



IGNORANTIA NOCET

MabThera<sup>®</sup> (rytuksymab)  
w indukcji remisji udorosłych chorych z  
ziarniniakowatością  
z zapaleniem wielonaczyniowym (GPA) lub  
mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym  
(MPA)

Analiza ekonomiczna  
Wersja 1.0

**Wykonawca:**

MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

**Przygotowano dla:**

Roche Sp. z o. o.

Warszawa, 22 grudnia 2014 r.



**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-516  
ul. Adeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m st. Warszawy,  
X Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS 0000331173  
N P 521-352-90-98  
REGON 141874221

Kapitał zakładowy  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Koncepcja analizy;</li> <li>⊕ Kontrola jakości;</li> <li>⊕ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Modelowanie;</li> <li>⊕ Wnioski i dyskusja;</li> <li>⊕ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;</li> <li>⊕ Analiza wrażliwości;</li> <li>⊕ Opracowanie wyników;</li> <li>⊕ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy;</li> <li>⊕ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;</li> <li>⊕ Analiza wrażliwości;</li> <li>⊕ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych</li> <li>⊕ Walidacja modelu</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted]

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o. która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>14</b>
<b>2. Strategia analityczna.....</b>	<b>16</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>16</b>
<b>4. Horyzont czasowy .....</b>	<b>17</b>
<b>5. Ocena wyników zdrowotnych.....</b>	<b>17</b>
5.1. Skuteczność kliniczna .....	17
5.2. Profil bezpieczeństwa .....	18
<b>6. Technika analityczna.....</b>	<b>18</b>
<b>7. Analiza kosztów.....</b>	<b>19</b>
7.1. Koszt leków.....	21
7.1.1. Dawkowanie leków.....	21
7.1.2. Ceny leków .....	24
7.2. Koszt podania .....	31
7.3. Koszt BSC.....	32
7.4. Koszt diagnostyki i monitorowania .....	33
7.5. Całkowity koszt różniący .....	36
<b>8. Modelowanie.....</b>	<b>37</b>
8.1. Struktura modelu.....	37

---

---

8.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami .....	42
8.2.1. Indukcja remisji .....	42
8.2.2. Prawdopodobieństwo nawrotów .....	43
8.2.3. Choroba niekontrolowana .....	44
8.2.4. Prawdopodobieństwo zgonu .....	44
8.3. Jakość życia.....	45
8.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej.....	45
8.3.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w <i>Analizie klinicznej</i> .....	45
8.3.3. Jakość życia w modelu Markowa .....	47
8.4. Założenia i dane wejściowe.....	52
8.5. Dyskontowanie.....	53
8.6. Walidacja modelu.....	53
<b>9. Wyniki analizy.....</b>	<b>54</b>
9.1. Analiza kosztów-użyteczności.....	54
9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji .....	55
<b>10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....</b>	<b>57</b>
10.1. Analiza wartości skrajnych .....	57
10.2. Analiza scenariuszy .....	81
10.2.1. Wariant I: [REDACTED] .....	82
10.2.2. Wariant II: [REDACTED] .....	84

---



---

15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	112
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	113
15.3. Uzasadnienie kwalifikacji do obecnie istniejącej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.....	113
15.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	113
<b>16. Spis tabel .....</b>	<b>116</b>
<b>17. Spis rysunków .....</b>	<b>119</b>
<b>18. Bibliografia.....</b>	<b>121</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
ANCA	ang. <i>antineutrophil cytoplasmic antibodies</i> - przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BL	brak leczenia
BSC	ang. <i>best supportive care</i> - najlepsze leczenie wspomagające
BVAS	ang. <i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i> – punktacja aktywności zapalenia naczyń według <i>Birmingham</i>
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CN	choroba niekontrolowana
CR	ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CYC	cyklofosfamid p.o.
EKG	elektrokardiografia
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
GPA	ang. <i>granulomatosis with polyangiitis</i> – ziarniniakowatość z zapaleniem wielonaczyniowym
GUS	Główny Urząd Statystyczny
i.v.	łac. <i>intra vene</i> - dożylnie
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
LY	ang. <i>life years</i> - oczekiwana długość życia
m.c.	masa ciała





---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce rytuksymabu (MabThera<sup>®</sup>) w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakowatością z zapaleniem wielonaczyniowym (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym (MPA), finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w ramach programu lekowego.

### METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Komparatorami dla rytuksymabu (RTX) w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> p.c.<sup>1</sup> we wlewie dożylnym (dalej rytuksymab) są: cyklofosfamid podawany doustnie w dawce 2 mg/kg/dobę (dalej cyklofosfamid p.o.<sup>2</sup>, CYC) oraz cyklofosfamid podawany dożylnie w pulsach 15 mg/kg m.c.<sup>3</sup> (dalej cyklofosfamid i.v.).

W przeglądzie systematycznym badań klinicznych wykonanym w ramach *Analizy klinicznej* odnaleziono badania, w których bezpośrednio porównano rytuksymab vs cyklofosfamid p.o. Nie odnaleziono natomiast badań, które umożliwiałyby wykonanie porównania rytuksymab vs cyklofosfamid i.v.. Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* wymagane jest przedstawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku. W związku z brakiem dowodów naukowych umożliwiających porównanie wnioskowanej interwencji z cyklofosfamidem i.v. w niniejszej analizie wykonano porównanie opłacalności stosowania rytuksymabu z cyklofosfamidem p.o., tj. refundowanym komparatorem (spełniono tym samym zapisy *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

---

<sup>1</sup> p.c. – powierzchnia ciała

<sup>2</sup> p.o. – łac. *per os* – doustnie

<sup>3</sup> m.c – masa ciała.

---

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie ekonomicznej oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Dodatkowo opracowano analizę kosztów - konsekwencji.

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) opracowano model Markowa. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto: czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), czas przeżycia w remisji, lata życia skorygowane jakością (QALY).

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: projektu *Programu lekowego*, badania *RAVE* (publikacja Stone 2010) oraz publikacji *Lembicz 2014*. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*. Wycenę świadczeń rozliczanych przez NFZ na podstawie umów w rodzaju leczenie szpitalne (SZP) i ambulatoryjna opieka specjalistyczna (AOS) dokonano na podstawie *Informatora o umowach*.

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W analizie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

- ⊕ koszty leków podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia;
- ⊕ koszty podania leku;
- ⊕ koszt optymalnego leczenia wspomagającego (BSC);
- ⊕ koszty diagnostyki (w tym kwalifikacji do *Programu lekowego*), monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

**WYNIKI**

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**PODSUMOWANIE I WNIOSKI**

---

[Redacted text block consisting of multiple horizontal black bars]

---

---

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce rytuksymabu (MabThera<sup>®</sup>) w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakowatością z zapaleniem wielonaczyniowym (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym (MPA), finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w ramach programu lekowego *Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) przy wykorzystaniu substancji czynnej rytuksymab (ICD-10 M31.3 ziarniniakowatość Wegenera, M31.8 inne określone martwicze choroby naczyń krwionośnych)*, zwanego dalej *Programem Lekowym*.

Obecnie rytuksymab jest finansowany przez płatnika publicznego w grupie limitowej 1035.0 *Rituximabum* w ramach *Wykazu leków refundowanych*, w kategorii dostępności, lek dostępny w ramach programów lekowych: leczenie chłoniaków złośliwych i leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M.05, M.06, M.08) a także w chemioterapii w szeregu wskazań ujętych w *Obwieszczeniu MZ w sprawie wykazu leków refundowanych (Załącznik C.51) [22]*.

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

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy z GPA lub MPA, nieleczeni wcześniej rytuksymabem, u których stwierdzono:
  - chorobę uogólnioną lub ciężką, czyli przebiegającą z zagrożeniem funkcji zajętych narządów (tj. nerek, układu nerwowego, płuc, serca, przewodu pokarmowego) lub z zagrożeniem życia;
  - wysoką aktywność choroby;
  - nieskuteczność lub przeciwwskazania do standardowej terapii indukującej remisję (cyklofosfamid wraz z glikokortykosteroidami);

---

#### Interwencja:

- ⊕ rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup> p.c. we wlewie dożylnym w skojarzeniu z glikokortykosteroidami;

#### Komparator:

- ⊕ cyklofosfamid p.o. w dawce 2 mg/kg/dobę w skojarzeniu z glikokortykosteroidami;

#### Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
  - lata życia skorygowane o jakość,
  - czas życia w remisji choroby,
  - oczekiwana długość życia.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakowatością z zapaleniem wielonaczyniowym (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym (MPA) [11].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [11]. W *Analizie klinicznej* jako komparatory dla leku rytuksymab wskazano cyklofosfamid p.o. oraz cyklofosfamid i.v.

W przeglądzie systematycznym badań klinicznych wykonanym w ramach *Analizy klinicznej* odnaleziono badania, w których bezpośrednio porównano rytuksymab vs cyklofosfamid p.o. Nie odnaleziono natomiast badań, które umożliwiałyby wykonanie porównania rytuksymab vs cyklofosfamid i.v. Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* konieczne jest przedstawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku. W związku z brakiem dowodów naukowych umożliwiających porównanie wnioskowanej interwencji z cyklofosfamidem i.v. w niniejszej analizie wykonano porównanie opłacalności stosowania rytuksymabu w stosunku do cyklofosfamidu p.o., tj. refundowanym komparatorem (tym samym spełniono zapisy *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

---

W dalszej części analizy skrót RTX oznaczać będzie ramię, w którym w indukcji remisji stosowany jest rytuksymab w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> p.c. we wlewie dożylnym w skojarzeniu z glikokortykosteroidami, natomiast skrót CYC oznaczać będzie ramię, w którym w indukcji remisji stosowany jest cyklofosfamid p.o. w dawce 2 mg/kg/dobę w skojarzeniu z glikokortykosteroidami. Szczegółowe różnice pomiędzy ramionami przedstawiono w rozdziale 8.1.

## 2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na modelu wykonanym *de novo*, którego strukturę wzorowano na modelu otrzymanym od Zamawiającego. W analizie wykorzystano wyniki porównania dla rytuksymabu względem cyklofosfamidu p.o., koszty technologii medycznych stosowanych w Polsce w leczeniu chorych na GPA lub MPA oraz wyniki przeglądu systematycznego badań dotyczących jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu. Ponadto, w modelu uwzględniono uwagi analityków NICE<sup>4</sup> odnośnie struktury modelu (względem pierwotnej wersji modelu zmianie uległa liczba stanów, sposób modelowania, schemat leczenia) [29]. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY), czas przeżycia całkowitego (OS), liczba lat życia w remisji.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

## 3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika*

---

<sup>4</sup> ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych



---

refundowanego w danym wskazaniu), dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [38])
- oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [27].

## 4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM)* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 27].

W związku z tym, że w analizie uwzględniono punkt końcowy w postaci czasu przeżycia całkowitego, przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że 25-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 8.1.

## 5. Ocena wyników zdrowotnych

### 5.1. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności analizie poddano jedno badanie randomizowane – *RAVE* (publikacje: *Miloslavsky 2013* [18], *Specks 2013* [30], *Stone 2010* [31]) pod względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ całkowita remisja choroby;
  - ⊕ nawrót choroby;
-

- ⊕ zaostrenie objawów choroby.

Spśród powyższych, wszystkie okazały się punktami różniącymi porównywane interwencje w sposób istotny statystycznie.

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatorów wykorzystano punkty końcowe:

- ⊕ całkowita remisja choroby;
- ⊕ nawrót choroby.

## 5.2. Profil bezpieczeństwa

W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w *Analizie klinicznej* wnioskowano o porównywalnym profilu bezpieczeństwa pomiędzy RTX i CYC. Na podstawie badania *RAVE* nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń w punktach końcowych: zdarzenia niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane w poszczególnych grupach nasilenia. Ponadto, w przypadku niektórych zdarzeń niepożądanych (np. leukopenia powyżej 2. stopnia nasilenia) zaobserwowano statystycznie mniejszą częstość występowania w ramieniu RTX niż CYC [11]. Na tej podstawie założono, że RTX i CYC mają w analizowanym wskazaniu porównywalny profil bezpieczeństwa

## 6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego*

---

przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych<sup>5</sup> (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań [27, 39].

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytocznymi AOTM [1, 27], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

## 7. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednio medyczne). W tym celu rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie najistotniejszych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania uwzględnianych technologii medycznych: koszt leków, koszt podania leków, koszt monitorowania i diagnostyki (w tym koszt kwalifikacji do *Programu lekowego*), koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *best supportive care* – BSC).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*), w analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ koszty leków podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia;
- ⊕ koszty podania leku;
- ⊕ koszt BSC;
- ⊕ koszty diagnostyki (w tym kwalifikacji do *Programu lekowego*), monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

---

<sup>5</sup> Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

---

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w *Analizie klinicznej* wnioskowano o porównywalnym profilu bezpieczeństwa pomiędzy RTX i CYC. Na podstawie badania RAVE nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń w punktach końcowych: zdarzenia niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane w poszczególnych grupach nasilenia. Ponadto, w przypadku niektórych zdarzeń niepożądanych (np. leukopenia powyżej 2. stopnia nasilenia) zaobserwowano statystycznie mniejszą częstość występowania w ramieniu RTX niż CYC [11]. Na tej podstawie koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. Jest to podejście konserwatywne.



Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [22, 40, 41]. Cenę jednostkową rytuksymabu uzyskano z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*.

Wycenę świadczeń rozliczanych przez NFZ na podstawie umów w rodzaju leczenie szpitalne (SZP) i ambulatoryjna opieka specjalistyczna (AOS) dokonano na podstawie *Informatora o umowach* [12]. Koszt punktu AOS oszacowano jako przeciętną cenę świadczenia<sup>6</sup> w zakresie immunologii (kod produktu kontraktowanego 02.1080.001.02), natomiast jako koszt punktu SZP przyjęto cenę świadczenia choroby wewnętrzne – hospitalizacja (kod produktu kontraktowanego 03.4000.030.02). Wartości uwzględnione w analizie przedstawiono w tabeli poniżej:

---

<sup>6</sup> Przekiętny cenę punktu AOS wyznaczono jako sumaryczną wartość umów zawartych przez NFZ z losowo wybranymi z *Informatora o umowach* świadczeniodawcami, podzieloną przez całkowitą liczbę zakontraktowanych świadczeń.

**Tabela 1.**  
**Koszt punktu rozliczeniowego dla świadczeń realizowanych na podstawie umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna**

Rodzaj umowy	Nazwa produktu kontraktowanego	Kod produktu kontraktowanego	Cena produktu (PLN)
SZP	Choroby wewnętrzne – hospitalizacja	03.4000.030.02	52,00
AOS	Świadczenie w zakresie immunologii	02.1080.001.02	10,77

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Informatora o umowach* [12]

## 7.1. Koszt leków

### 7.1.1. Dawkowanie leków

W analizie uwzględniono następujące substancje lecznicze: rytuksymab, cyklofosfamid, metyloprednizon, prednizon oraz azatiopryna, które wybrano na podstawie informacji z projektu *Programu lekowego* [25] oraz publikacji *Szczeklik 2012* [42], *Stone 2010* [28], *Lembicz 2014* [16]. Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leków. W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie uwzględnione w analizie.

**Tabela 2.**  
**Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie**

Substancja	Jednorazowa dawka leku	Jednostka	Częstość dawkowania w cyklu	Droga podania	Źródło
Rytuksymab	■	■	■	■	■
Cyklofosfamid	2	mg/kg m.c.	codziennie	p.o.	Projekt <i>Programu lekowego</i> [25]
Metyloprednizon	1000	mg	3	i.v.	<i>Szczeklik 2012</i> [42]
Prednizon (w trakcie indukcji remisji)	Tygodnie 1-4: 80 Tygodnie 5-6: 40 Tygodnie 7-8: 30 Tygodnie 9-10: 20 Tygodnie 11-12: 15 Tygodnie 12-14: 10 Tygodnie 15-16: 7,5	mg	codziennie	p.o.	<i>Stone 2010</i> [31]

Substancja	Jednorazowa dawka leku	Jednostka	Częstość dawkowania w cyklu	Droga podania	Źródło
	Tygodnie 17-18: 5 Tygodnie 18-20: 2,5				
Prednizon (w trakcie podtrzymania remisji)	10	mg	codziennie	p.o.	<i>Lembicz 2014</i> [16]
Prednizon (w trakcie BSC)	22.23	mg	codziennie	p.o.	Założenie*
Azatiopryna	2	mg/kg	codziennie	p.o.	<i>Lembicz 2014</i> [16]

\*uwzględniono średnią dzienną dawkę prednizonu z leczenia indukcyjnego

Źródło: opracowanie własne na podstawie projektu *Programu lekowego* [25], *Stone 2010* [31], *Lembicz 2014* [16]

## RTX

Na podstawie projektu *Programu lekowego* [25] określono, że w ramieniu RTX podaje się rytuksymab w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała we wlewie dożylnym w 1., 8., 15., i 22. dniu leczenia. Przed każdym wlewem rytuksymabu podawana jest premedykacja w postaci leku przeciwbólowego/przeciwgorączkowego (paracetamol) i przeciwhistaminowego (difenhydramina). Ponieważ podanie rytuksymabu wymaga hospitalizacji związanej z wykonaniem programu, w analizie przyjęto, że koszt premedykacji wchodzi w skład kosztu podania leku i nie określano dawkowania ani cen dla tych preparatów. Przed pierwszym wlewem rytuksymabu podawany jest metyloprednizolon w dawce 1 000 mg dziennie przez 2 dni. Dawkowanie metyloprednizolonu określono na podstawie publikacji *Lembicz 2014* [16]. W trakcie indukcji remisji oraz w podtrzymaniu remisji podawany jest także prednizon. Dawkowanie prednizonu (Tabela 2) w trakcie indukcji określono na podstawie załącznika do publikacji *Stone 2010* [31], a w trakcie podtrzymania remisji na podstawie publikacji *Lembicz 2014*.

## CYC

Na podstawie projektu *Programu lekowego* [25] określono, że w ramieniu CYC podaje się doustnie cyklofosfamid w dawce 2 mg/kg masy ciała na dobę przez 3-6 miesięcy. W analizie uwzględniono konserwatywnie, że cyklofosfamid jest stosowany przez 3 miesiące, po czym zastępowany jest azatiopryną (ten schemat leczenia jest zgodny z zastosowanym w badaniu *RAVE* w ramieniu komparatora [28]). Należy zwrócić uwagę, że koszt azatiopryny jest niższy

od kosztu cyklofosfamidu, dlatego takie podejście powoduje obniżenie kosztu w ramieniu komparatora. Założenie to przyjęto ze względu na ograniczenie związane z kumulacją cyklofosfamidu (maksymalna skumulowana dawka cyklofosfamidu jaką można otrzymać wynosi ok. 20-30 gramów – patrz rozdział 8.1). Przed rozpoczęciem podawania cyklofosfamidu stosowany jest metyloprednizolon w dawce 1 000 mg dziennie przez 2 dni. Dawkowanie metyloprednizolonu określono na podstawie publikacji *Lembicz 2014*. W trakcie indukcji remisji oraz w podtrzymaniu remisji podawany jest także prednizon. Dawkowanie prednizonu (Tabela 2) w trakcie indukcji określono na podstawie załącznika do publikacji *Stone 2010* a w trakcie podtrzymania remisji na podstawie publikacji *Lembicz 2014*. W trakcie podtrzymania remisji podawana jest azatiopryna w dawce 2 mg/kg masy ciała na dobę. Dawkowanie azatiopryny określono na podstawie publikacji *Lembicz 2014*. Dawka ta była również stosowana w badaniu *RAVE*.

### BSC

Chorzy z wysoką aktywnością choroby, którzy wyczerpali możliwość indukcji remisji za pomocą rytuksymabu i cyklofosfamidu otrzymują BSC. W ramach leków stosowanych w BSC uwzględniono wyłącznie prednizon, co jest założeniem konserwatywnym (patrz rozdział 7.3). Dawkę prednizonu wyznaczono jako średnią dawkę w leczeniu indukcyjnym.

Do wyznaczenia kosztów konieczne było przyjęcie założeń dotyczących powierzchni i masy ciała chorych. Przeciętny wiek chorych w badaniu *RAVE* wynosił 52,8 lat. Na podstawie publikacji *Odgen 2004* [23] przeciętna masa ciała mężczyzn w wieku 50-59 lat wynosi 88,8 kg natomiast kobiet w wieku 50-59 lat 76,9 kg. W analizie uwzględniono zatem średnią ważoną masę ciała 82,9 kg (przyjęto odsetek mężczyzn 0,508<sup>7</sup> z badania *RAVE* [28]), przeciętna powierzchnia ciała wynosi 1,95 [32]. W poniższej tabeli przedstawiono zużycie leków wyrażone w miligramach w obu ramionach w przeliczeniu na cykl.

**Tabela 3.**  
**Przeciętne zużycie leków na cykl (mg)**

Cykl	Zużycie leków w cyklu (mg)	
	RTX	CYC

<sup>7</sup> Uwzględniono zarówno chorych nawrotowych jak i nowozdiagnozowanych, ze względu na brak danych dotyczących płci dla populacji chorych nawrotowych.

Cykl	Zużycie leków w cyklu (mg)	
	RTX	CYC
Indukcja remisji (6 miesięcy)	[REDACTED]	Cyklofosfamid: 15147 mg, Azatiopryna: 15147 mg, Metyloprednizolon: 2000 mg, Prednizon: 4060 mg
Podtrzymanie remisji (miesiące 1-6 po indukcji remisji)	[REDACTED]	Prednizon: 1826,25 mg, Azatiopryna: 30294 mg
Podtrzymanie remisji (miesiące 7-12)	[REDACTED]	Prednizon: 30274 mg, Azatiopryna: 30294 mg
Podtrzymanie remisji (miesiące 13-18)	[REDACTED]	Prednizon: 1826,25 mg, Azatiopryna: 30294 mg
Podtrzymanie remisji (miesiące 19-25)	[REDACTED]	Prednizon: 1826,25 mg, Azatiopryna: 30294 mg
BSC	[REDACTED]	Prednizon: 4060 mg

Źródło: opracowanie własne

## 7.1.2. Ceny leków

### RYTUKSYMAB

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu w ramach *Wykazu leków refundowanych*. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania rytuksymabu w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakowatością z zapaleniem wielonaczyniowym lub mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym w ramach *Programu lekowego*. W analizie uwzględniono finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej 1035.0 *Rituximabum*, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 15.3. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany bezpłatnie [39].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





---

Cyklofosfamid p.o. jest obecnie finansowany w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności leki refundowane, dostępne w aptece na receptę i wydawany jest świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową [22]. Wyznaczone na tej podstawie ceny leku, wysokość opłaty świadczeniobiorcy oraz limit finansowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 4).

### **METYLOPREDNIZOLON**

Metyloprednizolon i.v. jest obecnie finansowany w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności leki refundowane, dostępne w aptece na receptę i wydawany jest świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową we wskazaniu *zaostrożenie w przebiegu stwardnienia rozsianego* [22]. W związku z tym przyjęto, że w ramach analizowanego wskazania koszt metyloprednizolonu jest w całości ponoszony przez świadczeniobiorcę. Wyznaczone na tej podstawie ceny leku, wysokość opłaty świadczeniobiorcy oraz limit finansowania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 4).

---

**Tabela 4.**  
**Ceny leków uwzględnionych w analizie (PLN)**

Substancja	Produkt lekowy	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena detaliczna	Wysokość opłaty świadczeniobiorcy
Rytuksymab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rytuksymab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cyklofosfamid	Endoxan, drażetki, 50 mg	67,00	72,36	75,98	88,08	88,08	3,2
Metyloprednizolon *	Meprelon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji, 1000 mg	48,68	52,57	55,2	65,22	65,22	3,2
Metyloprednizolon *	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	32,45	35,05	36,8	32,61	43,44	6,83

Substancja	Produkt lekowy	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena detaliczna	Wysokość opłaty świadczeniobiorcy
Metylprednizolon *	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	78,23	84,49	88,71	65,22*	98,73	14,03
Prednizon	Encorton, tabl., 1 mg	7	7,56	7,94	1,18	8,32	8,32
Prednizon	Encorton, tabl., 5 mg	9	9,72	10,21	5,92	12,1	9,38
Prednizon	Encorton, tabl., 5 mg	20,80	22,46	23,58	29,62	29,62	5,33
Prednizon	Encorton, tabl., 10 mg	15,00	16,20	17,01	11,85	20,34	11,69
Prednizon	Encorton, tabl., 20 mg	20,00	21,60	22,68	23,7	27,95	8,32
Azatiopryna	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	20,80	22,46	23,58	29,62	29,62	3,2
Azatiopryna	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	14,00	15,12	15,88	17,77	20,21	5,64
Azatiopryna	Imuran, tabl. powł., 25 mg	28,80	31,10	32,66	29,62	38,7	12,28

Substancja	Produkt lekowy	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena detaliczna	Wysokość opłaty świadczeniobiorcy
Azatiopryna	Imuran, tabl. powł., 50 mg	46,40	50,11	52,62	59,24	61,84	6,16

\*metylprednizolon nie jest refundowany w analizowanym wskazaniu, dlatego w analizie uwzględniono limit finansowania na poziomie 0 PLN, tzn. cały koszt leku ponosi pacjent.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [22]

Wykorzystując dane refundacyjne NFZ z okresu od stycznia do września 2014 [9] roku oraz ceny leków podane w tabeli powyżej wyznaczono przeciętny koszt za miligram substancji uwzględnionych w analizie w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej.

**Tabela 5.**  
**Koszt za miligram substancji (PLN)**













Substancja	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Cyklofosfamid	0,03	0,04
Metyloprednizolon	0,00	0,09
Prednizon	0,04	0,09
Azatiopryna	0,01	0,01

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt leków w przeliczeniu na cykl w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej. Wartości dla ramienia technologii ocenianej i komparatora wskazano w poniższej tabeli.

**Tabela 6.**  
**Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)**

Cykl	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa wspólna		
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	CYC	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	CYC
Indukcja remisji (6 miesięcy)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	851,58	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	1 264,04
Podtrzymanie remisji (miesiące 1-6 po indukcji remisji)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	402,88	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	534,58
Podtrzymanie remisji (miesiące 7-12)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	402,88	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	534,58
Podtrzymanie remisji (miesiące 13-18)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	402,88	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	534,58

Cykl	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa wspólna		
			CYC			CYC
Podtrzymanie remisji (miesiące 19-25)			402,88			534,58
BSC			175,30			354,97

Źródło: opracowanie własne

## 7.2. Koszt podania

Dla leków podawanych doustnie, tj. cyklofosfamid, prednizon i azatiopryna przyjęto zerowy koszt podania. W przypadku rytuksymabu i metyloprednizolonu, które podawane są dożylnie, przyjęto, że ich podanie rozliczane będzie w ramach hospitalizacji, związanej z wykonaniem programu. Koszt podania oszacowano zatem na 468 PLN (wartość świadczenia zgodnie z *Zarządzeniem nr 74/2014/DGL* [40] wynosi 9 punktów). Metyloprednizolon jest także podawany w ramieniu CYC, w którym jego podanie nie wiąże się z wykonaniem programu. Uznano, że podanie metyloprednizolonu podawanego w terapii CYC może odbywać się w ramach wizyt ambulatoryjnych. Uwzględniając częstość podania leków wyznaczono całkowity koszt podania w przeliczeniu na cykl w obu ramionach. Cenę punktów oszacowano na podstawie *Informatora o umowach* [12] (Tabela 1). Wartości podano w poniższej tabeli.

**Tabela 7.**  
**Koszt podania leków na cykl uwzględniony w analizie (PLN)**

Stan	RTX	CYC
Indukcja remisji	2808	21,55
Podtrzymanie remisji (miesiące 1-6)	0,00	0,00
Podtrzymanie remisji (miesiące 7-12)	0,00	0,00
Podtrzymanie remisji (miesiące 13-18)	0,00	0,00
Podtrzymanie remisji (miesiące 19-25)	0,00	0,00
Brak leczenia (oczekiwanie na nawrót)	0,00	0,00
BSC	215,80	215,80

Źródło: opracowanie własne

Koszt podania jest jednakowy w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej.

### 7.3. Koszt BSC

Ze względu na kumulację cyklofosfamid w organizmie chorego, maksymalna liczba cykli indukcji z zastosowaniem CYC p.o. jest również ograniczona do 1-2 (co odpowiada maksymalnej dawce skumulowanej 20-30 gramów) [15, 20, 29]. W analizie uwzględniono, że możliwe jest otrzymanie jednego cyklu indukcji z zastosowaniem cyklofosfamid

. W analizie uwzględniono, że chorzy, z wysoką aktywnością choroby po wyczerpaniu wszystkich możliwości leczenia indukcyjnego otrzymują najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC).

Ze względu na brak wytycznych dotyczących BSC stosowanego u chorych na GPA i MPA, wyznaczenie kosztu BSC należy uznać za ograniczenie analizy. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych) BSC obejmuje leczenie podtrzymujące oraz ambulatoryjne leczenie paliatywne z częstością początkową raz na miesiąc, które jest stopniowo redukowane [15, 29]. W opinii NICE nie określono jednak leków, dawkowania ani tempa redukcji częstości wizyt w poradni medycyny paliatywnej.

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



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszt leczenia paliatywnego oszacowano na podstawie *Informatora o umowach* [12]. Z każdego oddziału NFZ wybrano po jednym świadczeniodawcy, z którym podpisana była umowa na świadczenie usług w zakresie medycyny paliatywnej i sprawdzono cenę świadczenia 15.1180.007.11 porada w poradni medycyny paliatywnej. Następnie wyznaczono średnią cenę produktu ważoną za pomocą sumarycznej liczby kontraktu dla produktu.

**Tabela 8.**  
**Koszt porady w poradni medycyny paliatywnej**

Świadczenie	Koszt porady (PLN)	Liczba porad w cyklu	Koszt w cyklu (PLN)
Porada w poradni medycyny paliatywnej	35,97	6	215,80

Źródło: opracowanie własne

Całkowity koszt BSC, obejmujący koszt leków oraz leczenia paliatywnego przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 9.**  
**Koszt BSC na cykl (PLN)**

Kategoria kosztowa	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
[REDACTED]	175,30	354,97
Porada w poradni medycyny paliatywnej	215,80	215,80
Koszt całkowity	391,10	570,77

Źródło: opracowanie własne

---

## 7.4. Koszt diagnostyki i monitorowania

Diagnostyka (w tym kwalifikacja do *Programu lekowego*) oraz monitorowanie w ramieniu RTX zostały wycenione na podstawie ich opisu w projekcie *Programu lekowego*. Przy kwalifikacji do *Programu lekowego* wykonuje się następujące badania diagnostyczne:

- określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS ,
- badanie ogólne moczu oraz określenie wielkości białkomoczu
- morfologia krwi z rozmazem,
- OB<sup>8</sup>,
- aktywność aminotransferazy alaninowej,
- aktywność aminotransferazy asparaginianowej,
- stężenie białka C-reaktywnego,
- stężenie kreatyniny w surowicy krwi ,
- obliczenie eGRF
- miano przeciwciał anti-HCV,
- miano przeciwciała anti-HBc,
- stężenie antygenu HBs,
- miano przeciwciał anti-HIV,
- miano przeciwciał anti- CMV
- miano przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA i p-ANCA),
- stężenie immunoglobulin IgG, IgM, IgA,
- EKG<sup>9</sup>,
- RTG<sup>10</sup> lub TK<sup>11</sup> klatki piersiowej (do 1 miesiąca przed kwalifikacją),
- test Quantiferon

W analizie uwzględniono, że badania te będą rozliczne w ramach świadczenia kompleksowego W23, którego wartość wynosi 23 punkty zgodnie z *Zarządzeniem nr 82/2013/DGL* [41].

---

<sup>8</sup> odczyn Biernackiego

<sup>9</sup> elektrokardiografia

<sup>10</sup> rentgenografia

<sup>11</sup> tomografia komputerowa

---

---

Po 90-ciu i 180-ciu dniach leczenia w ramach *Programu lekowego* wykonywane są następujące badania

- określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS
- badanie ogólne moczu,
- morfologia krwi z rozmazem,
- OB
- aktywność aminotransferazy alaninowej,
- aktywność aminotransferazy asparaginianowej,
- stężenie białka C-reaktywnego,
- stężenie kreatyniny w surowicy krwi ,
- obliczenie eGRF

Ponadto po 180 dniach od rozpoczęcia leczenia rytuksymabem należy wykonać badania:

- miano przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA i p-ANCA),
- stężenie immunoglobulin IgG, IgM, IgA w surowicy.
- EKG
- RTG klatki piersiowej lub TK klatki piersiowej

W analizie uwzględniono, że badania wykonywane po 90 dniach będą rozliczone w ramach świadczenia specjalistycznego W12, którego wartość wynosi 7 punktów zgodnie z *Zarządzeniem nr 82/2013/DGL* [41], a badania po 180 dniach będą ponownie rozliczone w ramach świadczenia kompleksowego W23.

W ramieniu CYC monitorowanie wynika głównie z toksyczności stosowanych leków: cyklofosfamidu i azatiopryny.

Zgodnie z publikacją *Matuszkiewicz-Rowińska 2008* [17] konieczne jest regularne badanie składu morfologicznego krwi podczas doustnego leczenia cyklofosfamidem. Zgodnie z *Zarządzeniem nr 82/2013/DGL* [41] morfologia krwi może być rozliczona w ramach świadczenia specjalistycznego W11, którego wartość wynosi 3,5 punktów. Zalecana w publikacji *Matuszkiewicz-Rowińska 2008* częstość badań kontrolnych to: co tydzień w pierwszym miesiącu leczenia, co dwa tygodnie w drugim i trzecim miesiącu a następnie co

---

miesiąc. Na tej podstawie przyjęto, że łączna liczba świadczeń w czasie indukcji remisji wynosi 10.

W trakcie podtrzymania remisji przyjęto mniejszą częstość wizyt kontrolnych, co wynika z faktu, że chorzy nie otrzymują już cyklofosfamidu tylko azatiopryne. Zgodnie z *Charakterystyką produktu leczniczego Azathioprine® VIS* [3] w trakcie stosowania leku należy okresowo przeprowadzać badania obrazu morfologicznego krwi oraz czynności wątroby. Częstość wizyt kontrolnych wynosi w pierwszych 8 tygodniach raz na tydzień a następnie do 12-tu miesięcy w remisji raz na miesiąc, po czym do zakończenia stosowania leku raz na trzy miesiące. W analizie uwzględniono powyższą częstość badań kontrolnych, aż do zakończenia stosowania azatiopryny.

Cenę punktów oszacowano na podstawie *Informatora o umowach* [12] (Tabela 1). W poniższej tabeli przedstawiono koszt diagnostyki i monitorowania uwzględniony w analizie.

**Tabela 10.**  
**Koszt diagnostyki i monitorowania uwzględniony w analizie (PLN)**

Cykl	RTX		CYC	
	Liczba świadczeń	Koszt (PLN)	Liczba świadczeń	Koszt (PLN)
Indukcja remisji (6 miesięcy)	1 x W23 (przy kwalifikacji), 1 x W12 (po 90 dniach od rozpoczęcia leczenia)	269,37	10 x W11	377,12
Podtrzymanie remisji (miesiące 1-6)	1 x W23 (po 180 dniach od rozpoczęcia leczenia)	193,95	12 x W11	452,55
Podtrzymanie remisji (miesiące 7-12)	-	0	6 x W11	226,27
Podtrzymanie remisji (miesiące 13-18)	-	0	2 x W11	75,42
Podtrzymanie remisji (miesiące 19-25)	-	0	2 x W11	75,42





















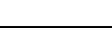
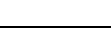
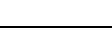
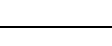
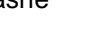



Źródło: opracowanie własne

Koszt diagnostyki i monitorowania jest jednakowy w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej.

## 7.5. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli (Tabela 11).

**Tabela 11.**  
**Całkowity koszt różniący (PLN)**

Cykl	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa wspólna		
			CYC			CYC
Indukcja remisji (6 miesięcy)			1 250,25			1 662,71
Podtrzymanie remisji (miesiące 1-6 po indukcji remisji)			855,42			987,12
Podtrzymanie remisji (miesiące 7-12)			629,15			760,85
Podtrzymanie remisji (miesiące 13-18)			478,30			610,00
Podtrzymanie remisji (miesiące 19-25)			478,30			610,00
BSC			391,10			570,77

Źródło: opracowanie własne

## 8. Modelowanie




W celu porównania opłacalności stosowania RTX vs CYC w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano niejednorodny model Markowa. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* [11] stwierdzono, że prawdopodobieństwo nawrotu choroby nie jest stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Dodatkowo wyznaczono liczbę lat życia w remisji oraz oczekiwaną długość życia (LY).

## 8.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTM wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [1]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. 

Do wykonania modelu wykorzystano programie MS Excel 2013.

W modelu uwzględniono pięć stanów:













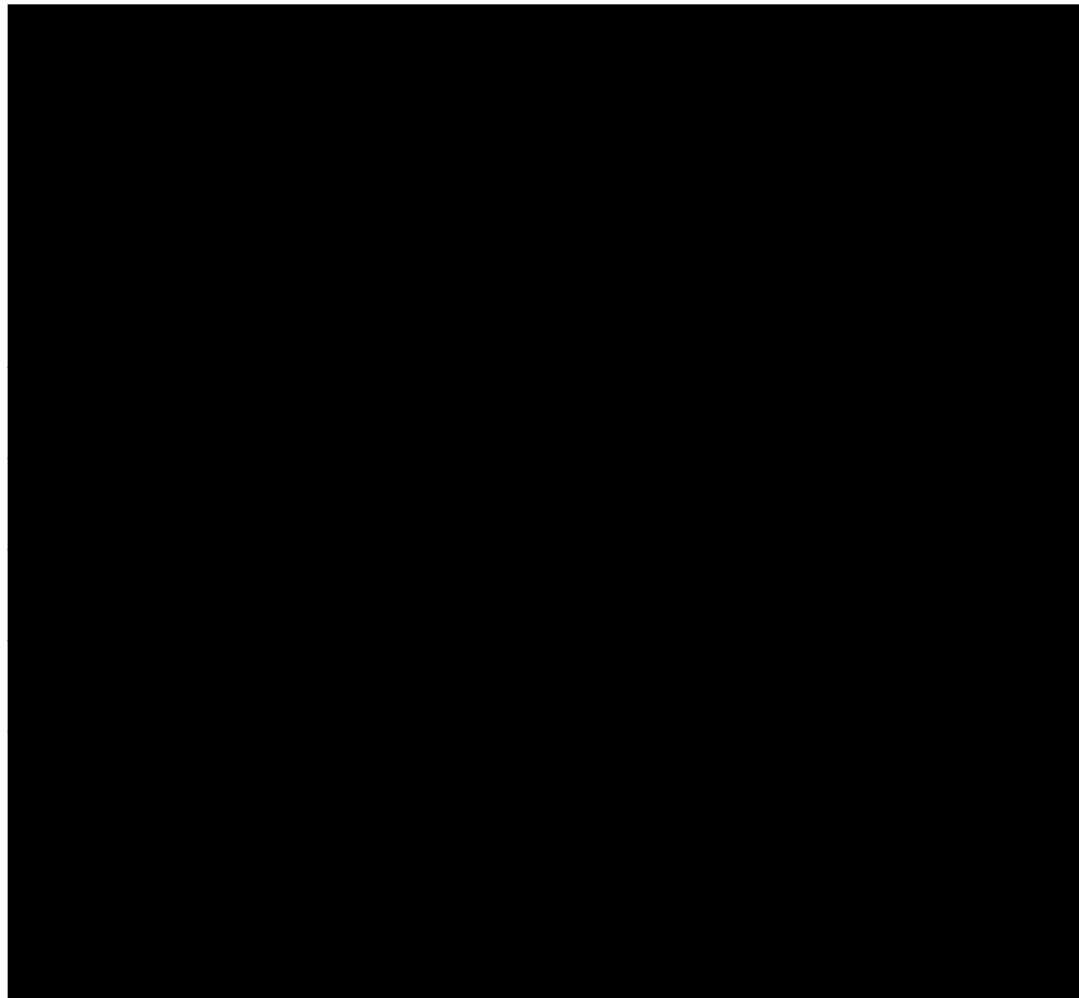




Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.



**Rysunek 1.**  
**Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej**



Źródło: opracowanie własne

Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

[Redacted text block]

12 [Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

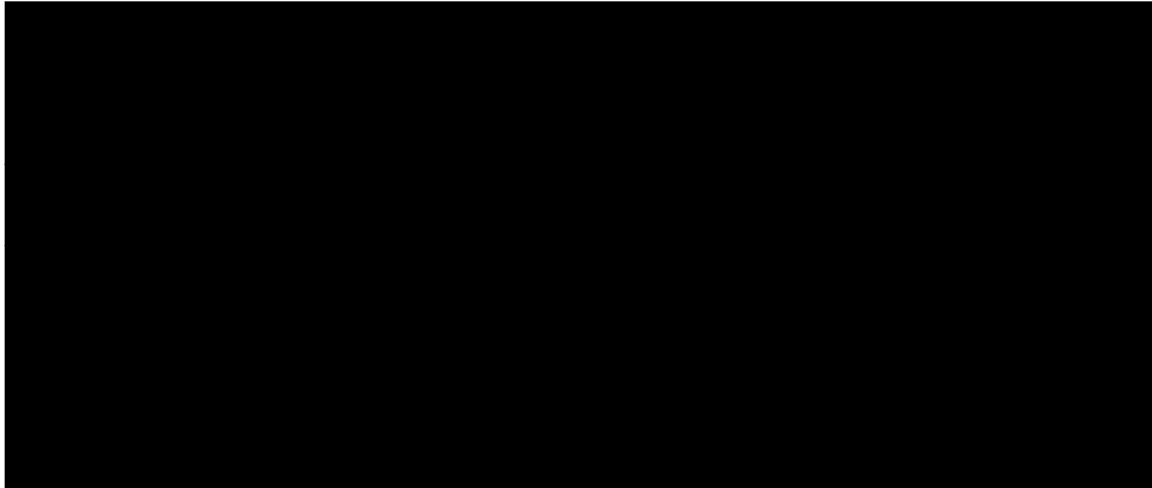
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Rysunek 2.**  
**Schemat leczenia uwzględniony w analizie**



\*stosowane tylko, jeśli zajdzie taka konieczność  
Źródło: opracowanie własne

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

## 8.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

### 8.2.1. Indukcja remisji



Interwencja	Wartość
RTX	█
CYC	█
BSC*	█

Źródło: opracowanie własne

[Redacted text block]

### 8.2.2. Prawdopodobieństwo nawrotów

[Redacted text block]

Tabela 13.

[Redacted text block]

Cykl	Odsetek chorych z ciężkim nawrotem choroby		Warunkowe prawdopodobieństwo nawrotu			
	RTX (51*)	CYC (50*)	RTX	CYC	Ogółem	BSC**
Miesiące 1-6	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Miesiące 7-12	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Miesiące 13-18 oraz później	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 8.2.3. Choroba niekontrolowana

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	■	■	■	■ <sup>13</sup>

[Redacted text block]

### 8.2.4. Prawdopodobieństwo zgonu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

13 [Redacted]  
14 [Redacted]

[Redacted text block]

**Tabela 15.**

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

### 8.3. Jakość życia

#### 8.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej

[Redacted text block]

#### 8.3.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w *Analizie klinicznej*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

---

### 8.3.3. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w modelu Markowa, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 8.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (*Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

[Redacted content]



[Redacted text block]

### 8.3.3.1. Mapowanie jakości życia SF-36 na EQ-5D

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

Wyniki jakości życia zamieszczono w poniższej tabeli:

**Tabela 19.**  
**Jakość życia w stanach w modelu Markowa przyjęta w analizie podstawowej**

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

Źródło: opracowanie własne

[Redacted text block]

**Tabela 20.**  
**Zestawienie oszacowań jakości życia na podstawie wszystkich dostępnych danych**

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Green]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Green]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Green]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Green]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Green]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Green]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Green]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Green]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne

[Redacted text block]



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

Źródło: opracowanie własne

## 8.5. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie do finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTM* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1].

## 8.6. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowymi elementami walidacji wewnętrznej modelu były również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10 oraz sprawdzenie zgodności z uwagami NICE.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Do wyników tych analiz odniesiono się w dyskusji.

## 9. Wyniki analizy

### 9.1. Analiza kosztów-użyteczności

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli. W tabeli przedstawiono również koszty związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, uwzględniane w niniejszej analizie. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej oraz w wariancie z RSS i bez RSS.

**Tabela 22.**  
Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu

	Koszty		QALY	
	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne na podstawie wykonanego modelu

Wartości kosztów inkrementalnych oraz inkrementalnych wartości QALY dla poszczególnych opcji terapeutycznych przedstawiono w poniższej tabeli. Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości QALY.

**Tabela 23.**  
Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym

	Koszty		QALY	
	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie wykonanego modelu

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego QALY został określony poprzez wyniki generowane w analizie wrażliwości. Pozostałych wyników zdrowotnych (LY, czas życia w remisji) nie ujęto w niniejszym zestawieniu ponieważ mają one jedynie charakter informacyjny i nie mają wpływu na wynik analizy.

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu [REDACTED]



**Tabela 24.**  
**Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem**

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

Źródło: opracowanie własne

---

## 10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

### 10.1. Analiza wartości skrajnych

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Dla parametrów związanych ze skutecznością rytuksymabu i cyklofosfamid p.o. obliczono granice 95%-owych przedziałów ufności. [REDACTED]

[REDACTED] Dolna i górna granica przedziału ufności wyznacza ich zakres zmienności. Do obliczeń skorzystano ze wzoru:

$$\frac{m}{N} \pm u_{0,05} \sqrt{\frac{\frac{m}{N} \left(1 - \frac{m}{N}\right)}{N}}$$

Gdzie:

$\frac{m}{N}$  – odsetek chorych z badania

$N$  – liczebność próby

$u_{0,05}$  – statystyka dla, której dystrybuanta obustronnego standaryzowanego rozkładu normalnego przyjmuje wartość 95% (w przybliżeniu 1,96).

[REDACTED]

---

[Redacted text block consisting of several horizontal black bars]

---





**Tabela 26.**

**Wyniki analizy wrażliwości dla porównania RTX vs CYC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy -** [REDACTED]

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





























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

Źródło: opracowanie własne











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

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry<sup>16</sup>:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

 [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

---

<sup>16</sup> [Redacted]

---

## 10.2. Analiza scenariuszy

[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]

**10.2.1. Wariant I:** [Redacted]

[Redacted text block]

**Rysunek 3.**



[Redacted text]

**Tabela 30.**  
**Wyniki wariantu I analizy scenariuszy**

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

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 31.**  
**Cena progowa w wariacie I analizy scenariuszy**

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

Źródło: opracowanie własne

[Redacted text]

[Redacted text]

**10.2.2. Wariant II:** [Redacted text]

Schemat leczenia uwzględniony w niniejszym wariantcie przedstawiono na poniższym rysunku.

**Rysunek 4.**



**Tabela 32.**  
**Wyniki wariantu II analizy scenariuszy**

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

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

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 33.**  
**Cena progowa w wariancie II analizy scenariuszy**

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

Źródło: opracowanie własne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

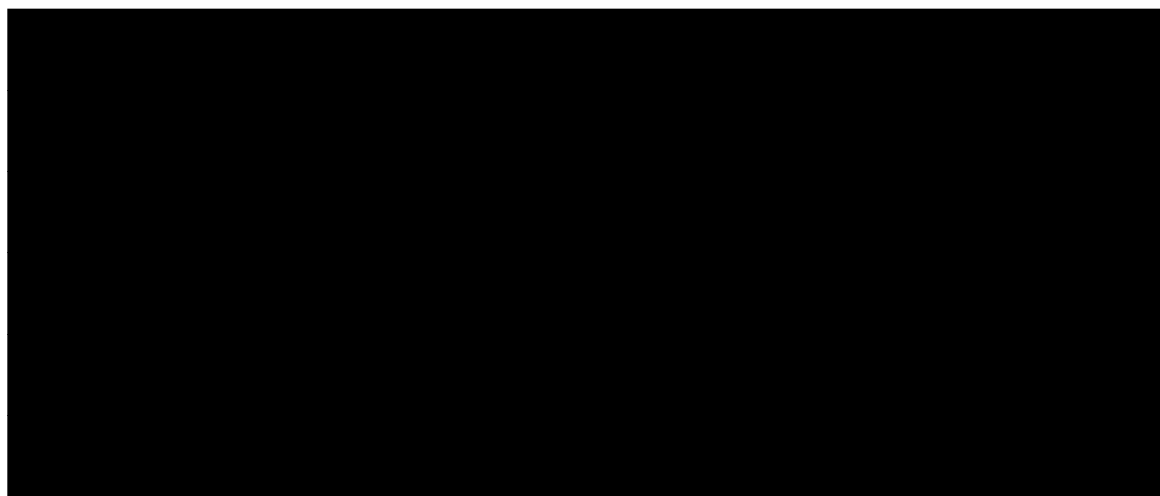
**10.2.1. Wariant III:** [REDACTED]

[REDACTED]

Schemat leczenia uwzględniony w niniejszym wariancie przedstawiono na poniższym rysunku.

**Rysunek 5.**

[REDACTED]



Wyniki inkrementalne oraz progową CZN dla modelu uwzględniającego powyższy schemat leczenia przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 34.**  
**Wyniki wariantu III analizy scenariuszy**

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



Źródło: opracowanie własne

**Tabela 35.**  
**Cena progowa w wariancie III analizy scenariuszy**



Źródło: opracowanie własne

[Redacted text block]

**10.2.1. Wariant IV:**

[Redacted text block]

Wyniki inkrementalne oraz progową CZN dla modelu uwzględniającego powyższy schemat leczenia przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 36.**  
**Wyniki wariantu IV analizy scenariuszy**

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

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 37.**  
**Cena progowa w wariancie IV analizy scenariuszy**

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

Źródło: opracowanie własne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**10.2.2. Wariant V:** [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki inkrementalne oraz progową CZN dla modelu uwzględniającego powyższy schemat leczenia przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 38.**  
**Wyniki wariantu V analizy scenariuszy**

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

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 39.**  
**Cena progowa w wariancie IV analizy scenariuszy**

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


Zródło: opracowanie własne

[Redacted text block]

### 10.2.1. Wariant VI: [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted content]

**Tabela 40.**  
**Koszt CYC i.v. (hospitalizacja) w trakcie indukcji remisji**

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

Źródło: [Redacted]

Pozostałe koszty uwzględnione w analizie przyjęto takie same jak w ramieniu CYC w analizie podstawowej (patrz rozdział 7.5). W tabeli poniżej przedstawiono koszty całkowite uwzględnione w ramieniu CYC i.v. w poszczególnych stanach:

**Tabela 41.**  
**Koszt całkowity CYC i.v. (hospitalizacja)**

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

Źródło: opracowanie własne

Wyniki inkrementalne oraz progową CZN dla powyższego wariantu przedstawiono w tabelach poniżej:

**Tabela 42.**  
**Wyniki wariantu VI analizy scenariuszy**



Źródło: opracowanie własne

**Tabela 43.**  
**Cena progowa w wariancie IV analizy scenariuszy**

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

Źródło: opracowanie własne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 11. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [27] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [39]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [37]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012* [21] PKB per capita wyniosło w Polsce 39 859 PLN, a tym samym wysokość proggu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **119 577 PLN**.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 44.**  
**Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej**

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

Źródło: opracowanie własne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy kosztów-żyteczności w przypadku porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem.

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 10.







---

## 12. Ograniczenia i założenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

### 13. Podsumowanie i wnioski końcowe

[Redacted text block]

### 14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTM) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.2. W przeglądzie odnaleziono jedną publikację *Latimer 2014* [15].

W publikacji *Latimer 2014* przedstawiono wyniki analizy opłacalności stosowania rytuksymabu w leczeniu chorych z GPA lub MPA opracowanej na podstawie badania *RAVE* i zweryfikowanej przez NICE. W analizie wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, dla celów refundacyjnych w Wielkiej Brytanii. Należy zwrócić uwagę, na krytykę modelu przez NICE, przedstawioną w publikacji oraz w ocenie technologii medycznej [29]. Zdaniem analityków NICE najważniejsze ograniczenie modelu wiąże się z maksymalną dopuszczalną liczbą cykli cyklofosfamidu w indukcji remisji. Dawka kumulacyjna cyklofosfamidu, której nie można przekraczać wynosi 20-30 gramów na osobę, co przekłada się na 1-2 cykle standardowego leczenia indukcyjnego z wykorzystaniem CYC p.o. [REDACTED]

[REDACTED] Drugie zastrzeżenie NICE wiązało się z założeniami dotyczącymi stanu CHOROBA NIEKONTROLOWANA, mianowicie kosztu leczenia i jakości życia. Zdaniem analityków NICE chorzy, w tym stanie mają możliwość leczenia paliatywnego (wystarczy jedna wizyta w poradni medycyny paliatywnej w miesiącu) oraz otrzymują leczenie podtrzymujące. [REDACTED]

[REDACTED] Należy także zwrócić uwagę, że w końcowych wnioskach NICE uznał stosowanie rytuksymabu za ekonomicznie opłacalne przy progu opłacalności na poziomie 20 tys. GBP/QALY (dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu) w populacji chorych, którzy wyczerpali możliwość leczenia cyklofosfamidem oraz rekomendował jego refundację.

Wyniki analizy przedstawiono w tabeli poniżej (wyniki dotyczą wyłącznie perspektywy płatnika publicznego).

**Tabela 46.**  
**Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej**

Technologia medyczna	Koszt inkrementalny (GBP)	Inkrementalny efekt zdrowotny (QALY)	Współczynnik kosztów-efektywności (GBP/QALY)
Populacja: wszyscy chorzy, komparator: CYC→CYC→BSC			
CYC→CYC→RTX→BSC	3 894,38	0,3200	12 075,42
CYC→RTX→CYC→BSC	355,07	0,0051	69 709,63



---

W związku z powyższym wyniki niniejszej analizy należy uznać za stabilne.

Wykonano analizę progową, która wykazała, że w perspektywie **płatnika publicznego ICUR** osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku **perspektywy wspólnej** analiza progowa wykazała, że ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



---

## 15. Załączniki

### 15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

#### 15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

##### Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy z GPA lub MPA;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

##### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

#### 15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli

---

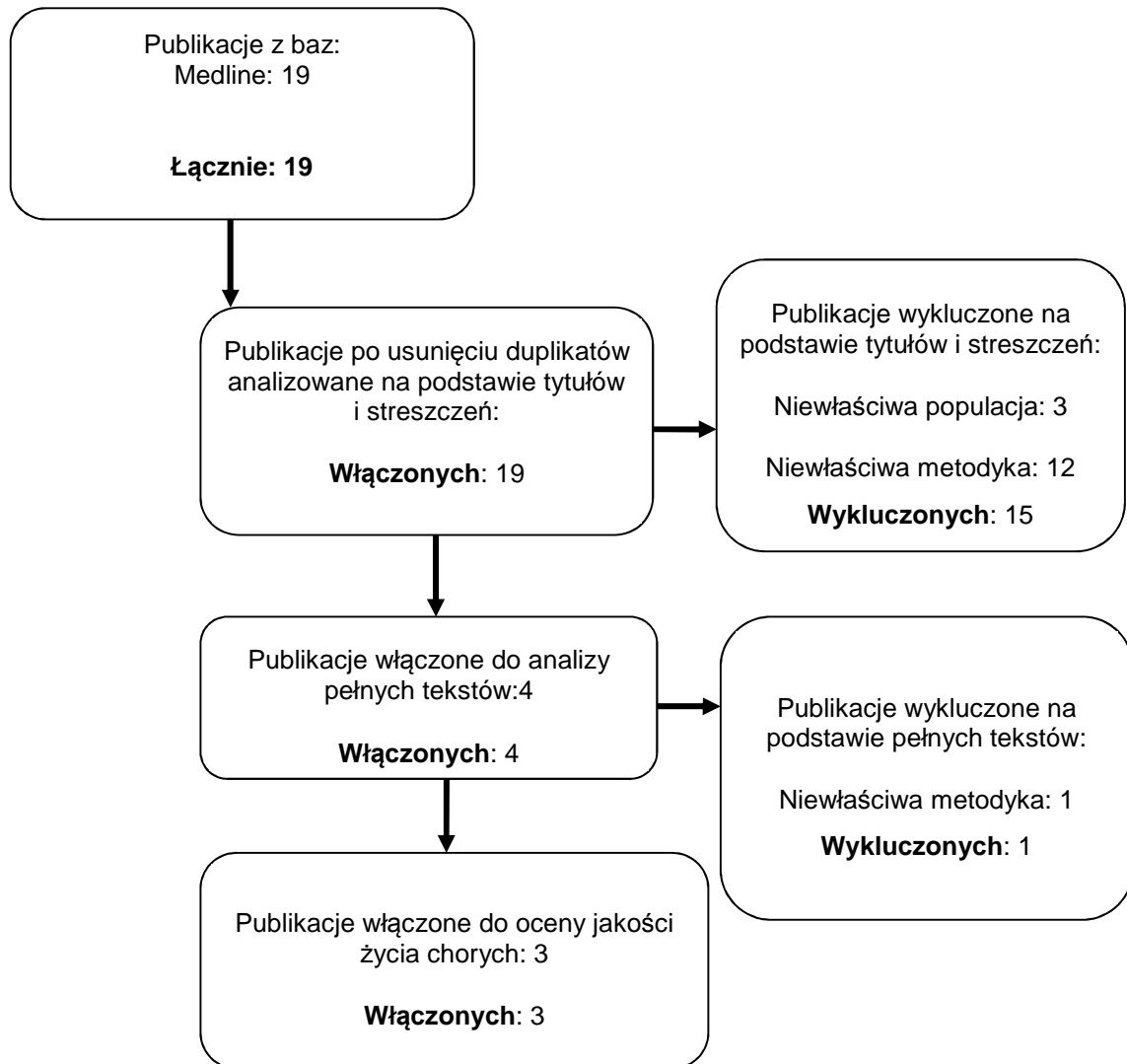


---

z udziałem trzeciego analityka (■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

**Rysunek 6.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [24]

#### **15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy**

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 19 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

⊕ w bazie Medline odnaleziono 19 publikacji;

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 19 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych.

### 15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Carpenter 2009* [2], *Faurschou 2010* [10], *Tomasson 2012* [35].

Celem badania przedstawionego w publikacji *Carpenter 2009* było określenie wpływu zapalenia naczyń związanego z ANCA na jakość życia chorych oraz ich rodzin (małżonków). Pomiaru jakości życia dokonano za pomocą kwestionariusza SF-36. W badaniu uwzględniono 97 dorosłych chorych na GPA, MPA lub syndrom Churga-Straussa. Niestety w publikacji nie podano jaki odsetek chorych w próbie chorował na GPA lub MPA. Ponadto, w badaniu uwzględniano wyłącznie chorych znajdujących się formalnych związkach małżeńskich, co wynikało z celu badania. W związku z powyższym, można przypuszczać że wyniki przedstawione w publikacji *Carpenter 2009* nie są reprezentatywne w populacji chorych na GPA lub MPA, oraz nie uwzględniono ich w niniejszej analizie. Zostały one przedstawione jedynie w celach informacyjnych.

**Tabela 48.**

**Wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badania *Carpenter 2009***

Elementy Sf-36	Mężczyźni		Kobiety	
	Średnia	SD	Średnia	SD
Funkcjonowanie fizyczne	40,20	12,10	44,20	11,10
Ograniczenie ról wynikające z powodów zdrowia fizycznego	37,70	11,10	38,60	11,60
Dolegliwości bólowe	47,20	13,10	48,40	11,80
Ogólne poczucie zdrowia	36,10	10,40	37,50	9,60
Witalność	44,60	9,20	45,50	9,00
Funkcjonowanie społeczne	43,50	10,80	48,40	11,80
Ograniczenie ról wynikające z problemów emocjonalnych	42,40	14,20	38,60	11,60
Poczucie zdrowia psychicznego	48,70	9,90	50,50	10,00

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Carpenter 2009* [2]

W publikacji *Faurschou 2010* przedstawiono wyniki pomiaru jakości życia u chorych na GPA dokonanego za pomocą kwestionariusza SF-36. W badaniu tym uwzględniono próbę liczącą 68 chorych. Ograniczeniem dotyczącym wykorzystania danych jest fakt, że pomiaru dokonano na chorych będących wyłącznie w stanie remisji, co oznacza, że wyników tych nie można zastosować do modelowania jakości życia u chorych podczas nawrotów choroby. W związku z tym wyniki z publikacji *Faurschou 2010* zostały przedstawione wyłącznie w celach informacyjnych.

**Tabela 49.**

**Wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badania *Faurschou 2009***

Wymiary SF-36	Średnia	Odchylenie standardowe
Funkcjonowanie fizyczne	72,5	25,9
Ograniczenie ról wynikające z powodów zdrowia fizycznego	57,7	45,3
Dolegliwości bólowe	72,4	28,5
Ogólne poczucie zdrowia	50,9	22,3
Witalność	61,9	22,7
Funkcjonowanie społeczne	80,9	23,3
Ograniczenie ról wynikające z problemów emocjonalnych	73	25,3
Poczucie zdrowia psychicznego	78,4	17,9

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Faurschou 2010* [10]

W publikacji *Tomasson 2012* przedstawiono wyniki pomiaru jakości życia chorych na GPA dokonanego za pomocą kwestionariusza SF-36. W badaniu uwzględniono dwie próby, dla których przedstawiono osobno wyniki: próba WGET obejmująca 180 chorych z aktywną chorobą (wynik w skali BVAS w przedziale 2-18) oraz próba VCRC-LS obejmująca 228 chorych znajdujących się przeważnie w remisji (mediana wyniku w skali BVAS wynosiła 0).

**Tabela 50.**

**Wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badania *Tomasson 2012***

Wymiary SF-36	WGET*		VCRC-LS**	
	Średnia	SD	Średnia	SD
Funkcjonowanie fizyczne	55,8	28,1	71,7	25,4
Ograniczenie ról wynikające z powodów zdrowia fizycznego	16,6	31,6	62,8	31,5
Dolegliwości bólowe	47,7	28,3	65,4	27
Ogólne poczucie zdrowia	46	20,2	52	22,6
Witalność	35,6	21,6	49,9	23

Wymiary SF-36	WGET*		VCRC-LS**	
	Średnia	SD	Średnia	SD
Funkcjonowanie społeczne	49,5	28,5	69,7	27,9
Ograniczenie ról wynikające z problemów emocjonalnych	53,5	44,8	76	28,6
Poczucie zdrowia psychicznego	33,5	44,8	71,2	19,3

\*próba WGET obejmuje 180 chorych z aktywną chorobą

\*\*próba VCRC-LS obejmuje 228 chorych przeważnie znajdujących się w remisji

Źródło: opracowanie własne na podstawie Tomasson 2012 [35]

## 15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

### 15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ populacja: dorośli chorzy z GPA lub MPA;

#### Interwencja:

- ⊕ indukcja remisji rytuksymabem;

#### Komparator:

- ⊕ cyklofosfamid;
- ⊕ **metodyka**: analizy kosztów-efektywności, kosztów-żyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

#### Kryteria wykluczenia badań:





---

Data ostatniego wyszukiwania: 05.11 2014

Źródło: opracowanie własne

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora: cyklofosfamidu p.o.

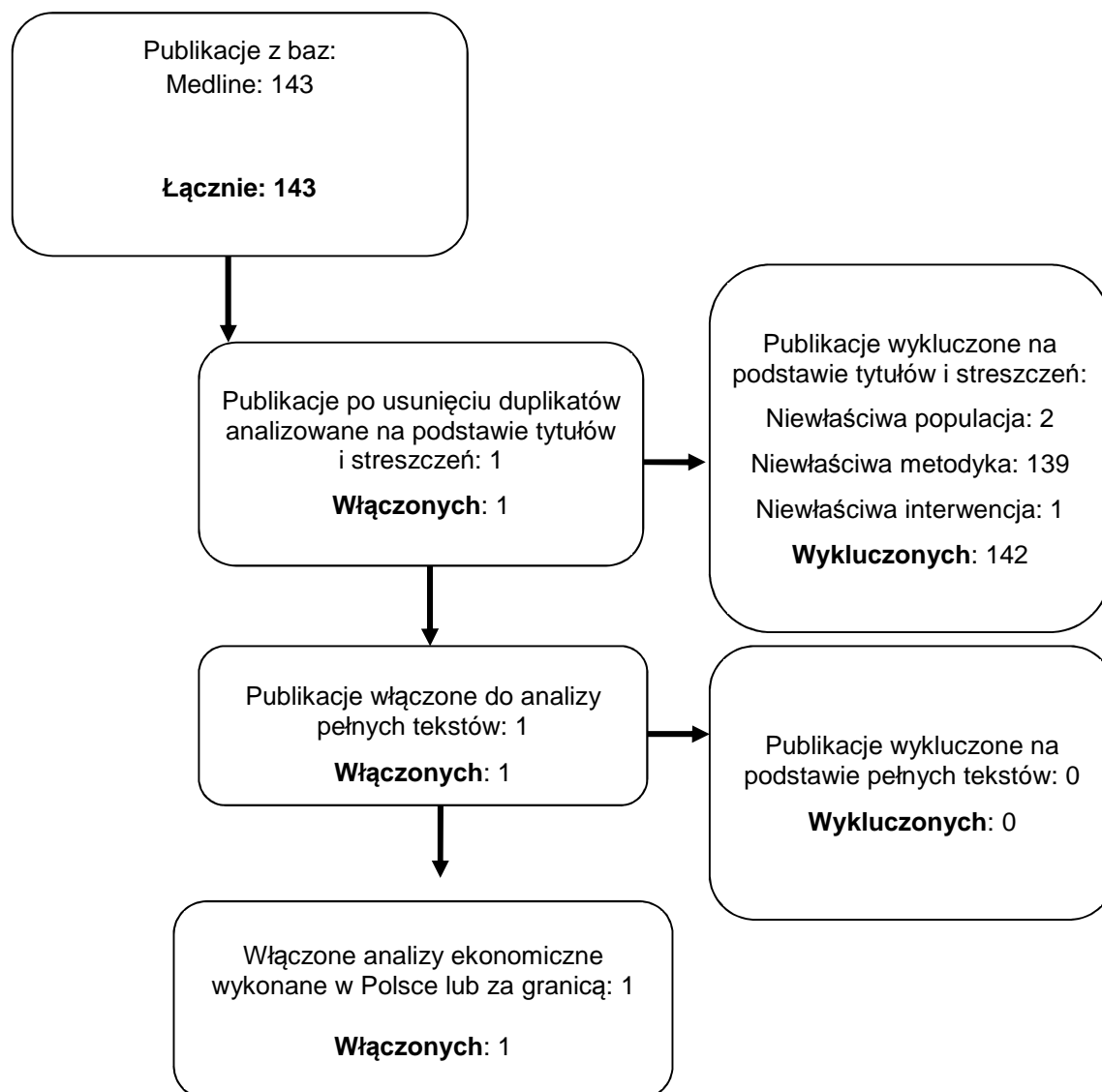
### **15.2.3. Selekcja badań**

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (MD, DŁ). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (AK) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

**Rysunek 7.**

**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [24]

#### **15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy**

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 141 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

⊕ w bazie Medline odnaleziono 143 publikacji;

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono jedną publikację, prezentującą wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

### 15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono jedną analizę ekonomiczną, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania rytuksymabu w porównaniu z cyklofosfamidem w leczeniu dorosłych chorych z zapaleniem naczyń związanym z ANCA: *Latimer 2014* [15]

Zgodnie z Wytycznymi AOTM, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 14).

## 15.3. Uzasadnienie kwalifikacji do obecnie istniejącej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie Wykazu leków refundowanych* [22] lek MabThera® jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1035.0 *Rituximabum*.

Objęcie refundacją RTX może nastąpić w drodze refundacji w ramach obecnej grupy limitowej 1035.0, ze względu na spełnienie warunków z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*, posiadanie tej samej nazwy międzynarodowej [39].


## 15.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 52.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK. - rozdział 9.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii</li> <li>oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii</li> </ul>	TAK, rozdział 9.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 9.1
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.2.2.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.3.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 12.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 15.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 10.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 10.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10., rozdział 10.2.2.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*

## 16. Spis tabel

Tabela 1. Koszt punktu rozliczeniowego dla świadczeń realizowanych na podstawie umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna...	21
Tabela 2. Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie.....	21
Tabela 3. Przeciętne zużycie leków na cykl (mg).....	23
Tabela 4. Ceny leków uwzględnionych w analizie (PLN) .....	27
Tabela 5. Koszt za miligram substancji (PLN) .....	30
Tabela 6. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN) .....	30
Tabela 7. Koszt podania leków na cykl uwzględniony w analizie (PLN).....	31
Tabela 8. Koszt porady w poradni medycyny paliatywnej.....	33
Tabela 9. Koszt BSC na cykl (PLN).....	33
Tabela 10. Koszt diagnostyki i monitorowania uwzględniony w analizie (PLN).....	36
Tabela 11. Całkowity koszt różniący (PLN).....	36
Tabela 12. [REDACTED].....	42
Tabela 13. [REDACTED].....	43
Tabela 14. [REDACTED].....	44
Tabela 15. SMR w stanach uwzględnionych w analizie .....	45
Tabela 16. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych na wskazanie.....	46
Tabela 17. Porównanie dopasowania modeli mapujących SF-36 na EQ-5D .....	48

---

Tabela 18. Oszacowania parametrów funkcji mapującej SF-36 na EQ-5D .....	49
Tabela 19. Jakość życia w stanach w modelu Markowa przyjęta w analizie podstawowej.....	50
Tabela 20. Zestawienie oszacowań jakości życia na podstawie wszystkich dostępnych danych.....	51
Tabela 21. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia .....	52
Tabela 22. Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu .....	54
Tabela 23. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym ....	54
Tabela 24. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem.....	56
Tabela 25. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych .....	60
Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania RTX vs CYC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - [REDACTED] [REDACTED] .....	62
Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania RTX vs CYC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - [REDACTED] [REDACTED] .....	66
Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania RTX vs CYC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - [REDACTED] [REDACTED] .....	71
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania RTX vs CYC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - [REDACTED] [REDACTED] .....	76
Tabela 30. Wyniki wariantu I analizy scenariuszy .....	83

---

---

Tabela 31. Cena progowa w wariancie I analizy scenariuszy .....	84
Tabela 32. Wyniki wariantu II analizy scenariuszy .....	85
Tabela 33. Cena progowa w wariancie II analizy scenariuszy .....	85
Tabela 34. Wyniki wariantu III analizy scenariuszy .....	87
Tabela 35. Cena progowa w wariancie III analizy scenariuszy .....	87
Tabela 36. Wyniki wariantu IV analizy scenariuszy.....	88
Tabela 37. Cena progowa w wariancie IV analizy scenariuszy .....	89
Tabela 38. Wyniki wariantu V analizy scenariuszy.....	90
Tabela 39. Cena progowa w wariancie IV analizy scenariuszy .....	90
Tabela 40. Koszt CYC i.v. (hospitalizacja) w trakcie indukcji remisji .....	92
Tabela 41. Koszt całkowity CYC i.v. (hospitalizacja).....	92
Tabela 42. Wyniki wariantu VI analizy scenariuszy.....	93
Tabela 43. Cena progowa w wariancie IV analizy scenariuszy .....	93
Tabela 44. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej.....	94
Tabela 45. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem .....	96
Tabela 46. Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej.....	101
Tabela 47. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	104
Tabela 48. Wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badania <i>Carpenter 2009</i> .....	107

---



---

Tabela 49. Wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badania <i>Faurschou 2009</i> .....	108
Tabela 50. Wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badania <i>Tomasson 2012</i> .....	108
Tabela 51. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....	110
Tabela 52. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	113

## 17. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	39
Rysunek 2. Schemat leczenia uwzględniony w analizie.....	42
Rysunek 3. Wariant I: BSC stosowane po niepowodzeniu I linii leczenia.....	82
Rysunek 4. Wariant II: wcześniejsze vs opóźnione podanie rytuksymabu .....	84
Rysunek 5. Wariant III: w ramieniu CYC możliwe są dwa cykle cyklofosfamidu.....	86
Rysunek 6. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	106
Rysunek 7. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	112

---

---

## 18. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
  2. Carpenter D., Thorpe C., Lewis M. i in., *Health-related quality of life for patients with vasculitis and their spouses*, *Arthritis & Rheumatology* 2009, 61(2), pp. 259-265
  3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine VIS<sup>®</sup> zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
  4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan<sup>®</sup>, drażetki 50 mg zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
  5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan<sup>®</sup>, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 g zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
  6. Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera<sup>®</sup> zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
  7. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (data dostępu: 09.09.2014 r.)
  8. Dane dostarczone przez Zamawiającego
  9. Dane refundacyjne NFZ za okres styczeń-wrzesień 2014 <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6444> (data dostępu 22.12.2014)
  10. Faurchou M., Sigaard L., Bjorner J. i in., *Impaired health-related quality of life in patients treated for Wegener's granulomatosis*, *The Journal of Rheumatology* 2010, 37(10) pp. 2081-2085
  11. ██████████. i in., *MabThera<sup>®</sup> (rytuksymab) w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakowatością z zapaleniem wielonaczyniowym (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym (MPA) – analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna*
  12. Informator o umowach NFZ: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (data dostępu 27.08.2014)
-

- 
13. Keogh K. A., Ytterberg S. R., Fervenza F. C. i in., *Rituximab for Refractory Wegener's Granulomatosis. Report of a prospective, open – label pilot trial*, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2006, 173(2). pp 180–187
  14. Lane S., Watts R., Shepstone L. i in., *Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality*, Quarterly Journal of Medicine 2005, 98(2), pp. 97-111
  15. Latimer N., Carroll C., Wong R. i in., *Rituximab in combination with corticosteroids for the treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a NICE single technology appraisal*, PharmacoEconomics 2014, DOI 10.1007/s40273-014-0189-z [Epub. ahead of print]
  16. Lembicz M., Batura-Gabryel H., Nowicka A., *Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń – obraz kliniczny i przegląd aktualnych opcji terapeutycznych*, Pneumonologia i Alergologia Polska 2014, 82(1), pp. 61-73
  17. Matuszkiewicz-Rowińska J., *Leczenie zapaleń naczyń z obecnością przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów u dorosłych*, Nefrol. Dial. Pol. 2008, 12, 197-202
  18. Miloslavsky E., Specks U., Merkel P., *Clinical outcomes of remission induction therapy for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*, Arthritis & Rheumatism 2013, 65(9), pp. 2441-2449
  19. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
  20. Ntatsaki E., Carruthers D., Chakravarty K. i in., *BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis*, <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/early/2014/04/11/rheumatology.ket445.full.pdf+html> (data dostępu: 05.06.2014 r.)
  21. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012; M.P. 2013 nr 0 poz. 880
  22. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r., <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> (dostęp online 22.12.2014)
-

- 
23. Odgen C., Fryar C., Carroll M., i in., *Mean body weight, height and body mass index, united states 1960-2002*, Advance Data 2004 Oct 27; (347): 1-17
  24. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 27.08.2014)
  25. Projekt programu lekowego *Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) przy wykorzystaniu substancji czynnej rytuksymab (ICD-10 M31.3 ziarniniakowość Wegenera, M31.8 inne określone martwicze choroby naczyń krwionośnych)*
  26. Rowen D., Brazier J., Roberts J., *Mapping SF-36 onto the EQ-5D indeks: how reliable is the relationship?*, Health and Quality of Life Outcomes 2009, 7(27), doi:10.1186/1477-7525-7-27, <http://www.hqlo.com/content/7/1/27> (data dostępu: 25.08.2014 r.)
  27. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie *minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*
  28. Rituximab for the Treatment of Wegener's Granulomatosis and Microscopic Polyangiitis (RAVE), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00104299?term=rituximab+and+anca&rank=4> (data dostępu 27.08.2014)
  29. *Rituximab in combination with glucocorticoids for treating anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*, Nice technology appraisal guidance 308, march 2014 <https://www.nice.org.uk/guidance/TA308/chapter/1-guidance> (data dostępu 05.09.2014)
  30. Specks U., Merkel P., Seo P. i in., *Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis*, The New England Journal of Medicine 2013, 396(5) pp.417-427
  31. Stone J. H., Merkel P. A., Spiera R. i in., *Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis*, N Engl J Med 2010; 363: 221-32
  32. Strona internetowa U.S. EPA Analysis of NHANES 1999–2006 data (children) NHANES 2005–2006 data (adults) <http://www.epa.gov/ncea/efh/pdfs/efh-chapter07.pdf> (dostęp online: 27.08.2014)
  33. Tablice trwania życia 1990-2012, <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx> (dostęp online: 27.08.2014)
-

- 
34. Tłustochowicz W., Tłustochowicz M., *Układowe zapalenia naczyń*, Reumatologia 2012, 50(2), pp. 130-137
  35. Tomasson G., Boers M., Walsh M. i in., *Assessment of health-related quality of liufe as an outcome measure in granylomatosis with polyangiitis (Wegener's)*, Arthritis Care & Reaserch 2012, 64(2), pp., 273-279
  36. Tylka J., Piotrowicz R., *Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska*, Kardiologia Polska 2009, 67(10), pp. 1166-1169
  37. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
  38. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
  39. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
  40. Zarządzenie nr 74/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 listopada 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
  41. Zarządzenie nr 82/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (z późniejszymi zmianami)
  42. Zimmerman-Górska I., *Choroby reumatyczne*, red. P. Gajewski, Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, Kraków 2012, 1835-1839
-