zidentyfikowano wag użyteczności dla tych stanów. Jednak, powikłania te stanowią niewielką część w ramach powikłań występujących w przewodzie pokarmowym, dlatego przyjęto, że brak obniżenia użyteczności dla tych stanów zdrowia nie wpłynie znacząco na ogólne wyniki analizy [21]
Przewlekłe zapalenie otrzewnej	3%	1+	1	-	
Zwężenie/operacja górnego odcinka p. pokarmowego	5%	1+	1	-	
Niewydolność trzustki	3%	1+	1	-	

Parametr	Ryzyko wystąpienia [#]	Rok	Waga użyteczności	Źródło danych	Uwagi
Objawy mięśniowo-szkieletowe (1,41)					
Zanik/osłabienie mięśni	8%	1+	1	-	Założenie
Deformujące/nadżerkowe zapalenie stawów	19%	1+	0,688	Chen 2008 [12]	-
Osteoporoza ze złamaniami kości lub kompresyjnymi złamaniami kręgow	35%	1	0,796	Kanis 2007 [27] Johnell 2005 [26]	Oszacowano przy uwzględnieniu częstości występowania poszczególnych typów złamań (kręgu – 27%, bliższej nasady kości udowej – 36%, dalszego końca kości promieniowej – 26%, bliższego końca kości ramiennej – 11%) [26, 27] oraz wartości użyteczności dla tychże złamań [27]
		2+	0,905		
Martwica aseptyczna 1	26%	1	0,612	Vale 2002 [61] Listy oczekujących – NFZ [33]	Do oszacowania wykorzystano wartości użyteczności dla stanów: pacjenci po zabiegu endoprotezoplastyki – 0,964 oraz oczekiwanie na operację – 0,503. Uwzględnia czas oczekiwania na zabieg endoprotezoplastyki stawu biodrowego. Szczegóły w Załącznik_2_Model_kosztów_Benlysta.
		2	0,721		
		3	0,762		
		4	0,809		
		5	0,857		
		6	0,904		
		7+	0,918		
Martwica aseptyczna 2	2%	jw.	Jak wyżej.	Vale 2002 [61] Listy oczekujących – NFZ [33]	-
Zapalenie kości i szpiku	2%	1+	1	-	Założenie
Zerwanie ścięgna	8%	1+	1	-	Założenia
Objawy skórne (1,14)					
Łysienie z bliznowaceniem	47%	1+	$0,931 = (0,653 - 0,045) / 0,653$	Nafees 2008 [36]	-
Bliznowacenie	36%	1+	0,965	Chen 2008 [11]	-
Owrzodzenia skóry	17%	1+	$0,969 = (0,866 - 0,0272) / 0,866$	Sullivan 2006 [49]	-
Powikłania endokrynologiczne (1)					
Przedwczesna niewydolność gonad	100%	1+	1	-	Założenie

Parametr	Ryzyko wystąpienia [#]	Rok	Waga użyteczności	Źródło danych	Uwagi
Objawy metaboliczne (1)					
Cukrzyca	100%	1+	$0,910 = (0,720 - 0,065) / 0,720$	Badania <i>BLISS</i>	Wartość obniżenia użyteczności pochodzi z nieopublikowanych danych z badań: <i>BLISS-52</i> [38] i <i>BLISS-76</i> [19]
Nowotwory (1)					
Nowotwory	100%	1+	$0,919 = (0,828 - 0,067) / 0,828$	<i>Sullivan 2009</i> [50]	-

* w nawisach obok poszczególnych organów zamieszczono uśrednioną wartość SLICC/ARC przypisaną do tychże organów uwzględniającą ilość powikłań przypadająca na liczbę badanych pacjentów wykorzystaną następnie do oszacowania średniej wartości użyteczności dla poszczególnych organów; [#] prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych powikłań w ramach danego organu/systemu, oszacowano jako stosunek liczby poszczególnych powikłań do całkowitej liczby powikłań w danym organie
^{##} zaburzenia funkcji poznawczych oraz psychozy są rozważane w ramach jednego elementu skali SLICC, dlatego do oszacowania użyteczności leczenia przyjęto rozkład 43 : 14 odpowiednio dla zaburzeń funkcji poznawczych i psychoz (na podstawie badania *Hanly 2010* [22]); [§] średnia ważona liczbą pacjentów z ramienia sildenafilu i placebo

11.7. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania belimumabu populacji pacjentów ze SLE.

Tabela 50.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 19.04.2012)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	belimumab	130
2.	belimumab [Supplementary Concept]	67
3.	anti-blys human monoclonal antibody	12
4.	benlysta	13
5.	'anti-blys human monoclonal antibody'	0
6.	anti blys human monoclonal antibody	99
7.	'anti-blys monoclonal antibody'	0
8.	anti blys monoclonal antibody	121
9.	bmab	13
10.	'human monoclonal antibody to b-lymphocyte stimulator'	0
11.	'hgs1006'	0
12.	lymphostat-b	133
13.	lymphostat b	133
14.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11) OR (#12) OR (#13)	246
15.	economic*	442 572
16.	economics	550 329
17.	economic	615 035
18.	cost	511798
19.	costs	223 871
20.	costing	2 260
21.	cost*	322 294
22.	cost-effectiveness	74 490
23.	cost effectiveness	74 490
24.	cost-utility	1 996

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
25.	cost utility	7 420
26.	cost-benefit	68 281
27.	cost benefit	68 281
28.	pharmacoeconomic	13 453
29.	pharmacoeconomic*	5 220
30.	financ*	100 573
31.	CEA	21 051
32.	CUA	1 229
33.	CBA	24 114
34.	willingness-to-pay	1 780
35.	model	1 090 181
36.	model*	1 164 901
37.	decision tree	10424
38.	probabilistic	10 036
39.	deterministic	6 988
40.	Markov	13 816
41.	simulation	180 907
42.	microsimulation	315
43.	(#15) OR (#16) OR (#17) OR (#18) OR (#19) OR (#20) OR (#21) OR (#22) OR (#23) OR (#24) OR (#25) OR (#26) OR (#27) OR (#28) OR (#29) OR (#30) OR (#31) OR (#32) OR (#33) OR (#34) OR (#35) OR (#36) OR (#37) OR (#38) OR (#39) OR (#40) OR (#41) OR (#42)	2 104 151
44.	(#14) AND (#43)	20

Tabela 51.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bibliotece Cochrane (wyszukiwanie zakończone 19.04.2012)

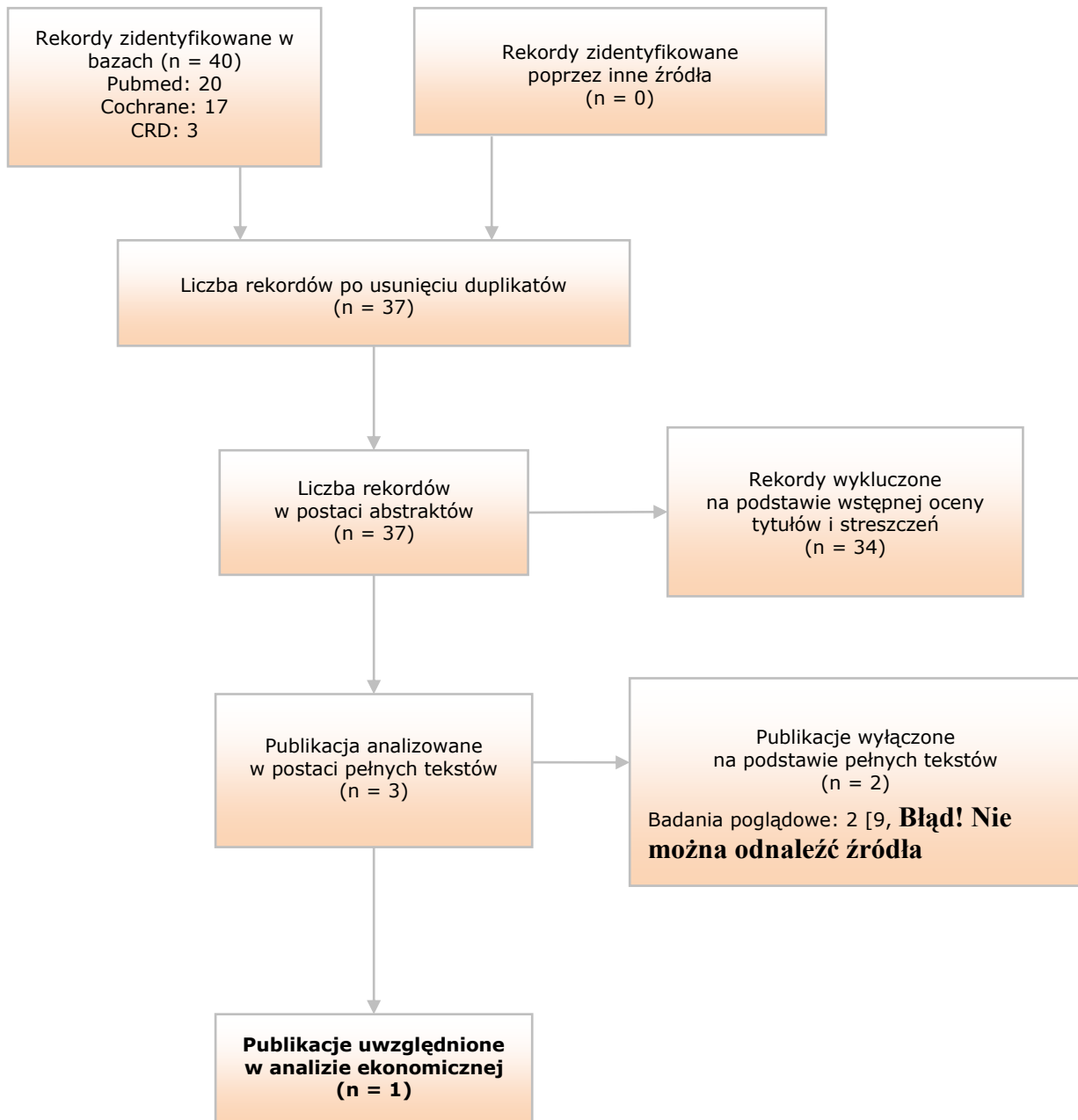
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	belimumab	10
2.	anti-blys human monoclonal antibody	0
3.	benlysta	1
4.	'anti-blys human monoclonal antibody'	0
5.	anti blys human monoclonal antibody	2
6.	'anti-blys monoclonal antibody'	0
7.	anti blys monoclonal antibody	2
8.	bmab	7
9.	'human monoclonal antibody to b-lymphocyte stimulator'	0
10.	'hgs1006'	0
11.	lymphostat-b	0
12.	lymphostat b	0
13.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11) OR (#12) OR (#13)	17

Tabela 52.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 25.04.2012)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	belimumab	3
2.	Benlysta	1
3.	anti-blys human monoclonal antibody	0
4.	anti blys human monoclonal antibody	0
5.	human monoclonal antibody to b-lymphocyte stimulator	0
6.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5)	3

11.8. Opis procesu selekcji analiz ekonomicznych

Wykres 12.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – analizy ekonomiczne



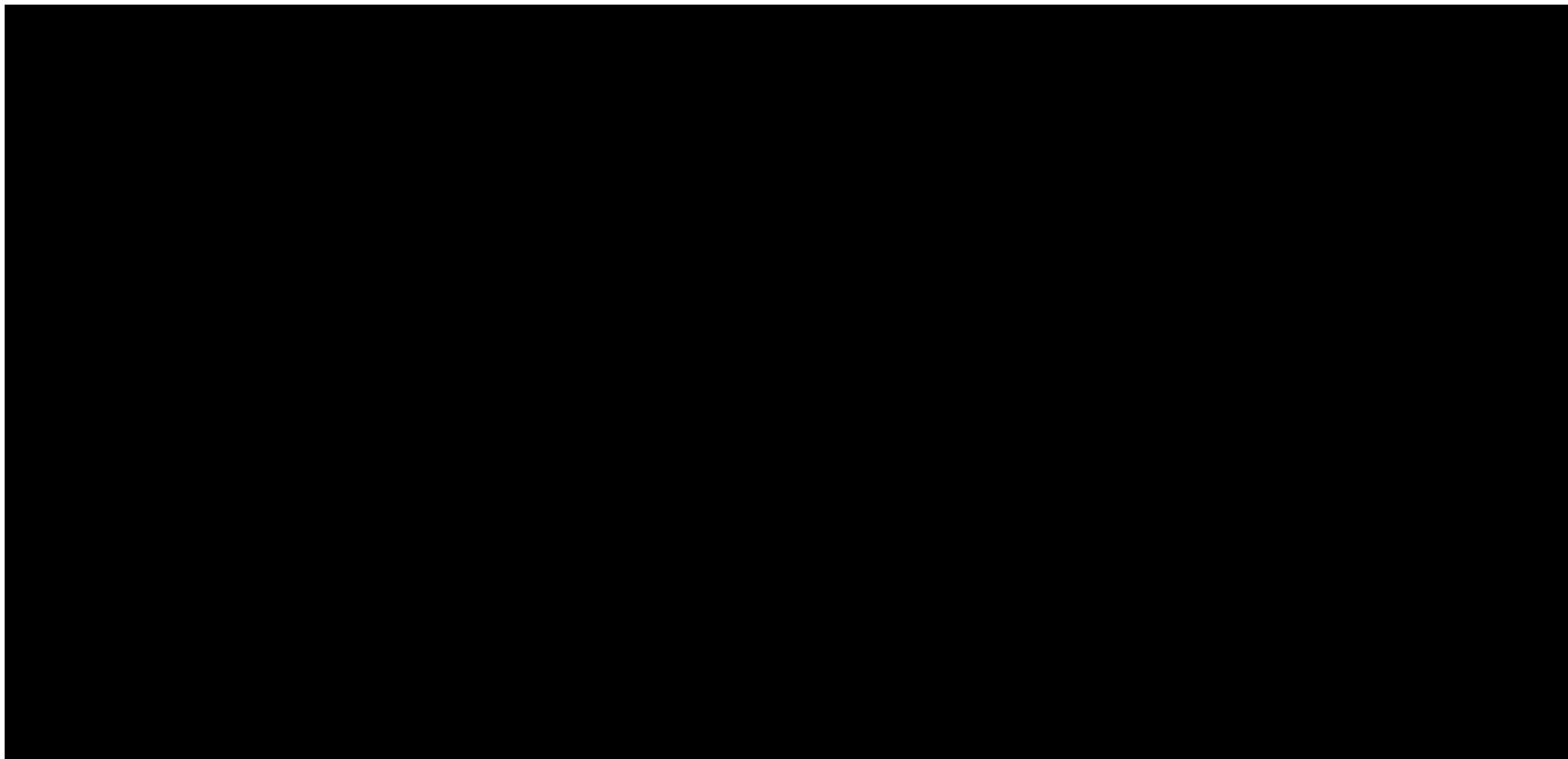
11.9. Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn naturalnych

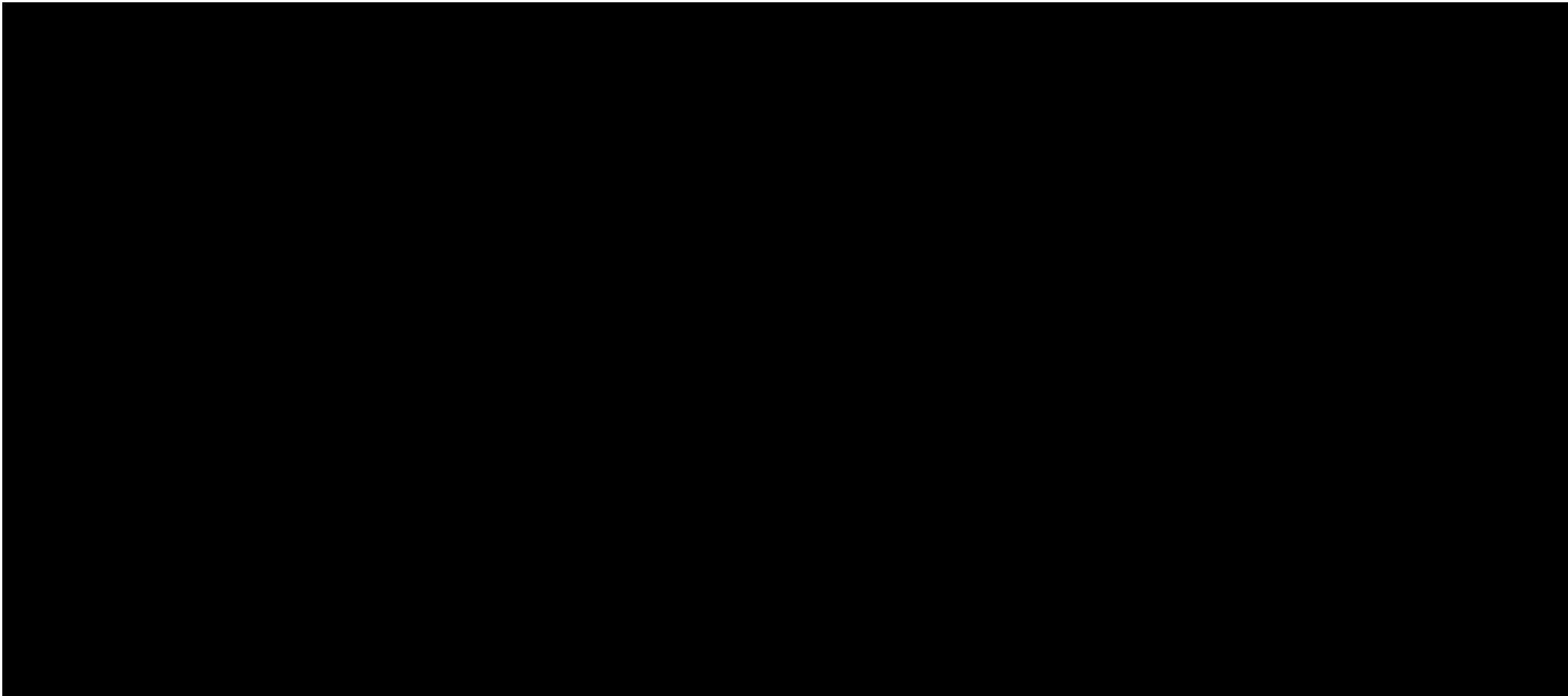
Tabela 53

Roczne ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych w podziale na wiek i płeć – dane na 2010 r. [20]

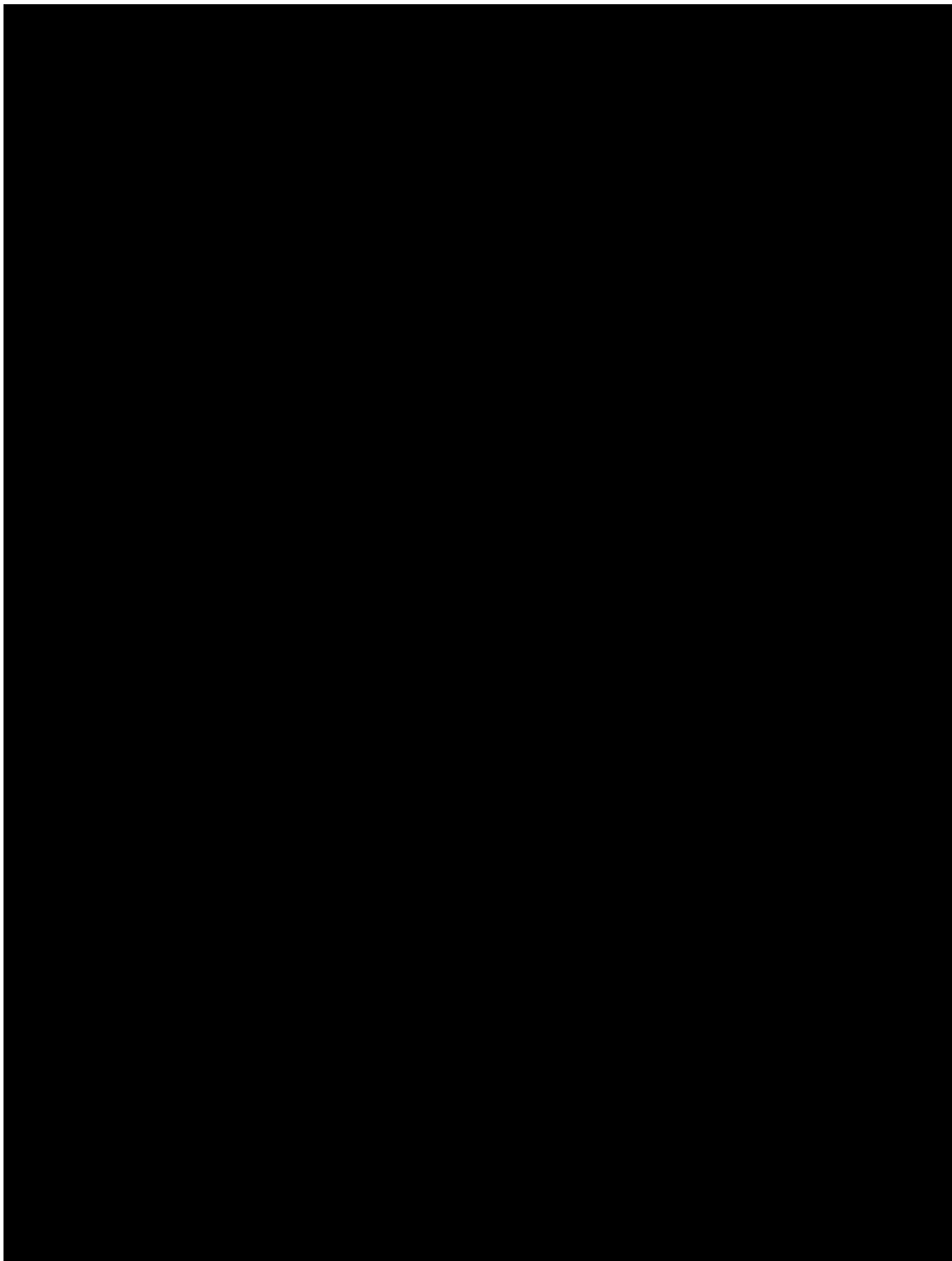
Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,00537	0,00452	34	0,00174	0,00050	68	0,03221	0,01352
1	0,00036	0,00031	35	0,00191	0,00056	69	0,03452	0,01472
2	0,00023	0,00021	36	0,00210	0,00063	70	0,03703	0,01611
3	0,00015	0,00015	37	0,00231	0,00070	71	0,03979	0,01773
4	0,00012	0,00012	38	0,00254	0,00078	72	0,04283	0,01964
5	0,00011	0,00010	39	0,00280	0,00087	73	0,04619	0,02189
6	0,00012	0,00010	40	0,00309	0,00097	74	0,04991	0,02456
7	0,00012	0,00010	41	0,00341	0,00109	75	0,05402	0,02771
8	0,00013	0,00010	42	0,00376	0,00122	76	0,05856	0,03139
9	0,00014	0,00010	43	0,00416	0,00138	77	0,06356	0,03565
10	0,00014	0,00010	44	0,00459	0,00155	78	0,06905	0,04052
11	0,00014	0,00010	45	0,00508	0,00174	79	0,07505	0,04601
12	0,00016	0,00011	46	0,00562	0,00196	80	0,08157	0,05214
13	0,00019	0,00012	47	0,00622	0,00220	81	0,08864	0,05891
14	0,00025	0,00014	48	0,00688	0,00246	82	0,09626	0,06631
15	0,00036	0,00017	49	0,00761	0,00273	83	0,10446	0,07436
16	0,00049	0,00019	50	0,00838	0,00303	84	0,11325	0,08306
17	0,00065	0,00021	51	0,00921	0,00334	85	0,12266	0,09246
18	0,00080	0,00023	52	0,01009	0,00368	86	0,13271	0,10260
19	0,00093	0,00023	53	0,01102	0,00404	87	0,14342	0,11350
20	0,00102	0,00023	54	0,01199	0,00442	88	0,15484	0,12526
21	0,00107	0,00022	55	0,01299	0,00484	89	0,16700	0,13793
22	0,00108	0,00022	56	0,01404	0,00529	90	0,17988	0,15146
23	0,00107	0,00021	57	0,01514	0,00577	91	0,19364	0,16616
24	0,00105	0,00022	58	0,01628	0,00628	92	0,20817	0,18180
25	0,00105	0,00023	59	0,01749	0,00681	93	0,22347	0,19838
26	0,00107	0,00025	60	0,01875	0,00737	94	0,23953	0,21590
27	0,00110	0,00027	61	0,02009	0,00796	95	0,25635	0,23434
28	0,00115	0,00029	62	0,02151	0,00858	96	0,27392	0,25369
29	0,00121	0,00031	63	0,02301	0,00924	97	0,29221	0,27392
30	0,00128	0,00034	64	0,02461	0,00994	98	0,31120	0,29499
31	0,00137	0,00037	65	0,02631	0,01070	99	0,33086	0,31687
32	0,00147	0,00041	66	0,02814	0,01154	100	0,35116	0,33949
33	0,00160	0,00045	67	0,03010	0,01247	-	-	-

11.10. Modele czasu do wystąpienia powikłań narządowych





11.11. Masa ciała pacjentów uwzględniona w oszacowaniu dawki leku Benlysta®



12. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów wykorzystana w modelu.....	24
Tabela 2. Prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie w zależności od wyjściowej wartości SS.....	26
Tabela 3. Współczynniki regresji liniowej dla wartości SS.....	27
Tabela 4. Charakterystyka wyjściowa pacjentów – rejestr JH.....	28
Tabela 5. Współczynniki regresji liniowej użyte w szacowaniu Δt	29
Tabela 6. Zależność średniej dawki glikokortykoidów w danym roku (mg/dzień) w odniesieniu do wskaźnika SELENA-SLEDAI – model zużycia glikokortykoidów.....	31
Tabela 7. Model przeżycia Weibulla obrazujący ryzyko zgonu.....	32
Tabela 8. Standaryzowany współczynnik śmiertelności – <i>Bernatsky 2006</i> [53].....	33
Tabela 9. Algorytm oszacowania prawdopodobieństwa zgonu u chorych na SLE.....	33
Tabela 10. Parametry wykorzystanych modeli czasu do wystąpienia uszkodzeń narządów.....	34
Tabela 11. Wzrost wartości SLICC, w przypadku wystąpienia powikłań narządowych.....	34
Tabela 12. Prawdopodobieństwo rezygnacji z terapii belimumabem – rezygnacja z przyczyn naturalnych (<i>BLISS-52</i> [38] i <i>BLISS-76</i> [19]).....	36
Tabela 13. Użyteczności stanów zdrowia związane z powikłaniami narządowymi.....	37
Tabela 14. Koszt kwalifikacji do programu lekowego.....	40
Tabela 15. Diagnostyka w programach lekowych w chorobach reumatycznych.....	42
Tabela 16. Koszt jednostkowy preparatu Benlysta® w ramach programu lekowego.....	43
Tabela 17. Koszt jednostkowy podania preparatu Benlysta®.....	44
Tabela 18. Średnie roczne koszty leczenia – zależne od aktualnego poziomu aktywności choroby określonej przy użyciu skali SLEDAI (SELENA-SLEDAI) – perspektywa płatnika publicznego.....	45
Tabela 19. Średnie roczne koszty leczenia – zależne od aktualnego poziomu aktywności choroby określonej przy użyciu skali SLEDAI (SELENA-SLEDAI) – perspektywa wspólna płatników.....	45
Tabela 20. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych oraz niezagregowanych kosztów dla porównania <i>belimumab jako leczenie uzupełniające do terapii standardowej vs leczenie standardowe – Populacja TPL I</i>	47
Tabela 21. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych oraz niezagregowanych kosztów dla porównania <i>belimumab jako leczenie uzupełniające do terapii standardowej vs leczenie standardowe – Populacja TPL II</i>	49
Tabela 22. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla porównania <i>belimumab vs leczenie standardowe dla Populacji TPL I</i> – perspektywa NFZ.....	54
Tabela 23. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla porównania <i>belimumab vs leczenie standardowe dla Populacji TPL II</i> – perspektywa NFZ.....	55
Tabela 24. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla porównania <i>belimumab vs leczenie standardowe dla Populacji TPL I</i> – perspektywa NFZ+pacjent.....	56
Tabela 25. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla porównania <i>belimumab vs leczenie standardowe dla Populacji TPL II</i> – perspektywa NFZ+pacjent.....	56

Tabela 26. Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości.....	58
Tabela 27. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości <i>Populacja TPL I</i> – perspektywa płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne	59
Tabela 28. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości <i>Populacja TLP II</i> – perspektywa płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne	61
Tabela 29. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości <i>Populacja TLP I</i> – perspektywa wspólna ..	63
Tabela 30. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości <i>Populacja TLP II</i> – perspektywa wspólna	65
Tabela 31. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – wyniki dla <i>Populacji ChPL</i> oraz <i>Populacji BLISS</i>	67
Tabela 32. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – perspektywa płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne	72
Tabela 33. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – perspektywa wspólna płatników za świadczenia zdrowotne	73
Tabela 34. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla porównania <i>belimumab vs leczenie standardowe</i> – perspektywa NFZ	76
Tabela 35. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla porównania <i>belimumab vs leczenie standardowe</i> – perspektywa wspólna	77
Tabela 36. Podstawowe założenia i wyniki wpływające z odnalezionych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania belimumabu w leczeniu SLE.....	79
Tabela 37. Zestawienie skal oceniających aktywność SLE oraz uszkodzenie narządów wewnętrznych	85
Tabela 38. Charakterystyka wyjściowa pacjentów wykorzystana w modelu – analiza wrażliwości ..	87
Tabela 39. Prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie w zależności od wyjściowej wartości SS – analiza wrażliwości.....	88
Tabela 40. Współczynniki regresji liniowej dla wartości SS – analiza wrażliwości.....	89
Tabela 41. Prawdopodobieństwo rezygnacji z terapii belimumabem – rezygnacja z przyczyn naturalnych (<i>BLISS-52</i> [38], <i>BLISS-76</i> [19]) – analiza wrażliwości	89
Tabela 42. Rozkład pacjentów ze względu na wartość wyjściową skali SELENA-SLEDAI – na podstawie badań <i>BLISS</i> [19, 38]	90
Tabela 43. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i>	91
Tabela 44. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 10.05.2012).....	92
Tabela 45. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 10.05.2012).....	94
Tabela 46. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CEA Registry</i> (wyszukiwanie zakończone 10.05.2012).....	95
Tabela 47. Koszt powikłań narządowych (dane wejściowe do modelu) – perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	97
Tabela 48. Koszt powikłań narządowych (dane wejściowe do modelu) – perspektywa wspólna	100
Tabela 49. Użyteczności powikłań narządowych*	103
Tabela 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 19.04.2012)	108
Tabela 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bibliotece <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 19.04.2012).....	110

Tabela 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 25.04.2012).....	110
Tabela 53 Roczne ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych w podziale na wiek i płeć – dane na 2010 r. [20]	112
Tabela 54. Modele czasu do wystąpienia powikłań narządowych oraz odpowiadające im zmienne na podstawie analizy danych z rejestru JH	113
Tabela 55. Rozkład pacjentów ze względu na masę ciała	115

13. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Struktura kosztów w <i>Populacji TPL I</i>	53
Wykres 2. Struktura kosztów w <i>Populacji TPL I</i>	53
Wykres 3. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości - <i>Populacja TPL I</i> , perspektywa NFZ	68
Wykres 4. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości - <i>Populacja TPL II</i> , perspektywa NFZ	69
Wykres 5. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości - <i>Populacja TPL I</i> , perspektywa NFZ+pacjent	69
Wykres 6. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości - <i>Populacja TPL II</i> , perspektywa NFZ+pacjent	70
Wykres 7. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych - <i>Populacja TPL I</i> , perspektywa NFZ	74
Wykres 8. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych - <i>Populacja TPL II</i> , perspektywa NFZ	75
Wykres 9. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych - <i>Populacja TPL I</i> , perspektywa NFZ+pacjent	75
Wykres 10. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych - <i>Populacja TPL II</i> , perspektywa NFZ+pacjent	76
Wykres 11. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) - użyteczności	96
Wykres 12. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – analizy ekonomiczne	111

14. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Struktura modelu	19
Rysunek 2. Schemat obrazujący przepływ pacjentów w modelu	20
Rysunek 3. Ekstrapolacja poziomu aktywności choroby na podstawie średnich wartości wskaźnika SLEDAI w badaniu <i>BLISS</i> dla pacjentów leczonych SoC	29
Rysunek 4. Średnia roczna wartość wskaźnika SLEDAI dla rejestru JH	30
Rysunek 5. Wartość wskaźnika SS pomiędzy 52 a 76 tygodniem - <i>BLISS-76</i> [19]	30
Rysunek 6. Ekstrapolacja poziomu aktywności choroby - wartości skali SLEDAI w horyzoncie powyżej jednego roku.	31

15. PIŚMIENNICTWO

15.1. Analiza ekonomiczna

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Informacja w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość*. [<http://aotm.gov.pl/index.php?id=677>]
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1.
3. Ara R, Pandor A, Stevens J. *Early high-dose lipid-lowering therapy to avoid cardiac events: a systematic review and economic evaluation*. Health Technol Assess. 2009;13(34):1-118.
4. Barton GR, Hodgekins J, Mugford M. *Measuring the benefits of treatment for psychosis: validity and responsiveness of the EQ-5D*. Br J Psychiatry. 2009;195(2):170-177.
5. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L. *Mortality in Systemic Lupus Erythematosus*. Arthritis Rheum. 2006 Aug;54(8):2550-7.
6. Bhat A, Naguwa S, Cheema G. *The epidemiology of transverse myelitis*. Autoimmun Rev. 2010;9(5):A395-A399.
7. Belimumab for the treatment of active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus. NICE. Final scope. [<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13307/53177/53177.pdf>]
8. Black C, Cummins E, Royle P, Philip S, Waugh N. *The clinical effectiveness and cost-effectiveness of inhaled insulin in diabetes mellitus: a systematic review and economic evaluation*. Health Technol Assess. 2007;11(33):1-126.
9. Boyce EG, Fusco BE. *Belimumab: Review of Use in Systemic Lupus Erythematosus*. Clin Ther. 2012 Mar 29.
10. Charakterystyka produktu leczniczego Benlysta®. [<http://www.ema.europa.eu/>]
11. Chen CL, Kuppermann M, Caughey AB. *A community-based study of acne-related health preferences in adolescents*. Arch Dermatol. 2008;144(8):988-994.
12. Chen YF, Jobanputra P, Barton P. *Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation*. Health Technol Assess. 2008;12(11):1-278, iii.
13. Chen YF, Jowett S, Barton P. *Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: a systematic review and economic evaluation*. Health Technol Assess. 2009;13(49):1-320.
14. Chwalińska-Sadowska H, Olesińska M. *Toczeń rumieniowaty układowy (Standardy PTR)*. Reumatologia 2004; T42, Supplement 1.
15. Clarke P, Gray A, Holman R. *Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62)*. Med Decis Making. 2002;22(4):340-349.
16. Clegg AJ, Scott DA, Loveman E. *The clinical and cost-effectiveness of left ventricular assist devices for end-stage heart failure: a systematic review and economic evaluation*. Health Technol Assess. 2005;9(45):1-iv.
17. Dziewit T., Kucharz E., *Leczenie toczenia rumieniowatego układowego - współczesne możliwości i perspektywy*. Terapia, 2009, (203) , Str: 15-19.
18. Evidence Review Group Report commissioned by the National Health Service Research & Development Programme on behalf of the National Institute for Health and Clinical Evidence. *Belimumab for the treatment of active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus*. Technology Assessment Programme as project number: 10/73/01.
19. Furie R, Petri M, Zamani O. *A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Study of Belimumab, a Monoclonal Antibody That Inhibits BlyS, in Patients With Systemic Lupus Erythematosus*, 2011 American College of Rheumatology.

20. Główny Urząd Statystyczny: Tablice trwania życia w 2010 r. [http://www.stat.gov.pl/gus/5840_4721_PLK_HTML.htm]
21. HE Data for organ Damage. Appendix 2. (data on file).
22. Hanly JG, Urowitz MB, Su L. *Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus*. Ann Rheum Dis. 2010;69(3):529-535.
23. Informacje dotyczące sprawozdawania i rozliczania leków w ramach programów zdrowotnych (lekowych) oraz chemioterapii od 1 lipca 2012 r. Opublikowane na internetowej stronie Narodowego Funduszu Zdrowia; [http://www.nfz.gov.pl/new/art/4967/2012_06_20_informacja.pdf]
24. Informator o umowach. Narodowy Fundusz Zdrowia [<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483>]
25. Instytut Arcana. Borowiack M, Ślęzak B. *Analiza efektywności klinicznej belimumabu (Benlysta®) w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym otrzymujących terapię standardową*. Kraków 2012.
26. Johnell O, Kanis JA, Jonsson B. *The burden of hospitalised fractures in Sweden*. Osteoporos Int. 2005;16(2):222-228.
27. Kanis JA, Stevenson M, McCloskey EV. *Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis*. Health Technol Assess. 2007 Mar;11(7):iii-iv, ix-xi, 1-231.
28. *Katalog leków refundowanych stosowanych w programach lekowych*. Załącznik nr 1m do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
29. *Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych*. Załącznik nr 1l do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
30. *Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe)*. Załącznik nr 1k do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
31. *Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych*. Załącznik nr 6 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
32. Liem YS, Bosch JL, Hunink MG. *Preference-based quality of life of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis*. Value Health. 2008;11(4):733-741.
33. *Listy oczekujących na świadczenia opieki zdrowotnej – stan na 31.07.2011*. Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=2&dzialnr=1&artnr=1156> [dostęp dn. 03.08.2011].
34. Michaels J, Brazier J, Palfreyman S. *Cost and outcome implications of the organisation of vascular services*. Health Technol Assess. 2000;4(11):i-191.
35. McCrone P, Heslin M, Knapp M. *Multiple sclerosis in the UK: service use, costs, quality of life and disability*. Pharmacoeconomics. 2008;26(10):847-860.
36. Nafees B, Stafford M, Gavriel S. *Health state utilities for non small cell lung cancer*. Health Qual Life Outcomes. 2008;6:84.
37. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Final appraisal determination Belimumab for the treatment of active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus*. [<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13307/59022/59022.pdf>]
38. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE. *Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet 2011 377:721-731.
39. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. DZ. URZ. Min. Zdr. 2012.66.
40. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2011 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2007–2009. M.P.11.99.1003.

41. O'Connor AB. *Neuropathic pain: quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy. Pharmacoeconomics.* 2009;27(2):95-112.
42. Olesińska M., Chwalińska-Sadowska H. Nowe trendy w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego. "Terapia" nr 2 (175), Luty 2006, Str: 18-21.
43. Program lekowy *Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE) belimumabem.* (data on file)
44. Petri M, Buyon J, Kim M. Classification and definition of major fares in SLE clinical trials. *Lupus* 1999; 8: 685-691
45. Petri M, Mccune J, Wallace DJ, Merrill JT, Furie RA, Ginzler EM, Stohl W, Chatham W, Weinstein A, Pineda L, Zhong ZJ, Klein J, Hough D and Freimuth W. *Five-years of treatment with belimumab, a BLYS-specific inhibitor, in patients with systemic Lupus Erythematosus (SLE): Long-term safety and efficacy analyses.* *Int J Rheum Dis* 2010; 13:110.
46. Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388.
47. Samborski W. *Farmakoterapia toczenia rumieniowatego układowego – nowe kierunki i metody eksperymentalne.* *Postępy Dermatologii i Alergologii XXI;* 2004/1.
48. Simpson EL, Stevenson MD, Rawdin A. *Thrombophilia testing in people with venous thromboembolism: systematic review and cost-effectiveness analysis.* *Health Technol Assess.* 2009;13(2):iii, ix-91.
49. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making.* 2006;26(4):410-420.
50. Sullivan PW, Sculpher MJ, Ghushchyan VH. *Catalogue of EQ-5D scores for the UK.* *Value Health.* 2009;12(7):A398.
51. Systemic Lupus Erythematosus disease activity index Selena modification. [<http://www.rheumatology.org/practice/clinical/indexes/sledai.pdf>]
52. Teerawattananon Y, Mugford M. *Is it worth offering a routine laparoscopic cholecystectomy in developing countries? A Thailand case study.* *Cost Eff Resour Alloc* 2005;3: 10.
53. The cost-effectiveness of belimumab in treating patients with Systemic Lupus Erythematosus. (data on file)
54. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U.11.122.696.
55. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz.U.00.114.1188.
56. Ustawa z dnia 7 maja 2009 r. o uchyleniu lub zmianie niektórych upoważnień do wydawania aktów wykonawczych. Dz.U.09.98.817.
57. Wallace DJ, Hahn B, Dubois EL, Dubois' lupus erythematosus, Lippincott Williams & Wilkins, 2007 – 1414, http://books.google.com/books/about/Dubois_lupus_erythematosus.html?id=tj9JR3IITy8C
58. Wieliczko M. Toczeń rumieniowaty układowy. *Terapia*, 2009, (218) str. 41-45.
59. Wilby J, Kainth A, Hawkins N et al. *Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation.* *Health Technol Assess.* 2005;9(15):1-iv.
60. Wilson E, Gurusamy K, Gluud C. *Cost-utility and value-of-information analysis of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis.* *Br J Surg.* 2010;97(2):210-219.
61. Vale L, Wyness L, McCormack K. *A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of metal-on-metal hip resurfacing arthroplasty for treatment of hip disease.* *Health Technol Assess.* 2002;6(15):1-109.
62. Yee C-S, Farewell V, Isenberg DA, Griffiths B, Teh L-S, Bruce IN, Ahmad Y, Rahman A, Prabu A, Akil M, McHugh N, Edwards C, D'Cruz D, Khamashta MA, Maddison P and Gordon C. The BILAG-2004 index is sensitive to change for assessment of SLE disease activity. *Rheumatology* 2009;48:691–695

63. Zarządzeniem Nr 65/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
64. Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
65. Zespół Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii. Polski Rejestr Nefrologiczny. *Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2007*. Gdańsk 2007.
66. Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ. *A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis*. N Engl J Med. 2010;363(7):620-628.
67. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008–2010. *Monitor Polski 2012 r. pozycja 836*.

15.2. Wyszukiwanie użyteczności

1. Almeshed K, Carlsten H, Forsblad-d'Elia H. *Health-related quality of life in systemic lupus erythematosus and its association with disease and work disability*. Scand J Rheumatol 2010, 39: 58-62. (nieadekwatna prezentacja danych)
2. Appenzeller S, Clarke AE, Panopalis P, Joseph L, St PY, Li T. *The relationship between renal activity and quality of life in systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol 2009, 36: 947-952. (nieadekwatna prezentacja danych)
3. Balitsky AK, Peeva V, Su J, Aghdassi E, Yeo E, Gladman DD. *Thrombovascular events affect quality of life in patients with systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol 2011, 38: 1017-1019. (nieadekwatna prezentacja danych)
4. Clarke AE, Panopalis P, Petri M, Manzi S, Isenberg DA, Gordon C. *SLE patients with renal damage incur higher health care costs*. Rheumatology (Oxford) 2008, 47: 329-333. (brak wartości użyteczności dla poszukiwanego stanu zdrowia)
5. Daleboudt GM, Berger SP, Broadbent E, Kaptein AA. *Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus and proliferative lupus nephritis*. Psychol Health Med 2011, 16: 393-404. (nieadekwatna prezentacja danych)
6. Dussan KB, Magder L, Brodsky RA, Jones RJ, Petri M. *High dose cyclophosphamide performs better than monthly dose cyclophosphamide in quality of life measures*. Lupus 2008, 17: 1079-1085. (nieadekwatna prezentacja danych)
7. Fortin PR, Abrahamowicz M, Neville C, du BR, Fraenkel L, Clarke AE. *Impact of disease activity and cumulative damage on the health of lupus patients*. Lupus 1998, 7: 101-107. (nieadekwatna prezentacja danych)
8. Hanly JG, Fisk JD, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA. *Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis*. J Rheumatol 2005, 32: 1459-6. (nieadekwatna prezentacja danych)
9. Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, Bae SC, Gordon C, Wallace DJ. *Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study*. Arthritis Rheum 2007, 56: 265-273. (nieadekwatna prezentacja danych)
10. Harrison MJ, Ahmad Y, Haque S, Dale N, Teh LS, Snowden N. *Construct and Criterion Validity of the Short Form-6D Utility Measure in Patients with Systemic Lupus Erythematosus*. J Rheumatol 2012, 39: 735-742. (nieadekwatna prezentacja danych)
11. Ito H, Matsuno T, Hirayama T, Tanino H, Minami A. *Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus after medium to long-term follow-up of hip arthroplasty*. Lupus 2007, 16: 318-323. (nieadekwatna prezentacja danych)

12. Jolly M, Utset TO. *Can disease specific measures for systemic lupus erythematosus predict patients health related quality of life?* Lupus 2004, 13: 924-926. (nieadekwatna prezentacja danych)
13. Khanna S, Pal H, Pandey RM, Handa R. *The relationship between disease activity and quality of life in systemic lupus erythematosus.* Rheumatology (Oxford) 2004, 43: 1536-1540. (nieadekwatna prezentacja danych)
14. Kulczycka L, Sysa-Jedrzejowska A, Robak E. *Quality of life and satisfaction with life in SLE patients-the importance of clinical manifestations.* Clin Rheumatol 2010, 29: 991-997. (nieadekwatna prezentacja danych)
15. Kuriya B, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. *Quality of life over time in patients with systemic lupus erythematosus.* Arthritis Rheum 2008, 59: 181-185. (nieadekwatna prezentacja danych)
16. Leong KP, Kong KO, Thong BY, Koh ET, Lian TY, Teh CL. *Development and preliminary validation of a systemic lupus erythematosus-specific quality-of-life instrument (SLEQOL).* Rheumatology (Oxford) 2005, 44: 1267-1276. (nieadekwatna prezentacja danych)
17. Marx C, Morgeli HP, Buchi S, Stoll T. *[Are there associations of health status, disease activity and damage in SLE patients?---Results of a study of a cohort of a Swiss specialized outpatient clinic].* Praxis (Bern 1994) 2007, 96: 895-899. (nieadekwatna prezentacja danych)
18. Mok CC, Ho LY, Cheung MY, Yu KL, To CH. *Effect of disease activity and damage on quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: a 2-year prospective study.* Scand J Rheumatol 2009, 38: 121-127. (nieadekwatna prezentacja danych)
19. Moldovan I, Katsaros E, Carr FN, Cooray D, Torralba K, Shinada S. *The Patient Reported Outcomes in Lupus (PATROL) study: role of depression in health-related quality of life in a Southern California lupus cohort.* Lupus 2011, 20: 1285-1292. (nieadekwatna prezentacja danych)
20. Navarrete-Navarrete N, Peralta-Ramirez MI, Sabio JM, Martinez-Egea I, Santos-Ruiz A, Jimenez-Alonso J: *Quality-of-life predictor factors in patients with SLE and their modification after cognitive behavioural therapy.* Lupus 2010, 19: 1632-1639. (nieadekwatna prezentacja danych)
21. Panopalis P, Petri M, Manzi S, Isenberg DA, Gordon C, Senecal JL. *The systemic lupus erythematosus tri-nation study: longitudinal changes in physical and mental well-being.* Rheumatology (Oxford) 2005, 44: 751-755. (nieadekwatna prezentacja danych)
22. Panopalis P, Clarke AE. *Quality of life in systemic lupus erythematosus.* Clin Dev Immunol 2006, 13: 321-324. (brak oceny jakości życia)
23. Rinaldi S, Doria A, Salaffi F, Ermani M, Iaccarino L, Ghirardello A. *Health-related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. I. Relationship between physical and mental dimension and impact of age.* Rheumatology (Oxford) 2004, 43: 1574-1579. (nieadekwatna prezentacja danych)
24. Stoll T, Gordon C, Seifert B, Richardson K, Malik J, Bacon PA. *Consistency and validity of patient administered assessment of quality of life by the MOS SF-36; its association with disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus.* J Rheumatol 1997, 24: 1608-1614. (nieadekwatna prezentacja danych)
25. Sutcliffe N, Clarke AE, Levinton C, Frost C, Gordon C, Isenberg DA. *Associates of health status in patients with systemic lupus erythematosus.* J Rheumatol 1999, 26: 2352-2356. (nieadekwatna prezentacja danych)
26. Thumboo J, Strand V. *Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: an update.* Ann Acad Med Singapore 2007, 36: 115-122. (brak oceny jakości życia)
27. Toloza SM, Sequeira W, Jolly M. *Treatment of lupus: impact on quality of life.* Curr Rheumatol Rep 2011, 13: 324-337. (brak oceny jakości życia)
28. Vu TV, Escalante A. *A comparison of the quality of life of patients with systemic lupus erythematosus with and without endstage renal disease.* J Rheumatol 1999, 26: 2595-2601. (nieadekwatna prezentacja danych)
29. Wang M, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. *Long-term outcome of early neuropsychiatric events due to active disease in systemic lupus erythematosus.* Arthritis Care Res (Hoboken) 2012. (nieadekwatna prezentacja danych)
30. Wilson EC, Jayne DR, Dellow E, Fordham RJ. *The cost-effectiveness of mycophenolate mofetil as firstline therapy in active lupus nephritis.* Rheumatology (Oxford) 2007, 46: 1096-1101. (brak wartości użyteczności dla poszukiwanego stanu zdrowia)

31. Wolfe F, Michaud K, Li T, Katz RS. *EQ-5D and SF-36 quality of life measures in systemic lupus erythematosus: comparisons with rheumatoid arthritis, noninflammatory rheumatic disorders, and fibromyalgia.* J Rheumatol 2010, 37: 296-304. (brak wartości użyteczności dla poszukiwanego stanu zdrowia)
32. Wolfe F, Michaud K, Li T, Katz RS. *Chronic conditions and health problems in rheumatic diseases: comparisons with rheumatoid arthritis, noninflammatory rheumatic disorders, systemic lupus erythematosus, and fibromyalgia.* J Rheumatol 2010, 37: 305-315. (nieadekwatna populacja)
33. Zhu TY, Tam LS, Lee VW, Lee KK, Li EK. *Relationship between flare and health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus.* J Rheumatol 2010, 37: 568-573. (nieadekwatna prezentacja danych)