



IGNORANTIA NOCET

Humira[®] (adalimumab) w leczeniu chorych na nielecznoustawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.2

Wykonawca:

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

Przygotowano dla:

AbbVie Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 02.02.2018 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

KRS: 0000331173
NIP: 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

W dniu 2 lutego 2018 r. analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia OT.4331.1.2018.JM.KP.ALW.4 z dnia 26 stycznia 2018 r. Pierwotnie analiza została zakończona 5 stycznia 2018 r.

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

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	17
2. Strategia analityczna.....	19
3. Perspektywa	20
4. Ocena wyników zdrowotnych.....	20
4.1. Skuteczność kliniczna	20
4.1.1. Chorzy na ERA	20
4.1.2. Chorzy na nMIZS	22
4.2. Profil bezpieczeństwa	23
4.2.1. Chorzy na ERA	23
4.2.2. Chorzy na nMIZS	23
5. Technika analityczna.....	24
6. Modelowanie.....	24
6.1. Struktura modelu.....	25
6.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	28
6.2.1. Ramię sDMARDs	33
6.2.2. Ramię ADA+sDMARDs.....	34
6.3. Jakość życia w modelu Markowa	40
6.4. Horyzont czasowy w modelu	42

6.5. Dyskontowanie.....	42
7. Analiza kosztów.....	43
7.1. Koszt leków.....	45
7.1.1. Dawkowanie leków.....	45
7.1.2. Ceny leków	56
7.2. Inne kategorie kosztowe.....	57
7.2.1. Koszt podania leku.....	57
7.2.2. Koszt kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego	58
7.2.3. Koszt monitorowania.....	58
7.2.4. Działania niepożądane	60
7.3. Całkowity koszt różniący	61
8. Założenia i dane wejściowe	64
9. Wyniki analizy.....	71
9.1. Analiza kosztów-użyteczności.....	71
9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	77
10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	80
10.1. Analiza wartości skrajnych	80
11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	119
11.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	121
11.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	122
12. Analiza progowa.....	125

13. Walidacja modelu	130
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	130
13.2. Walidacja konwergencji.....	133
13.3. Walidacja zewnętrzna	136
14. Ograniczenia i założenia	137
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	141
16. Dyskusja	143
17. Załączniki	146
17.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	146
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	146
17.1.2. Strategia wyszukiwania	147
17.1.3. Selekcja badań.....	148
17.1.4. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	150
17.2. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	150
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych ..	150
17.2.2. Strategia wyszukiwania	151
17.2.3. Selekcja badań.....	152
17.2.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	154
17.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	154

17.3. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej	156
17.4. Ceny leków uwzględnione w analizie	158
17.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	165
17.6. Dopasowanie funkcji parametrycznych	168
17.7. Projekt Programu lekowego	169
17.8. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w obecnym programie lekowym leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.....	178
18. Spis tabel	195
19. Spis rysunków	202
20. Bibliografia.....	203

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology</i> – kryterium odpowiedzi na leczenie zdefiniowane przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
ADA	adalimumab
AJC	ang. <i>active joint count</i> – liczba zaatakowanych czynną chorobą stawów
ALAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
BASDAI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> - wskaźnik aktywności chorych na zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> – wskaźnik masy ciała
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CHAQ	ang. <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny jakości życia u dzieci
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	ang. <i>C Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne (ostrej fazy)
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> , analiza kosztów użyteczności
DMARDs	ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i> – leki modyfikujące przebieg choroby
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ERA	ang. <i>enthesitis-related arthritis</i> – zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych
HAQ	ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny jakości życia
HLA	ang. <i>human leucocyte antigen</i> – ludzki antygen leukocytarny
HRQL	ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> – jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
MASES	ang. <i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i> – skala służąca do oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
nMIZS	nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
npMIZS	postać przetrwała nielicznostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Skrót	Rozwinięcie
nrMIZS	postać rozszerzająca się nielicznostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLC	placebo
p.o.	ang. <i>per os</i> – podawany doustnie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podawany podskórnie
sDMARDs	ang. <i>synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
SPARCC	ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i> – Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii
SSZ	sulfasalazyna
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SG	ang. <i>standard gamble</i> – metoda hazardu
TTO	ang. <i>time trade off</i> – metoda handlowania czasem
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> - wizualna skala analogowa

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce adalimumabu (ADA, Humira®) stosowanego w leczeniu chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (nMIZS) oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA, ang. *enthesitis-related arthritis*)¹, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach *Programu lekowego: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* (zwanego dalej *Programem lekowym*).

Lek Humira® jest obecnie refundowany w MIZS w programie lekowym *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*. Do tego programu kwalifikuje się pacjentów od 2. roku życia, spełniających kryteria rozpoznania (w przypadku leczenia ADA):

- ⊗ wielostawowej postaci MIZS z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym albo;
- ⊗ nielicznostawowej postaci MIZS, rozszerzającej się i przetrwałej ponad 6 miesięcy, przy występujących czynnikach złej prognozy (wg ACR) i z obecnością co najmniej 2 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym albo;

¹ młodzieńczemu idiopatycznemu zapaleniu stawów (MIZS) w klasyfikacji ICD-10 (ang. *International Classification of Diseases-10* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych) przypisany jest kod M08

- ⊕ MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka niepoddającym się leczeniu dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym, niezależnie od ilości zajętych stawów.

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Humira® obejmuje zarejestrowane wskazanie, określone w ChPL Humira®, tzn.:

- ⊕ chorych na **młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych w wieku ≥ 6 lat**, jednakże uwzględnia szczegółowe kryteria włączenia określone w projekcie *Programu lekowego*;

oraz chorych ze złagodzonego kryterium włączenia względem obowiązującego obecnie w programie lekowym *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* [24], tj.:

- ⊕ chorych na **nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów** w wieku ≥ 2 lat, rozszerzające się i przetrwałe ponad 6 miesięcy, przy występujących czynnikach złej prognozy (wg ACR²) i z obecnością **co najmniej 1 stawu obrzękniętego lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością** i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekowym lekami modyfikującymi przebieg choroby / lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym MTX) przez minimum 3 miesiące każdym.

Jak wspomniano powyżej, wnioskowana populacja chorych na ERA jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem dla produktu leczniczego Humira®, ponadto w niniejszym wskazaniu, ADA uzyskał pozytywne rekomendacje finansowe wielu zagranicznych organizacji.

W odniesieniu do nMIZS, wnioskowana populacja obejmuje chorych z 1 stawem obrzękniętym lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością, zamiast jak dotychczas 2 lub więcej. Zmiana w kryteriach włączenia dotyczących liczby stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością jest zgodna z definicją nMIZS według ILAR (ang.

² ang. *American College of Rheumatology* – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne

International League Against Rheumatism – Międzynarodowa Liga ds. Walki z Reumatyzmem), która definiuje nMIZS jako obecność 1-4 stawów zajętych zapaleniem. Oczekiwanie na pogorszenie stanu chorego, tj. zwiększenia liczby stawów zajętych stanem zapalnym, znacznie pogarsza rokowanie, zmniejsza skuteczność terapii oraz zwiększa koszty leczenia poprzez zwiększenie częstości hospitalizacji i wydłużenie czasu pobytu chorych w szpitalu. W związku z powyższym, złagodzenie kryteriów włączenia do programu ma na celu wpisanie się w niezaspokojone potrzeby wnioskowanej grupy chorych, uzyskanie szybszej kontroli nad aktywnością choroby, a przez to poprawienie jakości życia chorych.

METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent). Przyjęto horyzont czasowy obejmujący okres od rozpoczęcia leczenia przez chorych do ukończenia przez nich 18 r.ż..

W analizie porównano adalimumab (ADA) z komparatorem, wybranym zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) tj. syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby / immunosupresyjnymi.

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie ekonomicznej oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* oraz *Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych* (zwanym dalej *Wytycznymi AOTM*) 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 odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). Do wyznaczenia QALY skorzystano z danych o użyteczności stanów zdrowia oszacowanych za pomocą metod zalecanych w *Wytycznych AOTM*.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorych) oszacowano na podstawie danych pochodzących z badań klinicznych, odnalezionych publikacji i zapisów programów lekowych. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich *Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia* oraz *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2018 roku* (zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*).

W analizie w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów tj. koszty bezpośrednie medyczne (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących).

W analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

1. koszty leków, 2. koszty podania leku, 3. koszty kwalifikacji do leczenia we wnioskowanym *Programie lekowym*, 4. koszty monitorowania, 5. koszty leczenia działań niepożądanych (populacja nMIZS).



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

ERA

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych leczenia jednego chorego ADA ± sDMARDs wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych leczenia jednego chorego ADA ± sDMARDs wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

nMIZS

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych leczenia jednego chorego ADA ± sDMARDs wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych leczenia jednego chorego ADA ± sDMARDs wynosi [REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania ADA + sDMARDs vs sDMARDs mają:

- ⊗ stopa dyskonta 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych;
- ⊗ długość horyzontu czasowego;
- ⊗ uwzględnienie *wastage*³ dla ADA;
- ⊗ korekta średniej masy ciała oraz średniego wzrostu;
- ⊗ koszt podania ADA i MTX w *Programie lekowym*;
- ⊗ sposób szacowania ACR (ang. *American College of Rheumatology* – kryterium odpowiedzi na leczenie zdefiniowane przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne) w ramieniu interwencji;
- ⊗ źródło szacowania jakości życia;
- ⊗ nawroty w ramieniu ADA

³ Reguła *wastage* –uwzględnienie większych dawek leków w związku z faktem, że zawartość pojedynczej kapsułki (fiolki leku) nie zawsze jest idealnie dopasowane do wskazanego i bardzo zróżnicowanego względem masy i powierzchni ciała dawkowania, a niewykorzystane przy pojedynczym podaniu części kapsułki (fiolki) należy utylizować.

- ⊕ sposób szacowania ACR.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie ADA + sDMARDs zamiast sDMARDs jest droższe, co wynika z różnic w kosztach leków, kosztach ich podania, kosztach monitorowania oraz w kosztach kwalifikacji do leczenia we wnioskowanym *Programie lekowym*. Wszystkie wymienione kategorie kosztowe są wyższe w przypadku terapii ADA + sDMARDs. W uwzględnionym horyzoncie czasowym chorzy w wyniku zastosowania ADA + sDMARDs zamiast sDMARDs zyskują 0,48 (populacja ERA) oraz 0,68 (populacja nMIZS) lat życia w pełnym zdrowiu.

W analizie wykazano, że koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu ADA + sDMARDs zamiast sDMARDs (w wariancie z RSS) są niższe od obowiązującego progu opłacalności (ustalonego na poziomie 134 514 PLN). Terapia ADA+sDMARD jest więc opłacalna.



Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż wyniki analizy są stabilne przy zmianie kluczowych parametrów analizy (niewielki odsetek parametrów, które zmieniają wnioskowanie analizy).

Finansowanie terapii adalimumabem daje możliwość efektywnego klinicznie leczenia chorych na MIZS. Obecnie chorzy na nMIZS z co najmniej 1 stawem obrzękniętym lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością oraz chorzy na ERA mają ograniczone możliwości leczenia. Żaden z leków biologicznych nie jest leczeniem refundowanym w populacji docelowej w Polsce. Z tego powodu występuje niezaspokojona potrzeba stosowania refundowanej terapii w tej grupy chorych. Populacja chorych na zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych w wieku 6 lat i starszych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub gdy nie było ono tolerowane, stanowi szczególną grupę chorych, u których istnieje obecnie niezaspokojona potrzeba terapii, umożliwiającą skuteczną redukcję objawów zapalenia stawów i stanu zapalnego w przyczepach ścięgniastych, a przez to eliminację zagrażających zdrowiu objawów i poprawę jakości życia. Dla chorych,

którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź lub brak tolerancji na leczenie standardowe, jedyną skuteczną i zalecaną opcją terapeutyczną są inhibitory TNF α , do których zalicza się m.in. adalimumab. Adalimumab jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, co wskazuje, że zasadnym jest jego stosowanie w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą obecnie dostępną metodę we wnioskowanej populacji. Ze względu na progresywny charakter MIZS jakość życia chorych może ulegać drastycznemu pogorszeniu, co będzie wpływać nie tylko na ich życie osobiste, ale i zawodowe. Objęcie refundacją leku Humira® jest więc etycznie uzasadnione.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce adalimumabu (Humira®) w leczeniu chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (nMIZS) oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA, ang. *enthesitis-related arthritis*)⁴, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach *Programu lekowego: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym w analizie przedstawiono wyniki opłacalności wynikające z:

- ⊕ dodania kolejnej postaci MIZS, która nie są obecnie uwzględniona w *Programie lekowym* tj.:
 - zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych;
- ⊕ złagodzenia kryterium włączenia w nielicznostawowej postaci MIZS, tj. 1 staw obrzęknięty lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością, zamiast jak dotychczas 2 lub więcej;

Obecnie adalimumab nie jest finansowany przez płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu.

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

Populacja:

- ⊕ chorzy na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (chorzy na MIZS z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych w wieku co najmniej 6 lat oraz chorzy na nielicznostawową postać MIZS z obecnością co najmniej 1 stawu obrzękniętego lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością w wieku co najmniej 2 lat, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź lub brak tolerancji na leczenie sDMARDs).

⁴ młodzieńczemu idiopatycznemu zapaleniu stawów (MIZS) w klasyfikacji ICD-10 (ang. *International Classification of Diseases-10* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych) przypisany jest kod M08

Interwencja:

- ⊕ adalimumab (ADA), adalimumab w postaci iniekcji s.c. w dawce zgodnej z ChPL Humira® oraz dawkowaniem określonym dla chorych na ERA i nMIZS w ramach projektu programu lekowego *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*;

Komparatory:

- ⊕ syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby / leki immunosupresyjne, tj. metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna, chlorochina, azatiopryna, cyklofosfamid⁵;

Wyniki:

- ⊕ lata życia skorygowane o jakość (QALY);
- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażonych w polskich złotych (PLN).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji (*Analiza kliniczna*) [14] w leczeniu MIZS.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* [15]. Jako komparator dla adalimumabu wskazano syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby / leki immunosupresyjne, tj. metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna, chlorochina, azatiopryna, cyklofosfamid. Wykonano bezpośrednie porównanie wyników skuteczności wnioskowanej technologii medycznej i komparatora. W związku z powyższym, w niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono porównanie opłacalności stosowania adalimumabu względem komparatora w rozpatrywanym wskazaniu.

⁵ w przypadku badań porównujących ADA względem sDMARDs, możliwe było stosowanie placebo w grupie kontrolnej, które stanowiło leczenie pozorowane, umożliwiające odróżnienie swoistego działania leku od działania nieswoistego (efektu psychologicznego bądź psychofizjologicznego) [19]

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla ADA względem stosowanych w Polsce syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby / leków immunosupresyjnych. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [14]. Podejście to jest zgodne z zapisami *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [30].

Analizę oparto na następujących badaniach:

- ⊗ badanie *Burgos-Vargas 2015* (publikacja *Burgos-Vargas 2015*, dokumenty *EMA 2016*, *EMA 2014* oraz dane z *NCT01166282*⁶), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ADA ± sDMARDs⁷ względem PLC⁸ ± sDMARDs **w populacji dzieci chorych na ERA**;
- ⊗ badanie *SYCAMORE 2017* (publikacja *Ramanan 2017* razem z suplementem, protokół do badania – *Ramanan 2014*, dokument *EMA 2017* oraz dane z *EudraCT 2010-021141-41*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ADA + MTX⁹ względem PLC + MTX **w populacji dzieci chorych na nMIZS**. (odnalezione w przeglądzie systematycznym, przedstawionym w *Analizie klinicznej* [14]).

Podkreślić należy, iż w badaniu *SYCAMORE 2017* dla większości punktów końcowych nie przedstawiono wartości liczbowych, z tego powodu analizę skuteczności przedstawioną w *Analizie klinicznej* oparto na informacjach podanych w sposób opisowy przez autorów publikacji *Ramanan 2017*. W związku z powyższym, w niniejszej analizie opłacalności model ekonomiczny zbudowano biorąc pod uwagę wyniki skuteczności dostępne dla populacji ERA w badaniu *Burgos-Vargas 2015*, co stanowi ograniczenie modelowania dla subpopulacji nMIZS.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich

⁶ dane z rejestru clinicaltrials.gov oraz bazy EU Clinical Trials Register posłużyły do uzupełnienia informacji dotyczących charakterystyki badania, natomiast ze względu na niską jakość dowodów, nie uwzględniono przedstawionych w nich wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa

⁷ syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby

⁸ placebo

⁹ ang. *methotrexate* – metotreksat

wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [30] analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ 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 [35])
- ⊕ oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [30].

4. Ocena wyników zdrowotnych

4.1. Skuteczność kliniczna

4.1.1. Chorzy na ERA

Na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015* [3] oceniono skuteczność terapii ADA stosowanego w skojarzeniu z sDMARDs (MTX lub SSZ) przez 67,7% chorych względem PLC stosowanego razem z sDMARDs przez 73,3%% chorych w czasie 12-tygodniowego okresu obserwacji.

Analiza wyników dokonana na podstawie kryteriów poprawy według Gianniniego (ACR Pedi 30), w których skład wchodzi m.in. ocena pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu, tzn. liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów w 12 tygodniowym okresie obserwacji, wskazuje że znacznie wyższą redukcję AJC (ang. *active joint count* – liczba zaatakowanych czynną chorobą stawów) wykazano na korzyść grupy badanej (62,6% vs 11,6%). Według autorów badania różnica między grupami była znamienna statystycznie.

Istotną statystycznie różnicę między grupami (według obliczeń własnych) zaobserwowano także dla wyniku dotyczącego oceny ogólnego samopoczucia dokonanej przez rodziców chorego. Wynik ten wskazywał na korzyść chorych leczonych ADA ± sDMARDs.

Wyższą skuteczność terapii adalimumabem odnotowano również w odniesieniu do pozostałych komponentów ACR Pedi 30, takich jak liczba stawów z ograniczeniem ruchomości, ogólna ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza, ocena niepełnosprawności CHAQ oraz stężenia hsCRP. W przypadku oceny CHAQ, w grupie stosującej adalimumab zmiana wyniku wskazywała także na istotną klinicznie poprawę w odniesieniu do stopnia niepełnosprawności chorych.

W badaniu zaobserwowano także znamienną statystycznie różnicę między grupami (na podstawie obliczeń własnych) na korzyść chorych stosujących ADA ± sDMARDs dla parametrów ACR Pedi 70 oraz 90. Odnotowano również wyższy wskaźnik odpowiedzi dla grupy badanej w odniesieniu do ACR Pedi 30 oraz 50.

Istotną statystycznie różnicę między grupami, na korzyść chorych leczonych ADA ± sDMARDs odnotowano w odniesieniu do oceny porannej sztywności stawów według skali BASDAI (na podstawie obliczeń własnych). Ponadto, w grupie badanej zaobserwowano wyższą redukcję wyniku ogółem. W obu grupach zmiana wyniku była istotna klinicznie. Odpowiedź według kryteriów BASDAI 50 obserwowano istotnie statystycznie częściej (na podstawie obliczeń własnych) w grupie badanej niż w grupie PLC ± sDMARDs.

U chorych leczonych adalimumabem zaobserwowano także wyższą redukcję w odniesieniu do liczby tkliwych oraz obrzękniętych stawów, a także liczby palców i przyczepów ścięgniastych objętych stanem zapalnym. Odnotowano również poprawę wyniku według kryteriów MASES oraz wskaźnika SPARCC.

W grupie badanej wykazano także wyższą redukcję nasilenia bólu pleców w ocenie chorego oraz ogólnego bólu ocenianego przez jego rodziców. U chorych leczonych adalimumabem, zmianę istotną klinicznie zaobserwowano w odniesieniu do obu ocenianych punktów końcowych, natomiast w grupie placebo znamienną klinicznie redukcję wyniku zaobserwowano jedynie, gdy ocena bólu była dokonywana przez rodziców chorego.

W ramach oceny skuteczności, przeprowadzono także analizę w podgrupach chorych odnośnie procentowej zmiany AJC w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni. Statystycznie znamienne różnice między grupami na korzyść chorych leczonych adalimumabem, zaobserwowano dla podgrupy chorych stosujących NLPZ na początku badania, chorych płci męskiej, chorych rasy białej, chorych z obecnością antygenu HLA-B27 oraz chorych o masie ciała w zakresie normy. Ponadto, lepszą odpowiedź na terapię

ADA zaobserwowano u chorych w wieku od 6 do 9 lat w porównaniu ze starszymi chorymi. Lepsze wyniki uzyskali także chorzy mężczyźni w porównaniu z chorymi płci żeńskiej. Korzyści z terapii ADA odnieśli także chorzy z BMI w normie i z nadwagą w porównaniu z chorymi otyłymi oraz z niedowagą.

4.1.2. Chorzy na nMIZS

Na podstawie badania *SYCAMORE 2017* oceniono skuteczność terapii ADA w skojarzeniu z MTX względem PLC stosowanego razem z MTX w ciągu okresu obserwacji wynoszącego 103,2 tygodnia. Dla większości punktów końcowych nie przedstawiono wartości liczbowych, z tego powodu analizę oparto na informacjach podanych w sposób opisowy przez autorów publikacji *Ramanan 2017*.

Ocena zmiany wyników dotyczących oceny jakości życia związanej ze zdrowiem względem wartości początkowych, dokonana na podstawie kwestionariuszy CHAQ (komponenty PsS oraz PhS) oraz CHAQ, nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami ADA + MTX oraz PLC + MTX.

Odnosnie wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie na podstawie komponentów ACR Pedi 30, 50, 70, 90 i 100 oraz oceny aktywności choroby na podstawie oceny w skali JADAS, częstości występowania minimalnej aktywności choroby oraz częstości występowania nasilenia objawów choroby, autorzy badania stwierdzili, iż zmiany względem wartości początkowych były niewielkie. Nie wykazano także znamienych statystycznie różnic między grupami. Przyczyną uzyskanych rezultatów może być fakt, iż do badania włączono chorych z minimalnym nasileniem stanu zapalnego stawów, przez co niemożliwe było uzyskanie u tych chorych znamiennej redukcji aktywności choroby. Jedynie w przypadku oceny częstości występowania nasilenia objawów choroby wynik wskazywał na korzyść chorych leczonych ADA + MTX. W grupie tej nasilenia objawów zapalenia stawów (ang. *flare*) nie zaobserwowano u żadnego chorego, w przeciwieństwie do 10,0% chorych z nasileniem objawów zapalenia w grupie placebo. Ponadto, na podstawie wartości RR, różnica między grupami została uznana przez autorów badania za istotną statystycznie.

Nie zaobserwowano znamiennej różnicy między grupami w odniesieniu do konieczności zastosowania u chorych pulsów steroidowych. W każdej grupie odnotowano po 1 chorym (1,7% w grupie badanej oraz 3,3% w grupie kontrolnej), u którego zastosowanie pulsów steroidowych było konieczne.

4.2. Profil bezpieczeństwa

4.2.1. Chorzy na ERA

W okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni nie stwierdzono wystąpienia żadnego zgonu u chorych stosujących ADA ± sDMARDs lub PLC ± sDMARDs.

Zdarzenia niepożądane o możliwym/prawdopodobnym związku z leczeniem wystąpiły u niewielkiej liczby chorych z grupy badanej (29,0%) i kontrolnej (około 27%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano tylko u 1 chorego z grupy badanej i był to ból głowy i ból w nadbrzuszu.

Zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano nieznacznie częściej u chorych stosujących ADA ± sDMARDs (około 68%) niż w grupie kontrolnej (około 53%). W grupie badanej najczęściej występowały: zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, zapalenie żołądka i jelit, ból w miejscu wstrzyknięcia, podwyższone stężenie AIAT, ból w nadbrzuszu, nudności oraz omdlenie. Zgodnie z opinią badacza, obserwowane zdarzenia niepożądane miały łagodny, bądź umiarkowany stopień nasilenia.

W żadnej z grup nie odnotowano zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu oraz prowadzących do zaprzestania stosowania badanego leku.

4.2.2. Chorzy na nMIZS

W okresie obserwacji wynoszącym 103,2 tygodnia nie stwierdzono wystąpienia żadnego zgonu u chorych stosujących ADA + MTX lub PLC + MTX.

W przypadku działań i zdarzeń niepożądanych, w grupie leczonej adalimumabem z metotreksatem istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej odnotowywano zakażenie wirusowe, zapalenie migdałków, kaszel, ból jamy ustnej i gardła oraz reakcję w miejscu wstrzyknięcia. Działania niepożądane miały najczęściej łagodne nasilenie.

Ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano znamienne statystycznie częściej w grupie badanej (21,7%) niż w grupie kontrolnej (6,7%). Były to głównie zdarzenia z kategorii ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u zbliżonej liczby chorych z grupy badanej (88,3% chorych) i kontrolnej (83,3% chorych). Były to najczęściej zdarzenia związane z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi, zaburzeniami układu nerwowego, zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzeniami żołądka i jelit, zaburzeniami mięśniowo-szkieletowymi i tkanki łącznej, a także zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania.

5. 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), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku 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* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) (zwanej dalej *Ustawą o refundacji*) [33] oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [30]. Z uwagi na brak bezpośredniego modelowania różnic w przeżyciu chorych stosujących technologię wnioskowaną i komparator nie wykonywano analizy przy zastosowaniu techniki analitycznej kosztów-efektywności.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [30] oraz *Wytycznymi AOTM* [1], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

6. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania ADA + sDMARDs vs sDMARDs w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano niejednorodny model Markowa. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* [14] oraz na podstawie dodatkowo włączonej do niniejszej analizy publikacji *Baszisz 2011* [2] stwierdzono, że zarówno prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie jak i prawdopodobieństwo nawrotu po leczeniu biologicznym nie są 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.

6.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTM [1] 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. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Zgodnie z proponowanym projektem *wnioskowanego Programu lekowego* (załącznik 17.7.) leczenie chorego adalimumabem, w przypadku uzyskania przez chorego adekwatnej odpowiedzi na leczenie, nie może być dłuższe niż 24 miesiące. W przypadku nawrotu aktywnej choroby dopuszcza się możliwość ponownej kwalifikacji do terapii adalimumabem, o ile chory był w przeszłości skutecznie leczony tą substancją czynną w pełnym 24-miesięcznym cyklu. W związku z tym, że leczenie chorych na MIZS trwa maksymalnie do ukończenia 18. roku życia (r.ż.), horyzont czasowy analizy obejmuje okres od rozpoczęcia leczenia do ukończenia 18 r.ż. (szczegółowy opis związany z szacowaniem długości horyzontu czasowego przedstawiono w rozdziale 6.4.).

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2010.

W modelu uwzględniono 5 stanów:

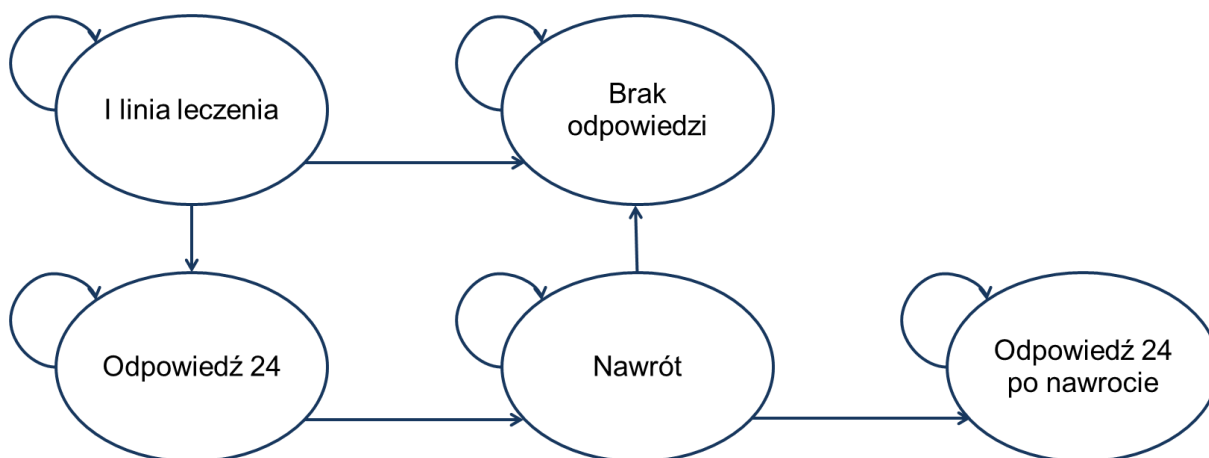
1. I linia leczenia
2. Brak odpowiedzi
3. Odpowiedź 24
4. Nawrót
5. Odpowiedź 24 po nawrocie.

W ramach analizy nie uwzględniano stanu związanego ze zgonem chorego. Zgodnie z tablicami trwania życia GUS [18] prawdopodobieństwo śmierci w horyzoncie czasowym analizy jest znikome (roczne prawdopodobieństwo zgonu jest nie większe niż 0,1% dla poszczególnych 1-rocznych kohort w przedziale wiekowym 2-18 lat), w związku z czym uwzględnienie tego stanu miałyby pomijalny wpływ na wyniki analizy.

Zmiana pomiędzy stanami uwzględnionymi w analizie mogła zachodzić w cyklach 2 tygodniowych (co odpowiada długości jednego cyklu podawania ADA w analizowanym schemacie leczenia). Z uwagi na krótkie cykle oraz znaczną ich liczbę w całym horyzoncie czasowym (rozdział 6.4.), w analizie nie uwzględniono korekty połowy cyklu.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje poniższy rysunek.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w których chory pojawia się w modelu, jest stan „**I linia leczenia**”. Stan ten nie jest stanem powracającym – chory może pozostać w tym stanie w kolejnym cyklu (z określonym prawdopodobieństwem), ale po opuszczeniu tego stanu nie może do niego powrócić. W tym stanie chory otrzymuje terapię ADA skojarzoną z sDMARDs w ramieniu ADA+sDMARDs oraz leczenie z wykorzystaniem sDMARDs w ramieniu sDMARDs. Chory może pozostać w stanie „I linia leczenia” do momentu stwierdzenia braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie (w przypadku ramienia ADA+sDMARDs trafia wówczas do stanu „Brak odpowiedzi” zgodnie z kryteriami ACR braku odpowiedzi na leczenie opisanymi we *wnioskowanym Programie lekowym* [12]) bądź po przekroczeniu dozwolonej długości aktywnego leczenia w I linii leczenia (w przypadku ramienia ADA+sDMARDs trafia wówczas do stanu „Odpowiedź 24” zgodnie z kryteriami ACR odpowiedzi na leczenie opisanymi we *wnioskowanym Programie lekowym*). W przypadku ramienia sDMARDs chory pozostaje faktycznie w stanie „I linia leczenia” do końca horyzontu czasowego analizy, bowiem w przypadku terapii z wykorzystaniem komparatora nie obowiązują zapisy *wnioskowanego Programu lekowego*, w związku z czym długość leczenia nie jest uzależniona od spełnienia

kryteriów odpowiedzi ACR. Innymi słowy, prawdopodobieństwo pozostania chorego w stanie „I linia leczenia” w ramieniu sDMARDs wynosi 1 w każdym cyklu modelu (prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami opisano szerzej w rozdziale 6.2.). W przypadku ramienia ADA+sDMARDs chory może pozostać w stanie „I linia leczenia” nie dłużej niż 24 miesiące (zgodnie z zapisami *wnioskowanego Programu lekowego*), w związku z czym uwzględniając długość horyzontu czasowego w analizie podstawowej (rozdział 6.4.), chory musi opuścić ten stan przed ukończeniem 18. r.ż., a więc przed zakończeniem horyzontu czasowego analizy.

Stan „**Odpowiedź 24**” również nie jest stanem powracającym. Chory może trafić do tego stanu, ale nie musi. Chory może przejść do stanu „Odpowiedź 24” tylko ze stanu „I linia leczenia” w przypadku spełnienia kryteriów odpowiedzi ACR50 po zakończeniu pełnego 24-miesięcznego cyklu leczenia (zgodnie z zapisami *wnioskowanego Programu lekowego* [12]). W tym stanie chory otrzymuje leczenie z wykorzystaniem sDMARDs i pozostaje w nim do momentu nawrotu choroby definiowanej jako brak utrzymywania się kryteriów poprawy ACR50 (*wnioskowany Program lekowy* [12]). W takim przypadku chory przechodzi do stanu „Nawrót”.

Stan „**Nawrót**” nie jest stanem powracającym. Chory może trafić do tego stanu, ale nie musi. Chory może przejść do stanu „Nawrót” tylko ze stanu „Odpowiedź 24” w przypadku braku utrzymywania się kryteriów poprawy ACR50. W tym stanie chory otrzymuje leczenie z wykorzystaniem ADA+sDMARDs i pozostaje w nim do momentu stwierdzenia braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie (trafia wówczas do stanu „Brak odpowiedzi” zgodnie z kryteriami ACR braku odpowiedzi na leczenie opisanymi we *wnioskowanym Programie lekowym* [12]) bądź po przekroczeniu dozwolonej długości aktywnego leczenia (trafia wówczas do stanu „Odpowiedź 24 po nawrocie” zgodnie z kryteriami ACR odpowiedzi na leczenie opisanymi we *wnioskowanym Programie lekowym*).

Stan „**Brak odpowiedzi**” jest stanem pochłaniającym – chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Chory może trafić do tego stanu, ale nie musi. Chory może przejść do stanu „Brak odpowiedzi” ze stanu „I linia leczenia” lub „Nawrót” w przypadku stwierdzenia braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie (zgodnie z kryteriami ACR braku odpowiedzi na leczenie opisanymi we *wnioskowanym Programie lekowym* [12]). W tym stanie chory otrzymuje leczenie z wykorzystaniem sDMARDs i pozostaje w nim do końca horyzontu czasowego analizy.

Stan „**Odpowiedź 24 po nawrocie**” jest stanem pochłaniającym. Chory może trafić do tego stanu, ale nie musi. Chory może przejść do stanu „Odpowiedź 24 po nawrocie” ze stanu „Nawrót” w przypadku spełnienia kryteriów odpowiedzi ACR50 po zakończeniu pełnego 24-miesięcznego cyklu leczenia (zgodnie z zapisami *wnioskowanego Programu lekowego* [12]). W tym stanie chory otrzymuje leczenie z wykorzystaniem sDMARDs i pozostaje w nim do końca horyzontu czasowego analizy. Niniejsze założenie należy uznać za ograniczenie analizy, bowiem chory po zakończeniu drugiego pełnego 24-miesięcznego cyklu leczenia ADA w skojarzeniu z sDMARDs w ramieniu ADA+sDMARDs mógłby teoretycznie mieć kolejny nawrót choroby i ponownie rozpocząć leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii. Dokładne oszacowanie macierzy przejść w modelu uwzględniające wyżej opisane zdarzenie wiązać by się jednak mogło z koniecznością wykonania takiej ilości obliczeń, które mogłyby przekroczyć możliwości arkusza kalkulacyjnego, a ponadto w niewielkim stopniu wpłynęłyby na wynik końcowy analizy.

W momencie zakończenia modelowania (koniec horyzontu czasowego analizy) chory w ramieniu ADA+sDMARDs może znaleźć się w każdym z wymienionych wyżej stanów poza stanem „I linia leczenia”, natomiast chory w ramieniu sDMARDs znajduje się w stanie „I linia leczenia”.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 6.3.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

6.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Stanem początkowym w modelu jest stan „I linia leczenia” i w pierwszym cyklu leczenia wszyscy chorzy znajdują się w tym stanie. Zgodnie z założeniami przedstawionymi w rozdziale 6.1. prawdopodobieństwo pozostania w stanie „I linia leczenia” w ramieniu sDMARDs wynosi 1 w każdym kolejnym cyklu modelu. W przypadku ramienia ADA+sDMARDs prawdopodobieństwa pozostania w tym stanie uzależnione są od oceny skuteczności leczenia w postaci odpowiedzi na leczenie w skali ACR.

Czas obserwacji chorych w badaniach uwzględnionych w *Analizie klinicznej* [14], na podstawie których dokonywano oceny odpowiedzi na leczenie porównywanych technologii, był krótszy od horyzontu czasowego uwzględnionego w niniejszej analizie ekonomicznej i wynosił:

- ⊗ w badaniu *Burgos-Vargas 2015* (publikacja *Burgos-Vargas 2015* [3]; ADA w skojarzeniu z sDMARDs vs. PLC stosowane z sDMARDs) – 12 tygodni;
- ⊗ w badaniu *SYCAMORE 2017* (publikacja *Ramanan 2017* [28]; ADA w skojarzeniu z MTX vs. PLC stosowanego razem z MTX) – 18 miesięcy (77,4 tygodnia) lub do momentu przerwania badania przez chorego z powodu niepowodzenia terapii (w takim przypadku chorzy obserwowani byli jeszcze przez 6 miesięcy).

W *Analizie klinicznej* [13] skuteczność terapii ADA w skojarzeniu z MTX względem PLC stosowanego razem z MTX w subpopulacji nMIZS oceniono na podstawie badania *SYCAMORE 2017*. Dla większości punktów końcowych nie przedstawiono wartości liczbowych, z tego powodu analizę skuteczności oparto na informacjach podanych w sposób opisowy przez autorów publikacji *Ramanan 2017* [28]. W związku z powyższym w modelu Markowa zbudowanym na potrzeby niniejszej analizy ekonomicznej wykorzystano jedynie wyniki skuteczności (w postaci częstości występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR) dostępne dla populacji ERA z badania *Burgos-Vargas 2015*. Ocenę skuteczności leczenia w skali ACR uwzględniono w oszacowaniu prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami w modelu w ramieniu ADA+sDMARDs oraz jakości życia chorych w kolejnych cyklach analizy (rozdział 6.3). Wyniki te uwzględniono w modelu zarówno dla subpopulacji ERA, jak i nMIZS. Tego typu podejście stanowi ograniczenie niniejszej analizy, jednak twórcy modelu uznali, że przy obecnie dostępnych danych jest to najbardziej uzasadniony sposób określenia prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami w modelu oraz użyteczności chorych w obu rozpatrywanych subpopulacjach. Wykorzystano najlepsze dostępne dane w celu zbliżenia się do najbardziej prawdopodobnego wyniku końcowego analizy. W poniższej tabeli zestawiono wyniki z badania *Burgos-Vargas 2015*, które wykorzystano w modelu będącym częścią niniejszej analizy ekonomicznej.

Tabela 1.
Odsetki chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR w badaniu *Burgos-Vargas 2015*

Moment obserwacji (tydzień)	Punkt końcowy	ADA + sDMARDs	PLC + sDMARDs
12	ACR 30	71,0%	60,0%
	ACR 50	67,7%	40,0%

Moment obserwacji (tydzień)	Punkt końcowy	ADA + sDMARDs	PLC + sDMARDs
	ACR 70	54,8%	20,0%
	ACR 90	41,9%	13,3%
24	ACR 30	87,1%	b/d
	ACR 50	87,1%	b/d
	ACR 70	77,4%	b/d
	ACR 90	b/d	b/d
52	ACR 30	87,1%	b/d
	ACR 50	87,1%	b/d
	ACR 70	77,4%	b/d
	ACR 90	60,9%	b/d
108	ACR 30	83,9%	b/d
	ACR 50	83,9%	b/d
	ACR 70	77,4%	b/d
	ACR 90	b/d	b/d
156	ACR 30	80,6%	b/d
	ACR 50	77,4%	b/d
	ACR 70	77,4%	b/d
	ACR 90	b/d	b/d

W powyższej tabeli przedstawiono tylko te wyniki z badania *Burgos-Vargas 2015*, które uznano za użyteczne w budowie modelu ekonomicznego (biorąc pod uwagę zapisy *wnioskowanego Programu lekowego* (załącznik 17.7.)). Badanie składało się z dwóch etapów – w I etapie (podwójnie zaślepionym; czas obserwacji – 12 tygodni) porównywano skuteczność terapii ADA w skojarzeniu z sDMARDs względem PLC stosowanego razem z sDMARDs, po czym w II etapie nastąpiło odśledzenie i wszystkim chorym zaczęto podawać ADA+sDMARDs. Biorąc pod uwagę strukturę badania, wyniki po 12. tygodniu obserwacji dla chorych stosujących w I etapie PLC nie są użyteczne z punktu widzenia analizy ekonomicznej, bowiem w ramieniu sDMARDs (w niniejszym modelu) chorzy stosują sDMARDs do końca horyzontu czasowego i nie rozpoczynają leczenia ADA w którymkolwiek momencie terapii. W związku z tym zaistniała konieczność modelowania wyników odpowiedzi na leczenie w skali ACR dla chorych, którzy kontynuują terapię PLC+sDMARDs po 12. tygodniu leczenia. Ponadto, w przypadku punktu końcowego ACR 90 występują braki danych dla chorych poddanych terapii ADA+sDMARDs dla 24., 108. i 156. tygodnia leczenia, w związku z czym także dokonano modelowania tych wartości na potrzeby niniejszej analizy ekonomicznej.

W ramach *Analizy klinicznej* [14] znamiennej statystycznie różnicę między grupami na korzyść chorych stosujących ADA+sDMARDs odnotowano w 12. tygodniu badania dla parametrów ACR 70 oraz ACR 90. Zaobserwowano ponadto wyższy wskaźnik odpowiedzi dla grupy poddanej terapii ADA+sDMARDs w odniesieniu do ACR 30 oraz ACR 50. W związku z tym, że różnice te nie były istotne statystycznie, w ramach analizy podstawowej przyjęto konserwatywne założenie, że wyniki ACR 30 i ACR 50 nie będą się różnić pomiędzy porównywanymi interwencjami zarówno w 12. tygodniu, jak i innym dowolnym momencie obserwacji. Wyniki ACR 30 i ACR 50 uzyskane dla terapii ADA+sDMARDs oraz PLC+sDMARDs w 12. tygodniu uśredniono i te uśrednione wartości przypisano ostatecznie obu interwencjom, a oceny ACR 30 i ACR 50 uzyskane dla ADA+sDMARDs po 12. tygodniu leczenia przyjęto jako oszacowania wyników odpowiedzi na terapię PLC+sDMARDs.

Oceny ACR 70 i ACR 90 dla 24., 108. i 156. tygodnia terapii ADA+sDMARDs oszacowano, wykorzystując proporcje wyników ACR 90 względem ACR 70, które można wyznaczyć na podstawie wartości uzyskanych dla 12. i 52. tygodnia leczenia ADA+sDMARDs (patrz: Tabela 1.). Wyniki ACR 70 z badania dla 24., 108. i 156. tygodnia terapii ADA+sDMARDs (skorygowane o współczynnik wynikający z proporcji ACR 90 względem ACR 70) posłużyły do oszacowania brakujących wyników ACR 90 dla terapii ADA+sDMARDs. Szczegółowe obliczenia znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszej analizy ekonomicznej.

W związku z tym, że w ramach *Analizy klinicznej* [14] wykazano statystycznie istotne różnice między terapiami w 12. tygodniu badania *Burgos-Vargas 2015* w odniesieniu do parametrów ACR 70 oraz ACR 90, w analizie podstawowej przyporządkowano porównywanym terapiom te zróżnicowane oceny dla 12. tygodnia leczenia. Biorąc pod uwagę braki danych dla chorych kontynuujących terapię PLC+sDMARDs po 12. tygodniu leczenia, odpowiednie wartości ACR modelowano przyjmując pewne założenia. W związku z tym, że na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, czy statystycznie istotna różnica między grupami w 12. tygodniu leczenia dla parametrów ACR 70 oraz ACR 90 byłaby odnotowywana w kolejnych momentach obserwacji, w analizie podstawowej przyjęto dla terapii PLC+sDMARDs wariant uśredniony ocen ACR 70 oraz ACR 90 po 12. tygodniu leczenia. Wariant ten zakłada uśrednienie wartości ACR 70 i ACR 90 oszacowanych dla terapii ADA+sDMARDs po 12. tygodniu leczenia oraz tych samych wartości ACR 70 i ACR 90 oszacowanych dla terapii ADA+sDMARDs po 12. tygodniu leczenia skorygowanych o współczynnik będący proporcją wyników ACR 70 (i ACR 90) uzyskanych w 12. tygodniu

leczenia w przypadku obu porównywanych technologii. Szczegółowe obliczenia znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszej analizy ekonomicznej.

Oszacowania wyników ACR na wszystkich etapach analizy wykonano przy założeniu, że odsetek chorych doświadczających danego stopnia poprawy w skali ACR nie może być niższy od odsetka chorych doświadczających wyższego stopnia poprawy w skali ACR i nie może przekraczać 100%. Założenia te wynikają z definicji oceny odpowiedzi na leczenie w skali ACR – np. w przypadku ACR 70 chory uzyskuje co najmniej 70% poprawę stanu zdrowia (według kryteriów Gianniniego) względem stanu zdrowia w momencie rozpoczęcia leczenia, a zatem spełnia jednocześnie kryteria oceny ACR 50. Reasumując, wszyscy chorzy spełniający kryteria oceny ACR 70 zawierają się w grupie chorych spełniających kryteria oceny ACR 50. Podsumowanie uzyskanych wyników zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.

Oszacowania odsetków chorych spełniających kryteria odpowiedzi ACR przyjęte w analizie podstawowej (wariant konserwatywny)

Kryterium odpowiedzi	tygodnie (ADA + sDMARDs)					tygodnie (PLC + sDMARDs)				
	12	24	52	108	156	12	24	52	108	156
ACR <30 ¹⁰	34,50%	12,90%	12,90%	16,10%	19,40%	34,50%	12,90%	12,90%	16,10%	19,40%
ACR 30	65,50%	87,10%	87,10%	83,90%	80,60%	65,50%	87,10%	87,10%	83,90%	80,60%
ACR 50	53,85%	87,10%	87,10%	83,90%	77,40%	53,85%	87,10%	87,10%	83,90%	77,40%
ACR 70	53,85%	77,40%	77,40%	77,40%	77,40%	20,00%	52,82%	52,82%	52,82%	52,82%
ACR 90	41,90%	60,04%	60,90%	60,04%	60,04%	13,30%	39,84%	40,12%	39,84%	39,84%

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono jeszcze 2 inne warianty szacowania odsetków chorych spełniających kryteria odpowiedzi ACR, które uchylały konserwatywne założenia przyjęte w analizie podstawowej. W 1. wariacie uwzględniono wartości minimalne dla ocen ACR 70 i ACR 90 przypisanych terapii PLC+sDMARDs po 12. tygodniu leczenia, zaś w 2. wariacie uwzględniono zróżnicowanie wszystkich ocen ACR (ACR 30, ACR 50, ACR 70 i ACR 90) pomiędzy porównywanymi terapiami.

¹⁰ Kryterium odpowiedzi ACR <30 obejmuje chorych, którzy nie uzyskali co najmniej 30% poprawy stanu zdrowia (według kryteriów Gianniniego) względem stanu zdrowia w momencie rozpoczęcia leczenia.

Tabela 3.
Oszacowania odsetków chorych spełniających kryteria odpowiedzi ACR przyjęte w analizie wrażliwości

Kryterium odpowiedzi	tygodnie (ADA + sDMARDs)					tygodnie (PLC + sDMARDs)				
	12	24	52	108	156	12	24	52	108	156
Wariant 1										
ACR <30	34,50%	12,90%	12,90%	16,10%	19,40%	34,50%	12,90%	12,90%	16,10%	19,40%
ACR 30	65,50%	87,10%	87,10%	83,90%	80,60%	65,50%	87,10%	87,10%	83,90%	80,60%
ACR 50	53,85%	87,10%	87,10%	83,90%	77,40%	53,85%	87,10%	87,10%	83,90%	77,40%
ACR 70	53,85%	77,40%	77,40%	77,40%	77,40%	20,00%	28,25%	28,25%	28,25%	28,25%
ACR 90	41,90%	60,04%	60,90%	60,04%	60,04%	13,30%	18,79%	19,33%	18,79%	18,79%
Wariant 2										
ACR <30	29,00%	12,90%	12,90%	16,10%	19,40%	40,00%	26,39%	26,39%	29,10%	31,89%
ACR 30	71,00%	87,10%	87,10%	83,90%	80,60%	60,00%	73,61%	73,61%	70,90%	68,11%
ACR 50	67,70%	87,10%	87,10%	83,90%	77,40%	40,00%	51,46%	51,46%	49,57%	45,73%
ACR 70	54,80%	77,40%	77,40%	77,40%	77,40%	20,00%	28,25%	28,25%	28,25%	28,25%
ACR 90	41,90%	60,04%	60,90%	60,04%	60,04%	13,30%	19,06%	19,33%	19,06%	19,06%

6.2.1. Ramię sDMARDs

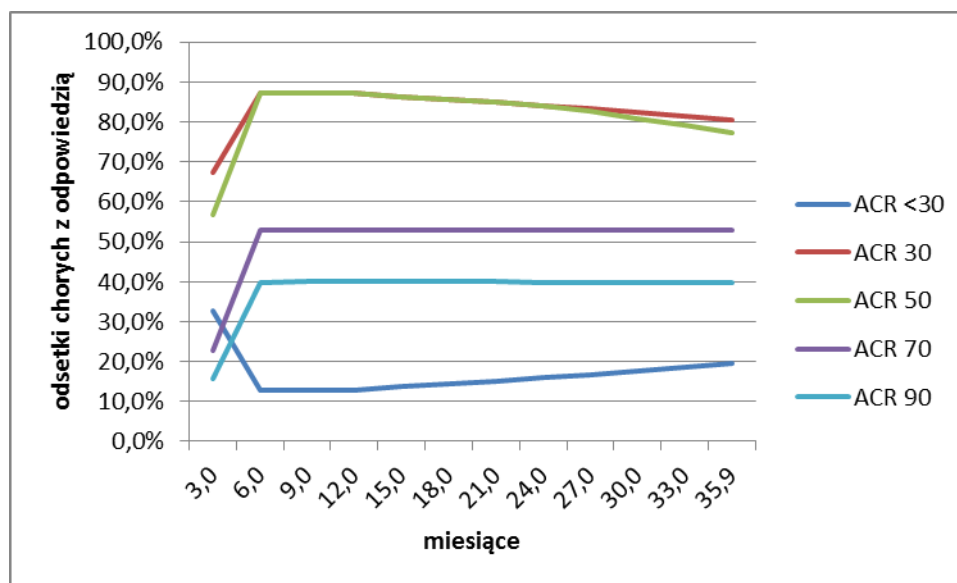
Biorąc pod uwagę strukturę modelu przedstawioną w rozdziale 6.1, należy zauważyć, że chory w ramieniu sDMARDs znajduje się w stanie „I linia leczenia” do końca horyzontu czasowego analizy, w związku z czym w przypadku chorych leczonych wyłącznie sDMARDs rozkład ocen odpowiedzi w skali ACR nie wpływa na prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami uwzględnionymi w modelu. Rozkład ten wpływa jednak na oszacowania jakości życia chorych poddanych leczeniu z wykorzystaniem sDMARDs. Na podstawie wyników przedstawionych w powyższej tabeli (Tabela 2.) dla technologii PLC+sDMARDs, dokonano oszacowania odsetków chorych uzyskujących odpowiedź na poszczególnych poziomach skali ACR w kolejnych cyklach modelu. Wartości te oszacowano z wykorzystaniem równań regresji liniowej, które wyznaczano na podstawie wyników ACR uzyskanych dla 2 momentów obserwacji z badania *Burgos-Vargas 2015* (12., 24., 52., 104. i 156. tydzień) – sąsiadujących bezpośrednio z danym punktem w czasie.

W związku z tym, że horyzont czasowy niniejszej analizy ekonomicznej przekracza okres obserwacji wyników ACR w badaniu *Burgos-Vargas 2015*, zaistniała konieczność ekstrapolowania wyników ACR poza 156. tydzień analizy. Na podstawie analizy wizualnej wykresu przedstawiającego kształtowanie się w czasie zmian w obrębie wyników ACR dla chorych poddanych terapii sDMARDs (Rysunek 2.) zauważono, że od 6. miesiąca obserwacji

formują się wyraźne trendy o charakterze liniowym dla poszczególnych poziomów ACR. Trendy te zostały wydłużone do końca horyzontu czasowego niniejszej analizy ekonomicznej, a wyznaczone na ich podstawie odsetki chorych osiągających poszczególne poziomy odpowiedzi w skali ACR uwzględnione w dalszych kalkulacjach.

Rysunek 2.

Oszacowania odsetków chorych w ramieniu sDMARDs spełniających kryteria odpowiedzi ACR – analiza graficzna



Na podstawie wyżej opisanych oszacowań obliczono finalnie rozkład chorych leczonych sDMARDs w zależności od osiągniętego w kolejnych cyklach maksymalnego poziomu odpowiedzi w skali ACR (ACR <30, ACR 30, ACR 50, ACR 70 lub ACR 90). Wartości te zostały uwzględnione w oszacowaniach jakości życia chorych leczonych z wykorzystaniem sDMARDs w kolejnych cyklach analizy (rozdział 6.3). Szczegółowe obliczenia znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszej analizy ekonomicznej.

6.2.2. Ramię ADA+sDMARDs

Zgodnie z proponowanym projektem *wnioskowanego Programu lekowego* (załącznik 17.7.) leczenie chorego adalimumabem, w przypadku uzyskania przez chorego adekwatnej odpowiedzi na leczenie, nie może być dłuższe niż 24 miesiące. W przypadku braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie polegającej na niespełnieniu kryteriów poprawy ACR 30 po pierwszych 3 miesiącach leczenia, chory nie kwalifikuje się do kontynuacji leczenia w ramach programu lekowego. Jeśli chory spełnia kryteria odpowiedzi na leczenie, kolejne wizyty monitorujące, po

których chory może zakończyć udział w programie lekowym z powodu niewłaściwej odpowiedzi, odbywają się po upływie 6 miesięcy (ocena odpowiedzi wg kryterium ACR 30), 12 miesięcy (kryterium ACR 50), 18 miesięcy (kryterium ACR 50) i 24 miesięcy (kryterium ACR 50) od rozpoczęcia leczenia ADA+sDMARDs.

W ramach badania *Burgos-Vargas 2015*, na podstawie którego dokonano oszacowania odsetków chorych spełniających kryteria odpowiedzi ACR (Tabela 2.), wszyscy chorzy poddani leczeniu ADA+sDMARDs stosowali wnioskowaną terapię od początku do końca okresu obserwacji badania (156 tygodni) bez względu na wynik ACR [3]. W związku z tym wyniki przedstawione w tabeli (Tabela 2.) nie mogą być bezpośrednio uwzględnione w modelowaniu prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami w ramieniu ADA+sDMARDs. Przyjęto jednak szereg założeń, na podstawie których wykorzystano dane z badania *Burgos-Vargas 2015* do dalszych oszacowań.

Na podstawie wyników skuteczności leczenia dla technologii ADA+sDMARDs (z Tabela 2.) oszacowano odsetki chorych uzyskujących odpowiedź na poszczególnych poziomach skali ACR w 3., 6., 12., 18. i 24. miesiącu analizy (kolejne monitorowania, w których dokonywana jest ocena odpowiedzi na leczenie). Wartości te obliczono z wykorzystaniem równań regresji liniowej, które wyznaczano na podstawie wyników ACR uzyskanych dla 2 momentów obserwacji z badania *Burgos-Vargas 2015* (12., 24., 52., 104. i 156. tydzień) – sąsiadujących bezpośrednio z danym punktem w czasie (czyli 3., 6., 12., 18. lub 24. miesiącem analizy). Uzyskane rezultaty przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Oszacowania odsetków chorych spełniających kryteria odpowiedzi ACR przyjęte w analizie podstawowej w ramieniu ADA+sDMARDs

Kryterium odpowiedzi	miesiące				
	3	6	12	18	24
ACR <30	32,6%	12,9%	12,9%	14,4%	15,9%
ACR 30	67,4%	87,1%	87,1%	85,6%	84,1%
ACR 50	56,7%	87,1%	87,1%	85,6%	84,1%
ACR 70	55,9%	77,4%	77,4%	77,4%	77,4%
ACR 90	43,5%	60,1%	60,9%	60,5%	60,1%

Na podstawie wyników przedstawionych w powyższej tabeli przyjęto, że w momencie monitorowania przeprowadzonego po 3 miesiącach leczenia, w przypadku 32,6% chorych zostanie stwierdzony brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie. Chorzy niespełniający kryteriów odpowiedzi ACR 30 przechodzą ze stanu „I linia leczenia” do stanu „Brak

odpowiedzi”, a zatem otrzymują leczenie z wykorzystaniem sDMARDs i pozostają w stanie „Brak odpowiedzi” do końca horyzontu czasowego analizy. Ci chorzy osiągają wartości ACR zgodne z rozkładem obliczonym dla ramienia sDMARDs, przy czym w danym cyklu pobytu w stanie „Brak odpowiedzi” chorzy osiągają wartości ACR oszacowane dla tego samego cyklu leczenia w ramieniu sDMARDs – wartości te zostały uwzględnione w oszacowaniach jakości życia chorych (rozdział 6.3) (należy uznać to założenie za konserwatywne, bowiem po przebyciu 3-miesięcznej terapii ADA+sDMARDs można spodziewać się lepszych wyników w skali ACR chorych kontynuujących leczenie sDMARDs w porównaniu do chorych stosujących od początku wyłącznie terapię sDMARDs).

W przypadku spełnienia kryteriów odpowiedzi na leczenie po 3 miesiącach terapii ADA+sDMARDs (67,4% chorych), chorzy kontynuują wnioskowaną terapię co najmniej do 6. miesiąca leczenia. Biorąc pod uwagę fakt, że 32,6% nie kontynuuje już leczenia ADA+sLPMCh, wartości przedstawione w tabeli (Tabela 4.) po 3. miesiącu nie mogą być bezpośrednio uwzględnione w dalszej analizie (w 6. miesiącu odsetek chorych spełniających kryteria odpowiedzi ACR 30 wśród leczonych ADA+sDMARDs jest wyższy niż w 3. miesiącu). W związku z tym przyjęto pewne założenia pozwalające wykorzystać dane z powyższej tabeli (Tabela 4.). Przyjęto 2 warianty oszacowań, z których następnie wyciągnięto średnią uwzględnioną w analizie podstawowej. W wariantcie maksymalnym przyjęto, że w ramach kolejnych monitorowań (po 3. miesiącu leczenia) odsetki chorych osiągających dane wartości w skali ACR (ACR 30, ACR 50, ACR 70, ACR 90) wynoszą tyle ile w powyższej tabeli (Tabela 4.), o ile wartość ta nie jest wyższa niż odsetek chorych poddanych monitorowaniu w tym momencie – wówczas odsetek chorych osiągających daną wartość w skali ACR wynosi tyle ile odsetek chorych poddanych monitorowaniu w tym momencie (w związku z tym, że w 6. miesiącu odsetki chorych przedstawione w tabeli dla ACR 30, ACR 50 i ACR 70 przekraczają 67,4%, dla tych parametrów przyjęto wartość 67,4% w wariantcie maksymalnym, zaś dla ACR 90 wartość z tabeli, tj. 60,1%¹¹). W wariantcie minimalnym przyjęto, że w ramach kolejnych monitorowań (po 3. miesiącu leczenia) odsetki chorych osiągających dane wartości w skali ACR rozkładają się tak samo jak przy poprzednim monitorowaniu, o ile dla danego parametru ACR analogiczna wartość z tabeli (Tabela 4.) nie jest niższa – wówczas przyjmowana jest wartość z tabeli. Należy przy tym pamiętać, że od 12. miesiąca terapii ADA+sDMARDs obowiązuje kryterium odpowiedzi ACR 50, a więc chorzy niespełniający

¹¹ Analogiczna zasada została zastosowana dla kolejnych monitorowań wykonanych w 12., 18. i 24. miesiącu.

kryterium ACR 50, a spełniający ACR 30, przechodzą ze stanu „I linia leczenia” do stanu „Brak odpowiedzi”, a zatem otrzymują leczenie z wykorzystaniem sDMARDs do końca horyzontu czasowego analizy. Ci chorzy osiągają wartości ACR zgodne z rozkładem obliczonym dla ramienia sDMARDs, przy czym w danym cyklu pobytu w stanie „Brak odpowiedzi” chorzy osiągają wartości ACR oszacowane dla tego samego cyklu leczenia w ramieniu sDMARDs.

Uwzględniając wyżej opisane warianty obliczono wariant uśredniony, a na jego podstawie rozkład chorych poddanych terapii ADA+sDMARDs w zależności od osiągniętego w kolejnych cyklach **maksymalnego** poziomu odpowiedzi w skali ACR (ACR <30, ACR 30, ACR 50, ACR 70 lub ACR 90). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Rozkład chorych w zależności od maksymalnego poziomu odpowiedzi ACR w ramieniu ADA+sDMARDs (analiza podstawowa)

Kryterium odpowiedzi	miesiące					
	0	3	6	12	18	24
ACR <30	100,0%	-	-	-	-	-
ACR 30	0,0%	10,6%	5,3%	0,0%	0,0%	0,0%
ACR 50	0,0%	0,8%	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%
ACR 70	0,0%	12,4%	9,8%	9,5%	9,7%	9,9%
ACR 90	0,0%	43,5%	51,8%	52,2%	52,0%	51,8%

Na podstawie wyników przedstawionych w powyższej tabeli (Tabela 5.) dla technologii ADA+sDMARDs, dokonano oszacowania rozkładu chorych w zależności od osiągniętego w kolejnych cyklach modelu maksymalnego poziomu odpowiedzi ACR. Wartości te oszacowano z wykorzystaniem równań regresji liniowej, które wyznaczano na podstawie wyników ACR uzyskanych dla 2 monitorowań (3., 6., 12., 18. lub 24. miesiąc), sąsiadujących bezpośrednio z danym punktem w czasie. Wartości te zostały uwzględnione w oszacowaniach jakości życia chorych leczonych z wykorzystaniem ADA+sDMARDs w kolejnych cyklach analizy (rozdział 6.3). Szczegółowe obliczenia znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszej analizy ekonomicznej.

Chorzy wykazujący odpowiedź na leczenie po 24 miesiącach terapii ADA+sDMARDs (spełniający kryteria odpowiedzi ACR 50) opuszczają stan „I linia leczenia” i przechodzą do stanu „Odpowiedź 24” (na podstawie powyższej tabeli ok. 62,1% początkowej liczby chorych). W tym stanie chorzy otrzymują leczenie z wykorzystaniem sDMARDs i pozostają w nim do momentu nawrotu choroby definiowanej jako brak utrzymywania się kryteriów poprawy ACR

50 (*wnioskowany Program lekowy* (załącznik 17.7.)) – przechodzą wówczas do stanu „Nawrót”. W związku z tym, że w ramach badań uwzględnionych w *Analizie klinicznej* [14] nie obserwowano chorych po zakończeniu leczenia (w kontekście utrzymywania się odpowiedzi na leczenie), równanie krzywej opisującej czas do nawrotu choroby oszacowano na podstawie odnalezionej publikacji *Baszis 2011* [2].

W publikacji *Baszis 2011* [2] przedstawiono wyniki badania czasu utrzymywania się nieaktywnego stadium choroby (do wystąpienia zaostrzenia) po zaprzestaniu leczenia z wykorzystaniem inhibitorów TNF α (z powodu uzyskania remisji klinicznej) w populacji chorych na MIZS. Kryteria kliniczne nieaktywnej choroby według Wallace’a (opisane w *Analizie problemu decyzyjnego* [15]), na podstawie których zdefiniowano nieaktywną postać choroby w publikacji *Baszis 2011*, nie są równoważne kryteriom odpowiedzi ACR 50. Wykorzystanie tych danych stanowi zatem ograniczenie niniejszej analizy, jednak twórcy modelu uznali, że przy braku odpowiednich danych pozwalających oszacować równanie krzywej czasu do wystąpienia nawrotu choroby zgodnej z kryteriami ACR 50, publikacja *Baszis 2011* zawiera najlepsze dostępne dane pozwalające zbliżyć się do najbardziej wiarygodnego wyniku końcowego analizy.

W publikacji *Baszis 2011* [2] przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera czasu do wystąpienia zaostrzenia choroby w rocznym horyzoncie czasowym od momentu zaprzestania leczenia z wykorzystaniem jednego z inhibitorów TNF α (etanercept, infliksimab lub adalimumab)¹². Warto podkreślić, że w publikacji wykazano, iż długość leczenia inhibitorami TNF α , postać choroby, płeć i wiek w momencie diagnozy nie mają statystycznie istotnego wpływu na czas do zaostrzenia choroby. Na podstawie danych odczytanych z wykresu za pomocą programu *Engauge Digitizer* oszacowano równania funkcji parametrycznych: Weibulla, logarytmiczno-logistyczną, logarytmiczno-normalną, Gompertza, wykładniczą oraz gamma. Parametry rozkładów zostały wyznaczone w oparciu o dokładność dopasowania wartości funkcji do krzywej Kaplana-Meiera za pomocą minimalizacji pierwiastka błędu średniokwadratowego (RMSE, ang. *Root Mean Squared Error*). Parametry funkcji wraz z minimalizowanymi wartościami pierwiastka błędu średniokwadratowego dla poszczególnych rozkładów oszacowano przy pomocy pakietu *Solver* programu MS Excel 2010 – wartości błędów RMSE dla poszczególnych funkcji parametrycznych wskazano w rozdziale 17.6. w załączniku.

¹² Po zaprzestaniu leczenia z wykorzystaniem inhibitora TNF α , chorzy mogą kontynuować terapię z wykorzystaniem jednego z sDMARDs – zbieżność z założeniami analizy.

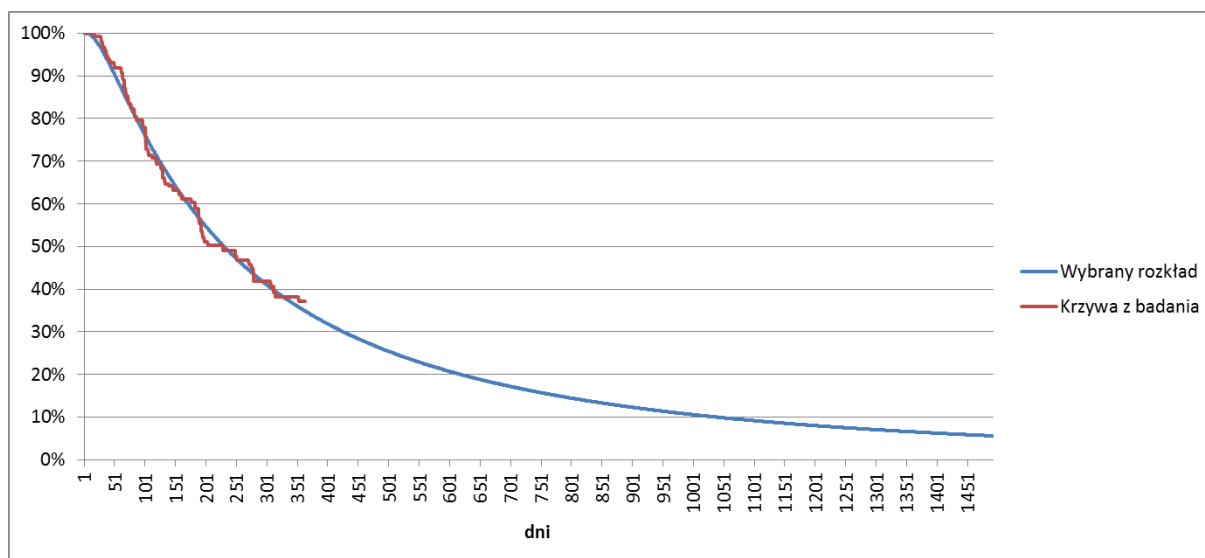
Najlepsze dopasowanie do danych empirycznych uzyskano dla rozkładu log-normalnego, który wykorzystano w analizie podstawowej.

Tabela 6.
Charakterystyka rozkładu log-normalnego wykorzystana w analizie podstawowej

Parametry dopasowania	μ =intercept; σ =scale
Parametry rozkładu log-normalnego	$\lambda=\mu$; $\gamma=\sigma$
Funkcja przeżycia (od t - czas)	$S(t)=1-\Phi(\ln(t) ; \lambda; \gamma)$

Φ – dystrybuanta rozkładu normalnego, gdzie: t – czas w dniach, λ – średnia, γ – odchylenie standardowe

Rysunek 3.
Krzywa Kaplana-Meiera czasu do wystąpienia nawrotu wraz z najlepiej dopasowaną funkcją parametryczną



Na podstawie oszacowań parametrów funkcji najlepiej dopasowanej do danych empirycznych obliczono skumulowany odsetek nawrotów w dniach, w których wykonywane będą monitorowania chorych po trafieniu do stanu „Odpowiedź 24” (założono, że będą one wykonywane z tą samą częstotliwością co w ramieniu komparatora, tj. co 3 miesiące). Obliczony dla danego monitorowania przyrost skumulowanego odsetka względem poprzedniego monitorowania stanowi odsetek chorych powracających do leczenia ADA+sDMARDs po tym monitorowaniu, tj. odsetek chorych przechodzących ze stanu „Odpowiedź 24” do stanu „Nawrót”. Chorzy rozpoczynający leczenie ADA+sDMARDs w stanie „Nawrót” podlegają tym samym zasadom co w przypadku pobytu w stanie „I linia leczenia”, czyli osiągają wartości ACR zgodne z rozkładem obliczonym dla ramienia ADA+sDMARDs w stanie „I linia leczenia” (przy czym w danym cyklu pobytu w stanie „Nawrót” chorzy osiągają wartości ACR oszacowane dla tego samego cyklu leczenia w ramieniu ADA+sDMARDs w

stanie „I linia leczenia”). Jest to założenie konserwatywne z uwagi na fakt, że ponownemu leczeniu ADA+sDMARDs będą podlegali jedynie chorzy, którzy wcześniej odpowiedzieli na leczenie. Jeżeli w stanie „Nawrót” chory nie uzyska adekwatnej odpowiedzi na leczenie po którymkolwiek z monitorowań, wówczas trafia do stanu „Brak odpowiedzi” i podlega tym samym zasadom co w przypadku przejścia ze stanu „I linia leczenia” do stanu „Brak odpowiedzi”. W przypadku spełnienia kryteriów odpowiedzi ACR 50 po zakończeniu pełnego 24-miesięcznego cyklu leczenia (zgodnie z zapisami *wnioskowanego Programu lekowego* (załącznik 17.7.)) w stanie „Nawrót”, chory trafia do stanu „Odpowiedź 24 po nawrocie” i pozostaje w nim do końca horyzontu czasowego analizy. Założono, że taki chory utrzymuje odpowiedź ACR do końca horyzontu czasowego analizy według rozkładu przedstawionego dla 24. miesiąca w tabeli (Tabela 5.). Zgodnie z opisem przedstawionym w rozdziale 6.1 niniejsze założenie należy uznać za ograniczenie analizy, bowiem chory po zakończeniu drugiego pełnego 24-miesięcznego cyklu leczenia ADA w skojarzeniu z sDMARDs w ramieniu ADA+sDMARDs mógłby teoretycznie mieć kolejny nawrót choroby i ponownie rozpocząć leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii. Dokładne oszacowanie macierzy przejść w modelu uwzględniające wyżej opisane zdarzenie wiązać by się jednak mogło z koniecznością wykonania takiej ilości obliczeń, które mogłyby przekroczyć możliwości arkusza kalkulacyjnego, a ponadto w niewielkim stopniu wpłynęłyby na wynik końcowy analizy.

6.3. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa zostały opisane w rozdziale 6.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [30]).

Preferowaną przez AOTMiT oraz NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [22]. EQ-5D jest europejskim kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym w analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

W ramach przeglądu systematycznego (rozdział 17.2.) odnaleziono 2 publikacje, w których przedstawiono oszacowania jakości życia chorych na MIZS. W związku z tym, że w ramach *Analizy klinicznej* [14] skuteczność kliniczna porównywanych interwencji była oceniana z wykorzystaniem kryteriów poprawy według Gianniniego (ACR Pedi), a w ramach *wnioskowanego Programu lekowego* [12] ocena odpowiedzi na leczenie jest uzależniona od spełnienia tychże kryteriów, w niniejszej analizie ekonomicznej do modelowania jakości życia chorych wybrano oszacowania użyteczności przedstawione w publikacji *Riemsma 2011* [29].

W uwzględnionej w analizie publikacji nie przedstawiono bezpośrednio jakości życia chorych mierzonej za pomocą EQ-5D, ale zmapowaną na EQ-5D. Na podstawie metod mapowania jakości życia z kwestionariusza CHAQ (ang. *Childhood Health Assessment Questionnaire* – kwestionariusz oceny jakości życia u dzieci) na EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach) przedstawionych w załączniku 17.2.5., wyznaczono użyteczność chorych w populacji docelowej w zależności od poszczególnych wartości parametru ACR. W publikacji *Riemsma 2011* [29] przedstawiono 4 metody mapowania, przy czym metoda zaproponowana przez NICE została uwzględniona w analizie podstawowej, a pozostałe trzy w analizie wrażliwości (AW).

Tabela 7.

Jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu w zależności od spełnienia kryteriów odpowiedzi ACR

Parametr		Wartości				
ACR		<30	30	50	70	90
CHAQ		1,7442	1,2699	1,1351	0,8601	0,6692
EQ-5D	Roche q*	0,4152	0,5674	0,6049	0,6736	0,7150
	NICE q	0,3130	0,4736	0,5156	0,5961	0,6480
	Roche l**	0,4016	0,5344	0,5722	0,6492	0,7026
	Boggs et al. l	0,2879	0,4207	0,4585	0,5355	0,5889

*q – *quadratic*: oszacowanie na podstawie modelu kwadratowego, **l – *linear*: oszacowanie na podstawie modelu liniowego

Przyjęto założenie, że stosowana interwencja nie ma bezpośredniego wpływu na jakość życia chorych. Wpływ na jakość życia chorego ma jedynie stopień odpowiedzi na leczenie wyrażony wartością parametru ACR. Wskazane w powyższej tabeli (Tabela 7) wartości są tym samym właściwe dla chorych leczonych przy pomocy wnioskowanej interwencji oraz komparatora.

W arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu oszacowano dla każdego ramienia średnią użyteczność chorego wynikającą z rozkładu parametrów ACR w kolejnych cyklach analizy, przy uwzględnieniu danych przedstawionych w powyższej tabeli (Tabela 7). Suma użyteczności obliczonych dla wszystkich cykli uwzględnionych w analizie stanowi oszacowanie QALY, którego wyniki przedstawiono w rozdziale 9.

6.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* [1] oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [30], 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, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z powyższym horyzont czasowy niniejszej analizy został określony jako maksymalnie długi, na jaki pozwalają zapisy *wnioskowanego Programu lekowego* [12]. W związku z tym, że leczenie chorych na MIZS trwa maksymalnie do ukończenia 18. r.ż., horyzont czasowy analizy obejmuje okres od rozpoczęcia leczenia do ukończenia 18 r.ż. Zgodnie z *wnioskowanym Programem lekowym* do programu kwalifikuje się chorych w wieku co najmniej 2 lat w przypadku subpopulacji nMIZS oraz co najmniej 6 lat w przypadku subpopulacji ERA. W związku z powyższym w analizie uwzględniono 16-letni horyzont czasowy dla subpopulacji nMIZS (równoważny 418 cyklom w modelu, przy czym 1 rok to 365,25 dni) oraz 12-letni horyzont czasowy dla subpopulacji ERA (równoważny 314 cyklom).

6.5. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie 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) ponoszonym w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

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

7. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się chorego 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 bezpośrednie medyczne).

W analizie ekonomicznej rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych jako potencjalnie najistotniejszych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych: koszt leku, koszt podania leku, koszt kwalifikacji chorego do *Programu lekowego* oraz koszt monitorowania.

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* [14] oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *wnioskowanego Programu lekowego* [12]), w analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszty leku;
- ⊗ koszty podania leku;
- ⊗ koszty kwalifikacji do leczenia we *wnioskowanym Programie lekowym*;
- ⊗ koszty monitorowania;
- ⊗ koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (w przypadku populacji nMIZS).

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. W analizie kosztów rozważono jednocześnie 2 perspektywy: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz wspólną (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy).

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich to:

- ⊗ koszty leczenia wspomagającego;
 - ⊗ koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (ERA MIZS).
-

Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy (koszty nieróżniące). Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

W poniższej tabeli zaprezentowano poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 8.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia wspomagającego	Rozpoczęcie terapii ADA w ramach <i>wnioskowanego Programu lekowego</i> [12] nie wyklucza stosowania leczenia objawowego. W związku z tym chorzy włączeni do <i>wnioskowanego Programu lekowego</i> [12] mogą jednocześnie kontynuować leczenie objawowe. W ramach stosowania sDMARDs chorzy także mogą otrzymywać leczenie objawowe. Częstotliwość i dawkowanie leczenia objawowego w ramach terapii sDMARDs oraz w ramach leczenia wspomagającego ADA (jako uzupełnienie terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby) mogą nie być tożsame, ale potencjalną różnicę w kosztach uznano za na tyle nieznaczną, że nie mającą wpływu na wyniki analizy. Ponadto w świetle wyników skuteczności uznano, że potencjalna korzyść byłaby po stronie interwencji badanej. W związku z powyższym uznano koszty leczenia objawowego za nieróżniące co jest rozwiązaniem konserwatywnym.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> [14] nie wykazano istotnych różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem w populacji ERA w kwestii ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowanych w trakcie leczenia.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: *Charakterystyki Produktu Leczniczego Humira®* [8], *Charakterystyki Produktu Leczniczego Metex®* [9], *Charakterystyki Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe®* [10], *Charakterystyki Produktu Leczniczego Sulfasalazin® EN Krka* [11] i zapisów programów lekowych.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie: *Zarządzenia Nr 62/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna* [37], *Zarządzenie Nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków*

zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [38] oraz Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [23].

[23]. Przyjęto założenie, że cena ta nie ulegnie zmianie w horyzoncie czasowym analizy. Cenę hurtową brutto opakowania należy utożsamiać z limitem refundacji, ponieważ Humira® to jedyny lek w swojej grupie limitowej (grupa 1050.1, blokery TNF – adalimumab).

7.1. Koszt leków

7.1.1. Dawkowanie leków

ADA

Do obliczenia kosztu stosowania ADA konieczne było wyznaczenie jego średnich dawek. Na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [23], otrzymanego przez Zamawiającego projektu Programu lekowego leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym [17.7] oraz badań klinicznych ustalono dawkowanie dla chorych w poszczególnych wskazaniach. Dawkowanie to jest zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego Humira® [8].

Dawkowania ADA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Dawkowanie leku ADA uwzględnione w niniejszej analizie w poszczególnych subpopulacjach

Subpopulacja	Dawkowanie ADA	Dawka maksymalna ADA	Źródło
ERA	24 mg / m ² pc. (raz na 2 tygodnie)	40 mg (raz na 2 tygodnie)	ChPL Humira; Burgos-Vargas 2015 [8, 3]
nMIZS	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ 20 mg (raz na 2 tygodnie) przy m.c. <30 kg ⊗ 40 mg (raz na 2 tygodnie) przy m.c. ≥30 kg 	40 mg (raz na 2 tygodnie)	Ramanan 2017 [28]

p.c. – powierzchni ciała

Na podstawie Programu lekowego B33 przyjęto, iż 100% chorych w ramieniu interwencji stosować będzie metotreksat (MTX). Jego dawkowanie przedstawiono poniżej przy określaniu dawkowania komparatora uwzględnionego w niniejszej analizie.

KOMPARATOR

Komparatorem w analizowanej w niniejszej analizie populacji jest następująca grupa leków:

- ⊗ **syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby / immunosupresyjne, tj. metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna, chlorochina, azatiopryna, cyklofosfamid.**

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę leków modyfikujących przebieg choroby / leków immunosupresyjnych wskazanych jako komparatory dla ADA w analizowanym wskazaniu.

Tabela 10.
Charakterystyka leków wchodzących w skład komparatora

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Azatiopryna, L04AX01	Data rejestracji: 08.11.1974 r. Podmiot odpowiedzialny: Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne „VIS” Spółka z o.o.	AZA jest pochodną imidazolową 6-merkaptopuryny o działaniu immunosupresyjnym. Zapobiega proliferacji komórek uczestniczących w wyznaczeniu i nasileniu odpowiedzi immunologicznej.	AZA stosowana jest w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi lekami, zazwyczaj kortykosteroidami. AZA wskazana jest m.in. ⊗ w chorobach o podłożu autoimmunologicznym opornych na GKS, w przypadku przeciwwskazań do stosowania GKS lub konieczności stosowania wysokich dawek GKS; ⊗ po przeszczepieniu narządów np. nerek lub serca.	1,0-2,5 mg/kg mc./dobę	Tak , ryczałt: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL. Bezpłatnie w ramach leczenia nowotworów złośliwych.
Chlorochina, P01BA01	Data rejestracji: 26.11.1960 r. Podmiot odpowiedzialny: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.	CQ należy do grupy 4-aminochinolonów. Mechanizm działania przeciwzapalnego CQ jest kontrowersyjny i prawdopodobnie polega na: hamowaniu fosfolipazy A2, działaniu na lizosomy, hamowaniu fagocytozy, hamowaniu syntezy nadtlenków, zwiększeniu wewnątrzkomórkowego pH w wodniczkach, co prowadzi do zmniejszenia pobudzenia limfocytów CD4, hamowaniu uwalniania cytokin z monocytów, hamowaniu produkcji przeciwciał.	M.in.: ⊗ zimnica (malaria) wywołana przez <i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> oraz wrażliwe na CQ szczepy <i>P. falciparum</i> ; ⊗ pelzakowica i ropień wątroby wywołane przez <i>Entamoeba histolytica</i> , zwykle w skojarzeniu z lekami przeciw pelzakom, działającymi w świetle jelita. CQ stosuje się jako lek II rzutu, jeżeli metronidazol okazał się nieskuteczny lub jest niedostępny; ⊗ różne postaci tocznia rumieniowatego, postać układowa, przewlekła i toczeń rumieniowaty krążkowy; ⊗ RZS.	4-6 mg/kg mc./dobę	Tak , 30%: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Cyklofosfamid, L01AA01	Data rejestracji: 01.09.1993 r. Podmiot odpowiedzialny: Baxter Polska Sp. z o.o.	Cyklofosfamid działa cytotoksycznie, poprzez interakcję jego alkilujących metabolitów z DNA (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy), co powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań między nimi oraz wiązań krzyżowych między DNA a białkiem. Opóźnieniu ulega faza G2 w cyklu komórkowym.	Monoterapia lub w leczeniu skojarzone m.in.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ białaczki; ⊗ chłoniaki złośliwe; ⊗ złośliwe guzy łite z przerzutami lub bez; ⊗ leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów. 	W leczeniu długotrwałym: 3 do 6 mg/kg mc. (co odpowiada 120 do 240 mg/m ² pc.) / dobę. W leczeniu przerywanym: 10 do 15 mg/kg mc. (co odpowiada 400 do 600 mg/m ² pc.) w odstępach od 2 do 5 dni. W leczeniu przerywanym dużymi dawkami np. 20 do 40 mg/kg mc. (co odpowiada 800 do 1600 mg/m ² pc.) i większymi (np. jako bodziec warunkujący przed przeszczepem szpiku kostnego) w odstępach od 21 do 28 dni.	Tak , ryczałt: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL. Bezpłatnie w ramach leczenia nowotworów złośliwych.
Cyklosporyna, L04AD01	Data rejestracji: 23.07.2002 r. Podmiot odpowiedzialny: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	CSA (znana również jako cyklosporyna A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów, o silnym działaniu immunosupresyjnym. CSA działa swoiście i odwracalnie na limfocyty. W odróżnieniu od leków cytostatycznych nie tłumi czynności krwiotwórczej i	M.in.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ endogenne zapalenie błony naczyniowej oka; ⊗ zespół nerczycowy; ⊗ RZS; ⊗ łuszczyca; ⊗ atopowe zapalenie skóry; ⊗ przeszczepianie narządów mięszczych, przeszczepianie szpiku. 	3-5 mg/kg mc./dobę	Tak , ryczałt: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL. Bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii.

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		nie wpływa na czynność fagocytów.			
Metotreksat, L01BA01	Data rejestracji: 10.11.1999 r. Podmiot odpowiedzialny: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG	MTX jest pochodną kwasu foliowego, działając jako antymetabolit hamuje proliferację szybko dzielących się komórek/ Wpływ MTX na układ immunologiczny i jego korzystnego działania w grupie schorzeń autoimmunologicznych wymaga dalszych badań.	M.in.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ najcięższa, oporna na leczenie postać uogólnionej łuszczycy pospolitej (łac. <i>psoriasis vulgaris</i>), włącznie z ŁZS (łuszczycza stawowa); ⊗ choroby autoimmunologiczne, np. RZS; ⊗ skojarzone leczenie wielolekowe nowotworów złośliwych i ostrych białaczek, kiedy występują wskazania do leczenia doustnego. 	10-20 mg/m ² /tydzień (maksymalnie 30 mg/tydzień)	Tak , ryczałt: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL. Bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii.
Sulfasalazyna, A07EC01	Data rejestracji: 01.03.2001 r. Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG	SSZ wywiera działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i przeciwbakteryjne. Działanie immunosupresyjne w chorobach zapalnych jelit polega na zahamowaniu metabolizmu limfocytów i granulocytów oraz różnych układów enzymatycznych. Działanie to w RZS nie jest ustalone.	M.in.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ RZS, odporne na leczenie z zastosowaniem NLPZ; ⊗ choroby zapalne jelit, np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna. 	20-50 mg/kg mc./dobę	Tak , <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ryczałt: Choroba Leśniowskiego-Crohna; Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; ⊗ 30%: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania zgodnie z obowiązującym programem lekowym [24], poza dawkowaniem cyklofosfamidu, które opisano na podstawie ChPL Endoxan® [6]

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich ChPL (przykładowe ChPL dla danej substancji czynnej [4, 5, 6, 7, 10, 11]) oraz Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [23, 24]

Ze względu na to, iż w badaniach klinicznych komparator stanowił MTX oraz SSZ oraz brak szczegółowych danych dotyczących stosowania innych substancji w praktyce klinicznej w Polsce oraz jego udziału w rynku, w analizie założono stosowanie w ramach komparatora MTX oraz SSZ. Założono, iż stosowane one będą w udziale takim, jak w badaniach klinicznych odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*.

Na podstawie charakterystyk produktów leczniczych dla leków zawierających MTX nie można potwierdzić, czy MTX może być podawany doustnie w ramach leczenia MIZS w populacji docelowej, dlatego w ramach analizy podstawowej założono, że 100% chorych przyjmuje MTX podskórnie. Ponadto w charakterystykach produktów leczniczych leków zawierających MTX w tabletkach nie ma mowy o dawkowaniu w przeliczeniu na m² powierzchni ciała, co ma miejsce w Programie lekowym B.33. W ramach analizy wrażliwości przetestowano również wariant, iż 50% chorych stosuje MTX podskórnie oraz 50% stosuje MTX w tabletkach.

Dawkowania MTX i SSZ uwzględnione w niniejszej analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.

Dawkowanie leków MTX oraz SSZ uwzględnione w niniejszej analizie w poszczególnych subpopulacjach

Subpopulacja	Substancja	Dawkowanie	Dawka maksymalna	Źródło
ERA	MTX wlew	15 mg / m ² pc. (raz na tydzień)	30 mg (raz na tydzień)	Program lekowy B.33
	MTX tabletki	17,5 ¹³ mg	n/d	ChPL Methotrexat-Ebewe [10]
	SSZ	35 mg na kg masy ciała (na dobę)	3000 ¹⁴ mg	Program lekowy B.33
nMIZS	MTX wlew	15 mg / m ² pc. (raz na tydzień)	30 mg (raz na tydzień)	Program lekowy B.33
	MTX tabletki	17,5 ¹⁵ mg	n/d	ChPL Methotrexat-Ebewe [10]

p.c. – powierzchnia ciała

¹³ parametr na potrzeby AW (przyjęto średnie dawkowanie dla wskazania "Oporna na leczenie uogólniona postać łuszczycy pospolitej, łuszczycowego zapalenia stawów oraz inne choroby autoimmunologiczne")

¹⁴ Wariant w AW z badania *Burgos-Vargas 2015*

¹⁵ parametr na potrzeby AW (przyjęto średnie dawkowanie dla wskazania "Oporna na leczenie uogólniona postać łuszczycy pospolitej, łuszczycowego zapalenia stawów oraz inne choroby autoimmunologiczne")

Do wyznaczenia średnich dawek leków konieczne jest wyznaczenie masy oraz powierzchni ciała chorych, zależnych od wieku. Parametry te wyznaczono w oparciu o publikacje *Odgen 2004*, *Żuber 2011* oraz *Gawęda 2010* (uwzględniona w analizie wrażliwości) [26, 40, 16]. Publikacja *Odgen 2004* prezentuje masę ciała i wzrost dzieci w Stanach Zjednoczonych w poszczególnym wieku w przedziale od 2 do 17 roku życia. Publikacja *Żuber 2011* jest opracowaniem wykonanym w oparciu o dane *Polskiego rejestru elektronicznego chorych leczonych biologicznie w chorobach reumatologicznych* (dalej zwanego *Polskim rejestrem chorych*) [40] dla chorych na MIZS, leczonych przy pomocy ETN. Publikacja *Gawęda 2010* jest również opracowaniem danych z *Polskiego rejestru chorych*, jednak zakres prezentowanych danych jest szerszy niż w przypadku publikacji *Żuber 2011*. Przedstawiono dane dla chorych leczonych również przy pomocy ADA oraz infliksymabu i rytuksymabu, także w innych wskazaniach niż MIZS.

Na podstawie publikacji *Odgen 2004* wyznaczono wzrost oraz masę ciała dzieci w zależności od ich wieku (przedział 1-18 lat). Następnie przy pomocy danych zawartych w publikacji *Burgos-Vargas 2015* (dla subpopulacji ERA) oraz danych z publikacji *Ramanan 2017* (dla subpopulacji nMIZS) ustalono stosunek liczby chłopców i dziewczyn chorych na MIZS dzięki czemu możliwe było wyznaczenie średniego wzrostu i masy ciała dla chorych w poszczególnych supopulacjach w zależności od wieku. W tabeli poniżej przedstawiono masę ciała i wzrost oraz zależną od nich powierzchnię ciała dla dzieci w zależności od wieku. Powierzchnię ciała wyznaczono przy pomocy algorytmu przedstawionego na stronie internetowej portalu *Pediatrics*:

$$0,007184*(masa_ciała^{0,425})*(wzrost^{0,725}) [27].$$

Tabela 12.

Masa ciała, wzrost oraz powierzchnia ciała dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych w populacji chorych na ERA

wiek (lata)	chłopcy waga (kg)	dziewczyny waga (kg)	średnia waga (kg)	chłopcy wzrost (cm)	dziewczyny (wzrost)	średni wzrost (cm)	średnia pow. ciała (m ²)
2	13,7	13,3	13,57	91,2	90,1	90,84	0,57
3	15,9	15,2	15,67	98,6	97,6	98,27	0,64
4	18,5	17,9	18,30	106,5	105,9	106,30	0,73
5	21,3	20,6	21,07	113	112,4	112,80	0,81
6	23,5	22,4	23,14	119,2	117,1	118,52	0,87
7	27,2	25,9	26,78	126,2	124,4	125,61	0,97
8	32,7	31,9	32,44	132,5	130,9	131,98	1,09

wiek (lata)	chłopcy waga (kg)	dziewczyny waga (kg)	średnia waga (kg)	chłopcy wzrost (cm)	dziewczyny wzrost (wzrost)	średni wzrost (cm)	średnia pow. ciała (m ²)
9	36	35,4	35,80	138,1	136,9	137,71	1,17
10	38,6	40	39,06	141,4	143,3	142,02	1,24
11	43,7	47,9	45,07	148,7	151,4	149,58	1,37
12	50,4	52	50,92	154,8	156	155,19	1,48
13	53,9	57,7	55,14	160,1	159,1	159,77	1,56
14	63,9	59,9	62,60	168,5	161,8	166,32	1,70
15	68,3	61,1	65,95	173,8	162	169,95	1,76
16	74,4	63	70,68	175,3	161,9	170,93	1,82
17	75,6	61,7	71,07	175,3	163,2	171,35	1,83
18	75,6	65,2	72,21	176,4	163	172,03	1,85

Tabela 13.

Masa ciała, wzrost oraz powierzchnia ciała dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych w populacji chorych na nMIZS

wiek (lata)	chłopcy waga (kg)	dziewczyny waga (kg)	średnia waga (kg)	chłopcy wzrost (cm)	dziewczyny wzrost (wzrost)	średni wzrost (cm)	średnia pow. ciała (m ²)
2	13,7	13,3	13,39	91,2	90,1	90,34	0,57
3	15,9	15,2	15,36	98,6	97,6	97,82	0,64
4	18,5	17,9	18,03	106,5	105,9	106,03	0,72
5	21,3	20,6	20,76	113	112,4	112,53	0,80
6	23,5	22,4	22,64	119,2	117,1	117,57	0,86
7	27,2	25,9	26,19	126,2	124,4	124,80	0,95
8	32,7	31,9	32,08	132,5	130,9	131,26	1,08
9	36	35,4	35,53	138,1	136,9	137,17	1,16
10	38,6	40	39,69	141,4	143,3	142,88	1,25
11	43,7	47,9	46,97	148,7	151,4	150,80	1,40
12	50,4	52	51,64	154,8	156	155,73	1,49
13	53,9	57,7	56,86	160,1	159,1	159,32	1,58
14	63,9	59,9	60,79	168,5	161,8	163,29	1,66
15	68,3	61,1	62,70	173,8	162	164,62	1,69
16	74,4	63	65,53	175,3	161,9	164,88	1,72
17	75,6	61,7	64,79	175,3	163,2	165,89	1,72
18	75,6	65,2	67,51	176,4	163	165,98	1,75

W celu minimalizacji błędu oszacowania wartości przedstawionych w powyższych tabelach, który może wynikać z faktu przyjęcia danych dla dzieci zdrowych oraz z populacji amerykańskiej wykonano korektę obliczonych wartości. Korektę wykonano w oparciu o wyniki publikacji *Żuber 2011*, w której zaprezentowano średnią masę ciała i wzrost dla chorych na MIZS w Polsce w przedziale wiekowym 4 – 17 lat, nie przedstawiono jednak średnich wartości (użytecznych na potrzeby analizy) w zależności od wieku chorego.

Analitycznie korekta polegała na obliczeniu ilorazu wartości parametrów wyznaczonych na podstawie publikacji *Żuber 2011* oraz wartości parametrów wyznaczonych na podstawie publikacji *Odgen 2004*. Wartości, które posłużyły do oszacowania korekty wraz z wartością korekty przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 14.
Wartości korekty dla średniej masy ciała i wzrostu chorych na ERA

Parametr	wartość <i>Odgen 2004</i> (4-17 lat)	wartość <i>Żuber 2011</i> (4-17 lat)	Korekta
masa ciała (kg)	44,14	35	0,79
wzrost (cm)	144,15	134	0,93

Tabela 15.
Wartości korekty dla średniej masy ciała i wzrostu chorych na nMIZS

Parametr	wartość <i>Odgen 2004</i> (4-17 lat)	wartość <i>Żuber 2011</i> (4-17 lat)	Korekta
masa ciała (kg)	43,35	35	0,81
wzrost (cm)	142,95	134	0,94

Przedstawione w powyższych tabelach wartości posłużyły do wykonania korekty dla masy ciała i wzrostu dla dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych. Wartości po wykonaniu korekty przedstawiono w tabelach poniżej. Są to wielkości, które wykorzystano w kalkulacji dawek leku ocenianych w analizie.

Tabela 16.
Skorygowana masa ciała, wzrost oraz powierzchnia ciała dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych w populacji chorych na ERA

wiek (lata)	średnia waga (kg)	średni wzrost (cm)	średnia pow. ciała (m ²)
2	10,76	84,45	0,49

wiek (lata)	średnia waga (kg)	średni wzrost (cm)	średnia pow. ciała (m ²)
3	12,43	91,36	0,55
4	14,51	98,82	0,63
5	16,71	104,86	0,69
6	18,35	110,17	0,75
7	21,23	116,77	0,83
8	25,72	122,69	0,93
9	28,39	128,02	1,00
10	30,97	132,02	1,07
11	35,73	139,05	1,18
12	40,37	144,27	1,27
13	43,72	148,53	1,34
14	49,63	154,61	1,46
15	52,29	157,99	1,52
16	56,04	158,90	1,57
17	56,35	159,29	1,57
18	57,25	159,92	1,59

Tabela 17.

Skorygowana masa ciała, wzrost oraz powierzchnia ciała dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych w populacji chorych na nMIZS

wiek (lata)	średnia waga (kg)	średni wzrost (cm)	średnia pow. ciała (m ²)
2	10,62	83,99	0,49
3	12,17	90,94	0,55
4	14,30	98,57	0,62
5	16,46	104,61	0,69
6	17,95	109,29	0,74
7	20,76	116,02	0,82
8	25,43	122,02	0,93
9	28,17	127,51	1,00
10	31,47	132,82	1,08
11	37,24	140,19	1,20
12	40,95	144,77	1,28
13	45,08	148,11	1,36
14	48,20	151,80	1,42
15	49,71	153,04	1,45

wiek (lata)	średnia waga (kg)	średni wzrost (cm)	średnia pow. ciała (m ²)
16	51,96	153,27	1,48
17	51,37	154,21	1,48
18	53,53	154,30	1,51

Na podstawie danych przedstawionych w powyższych tabelach możliwe było wyznaczenie średnich dawek dla chorych leczonych ADA lub MTX lub SSZ w poszczególnych przedziałach wiekowych.

Warto zaznaczyć, że w modelu, dzięki zastosowaniu regresji liniowej obliczono dawki w sposób bardziej dokładny, tzn. uwzględniając zmianę wieku chorego równą 2 tygodniowym odstępom czasu (długość jednego cyklu). W ramach analizy podstawowej przyjęto, że fiołki ADA (podawane w postaci wlewu) będą rozliczane bez uwzględnienia reguły *wastage*, a więc założono, że chorzy przyjmują sugerowaną dawkę produktu, a płatnik publiczny ponosi koszt tylko za faktycznie przyjętą dawkę leku. Koszt wszelkich niewykorzystanych resztek produktu leczniczego znajdujących się we fiołkach ponosi szpital, w którym realizowana jest procedura podania leku (lub szpital umawia na wizytę związaną z podaniem kilku chorych jednocześnie). Powodem przyjęcia takiego rozwiązania jest fakt, że w praktyce płatnik publiczny jest zobligowany do refundacji dawki leku rzeczywiście przyjmowanej przez chorego. Rozważanie potencjalnego kosztu ponoszonego za niewykorzystaną zawartość fiołek wynika z faktu, że zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych podawanych w postaci wlewu leki te powinny być zużyte po otwarciu jak najszybciej lub w specjalnych warunkach w ściśle określonym czasie.

W analizie wrażliwości przyjęto, że w procesie leczenia zużywane będą w rzeczywistości większe ilości leków niż wynikałoby to z danych przedstawionych w powyższych tabelach. Jest to związane z faktem, że zawartość pojedynczej kapsułki (fiołki leku) nie zawsze jest idealnie dopasowane do wskazanego i bardzo zróżnicowanego względem masy i powierzchni ciała dawkowania. Niewykorzystane przy pojedynczym podaniu części kapsułki (fiołki) należy utylizować [8].

7.1.2. Ceny leków

ADA

Obecnie lek *Humira*® nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania leku *Humira*® w leczeniu MIZS, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach *Programu lekowego* [12]. W analizie uwzględniono finansowanie leku w ramach grupy limitowej 1050.1., zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 18.
Cena leku Humira® (PLN)

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

CHB – cena hurtowa brutto
UCZ – urzędowa cena zbytu

Na podstawie *Programu lekowego B33* chorym stosującym ADA należy podawać metotreksat (MTX) w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu. Założono zatem konserwatywnie, iż 100% chorych stosujących ADA dostaje również MTX w ramieniu interwencji (ADA+sDMARDs). Ceny uwzględnionych opakowań MTX przedstawiono poniżej przy określaniu kosztu komparatora.

KOMPARATOR

Komparator uwzględniony w niniejszej analizie (MTX oraz SSZ) jest obecnie finansowany w ramach *Wykazu leków refundowanych* i wydawany jest świadczeniobiorcy z odpłatnością ryczałtową [23]. Wyznaczone na tej podstawie poszczególne ceny leków przedstawiono w załącznikach (Tabela 72.).

Wyznaczono średnie ceny za miligram poszczególnych substancji uwzględnionych w niniejszej analizie (koszt ważony udziałami w rynku określonymi na podstawie danych refundacyjnych NFZ [13]). Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Koszt leków uwzględnionych w analizie (PLN)

Substancja	Koszt NFZ za mg (PLN)	Koszt w perspektywie wspólnej za mg (PLN)
MTX (ampułki)	2,7155	2,7614
MTX (tabletki)	0,0346	0,0844
SSZ	0,0011	0,0012

7.2. Inne kategorie kosztowe

7.2.1. Koszt podania leku

W analizie wyznaczono również koszty podania rozważanych technologii medycznych.

Koszt podania adalimumabu wyznaczono na podstawie *Zarządzenia Nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)* [38]. Przyjęto, że ADA podawany jest w ramach świadczenia: *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*. W analizie wrażliwości przetestowano również rozliczenie podania w ramach świadczenia: *hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci* oraz uwzględniono wariant, iż koszt podania równy jest średniej arytmetycznej obu wymienionych powyżej świadczeń (*przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* oraz *hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci*).

Należy zauważyć, że zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Humira®* [8] po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie lek *Humira®* (jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną), co zmniejsza potencjalne koszty związane z podaniem leku w terapii. Ze względu

na brak danych o skali możliwości dokonywania wstrzykiwań leku *Humira*® samodzielnie przez chorego na MIZS, nie uwzględniono takiej sytuacji w ramach niniejszej analizy.

W analizie przyjęto, iż koszt podania MTX jest zerowy. Ze względu na podanie podskórne przyjęto, iż chorzy samodzielnie aplikują lek¹⁶.

W poniższej tabeli przedstawiono koszt podania leków uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 20.
Koszt podania leków uwzględniony w analizie

Ramie	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt (PLN)	Koszt w cyklu (PLN)
ADA (w aw)	5.08.07.0000002	hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	540,80	540,80	540,80
ADA (analiza podstawowa)	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16	108,16

7.2.2. Koszt kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego

Przyjęto założenie, że koszt kwalifikacji do *wnioskowanego Programu Lekowego* [12] będzie równy kosztowi świadczenia: 5.08.07.0000006 *kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych na podstawie Zarządzenia Nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)* [38]. Od 1 października 2017 roku koszt ten równy jest 338 PLN (koszt jednorazowy) [38].

¹⁶ Zgodnie z Charakterystyką produktu lekowego Ebetrexat® chory przed rozpoczęciem przyjmowania leku powinien zostać poinformowany że produkt leczniczy należy stosować raz w tygodniu, a nie codziennie. Notowano przypadki zgonu, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku na skutek omyłkowego podawania codzienne tygodniowej dawki metotreksatu. Zapisy te świadczą, że lek jest aplikowany przez pacjentów samodzielnie.

7.2.3. Koszt monitorowania

Koszty monitorowania we *wnioskowanym Programie lekowym* przyjęto na podstawie *Zarządzenia Nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)* [38]. Świadczenie 5.08.08.0000042 *Diagnostyka w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* (w *Programie Lekowym B.33.*) ma przypisaną wartość 778,75, co daje koszt w wysokości 778,75 PLN. Jest to koszt rocznej diagnostyki w programie lekowym. Koszt w cyklu wynosi więc 29,85 PLN.

Tabela 21.

Koszty monitorowania w ramieniu ADA uwzględnione w analizie

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu (PLN)	Koszt (PLN)	Koszt w cyklu (PLN)
Monitorowanie leczenia					
5.08.08.0000042	diagnostyka w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	778,75	1,00	778,75	29,85

Koszt monitorowania podczas stosowania sDMARDs ustalono na podstawie *Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna* [37]. Przyjęto założenia, że monitorowanie terapii sDMARDs odbywa się:

- ⊗ z tą samą częstotliwością jak w przypadku terapii ADA (początkowe 6 miesięcy terapii) tj. co trzy miesiące;
- ⊗ w ramach świadczenia *Ambulatoryjna opieka specjalistyczna*
- ⊗ w ramach produktu jednostkowego 5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu

Zgodnie z *Zarządzeniem Nr 109/2015/BP Prezesa NFZ z dnia 30 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka*

specjalistyczna [36] produkt jednostkowy 5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu wymaga wykazania co najmniej 3 badań z listy świadczeń specjalistycznych W1. Lista W1 obejmuje wszystkie badania wymienione w ramach monitorowania terapii adalimumabem zgodnie z *wnioskowanym Programem Lekowym*, tj.:

- ⊗ morfologia krwi obwodowej;
- ⊗ CRP;
- ⊗ stężenie kreatyniny w surowicy;
- ⊗ AIAT;
- ⊗ AspAT;

W związku z tym przyjęto, że w ramach monitorowania terapii sDMARDs zostaną przeprowadzone co najmniej 3 spośród wyżej wymienionych badań, przy czym zakres monitorowania terapii sDMARDs nie będzie wykraczał poza zakres monitorowania terapii adalimumabem. Zgodnie z *Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ* [37] produkt jednostkowy 5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu ma przypisaną wartość 65, czyli koszt pojedynczego badania monitorującego wynosi 65 PLN. W tabeli poniżej zestawiono uwzględniony koszt monitorowania terapii sDMARDs.

Tabela 22.
Zestawienie kosztów monitorowania terapii sDMARDs

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych / pakietu świadczeń / dedykowanego pakietu świadczeń	Wartość punktowa	Wycena punktu (PLN)	Koszt pojedynczego badania monitorującego (PLN)
W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65,00	1,00	65,00

7.2.4. Działania niepożądane

Na podstawie *Analizy klinicznej* dla populacji nMIZS ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano znamienne statystycznie częściej w grupie badanej (21,7%) niż w grupie kontrolnej (6,7%). Były to głównie zdarzenia z kategorii ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

U chorych otrzymujących produkt leczniczy Humira® zgłaszano poważne zakażenia, w tym posocznicę spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie *Pneumocystis*.

Do innych poważnych zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznicę. Z uwagi na poważny charakter zakażeń, koszt ich leczenia oszacowano uwzględniając hospitalizacje chorych.

Ze względu na występowanie różnych poważnych zakażeń do wyceny kosztu tej kategorii kosztowej uwzględniono średnią wartość hospitalizacji dla jednostek: S60 - Choroby zakaźne nie wirusowe, S57 - Inne choroby wirusowe oraz D48 - Zapalenie płuc bez pw.

Dodatkowo przyjęto, że koszt leczenia zakażeń zamyka się w jednym cyklu, tzn. koszt jest kosztem jednorazowym w przypadku wystąpienia u chorego konkretnego działania niepożądanego z grupy zakażeń, w późniejszym etapie stosowana może być profilaktyka, której koszt został pominięty z uwagi na nieznaczną wartość.

W poniższej tabeli przedstawiono koszt uwzględnionych świadczeń na podstawie Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP).

Tabela 23.
Koszt leczenia zakażeń (hospitalizacja)

Świadczenie	Średni koszt hospitalizacji (PLN)
S60 - Choroby zakaźne nie wirusowe	2 643,99
S57 - Inne choroby wirusowe	1 361,87
D48 - Zapalenie płuc bez pw	1 741,67
Średnia wycena uwzględniona w analizie	1 915,84

Kategoria kosztowa	ADA+sDMARDs	sDMARDs
Różniący koszt monitorowania	3 909,79	2 914,23
Różniący koszt kwalifikacji do <i>Programu lekowego*</i>	338,00	0
Różniący koszt leczenia działań niepożądanych	415,74	128,36
Całkowity koszt różniący	92 423,67	26 663,92
Perspektywa wspólna		
Różniący koszt porównywanych technologii medycznych	82 439,59	24 020,35
Różniący koszt podania	5 719,59	0,00
Różniący koszt monitorowania	3 909,79	2 914,23
Różniący koszt kwalifikacji do <i>Programu lekowego*</i>	338,00	0
Różniący koszt leczenia działań niepożądanych	415,74	128,36
Całkowity koszt różniący	92 822,70	27 062,95

8. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia w modelu dla subpopulacji ERA

Parametr analizy podstawowej	Wartość	Źródło
Próg opłacalności	134 514,00	Dane GUS [25]
Stopa dyskonta kosztów	0,05	Wytyczne AOTMiT [1]
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	0,035	Wytyczne AOTMiT [1]
Liczba dni w roku	365,25	Założenie
Liczba tygodni w roku	52,18	Założenie
Liczba dni w miesiącu	30,44	Założenie
Liczba tygodni w miesiącu	4,35	Założenie
Liczba okresów 2-tygodniowych w roku	26,09	Założenie
Długość cyklu (w tygodniach)	2	Założenie
Długość cyklu (w latach)	0,04	Założenie
VAT	0,08	Ustawa refundacyjna [33]
Marża hurtowa	0,05	Ustawa refundacyjna [33]
Wiek rozpoczęcia leczenia (lata)	6	Wnioskowany Program lekowy, Burgos-Vargas 2015 [3]
Długość horyzontu czasowego (cykle)	314	Założenie na podstawie zapisów wnioskowanego Programu lekowego
Częstotliwość monitorowania / oceny odpowiedzi na leczenie w ciągu pierwszych 6 miesięcy w PL (miesiące)	1/3	Wnioskowany Program lekowy
Częstotliwość monitorowania / oceny odpowiedzi na leczenie po pierwszych 6 miesiącach w PL (miesiące)	1/6	Wnioskowany Program lekowy
Częstotliwość monitorowania / oceny odpowiedzi na leczenie po wypadnięciu z PL (miesiące)	1/3	Założenie na podstawie wnioskowanego Programu lekowego
Częstotliwość monitorowania / oceny odpowiedzi na leczenie w ramieniu komparatora (miesiące)	1/3	Założenie na podstawie wnioskowanego Programu lekowego

Parametr analizy podstawowej	Wartość	Źródło
Maksymalny czas leczenia ADA (miesiące)	24	Wnioskowany Program lekowy
Odsetek chłopców wśród chorych na ERA	67,39%	Burgos-Vargas 2015 [3]
Dawka ADA w mg/m ² p.c. (raz na 2 tygodnie)	24	ChPL Humira [8]; Burgos-Vargas 2015 [3]
Maksymalna pojedyncza dawka ADA w mg (raz na 2 tygodnie)	40	Burgos-Vargas 2015 [3]
Dawka MTX w mg/m ² p.c. (raz na tydzień) - wlew	15	Program lekowy B.33 [23]
Maksymalna tygodniowa (pojedyncza) dawka MTX w mg - wlew	30	Program lekowy B.33 [23]
Dawka MTX w mg (raz na tydzień) - tabletki	17,5	ChPL Methotrexat-Ebewe [10]
Dawka SSZ w mg na kg m.c. (na dobę)	35	Program lekowy B.33 [23]
Maksymalna dobową dawka SSZ w mg	brak	Program lekowy B.33 [23]
Odsetek chorych przyjmujących MTX w ramieniu interwencji w PL	100,00%	Założenie na podstawie Program lekowy B.33 [23]
Odsetek chorych przyjmujących MTX podskórną	100,00%	Założenie
Odsetek chorych przyjmujących MTX doustnie	0,00%	Założenie
Odsetek chorych przyjmujących MTX w ramieniu komparatora / po leczeniu ADA w ramieniu interwencji - ERA	72,73%	Burgos-Vargas 2015 [3]
Odsetek chorych przyjmujących SSZ w ramieniu komparatora / po leczeniu ADA w ramieniu interwencji - ERA	27,27%	Burgos-Vargas 2015 [3]
Wastage dla ADA	Nie	Założenie ¹⁷
Korekta średniej masy ciała oraz średniego wzrostu z danych z publikacji Odgen 2004	Tak	Odgen 2004 [26]; Žuber 2011[40]

¹⁷ W ramach analizy podstawowej przyjęto, że fiołki ADA (podawane w postaci wlewu) będą rozliczane bez uwzględnienia reguły wastage (rozdział 7.1.1.)

Parametr analizy podstawowej	Wartość	Źródło
Średni koszt NFZ za mg MTX w ampułkach (PLN)	2,7376	Obliczenia własne na podstawie danych DGL i Obwieszczenia MZ [13, 23]
Średni koszt NFZ za mg MTX w tabletkach (PLN)	0,0346	Obliczenia własne na podstawie danych DGL i Obwieszczenia MZ [13, 23]
Średni koszt NFZ za mg SSZ w tabletkach (PLN)	0,0011	Obliczenia własne na podstawie danych DGL i Obwieszczenia MZ [13, 23]
Średni koszt wspólny za mg MTX w ampułkach (PLN)	2,7855	Obliczenia własne na podstawie danych DGL i Obwieszczenia MZ [13, 23]
Średni koszt wspólny za mg MTX w tabletkach (PLN)	0,0845	Obliczenia własne na podstawie danych DGL i Obwieszczenia MZ [13, 23]
Średni koszt wspólny za mg SSZ w tabletkach (PLN)	0,0012	Obliczenia własne na podstawie danych DGL i Obwieszczenia MZ [13, 23]
Koszt podania ADA i MTX (wlew) w PL (PLN)	106,08	Zarządzenie Nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 r. [38]
Liczba podań ADA w cyklu	1	ChPL Humira [8]
Liczba podań MTX w cyklu - wlew	2	ChPL Metex [9]
Liczba podań MTX w cyklu - tabletki	2	ChPL Methotrexat-Ebewe [10]
Liczba podań SSZ w cyklu	14	ChPL Sulfasalazin EN Krka [11]
Koszt monitorowania leczenia w PL w cyklu (PLN)	29,28	Zarządzenie Nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 r. [38]
Koszt pojedynczego badania monitorującego poza PL (PLN)	64,26	Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 26 lipca 2017 r. [37]
Koszt kwalifikacji do PL (PLN)	331,76	Zarządzenie Nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 r. [38]
Sposób szacowania odsetków ACR w ramieniu interwencji	uśredniony	Założenie
Źródło szacowania jakości życia	NICE q	Riemsma 2011 [29]

Parametr analizy podstawowej	Wartość	Źródło
Wybrany rozkład do modelowania krzywej przeżycia wolnego od nawrotów dla ADA	Log-normalny	Obliczenia własne (rozkład wybrany na podstawie najmniejszego błędu RMSE) Baszis 2011 [2]

Tabela 29.

Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia w modelu dla subpopulacji nMIZS

Parametr analizy podstawowej	Wartość	Źródło
Próg opłacalności	130 002,00	Dane GUS [25]
Stopa dyskonta kosztów	0,05	Wytyczne AOTMiT [1]
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	0,035	Wytyczne AOTMiT [1]
Liczba dni w roku	365,25	Założenie
Liczba tygodni w roku	52,18	Założenie
Liczba dni w miesiącu	30,44	Założenie
Liczba tygodni w miesiącu	4,35	Założenie
Liczba okresów 2-tygodniowych w roku	26,09	Założenie
Długość cyklu (w tygodniach)	2	Założenie
Długość cyklu (w latach)	0,04	Założenie
VAT	0,08	Ustawa refundacyjna [33]
Marża hurtowa	0,05	Ustawa refundacyjna [33]
Wiek rozpoczęcia leczenia (lata)	2	Wnioskowany Program lekowy, Ramanan 2017 [28]
Długość horyzontu czasowego (cykle)	418	Założenie na podstawie zapisów wnioskowanego Programu lekowego
Częstotliwość monitorowania / oceny odpowiedzi na leczenie w ciągu pierwszych 6 miesięcy w PL (miesiące)	3	Wnioskowany Program lekowy
Częstotliwość monitorowania / oceny odpowiedzi na leczenie po pierwszych 6 miesiącach w PL (miesiące)	6	Wnioskowany Program lekowy

Parametr analizy podstawowej	Wartość	Źródło
Częstotliwość monitorowania / oceny odpowiedzi na leczenie po wypadnięciu z PL (miesiące)	3	Założenie na podstawie wnioskowanego Programu lekowego
Częstotliwość monitorowania / oceny odpowiedzi na leczenie w ramieniu komparatora (miesiące)	3	Założenie na podstawie wnioskowanego Programu lekowego
Maksymalny czas leczenia ADA (miesiące)	24	Wnioskowany Program lekowy
Odsetek chłopców wśród chorych na nMIZS	22,22%	Ramanan 2017 [28]
Dawka ADA w mg (raz na 2 tygodnie) przy m.c. <30 kg - nMIZS	20	Ramanan 2017 [28]
Dawka ADA w mg (raz na 2 tygodnie) przy m.c. >=30 kg - nMIZS	40	Ramanan 2017 [28]
Maksymalna pojedyncza dawka ADA w mg (raz na 2 tygodnie)	40	Ramanan 2017 [28]
Dawka MTX w mg/m ² p.c. (raz na tydzień) - wlew	15	Program lekowy B.33 [23]
Maksymalna tygodniowa (pojedyncza) dawka MTX w mg - wlew	30	Program lekowy B.33 [23]
Dawka MTX w mg (raz na tydzień) - tabletki	17,5	ChPL Methotrexat-Ebewe [10]
Odsetek chorych przyjmujących MTX w ramieniu interwencji w PL	100,00%	Założenie na podstawie Programu lekowego B.33 [23]
Odsetek chorych przyjmujących MTX podskórnice	100,00%	Założenie
Odsetek chorych przyjmujących MTX doustnie	0,00%	Założenie
Odsetek chorych przyjmujących MTX w ramieniu komparatora / po leczeniu ADA w ramieniu interwencji - nMIZS	100,00%	Ramanan 2017 [28]
Odsetek chorych przyjmujących SSZ w ramieniu komparatora / po leczeniu ADA w ramieniu interwencji - nMIZS	0,00%	Ramanan 2017[28]
Wastage dla ADA	nie	Założenie
Korekta średniej masy ciała oraz średniego wzrostu z danych z publikacji Odgen 2004	tak	Odgen 2004 [26]; Żuber 2011 [40]

Parametr analizy podstawowej	Wartość	Źródło
Średni koszt NFZ za mg MTX w ampułkach (PLN)	2,7376	Obliczenia własne na podstawie danych DGL i Obwieszczenia MZ [13, 23]
Średni koszt NFZ za mg MTX w tabletkach (PLN)	0,0346	Obliczenia własne na podstawie danych DGL i Obwieszczenia MZ [13, 23]
Średni koszt wspólny za mg MTX w ampułkach (PLN)	2,7855	Obliczenia własne na podstawie danych DGL i Obwieszczenia MZ [13, 23]
Średni koszt wspólny za mg MTX w tabletkach (PLN)	0,0845	Obliczenia własne na podstawie danych DGL i Obwieszczenia MZ [13, 23]
Koszt podania ADA i MTX (wlew) w PL (PLN)	106,08	Zarządzenie Nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 r. [38]
Liczba podań ADA w cyklu	1	ChPL Humira [8]
Liczba podań MTX w cyklu - wlew	2	ChPL Metex [9]
Liczba podań MTX w cyklu - tabletki	2	ChPL Methotrexat-Ebewe [10]
Koszt monitorowania leczenia w PL w cyklu (PLN)	29,28	Zarządzenie Nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 r. [38]
Koszt pojedynczego badania monitorującego poza PL (PLN)	64,26	Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 26 lipca 2017 r. [37]
Koszt kwalifikacji do PL (PLN)	331,76	Zarządzenie Nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 r. [38]
Sposób szacowania odsetków ACR w ramieniu interwencji	uśredniony	Założenie
Źródło szacowania jakości życia	NICE q	Riemsma 2011 [29]
Wybrany rozkład do modelowania krzywej przeżycia wolnego od nawrotów dla ADA	Log-normalny	Obliczenia własne (rozkład wybrany na podstawie najmniejszego błędu RMSE) Baszis 2011 [2]

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

Tabela 32.

Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu u chorych na ERA bez uwzględnienia RSS

	ADA+sDMARDs	sDMARDs
Wartość QALY	5,57	5,08
Perspektywa płatnika publicznego		
Całkowity koszt różniący terapii	91 716,16	20 470,82
Koszt technologii / leków	82 273,83	18 071,51
Koszt ADA	63 327,05	0
Koszt podania technologii / leków	5 711,04	0,00
Koszt monitorowania i oceny skuteczności	3 393,29	2 399,30
Koszt kwalifikacji do <i>Programu lekowego</i>	338,00	0
Perspektywa wspólna		
Całkowity koszt różniący terapii	92 089,85	20 839,06
Koszt technologii / leków	82 647,52	18 439,76
Koszt ADA	63 327,05	0
Koszt podania technologii / leków	5 711,04	0,00
Koszt monitorowania i oceny skuteczności	3 393,29	2 399,30
Koszt kwalifikacji do <i>Programu lekowego</i>	338,00	0

Tabela 33.

Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu u chorych na nMIZS bez uwzględnienia RSS

	ADA+sDMARDs	sDMARDs
Wartość QALY	6,88	6,20
Perspektywa płatnika publicznego		
Całkowity koszt różniący terapii	92 423,67	26 663,92
Koszt technologii / leków	82 040,55	23 621,32
Koszt ADA	58 419,23	0
Koszt podania technologii / leków	5 719,59	0,00
Koszt monitorowania i oceny skuteczności	3 909,79	2 914,23
Koszt kwalifikacji do <i>Programu lekowego</i>	338,00	0
Koszt leczenia działań niepożądanych	415,74	128,36
Perspektywa wspólna		
Całkowity koszt różniący terapii	92 822,70	27 062,95
Koszt technologii / leków	82 439,59	24 020,35
Koszt ADA	58 419,23	0
Koszt podania technologii / leków	5 719,59	0,00
Koszt monitorowania i oceny skuteczności	3 909,79	2 914,23
Koszt kwalifikacji do <i>Programu lekowego</i>	338,00	0
Koszt leczenia działań niepożądanych	415,74	128,36

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 34.
Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności w przyjętym horyzoncie czasowym u chorych na ERA z uwzględnieniem RSS

Tabela 35.
Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności w przyjętym horyzoncie czasowym u chorych na ERA bez uwzględnienia RSS

Wyniki	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Wynik analizy ekonomicznej		
Wartość współczynnika ICUR (PLN/QALY)	148 018,45	148 029,76
Progowa CZN leku Humira (analiza CUA)	3 453,03	3 452,70
Koszty inkrementalne (PLN)		
Inkrementalny całkowity koszt różnicy porównywanych terapii	71 245,34	71 250,79
Inkrementalny koszt porównywanych technologii / leków	64 202,32	64 207,76
Inkrementalny koszt podania technologii / leków	5 711,04	5 711,04
Inkrementalny koszt monitorowania i oceny skuteczności	993,98	993,98

Wyniki	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Koszt kwalifikacji do PL	338,00	338,00
Inkrementalny wynik zdrowotny		
Inkrementalna całkowita wartość QALY	0,48	0,48

Tabela 36.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności w przyjętym horyzoncie czasowym u chorych na nMIZS z uwzględnieniem RSS

Wyniki	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Wynik analizy ekonomicznej		
Wartość współczynnika ICUR (PLN/QALY)	96 976,98	96 976,98

Tabela 37.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności w przyjętym horyzoncie czasowym u chorych na nMIZS bez uwzględnienia RSS

Wyniki	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Wynik analizy ekonomicznej		
Wartość współczynnika ICUR (PLN/QALY)	96 976,98	96 976,98

Wyniki	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Progowa CZN leku Humira (analiza CUA)	5 524,60	5 524,60
Koszty inkrementalne (PLN)		
Inkrementalny całkowity koszt różniący porównywanych terapii	65 759,75	65 759,75
Inkrementalny koszt porównywanych technologii / leków	58 419,23	58 419,23
Inkrementalny koszt podania technologii / leków	5 719,59	5 719,59
Inkrementalny koszt monitorowania i oceny skuteczności	995,55	995,55
Koszt kwalifikacji do PL	338,00	338,00
Koszt leczenia działań niepożądanych	287,38	287,38
Inkrementalny wynik zdrowotny		
Inkrementalna całkowita wartość QALY	0,68	0,68

Zastosowanie u chorych ADA+sDMARDs wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia (chorzy zyskują dodatkowo 0,48 roku życia w pełnym zdrowiu w porównaniu do sDMARDs we wskazaniu ERA oraz 0,68 we wskazaniu nMIZS).

9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego QALY został określony poprzez wykorzystanie wyników generowanych przez model w sytuacji doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Wartości tych parametrów oraz odpowiadające im wartości QALY przedstawiono w analizie wrażliwości.

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez wykorzystanie wyników generowanych przez model w sytuacji doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości (rozdział 10). W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu.

Tabela 38.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii opcjonalnej z technologią wnioskowaną dla chorych na ERA w wariantcie z uwzględnieniem RSS

	ADA ± sLMPCh - wynik podstawowy	ADA ± sLMPCh - wynik min	ADA ± sLMPCh - wynik max	PLC ± sLMPCh - wynik podstawowy	PLC ± sLMPCh - wynik min	PLC ± sLMPCh - wynik max
Wynik zdrowotny QALY	5,57	1,09	6,81	5,08	1,01	6,20
Wersja bez RSS perspektywa płatnika publicznego						
Całkowity koszt różniący (PLN)	91 716,16	45 524,21	143 592,86	20 470,82	3 100,38	28 178,66
Koszt wynikający z ceny leku (PLN)	63 327,05	37 183,45	115 203,74	n/d	n/d	n/d
Wersja bez RSS perspektywa wspólna						
Całkowity koszt różniący (PLN)	92 089,85	45 579,33	143 966,55	20 839,06	3 151,87	28 689,43
Koszt wynikający z ceny leku (PLN)	63 327,05	37 183,45	115 203,74	n/d	n/d	n/d

Tabela 39.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii opcjonalnej z technologią wnioskowaną dla chorych na ERA w wariantcie bez uwzględnienia RSS

Parametr	ADA ± sLMPCh - wynik podstawowy	ADA ± sLMPCh - wynik min	ADA ± sLMPCh - wynik max	PLC ± sLMPCh - wynik podstawowy	PLC ± sLMPCh - wynik min	PLC ± sLMPCh - wynik max
Wynik zdrowotny QALY	5,57	1,09	6,81	5,08	1,01	6,20
Wersja bez RSS perspektywa płatnika publicznego						
Całkowity koszt różniący (PLN)	91 716,16	45 524,21	143 592,86	20 470,82	3 100,38	28 178,66
Koszt wynikający z ceny leku (PLN)	63 327,05	37 183,45	115 203,74	n/d	n/d	n/d
Wersja bez RSS perspektywa wspólna						
Całkowity koszt różniący (PLN)	92 089,85	45 579,33	143 966,55	20 839,06	3 151,87	28 689,43
Koszt wynikający z ceny leku (PLN)	63 327,05	37 183,45	115 203,74	n/d	n/d	n/d

Tabela 40.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii opcjonalnej z technologią wnioskowaną dla chorych na nMIZS w wariantcie z uwzględnieniem RSS

Tabela 41.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii opcjonalnej z technologią wnioskowaną dla chorych na nMIZS w wariantcie bez uwzględnienia RSS

Parametr	ADA ± sLMPCh - wynik podstawowy	ADA ± sLMPCh - wynik min	ADA ± sLMPCh - wynik max	PLC ± sLMPCh - wynik podstawowy	PLC ± sLMPCh - wynik min	PLC ± sLMPCh - wynik max
Wynik zdrowotny QALY	6,88	1,09	8,95	6,20	1,01	8,02
Wersja bez RSS perspektywa płatnika publicznego						
Całkowity koszt różniący (PLN)	92 423,67	45 429,14	149 380,59	26 663,92	2 874,74	41 312,18
Koszt wynikający z ceny leku (PLN)	58 419,23	37 547,24	115 376,15	n/d	n/d	n/d
Wersja bez RSS perspektywa wspólna						
Całkowity koszt różniący (PLN)	92 822,70	45 467,12	149 779,62	27 062,95	2 912,72	41 936,52
Koszt wynikający z ceny leku (PLN)	58 419,23	37 547,24	115 376,15	n/d	n/d	n/d

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. Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42.

Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości, w modelu dla populacji ERA wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (min, max, alter)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Stopa dyskonta	analiza podstawowa (5% dla kosztów i 3,5% wyników zdrowotnych)	analiza wrażliwości (0% dla kosztów i wyników zdrowotnych)		Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT	Wytyczne AOTMiT [1]
Długość horyzontu czasowego (cykle)	314,00	min	52,00	Przetestowano minimalny horyzont równy dwa lata (maksymalny czas leczenia w Programie lekowym) co przekłada się na 52 cykle	Wnioskowany Program lekowy
	314,00	alter	261,00	Przetestowano alternatywną długość horyzontu czasowego równą 10 lat co przekłada się na 261 cykli	Założenie
Częstotliwość monitorowania / oceny odpowiedzi na leczenie w ramieniu komparatora (miesiące)	3,00	alter	6,00	Uwzględniono alternatywną częstotliwość monitorowania biorąc pod uwagę częstość monitorowania w Programie lekowym powyżej 6 miesiąca	Założenie na podstawie wnioskowanego Programu lekowego
Odsetek chłopców wśród chorych na ERA	0,67	alter	0,31	Wariant z polskiej publikacji Gawęda 2010 określające płeć chorych na MIZS (wszystkie postaci choroby)	Gawęda 2010 [16]
	0,67	alter	0,35	Wariant z polskiej publikacji Żuber 2011 określające płeć chorych na MIZS (wszystkie postaci choroby)	Żuber 2011 [40]
Dawka MTX w mg/m ² p.c. (raz na tydzień) - wlew	15	min	10	Uwzględniono minimalną dawkę wskazaną w Programie lekowym B.33	Obwieszczenie MZ [24]
	15	max	20	Uwzględniono maksymalną dawkę wskazaną w Programie lekowym B.33	Obwieszczenie MZ [24]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (min, max, alter)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
		alter	max		
Maksymalna tygodniowa (pojedyncza) dawka MTX w mg - wlew	30	alter	25	Wariant z badania Burgos-Vargas 2015	Burgos-Vargas 2015 [3]
Odsetek chorych przyjmujących MTX podskórnice	100%	alter	50%	Uwzględniono, iż MTX może być również podawany w tabletkach	Założenie
Wastage dla ADA	nie	alter	tak	Rozważanie potencjalnego kosztu ponoszonego za niewykorzystaną zawartość fiolek wynika z faktu, że zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych podawanych w postaci wlewu leki te powinny być zużyte po otwarciu jak najszybciej lub w specjalnych warunkach w ściśle określonym czasie. W analizie wrażliwości uwzględniono zatem uwzględnienie potencjalnego kosztu związanego z niewykorzystaną zawartością fiolek.	ChPL Humira [8]
Korekta średniej masy ciała oraz średniego wzrostu z danych z publikacji Odgen 2004	tak	alter	nie	Nie uwzględniono korekty wynikającej z różnic we wzroście i masie ciała populacji polskiej chorych na MIZS w wieku 4-17 w stosunku do danych przedstawionych w publikacji Odgen 2004	Założenie
Średni koszt NFZ za mg MTX w ampułkach (PLN)	2,72	min	2,56	Obliczenia na podstawie danych DGL oraz Obwieszczenia MZ	Dane refundacyjne NFZ oraz Obwieszczenie MZ [13, 23]
	2,72	max	2,94	Obliczenia na podstawie danych DGL oraz Obwieszczenia MZ	Dane refundacyjne NFZ oraz Obwieszczenie MZ [13, 23]
Średni koszt NFZ za mg MTX w tabletkach (PLN)	0,03	min	0,03	Obliczenia na podstawie danych DGL oraz Obwieszczenia MZ	Dane refundacyjne NFZ oraz Obwieszczenie MZ [13, 23]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (min, max, alter)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
	0,03	max	0,03	Obliczenia na podstawie danych DGL oraz Obwieszczenia MZ	Dane refundacyjne NFZ oraz Obwieszczenie MZ [13, 23]
Średni koszt wspólny za mg MTX w ampułkach (PLN)	2,76	min	2,70	Obliczenia na podstawie danych DGL oraz Obwieszczenia MZ	Dane refundacyjne NFZ oraz Obwieszczenie MZ [13, 23]
	2,76	max	3,27	Obliczenia na podstawie danych DGL oraz Obwieszczenia MZ	Dane refundacyjne NFZ oraz Obwieszczenie MZ [13, 23]
Średni koszt wspólny za mg MTX w tabletkach (PLN)	0,08	min	0,08	Obliczenia na podstawie danych DGL oraz Obwieszczenia MZ	Dane refundacyjne NFZ oraz Obwieszczenie MZ [13, 23]
	0,08	max	0,09	Obliczenia na podstawie danych DGL oraz Obwieszczenia MZ	Dane refundacyjne NFZ oraz Obwieszczenie MZ [13, 23]
Koszt podania ADA i MTX (wlew) w PL (PLN)	108,16	max	540,80	Uwzględniono rozliczenie kosztu w ramach świadczenia: <i>hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci</i>	Zarządzenie Nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 r. [38]
	108,16	alter	324,48	Uwzględniono rozliczenie kosztu w ramach średniej arytmetycznej ze świadczeń: <i>hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci oraz przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu</i>	Zarządzenie Nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 r. [38]
Sposób szacowania odsetków ACR w ramieniu interwencji	uśredniony	min	minimalny	Szerzej przyjęte założenia opisano w rozdziale 6.2	Założenie
	uśredniony	max	maksymalny	Szerzej przyjęte założenia opisano w rozdziale 6.2	Założenie
Źródło szacowania jakości życia	NICE q	alter	Roche q	Uwzględniono alternatywną metodę mapowania	Riemsma 2011 [29]
	NICE q	alter	Roche l	Uwzględniono alternatywną metodę mapowania	Riemsma 2011 [29]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (min, max, alter)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
	NICE q	alter	Boggs	Uwzględniono alternatywną metodę mapowania	<i>Riemsma 2011 [29]</i>
Wybrany rozkład do modelowania krzywej przeżycia wolnego od nawrotów dla ADA	Log-normalny	alter	Log-logistyczny	Do analizy wrażliwości wybrano rozkłady, których błąd RMSE jest nie więcej niż o 20% większy niż błąd RMSE rozkładu wybranego do analizy podstawowej	<i>Obliczenia własne</i>
Nawroty w ramieniu ADA	Tak	alter	Nie	Uwzględniono brak nawrotów	<i>Założenie</i>
Sposób szacowania ACR	Wariant konserwatywny (analiza podstawowa)	alter	Wariant minimalny dla ACRów w PLC (wyniki nieróżniące dla ACR30 i 50, różniące dla 70 i 90)	Uwzględniono minimalne wartości ACR w ramieniu PLC oraz brak rozróżnienia dla ACR 30 i ACR 50 pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem	<i>Założenia na podstawie Burgos-Vargas 2015 [3]</i>
	Wariant konserwatywny (analiza podstawowa)	alter	Zróżnicowanie ACRów (wyniki różniące dla ACR 30, 50 70 i 90)	Uwzględniono wyniki z badania <i>Burgos-Vargas 2015</i>	<i>Założenia na podstawie Burgos-Vargas 2015 [3]</i>
Dawka SSZ w mg na kg m.c. (na dobę)	35	min	20	Uwzględniono minimalną dawkę wskazaną w Programie lekowym B.33	<i>Obwieszczenie MZ [24]</i>
	35	max	50	Uwzględniono maksymalną dawkę wskazaną w Programie lekowym B.33	<i>Obwieszczenie MZ [24]</i>
Maksymalna dobową dawkę SSZ w mg	brak	alter	3 000	<i>Wariant z badania Burgos-Vargas 2015</i>	<i>Burgos-Vargas 2015 [3]</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (min, max, alter)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Odsetek chorych przyjmujących MTX w ramieniu komparatora / po leczeniu ADA w ramieniu interwencji - ERA	0,73	alter	0,50	Przetestowano równe udziały MTX i SSZ	Założenie
Średni koszt NFZ za mg SSZ w tabletkach (PLN)	0,0011	min	0,0009	Obliczenia na podstawie danych DGL oraz Obwieszczenia MZ	Dane refundacyjne NFZ oraz Obwieszczenie MZ [13, 23]
	0,0011	max	0,0011	Obliczenia na podstawie danych DGL oraz Obwieszczenia MZ	Dane refundacyjne NFZ oraz Obwieszczenie MZ [13, 23]
Średni koszt wspólny za mg SSZ w tabletkach (PLN)	0,0012	min	0,0010	Obliczenia na podstawie danych DGL oraz Obwieszczenia MZ	Dane refundacyjne NFZ oraz Obwieszczenie MZ [13, 23]
	0,0012	max	0,0013	Obliczenia na podstawie danych DGL oraz Obwieszczenia MZ	Dane refundacyjne NFZ oraz Obwieszczenie MZ [13, 23]
Dawkowanie ADA - ERA	analiza podstawowa	alter	analiza wrażliwości	Uwzględniono alternatywne dawkowanie ADA dla populacji chorych na ERA wskazane w ChPL (dla chorych poniżej z m.c.< 30 kg dawka 20 mg co drugi tydzień oraz dla chorych z m.c. >= 30 kg dawka 40 mg co drugi tydzień)	ChPL Humira [8]

Tabela 43.

Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości, w modelu dla populacji nMIZS wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (min, max, alter)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Stopa dyskonta	analiza podstawowa (5% dla kosztów i 3,5% wyników zdrowotnych)	analiza wrażliwości (0% dla kosztów i wyników zdrowotnych)		Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT	Wytyczne AOTMiT [1]
Długość horyzontu czasowego (cykle)	418,00	min	52,00	Przetestowano minimalny horyzont równy dwa lata (maksymalny czas leczenia w Programie lekowym) co przekłada się na 52 cykle	Wnioskowany Program lekowy
	418,00	alter	261,00	Przetestowano alternatywną długość horyzontu czasowego równą 10 lat co przekłada się na 261 cykli	Założenie
Częstotliwość monitorowania / oceny odpowiedzi na leczenie w ramieniu komparatora (miesiące)	3,00	alter	6,00	Uwzględniono alternatywną częstotliwość monitorowania biorąc pod uwagę częstość monitorowania w Programie lekowym powyżej 6 miesiąca	Założenie na podstawie wnioskowanego Programu lekowego
Odsetek chłopców wśród chorych na ERA	0,22	alter	0,31	Wariant z polskiej publikacji Gawęda 2010 określające płeć chorych na MIZS (wszystkie postaci choroby)	Gawęda 2010 [16]
	0,22	alter	0,35	Wariant z polskiej publikacji Żuber 2011 określające płeć chorych na MIZS (wszystkie postaci choroby)	Żuber 2011 [40]
Dawka MTX w mg/m ² p.c. (raz na tydzień) - wlew	15	min	10	Uwzględniono minimalną dawkę wskazaną w Programie lekowym B.33	Obwieszczenie MZ [24]
	15	max	20	Uwzględniono maksymalną dawkę wskazaną w Programie lekowym B.33	Obwieszczenie MZ [24]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (min, max, alter)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
		alter	max		
Maksymalna tygodniowa (pojedyncza) dawka MTX w mg - wlew	30	alter	25	Wariant z badania Ramanan 2017	Ramanan 2017 [28]
Odsetek chorych przyjmujących MTX podskórnice	100%	alter	50%	Uwzględniono, iż MTX może być również podawany w tabletkach	Założenie
Wastage dla ADA	nie	alter	tak	Rozważanie potencjalnego kosztu ponoszonego za niewykorzystaną zawartość fiolek wynika z faktu, że zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych podawanych w postaci wlewu leki te powinny być zużyte po otwarciu jak najszybciej lub w specjalnych warunkach w ściśle określonym czasie. W analizie wrażliwości uwzględniono zatem uwzględnienie potencjalnego kosztu związanego z niewykorzystaną zawartością fiolek.	ChPL Humira [8]
Korekta średniej masy ciała oraz średniego wzrostu z danych z publikacji Odgen 2004	tak	alter	nie	Nie uwzględniono korekty wynikającej z różnic we wzroście i masie ciała populacji polskiej chorych na MIZS w wieku 4-17 w stosunku do danych przedstawionych w publikacji Odgen 2004	Założenie
Średni koszt NFZ za mg MTX w ampułkach (PLN)	2,72	Min	2,56	Obliczenia na podstawie danych DGL oraz Obwieszczenia MZ	Dane refundacyjne NFZ oraz Obwieszczenie MZ [13, 23]
	2,72	max	2,94	Obliczenia na podstawie danych DGL oraz Obwieszczenia MZ	Dane refundacyjne NFZ oraz Obwieszczenie MZ [13, 23]
Średni koszt NFZ za mg MTX w tabletkach (PLN)	0,03	Min	0,03	Obliczenia na podstawie danych DGL oraz Obwieszczenia MZ	Dane refundacyjne NFZ oraz Obwieszczenie MZ [13, 23]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (min, max, alter)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
	0,03	max	0,03	Obliczenia na podstawie danych DGL oraz Obwieszczenia MZ	Dane refundacyjne NFZ oraz Obwieszczenie MZ [13, 23]
Średni koszt wspólny za mg MTX w ampułkach (PLN)	2,76	Min	2,70	Obliczenia na podstawie danych DGL oraz Obwieszczenia MZ	Dane refundacyjne NFZ oraz Obwieszczenie MZ [13, 23]
	2,76	max	3,27	Obliczenia na podstawie danych DGL oraz Obwieszczenia MZ	Dane refundacyjne NFZ oraz Obwieszczenie MZ [13, 23]
Średni koszt wspólny za mg MTX w tabletkach (PLN)	0,08	Min	0,08	Obliczenia na podstawie danych DGL oraz Obwieszczenia MZ	Dane refundacyjne NFZ oraz Obwieszczenie MZ [13, 23]
	0,08	max	0,09	Obliczenia na podstawie danych DGL oraz Obwieszczenia MZ	Dane refundacyjne NFZ oraz Obwieszczenie MZ [13, 23]
Koszt podania ADA i MTX (wlew) w PL (PLN)	108,16	max	540,80	Uwzględniono rozliczenie kosztu w ramach świadczenia: <i>hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci</i>	Zarządzenie Nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 r. [38]
	108,16	alter	324,48	Uwzględniono rozliczenie kosztu w ramach średniej arytmetycznej ze świadczeń: <i>hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci oraz przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu</i>	Zarządzenie Nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 r. [38]
Sposób szacowania odsetków ACR w ramieniu interwencji	uśredniony	Min	minimalny	Szerzej przyjęte założenia opisano w rozdziale 6.2	Założenie
	uśredniony	max	maksymalny	Szerzej przyjęte założenia opisano w rozdziale 6.2	Założenie
Źródło szacowania jakości życia	NICE q	alter	Roche q	Uwzględniono alternatywną metodę mapowania	Riemsma 2011 [29]
	NICE q	alter	Roche l	Uwzględniono alternatywną metodę mapowania	Riemsma 2011 [29]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (min, max, alter)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
		alter	Boggs		
	NICE q	alter	Boggs	Uwzględniono alternatywną metodę mapowania	<i>Riemsma 2011 [29]</i>
Wybrany rozkład do modelowania krzywej przeżycia wolnego od nawrotów dla ADA	Log-normalny	alter	Log-logistyczny	Do analizy wrażliwości wybrano rozkłady, których błąd RMSE jest nie więcej niż o 20% większy niż błąd RMSE rozkładu wybranego do analizy podstawowej	<i>Obliczenia własne</i>
Nawroty w ramieniu ADA	Tak	alter	Nie	Uwzględniono brak nawrotów	<i>Założenie</i>
Sposób szacowania ACR	Wariant konserwatywny (analiza podstawowa)	alter	Wariant minimalny dla ACRów w PLC (wyniki nieróżniące dla ACR30 i 50, różniące dla 70 i 90)	Uwzględniono minimalne wartości ACR w ramieniu PLC oraz brak rozróżnienia dla ACR 30 i ACR 50 pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem	<i>Założenia na podstawie Burgos-Vargas 2015 [3]</i>
	Wariant konserwatywny (analiza podstawowa)	alter	Zróżnicowa nie ACRów (wyniki różniące dla ACR 30, 50 70 i 90)	Uwzględniono wyniki z badania <i>Burgos-Vargas 2015</i>	<i>Założenia na podstawie Burgos-Vargas 2015 [3]</i>

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji zebrano w poniższych tabelach.

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

Tabela 46

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ADA + sDMARDs vs sDMARDs w populacji ERA, w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego, w wariancie bez RSS

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy ICUR (PLN/QALY)
				ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d	91 716,16	20 470,82	5,57	5,08	148 018,45
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	analiza podstawowa	alter	analiza wrażliwości	108 215,31	28 178,66	6,81	6,20	132 323,27

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy
				ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ICUR (PLN/QALY)
Długość horyzontu czasowego (cykle)	314,00	min	52,00	45 524,21	3 100,38	1,09	1,01	537 122,23
Długość horyzontu czasowego (cykle)	314,00	alter	261,00	88 042,13	17 053,33	4,80	4,41	182 558,97
Częstotliwość monitorowania / oceny odpowiedzi na leczenie w ramieniu komparatora (miesiące)	3,00	alter	6,00	91 716,16	19 296,29	5,53	4,99	133 342,83
Odsetek chłopców wśród chorych na ERA	0,67	alter	0,31	92 330,01	20 479,55	5,57	5,08	149 275,64
Odsetek chłopców wśród chorych na ERA	0,67	alter	0,35	92 270,98	20 478,73	5,57	5,08	149 154,70
Dawka MTX w mg/m ² p.c. (raz na tydzień) - wlew	15,00	min	10,00	85 781,81	14 894,64	5,57	5,08	147 274,30
Dawka MTX w mg/m ² p.c. (raz na tydzień) - wlew	15,00	max	20,00	97 410,31	25 807,18	5,57	5,08	148 761,77
Maksymalna tygodniowa (pojedyncza) dawka MTX w mg - wlew	30,00	alter	25,00	91 716,16	20 470,82	5,57	5,08	148 018,45
Odsetek chorych przyjmujących MTX podskórnie	1,00	alter	0,50	82 927,50	12 210,69	5,57	5,08	146 920,37
Wastage dla ADA	nie	alter	tak	143 592,86	20 470,82	5,57	5,08	255 796,83
Korekta średniej masy ciała oraz średniego wzrostu z danych z publikacji Odgen 2004	tak	alter	nie	105 233,81	23 559,38	5,57	5,08	169 685,78

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy
				ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ICUR (PLN/QALY)
Średni koszt NFZ za mg MTX w ampulkach (PLN)	2,71	min	2,56	90 691,89	19 508,37	5,57	5,08	147 890,01
Średni koszt NFZ za mg MTX w ampulkach (PLN)	2,71	max	2,94	93 208,93	21 873,49	5,57	5,08	148 205,63
Średni koszt NFZ za mg MTX w tabletkach (PLN)	0,03	min	0,03	91 716,16	20 470,82	5,57	5,08	148 018,45
Średni koszt NFZ za mg MTX w tabletkach (PLN)	0,03	max	0,03	91 716,16	20 470,82	5,57	5,08	148 018,45
Średni koszt wspólny za mg MTX w ampulkach (PLN)	2,76	min	2,70	91 716,16	20 470,82	5,57	5,08	148 018,45
Średni koszt wspólny za mg MTX w ampulkach (PLN)	2,76	max	3,27	91 716,16	20 470,82	5,57	5,08	148 018,45
Średni koszt wspólny za mg MTX w tabletkach (PLN)	0,08	min	0,08	91 716,16	20 470,82	5,57	5,08	148 018,45
Średni koszt wspólny za mg MTX w tabletkach (PLN)	0,08	max	0,09	91 716,16	20 470,82	5,57	5,08	148 018,45
Koszt podania ADA i MTX (wlew) w PL (PLN)	108,16	max	540,80	114 560,33	20 470,82	5,57	5,08	195 479,21
Koszt podania ADA i MTX (wlew) w PL (PLN)	108,16	alter	324,48	103 138,24	20 470,82	5,57	5,08	171 748,83
Sposób szacowania odsetków ACR w ramieniu interwencji	uśredniony	min	minimalny	86 640,51	20 470,82	5,48	5,08	166 651,94
Sposób szacowania odsetków ACR w ramieniu interwencji	uśredniony	max	maksymalny	96 979,66	20 470,82	5,66	5,08	133 850,70
Źródło szacowania jakości życia	NICE q	alter	Roche q	91 716,16	20 470,82	6,33	5,90	167 892,08

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy
				ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ICUR (PLN/QALY)
Źródło szacowania jakości życia	NICE q	alter	Roche I	91 716,16	20 470,82	6,16	5,72	161 414,82
Źródło szacowania jakości życia	NICE q	alter	Boggs	91 716,16	20 470,82	5,04	4,60	161 414,82
Wybrany rozkład do modelowania krzywej przeżycia wolnego od nawrotów dla ADA	Log-normalny	alter	Log-logistyczny	91 363,11	20 470,82	5,57	5,08	146 641,36
Nawroty w ramieniu ADA	Tak	alter	Nie	63 631,16	20 470,82	5,77	5,08	62 503,32
Sposób szacowania ACR	Wariant konserwatywny (analiza podstawowa)	alter	Wariant minimalny dla ACRów w PLC (wyniki nieróżniące dla ACR30 i 50, różniące dla 70 i 90)	91 716,16	20 470,82	5,42	4,80	115 159,47
Sposób szacowania ACR	Wariant konserwatywny (analiza podstawowa)	alter	Zróżnicowanie ACRów (wyniki różniące dla ACR 30, 50 70 i 90)	102 602,26	20 470,82	5,39	4,51	94 154,29
Dawka SSZ w mg na kg m.c. (na dobę)	35,00	min	20,00	91 225,99	19 895,25	5,57	5,08	148 195,86
Dawka SSZ w mg na kg m.c. (na dobę)	35,00	max	50,00	92 206,33	21 046,38	5,57	5,08	147 841,03
Maksymalna dobową dawką SSZ w mg	brak	alter	3000,00	91 716,16	20 470,82	5,57	5,08	148 018,45

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy
				ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ICUR (PLN/QALY)
Odsetek chorych przyjmujących MTX w ramieniu komparatora / po leczeniu ADA w ramieniu interwencji - ERA	0,73	alter	0,50	87 383,94	15 243,15	5,57	5,08	149 878,80
Średni koszt NFZ za mg SSZ w tabletkach (PLN)	0,00	min	0,00	91 526,86	20 248,53	5,57	5,08	148 086,96
Średni koszt NFZ za mg SSZ w tabletkach (PLN)	0,00	max	0,00	91 727,91	20 484,61	5,57	5,08	148 014,19
Średni koszt wspólny za mg SSZ w tabletkach (PLN)	0,00	min	0,00	91 716,16	20 470,82	5,57	5,08	148 018,45
Średni koszt wspólny za mg SSZ w tabletkach (PLN)	0,00	max	0,00	91 716,16	20 470,82	5,57	5,08	148 018,45
Dawkowanie ADA - ERA	analiza podstawowa	alter	analiza wrażliwości	97 657,24	20 470,82	5,57	5,08	160 361,56

Tabela 47

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ADA + sDMARDs vs sDMARDs w populacji ERA, w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie wspólnej, w wariancie bez RSS

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy
				ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ICUR (PLN/QALY)
<i>Wartość z analizy podstawowej</i>	<i>n/d</i>	<i>n/d</i>	<i>n/d</i>	<i>92 089,85</i>	<i>20 839,06</i>	<i>5,57</i>	<i>5,08</i>	<i>148 029,76</i>
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	analiza podstawowa	alter	analiza wrażliwości	108 732,10	28 689,43	6,81	6,20	132 333,21

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy
				ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ICUR (PLN/QALY)
Długość horyzontu czasowego (cykle)	314,00	min	52,00	45 579,33	3 151,87	1,09	1,01	537 168,08
Długość horyzontu czasowego (cykle)	314,00	alter	261,00	88 350,89	17 356,66	4,80	4,41	182 572,95
Częstotliwość monitorowania / oceny odpowiedzi na leczenie w ramieniu komparatora (miesiące)	3,00	alter	6,00	92 089,85	19 664,54	5,53	4,99	133 352,86
Odsetek chłopców wśród chorych na ERA	0,67	alter	0,31	92 703,93	20 848,01	5,57	5,08	149 286,96
Odsetek chłopców wśród chorych na ERA	0,67	alter	0,35	92 644,87	20 847,17	5,57	5,08	149 166,01
Dawka MTX w mg/m ² p.c. (raz na tydzień) - wlew	15,00	min	10,00	86 055,25	15 168,69	5,57	5,08	147 273,04
Dawka MTX w mg/m ² p.c. (raz na tydzień) - wlew	15,00	max	20,00	97 880,19	26 265,57	5,57	5,08	148 785,64
Maksymalna tygodniowa (pojedyncza) dawka MTX w mg - wlew	30,00	alter	25,00	92 089,85	20 839,06	5,57	5,08	148 029,76
Odsetek chorych przyjmujących MTX podskórnie	1,00	alter	0,50	83 313,03	12 587,30	5,57	5,08	146 938,89
Wastage dla ADA	nie	alter	tak	143 966,55	20 839,06	5,57	5,08	255 808,14
Korekta średniej masy ciała oraz średniego wzrostu z danych z publikacji Odgen 2004	tak	alter	nie	105 675,78	23 996,25	5,57	5,08	169 696,37

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy
				ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ICUR (PLN/QALY)
Średni koszt NFZ za mg MTX w ampulkach (PLN)	2,71	min	2,56	92 089,85	20 839,06	5,57	5,08	148 029,76
Średni koszt NFZ za mg MTX w ampulkach (PLN)	2,71	max	2,94	92 089,85	20 839,06	5,57	5,08	148 029,76
Średni koszt NFZ za mg MTX w tabletkach (PLN)	0,03	min	0,03	92 089,85	20 839,06	5,57	5,08	148 029,76
Średni koszt NFZ za mg MTX w tabletkach (PLN)	0,03	max	0,03	92 089,85	20 839,06	5,57	5,08	148 029,76
Średni koszt wspólny za mg MTX w ampulkach (PLN)	2,76	min	2,70	91 663,78	20 438,71	5,57	5,08	147 976,33
Średni koszt wspólny za mg MTX w ampulkach (PLN)	2,76	max	3,27	95 442,61	23 989,46	5,57	5,08	148 450,18
Średni koszt wspólny za mg MTX w tabletkach (PLN)	0,08	min	0,08	92 089,85	20 839,06	5,57	5,08	148 029,76
Średni koszt wspólny za mg MTX w tabletkach (PLN)	0,08	max	0,09	92 089,85	20 839,06	5,57	5,08	148 029,76
Koszt podania ADA i MTX (wlew) w PL (PLN)	108,16	max	540,80	114 934,02	20 839,06	5,57	5,08	195 490,51
Koszt podania ADA i MTX (wlew) w PL (PLN)	108,16	alter	324,48	103 511,93	20 839,06	5,57	5,08	171 760,14
Sposób szacowania odsetków ACR w ramieniu interwencji	uśredniony	min	minimalny	87 013,85	20 839,06	5,48	5,08	166 664,78
Sposób szacowania odsetków ACR w ramieniu interwencji	uśredniony	max	maksymalny	97 353,71	20 839,06	5,66	5,08	133 860,84
Źródło szacowania jakości życia	NICE q	alter	Roche q	92 089,85	20 839,06	6,33	5,90	167 904,91

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy
				ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ICUR (PLN/QALY)
Źródło szacowania jakości życia	NICE q	alter	Roche I	92 089,85	20 839,06	6,16	5,72	161 427,15
Źródło szacowania jakości życia	NICE q	alter	Boggs	92 089,85	20 839,06	5,04	4,60	161 427,15
Wybrany rozkład do modelowania krzywej przeżycia wolnego od nawrotów dla ADA	Log-normalny	alter	Log-logistyczny	91 736,78	20 839,06	5,57	5,08	146 652,58
Nawroty w ramieniu ADA	Tak	alter	Nie	64 003,09	20 839,06	5,77	5,08	62 508,64
Sposób szacowania ACR	Wariant konserwatywny (analiza podstawowa)	alter	Wariant minimalny dla ACRów w PLC (wyniki nieróżniące dla ACR30 i 50, różniące dla 70 i 90)	92 089,85	20 839,06	5,42	4,80	115 168,27
Sposób szacowania ACR	Wariant konserwatywny (analiza podstawowa)	alter	Zróżnicowanie ACRów (wyniki różniące dla ACR 30, 50 70 i 90)	102 976,71	20 839,06	5,39	4,51	94 161,40
Dawka SSZ w mg na kg m.c. (na dobę)	35,00	min	20,00	91 568,42	20 226,79	5,57	5,08	148 218,49
Dawka SSZ w mg na kg m.c. (na dobę)	35,00	max	50,00	92 611,28	21 451,34	5,57	5,08	147 841,02
Maksymalna dobową dawką SSZ w mg	brak	alter	3000,00	92 089,85	20 839,06	5,57	5,08	148 029,76

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy
				ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ICUR (PLN/QALY)
Odsetek chorych przyjmujących MTX w ramieniu komparatora / po leczeniu ADA w ramieniu interwencji - ERA	0,73	alter	0,50	87 684,44	15 523,09	5,57	5,08	149 921,54
Średni koszt NFZ za mg SSZ w tabletkach (PLN)	0,00	min	0,00	92 089,85	20 839,06	5,57	5,08	148 029,76
Średni koszt NFZ za mg SSZ w tabletkach (PLN)	0,00	max	0,00	92 089,85	20 839,06	5,57	5,08	148 029,76
Średni koszt wspólny za mg SSZ w tabletkach (PLN)	0,00	min	0,00	91 892,39	20 607,20	5,57	5,08	148 101,22
Średni koszt wspólny za mg SSZ w tabletkach (PLN)	0,00	max	0,00	92 166,13	20 928,63	5,57	5,08	148 002,15
Dawkowanie ADA - ERA	analiza podstawowa	alter	analiza wrażliwości	98 030,93	20 839,06	5,57	5,08	160 372,87

Tabela 48

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ADA + sDMARDs vs sDMARDs w populacji nMIZS, w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego, w wariancie z RSS

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy
				ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ICUR (PLN/QALY)
Odsetek chorych przyjmujących MTX w ramieniu komparatora / po leczeniu ADA w ramieniu interwencji - ERA	0,73	alter	0,50	87 684,44	15 523,09	5,57	5,08	149 921,54
Średni koszt NFZ za mg SSZ w tabletkach (PLN)	0,00	min	0,00	92 089,85	20 839,06	5,57	5,08	148 029,76
Średni koszt NFZ za mg SSZ w tabletkach (PLN)	0,00	max	0,00	92 089,85	20 839,06	5,57	5,08	148 029,76
Średni koszt wspólny za mg SSZ w tabletkach (PLN)	0,00	min	0,00	91 892,39	20 607,20	5,57	5,08	148 101,22
Średni koszt wspólny za mg SSZ w tabletkach (PLN)	0,00	max	0,00	92 166,13	20 928,63	5,57	5,08	148 002,15
Dawkowanie ADA - ERA	analiza podstawowa	alter	analiza wrażliwości	98 030,93	20 839,06	5,57	5,08	160 372,87

Tabela 50

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ADA + sDMARDs vs sDMARDs w populacji nMIZS, w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego, w wariancie bez RSS

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy ICUR (PLN/QALY)
				ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	
<i>Wartość z analizy podstawowej</i>	<i>n/d</i>	<i>n/d</i>	<i>n/d</i>	92 423,67	26 663,92	6,88	6,20	96 976,98
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	analiza podstawowa	alter	analiza wrażliwości	114 613,41	41 312,18	8,95	8,02	79 099,72
Długość horyzontu czasowego (cykle)	418,00	min	52,00	45 429,14	2 874,74	1,09	1,01	538 775,28
Długość horyzontu czasowego (cykle)	418,00	alter	261,00	81 436,36	16 126,50	4,80	4,41	167 954,67
Częstotliwość monitorowania / oceny odpowiedzi na leczenie w ramieniu komparatora (miesiące)	3,00	alter	6,00	92 423,67	25 230,21	6,77	5,96	82 814,64

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy
				ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ICUR (PLN/QALY)
Odsetek chłopców wśród chorych na nMIZS	0,22	alter	0,31	92 400,59	26 655,02	6,88	6,20	96 956,07
Odsetek chłopców wśród chorych na nMIZS	0,22	alter	0,35	92 383,00	26 651,58	6,88	6,20	96 935,20
Dawka MTX w mg/m ² p.c. (raz na tydzień) - wlew	15,00	min	10,00	84 549,89	18 790,14	6,88	6,20	96 976,98
Dawka MTX w mg/m ² p.c. (raz na tydzień) - wlew	15,00	max	20,00	100 267,38	34 507,63	6,88	6,20	96 976,98
Maksymalna tygodniowa (pojedyncza) dawka MTX w mg - wlew	30,00	alter	25,00	92 423,67	26 663,92	6,88	6,20	96 976,98
Odsetek chorych przyjmujących MTX podskórnie	1,00	alter	0,50	80 787,56	15 027,81	6,88	6,20	96 976,98
Wastage dla ADA	nie	alter	tak	149 380,59	26 663,92	6,88	6,20	180 972,29
Korekta średniej masy ciała oraz średniego wzrostu z danych z publikacji Odgen 2004	tak	alter	nie	97 067,18	30 058,29	6,88	6,20	98 819,10
Średni koszt NFZ za mg MTX w ampułkach (PLN)	2,71	min	2,56	91 064,66	25 304,91	6,88	6,20	96 976,98
Średni koszt NFZ za mg MTX w ampułkach (PLN)	2,71	max	2,94	94 404,29	28 644,54	6,88	6,20	96 976,98
Średni koszt NFZ za mg MTX w tabletkach (PLN)	0,03	min	0,03	92 423,67	26 663,92	6,88	6,20	96 976,98
Średni koszt NFZ za mg MTX w tabletkach (PLN)	0,03	max	0,03	92 423,67	26 663,92	6,88	6,20	96 976,98

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy
				ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ICUR (PLN/QALY)
Średni koszt wspólny za mg MTX w ampułkach (PLN)	2,76	min	2,70	92 423,67	26 663,92	6,88	6,20	96 976,98
Średni koszt wspólny za mg MTX w ampułkach (PLN)	2,76	max	3,27	92 423,67	26 663,92	6,88	6,20	96 976,98
Średni koszt wspólny za mg MTX w tabletkach (PLN)	0,08	min	0,08	92 423,67	26 663,92	6,88	6,20	96 976,98
Średni koszt wspólny za mg MTX w tabletkach (PLN)	0,08	max	0,09	92 423,67	26 663,92	6,88	6,20	96 976,98
Koszt podania ADA i MTX (wlew) w PL (PLN)	108,16	max	540,80	115 302,02	26 663,92	6,88	6,20	130 716,07
Koszt podania ADA i MTX (wlew) w PL (PLN)	108,16	alter	324,48	103 862,85	26 663,92	6,88	6,20	113 846,53
Sposób szacowania odsetków ACR w ramieniu interwencji	uśredniony	min	minimalny	88 145,27	26 663,92	6,76	6,20	108 827,49
Sposób szacowania odsetków ACR w ramieniu interwencji	uśredniony	max	maksymalny	96 848,87	26 663,92	7,00	6,20	87 751,29
Źródło szacowania jakości życia	NICE q	alter	Roche q	92 423,67	26 663,92	7,83	7,23	109 558,26
Źródło szacowania jakości życia	NICE q	alter	Roche l	92 423,67	26 663,92	7,63	7,01	106 311,52
Źródło szacowania jakości życia	NICE q	alter	Boggs	92 423,67	26 663,92	6,51	5,89	106 311,52
Wybrany rozkład do modelowania krzywej przeżycia wolnego od nawrotów dla ADA	Log-normalny	alter	Log-logistyczny	92 246,52	26 663,92	6,88	6,20	96 306,21

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy
				ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ICUR (PLN/QALY)
Nawroty w ramieniu ADA	Tak	alter	Nie	69 872,21	26 663,92	7,17	6,20	44 458,82
Sposób szacowania ACR	Wariant konserwatywny (analiza podstawowa)	alter	Wariant minimalny dla ACRów w PLC (wyniki nieróżniące dla ACR30 i 50, różniące dla 70 i 90)	92 423,67	26 663,92	6,70	5,87	80 051,99
Sposób szacowania ACR	Wariant konserwatywny (analiza podstawowa)	alter	Zróżnicowanie ACRów (wyniki różniące dla ACR 30, 50 70 i 90)	101 759,71	26 663,92	6,68	5,53	65 641,33

Tabela 51

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ADA + sDMARDs vs sDMARDs w populacji nMIZS, w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie wspólnej, w wariancie bez RSS

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy
				ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ICUR (PLN/QALY)
<i>Wartość z analizy podstawowej</i>	<i>n/d</i>	<i>n/d</i>	<i>n/d</i>	92 822,70	27 062,95	6,88	6,20	96 976,98
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	analiza podstawowa	alter	analiza wrażliwości	115 237,75	41 936,52	8,95	8,02	79 099,72

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy
				ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ICUR (PLN/QALY)
Długość horyzontu czasowego (cykle)	418,00	min	52,00	45 467,12	2 912,72	1,09	1,01	538 775,28
Długość horyzontu czasowego (cykle)	418,00	alter	261,00	81 671,13	16 361,27	4,80	4,41	167 954,67
Częstotliwość monitorowania / oceny odpowiedzi na leczenie w ramieniu komparatora (miesiące)	3,00	alter	6,00	92 822,70	25 629,24	6,77	5,96	82 814,64
Odsetek chłopców wśród chorych na nMIZS	0,22	alter	0,31	92 799,47	27 053,90	6,88	6,20	96 956,07
Odsetek chłopców wśród chorych na nMIZS	0,22	alter	0,35	92 781,82	27 050,40	6,88	6,20	96 935,20
Dawka MTX w mg/m ² p.c. (raz na tydzień) - wlew	15,00	min	10,00	84 815,92	19 056,16	6,88	6,20	96 976,98
Dawka MTX w mg/m ² p.c. (raz na tydzień) - wlew	15,00	max	20,00	100 798,92	35 039,17	6,88	6,20	96 976,98
Maksymalna tygodniowa (pojedyncza) dawka MTX w mg - wlew	30,00	alter	25,00	92 822,70	27 062,95	6,88	6,20	96 976,98
Odsetek chorych przyjmujących MTX podskórnie	1,00	alter	0,50	81 237,94	15 478,19	6,88	6,20	96 976,98
Wastage dla ADA	nie	alter	tak	149 779,62	27 062,95	6,88	6,20	180 972,29
Korekta średniej masy ciała oraz średniego wzrostu z danych z publikacji Odgen 2004	tak	alter	nie	97 523,55	30 514,67	6,88	6,20	98 819,10

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy
				ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ICUR (PLN/QALY)
Średni koszt NFZ za mg MTX w ampulkach (PLN)	2,71	min	2,56	92 822,70	27 062,95	6,88	6,20	96 976,98
Średni koszt NFZ za mg MTX w ampulkach (PLN)	2,71	max	2,94	92 822,70	27 062,95	6,88	6,20	96 976,98
Średni koszt NFZ za mg MTX w tabletkach (PLN)	0,03	min	0,03	92 822,70	27 062,95	6,88	6,20	96 976,98
Średni koszt NFZ za mg MTX w tabletkach (PLN)	0,03	max	0,03	92 822,70	27 062,95	6,88	6,20	96 976,98
Średni koszt wspólny za mg MTX w ampulkach (PLN)	2,76	min	2,70	92 257,38	26 497,63	6,88	6,20	96 976,98
Średni koszt wspólny za mg MTX w ampulkach (PLN)	2,76	max	3,27	97 271,19	31 511,44	6,88	6,20	96 976,98
Średni koszt wspólny za mg MTX w tabletkach (PLN)	0,08	min	0,08	92 822,70	27 062,95	6,88	6,20	96 976,98
Średni koszt wspólny za mg MTX w tabletkach (PLN)	0,08	max	0,09	92 822,70	27 062,95	6,88	6,20	96 976,98
Koszt podania ADA i MTX (wlew) w PL (PLN)	108,16	max	540,80	115 701,06	27 062,95	6,88	6,20	130 716,07
Koszt podania ADA i MTX (wlew) w PL (PLN)	108,16	alter	324,48	104 261,88	27 062,95	6,88	6,20	113 846,53
Sposób szacowania odsetków ACR w ramieniu interwencji	uśredniony	min	minimalny	88 544,30	27 062,95	6,76	6,20	108 827,49
Sposób szacowania odsetków ACR w ramieniu interwencji	uśredniony	max	maksymalny	97 247,91	27 062,95	7,00	6,20	87 751,29
Źródło szacowania jakości życia	NICE q	alter	Roche q	92 822,70	27 062,95	7,83	7,23	109 558,26

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy
				ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ADA ± sDMARDs	PLC ± sDMARDs	ICUR (PLN/QALY)
Źródło szacowania jakości życia	NICE q	alter	Roche I	92 822,70	27 062,95	7,63	7,01	106 311,52
Źródło szacowania jakości życia	NICE q	alter	Boggs	92 822,70	27 062,95	6,51	5,89	106 311,52
Wybrany rozkład do modelowania krzywej przeżycia wolnego od nawrotów dla ADA	Log-normalny	alter	Log-logistyczny	92 645,55	27 062,95	6,88	6,20	96 306,21
Nawroty w ramieniu ADA	Tak	alter	Nie	70 271,25	27 062,95	7,17	6,20	44 458,82
Sposób szacowania ACR	Wariant konserwatywny (analiza podstawowa)	alter	Wariant minimalny dla ACRów w PLC (wyniki nieróżniące dla ACR30 i 50, różniące dla 70 i 90)	92 822,70	27 062,95	6,70	5,87	80 051,99
Sposób szacowania ACR	Wariant konserwatywny (analiza podstawowa)	alter	Zróżnicowanie ACRów (wyniki różniące dla ACR 30, 50 70 i 90)	102 158,74	27 062,95	6,68	5,53	65 641,33

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

- ⊗ stopa dyskonta 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych;
- ⊗ długość horyzontu czasowego;
- ⊗ *wastage* dla ADA;
- ⊗ korekta średniej masy ciała oraz średniego wzrostu;
- ⊗ koszt podania ADA i MTX w *Programie lekowym*;
- ⊗ sposób szacowania ACR w ramieniu interwencji;
- ⊗ źródło szacowania jakości życia;
- ⊗ nawroty w ramieniu ADA
- ⊗ sposób szacowania ACR.

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, należy wnioskować, że ich zmiana wpływa na zmianę wartości współczynnika ICUR o mniej niż 10%.

11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 52.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości u chorych na ERA

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Rozkład	Nowa wartość
		<i>min</i>	<i>max</i>		
	<i>n/d</i>				<i>n/d</i>
Stopa dyskonta kosztów	0,05	0,00	0,05	trójkątny	0,02
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	0,035	0,00	0,05	trójkątny	0,04
Długość horyzontu czasowego (cykle)	418,00	52,00	418,00	trójkątny	389,96

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Rozkład	Nowa wartość
		min	max		
Częstotliwość monitorowania / oceny odpowiedzi na leczenie w ramieniu komparatora (miesiące)	3,00	3,00	6,00	trójkątny	3,00
Jakość życia NICE q (ACR <30)	0,31	0,31	0,42	trójkątny	0,37
Jakość życia NICE q (ACR 90)	0,65	0,65	0,72	trójkątny	0,65

Tabela 53.

Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości u chorych na nMIZS

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Rozkład	Nowa wartość
		min	max		
<i>n/d</i>		<i>min</i>	<i>max</i>		<i>n/d</i>
Stopa dyskonta kosztów	0,05	0,00	0,05	trójkątny	0,04
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	0,035	0,00	0,05	trójkątny	0,03
Długość horyzontu czasowego (cykle)	314,00	52,00	314,00	trójkątny	293,51
Częstotliwość monitorowania / oceny odpowiedzi na leczenie w ramieniu komparatora (miesiące)	3,00	3,00	6,00	trójkątny	3,00
Jakość życia NICE q (ACR <30)	0,31	0,29	0,42	trójkątny	0,34
Jakość życia NICE q (ACR 90)	0,65	0,65	0,72	trójkątny	0,65

Wartości przyjmowane przez większość wymienionych parametrów modelowano przy wykorzystaniu rozkładu trójkątnego. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz wartość minimalna i maksymalna. O wyborze rozkładu zdecydowała duża koncentracja wyników wokół wielkości średniej czego należy oczekiwać w rzeczywistym sposobie kształtowania się wartości tych zmiennych.

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

11.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższych tabelach. Ze względu na zbliżone wyniki analizy w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej poniżej przedstawiono wyniki jedynie w perspektywie płatnika publicznego.

Tabela 54.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla chorych na ERA (perspektywa NFZ wariant z RSS)

Tabela 55.

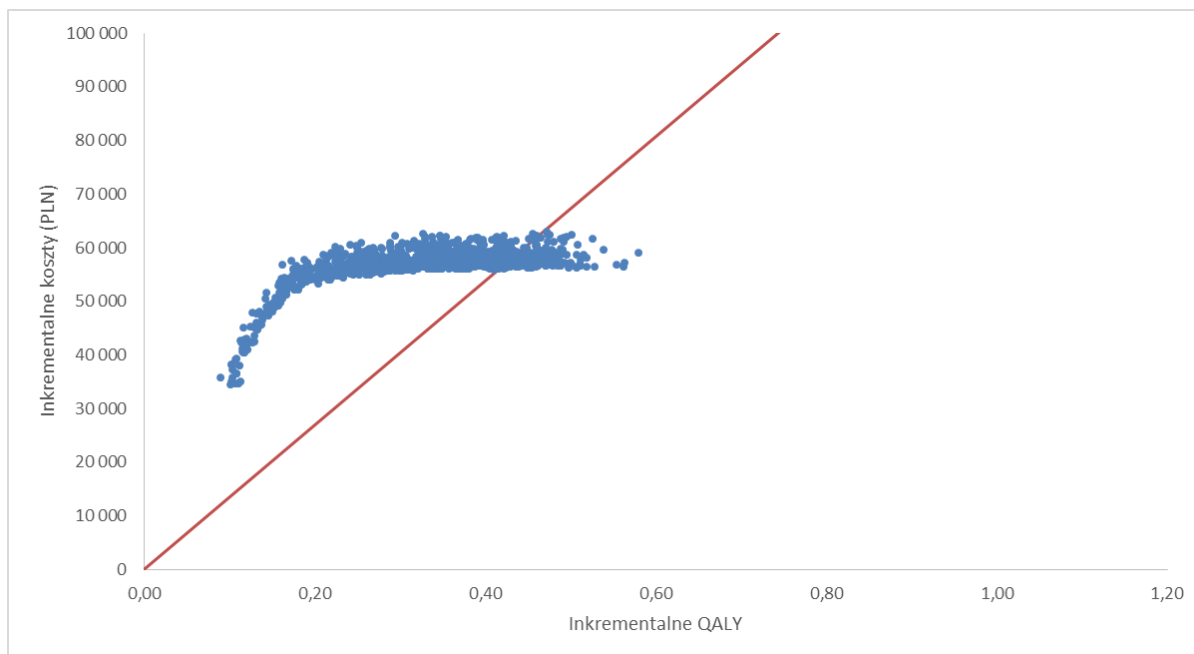
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla chorych na nMIZS (perspektywa NFZ wariant z RSS)

11.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

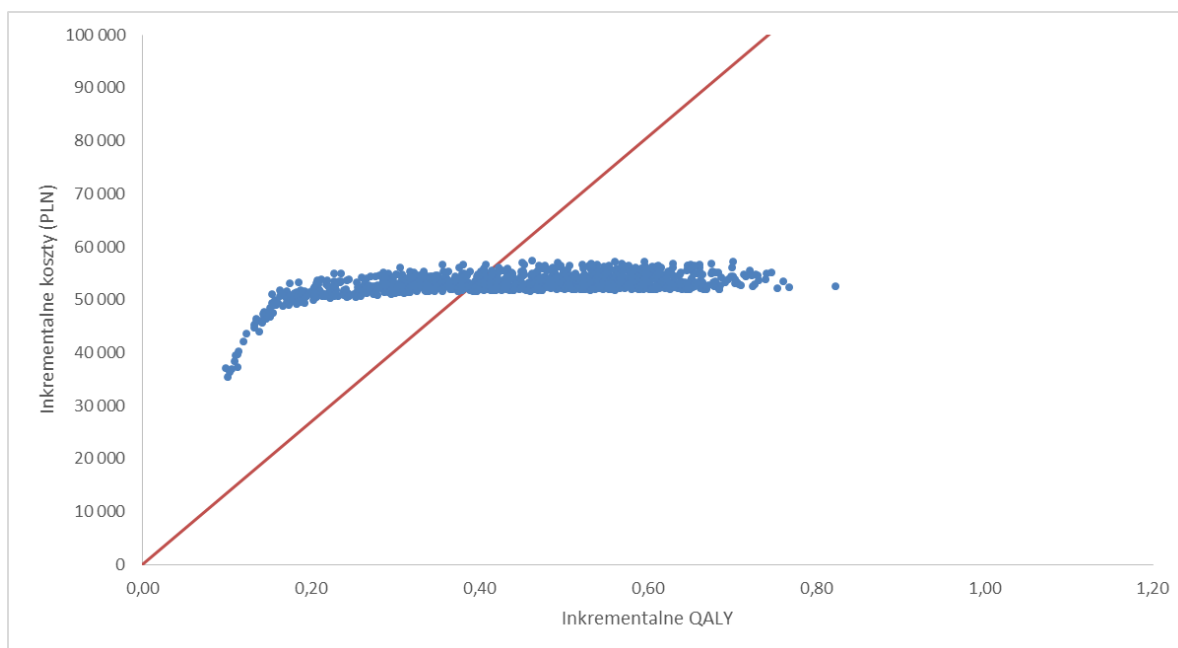
Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora.

Na powyższych wykresach przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresach zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności.

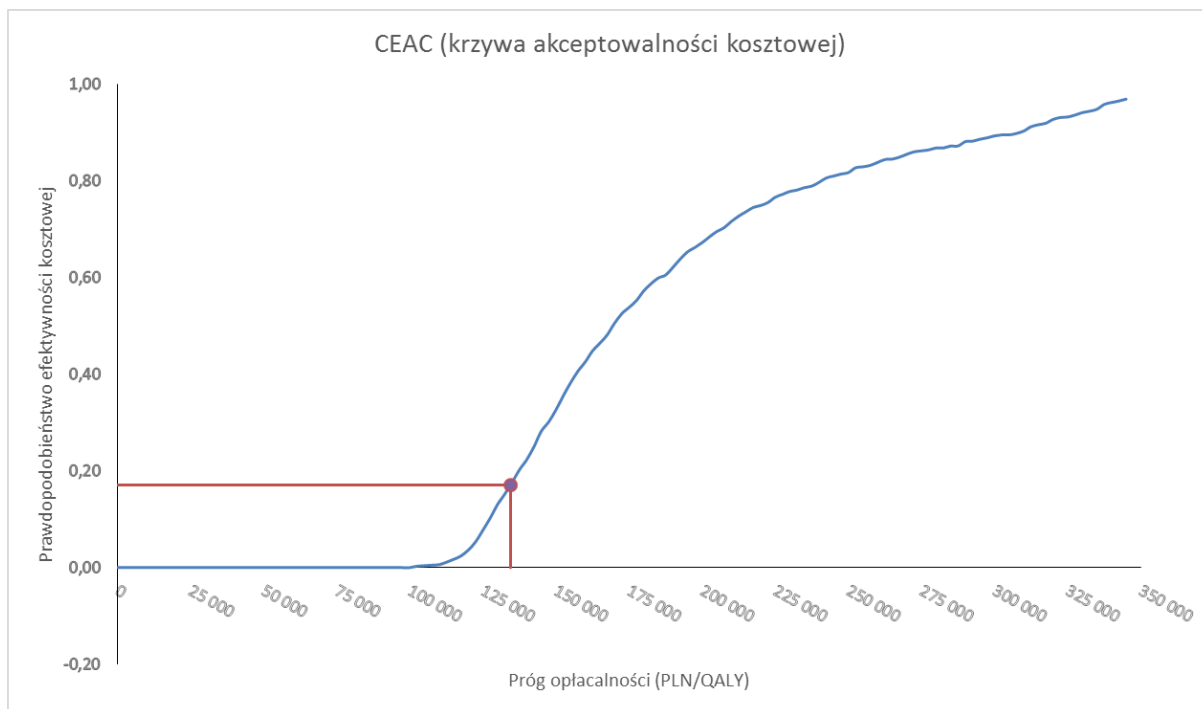
Rysunek 4.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla chorych na ERA (perspektywa NFZ, wariant z RSS)



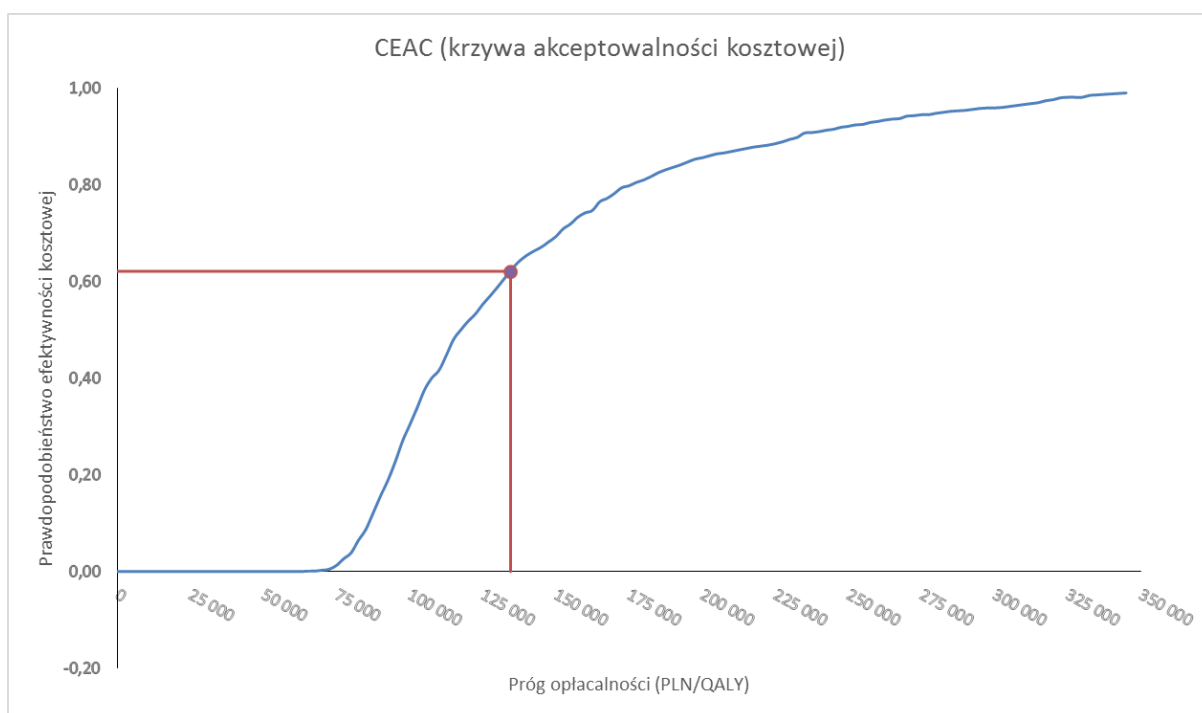
Rysunek 5.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla chorych na nMIZS (perspektywa NFZ, wariant z RSS)



Rysunek 6.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora u chorych na ERA (perspektywa NFZ wariant z RSS)



Rysunek 7.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora u chorych na nMIZS (perspektywa NFZ, wariant z RSS)



12. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [30] 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 technologią wnioskowaną jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji* [33]. 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* [34]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015* [25] PKB per capita wyniosło w Polsce 44 838 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **134 514 PLN**.

Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki w wariancie z RSS i bez RSS są tożsame, w związku z czym nie przedstawiano wyników w podziale na wariant z RSS i bez RSS.

Tabela 56.

Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej

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

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy kosztów-użyteczności 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.

Lp.	Nazwa choroby	Klasyfikacja			Kod choroby	Kod procedury
		I	II	III		
1	[REDACTED]	1	1	1	1	1
2	[REDACTED]	1	1	1	1	1
3	[REDACTED]	1	1	1	1	1
4	[REDACTED]	1	1	1	1	1
5	[REDACTED]	1	1	1	1	1
6	[REDACTED]	1	1	1	1	1
7	[REDACTED]	1	1	1	1	1
8	[REDACTED]	1	1	1	1	1
9	[REDACTED]	1	1	1	1	1
10	[REDACTED]	1	1	1	1	1
11	[REDACTED]	1	1	1	1	1
12	[REDACTED]	1	1	1	1	1
13	[REDACTED]	1	1	1	1	1
14	[REDACTED]	1	1	1	1	1
15	[REDACTED]	1	1	1	1	1
16	[REDACTED]	1	1	1	1	1
17	[REDACTED]	1	1	1	1	1
18	[REDACTED]	1	1	1	1	1
19	[REDACTED]	1	1	1	1	1
20	[REDACTED]	1	1	1	1	1
21	[REDACTED]	1	1	1	1	1
22	[REDACTED]	1	1	1	1	1
23	[REDACTED]	1	1	1	1	1
24	[REDACTED]	1	1	1	1	1
25	[REDACTED]	1	1	1	1	1
26	[REDACTED]	1	1	1	1	1
27	[REDACTED]	1	1	1	1	1
28	[REDACTED]	1	1	1	1	1
29	[REDACTED]	1	1	1	1	1
30	[REDACTED]	1	1	1	1	1
31	[REDACTED]	1	1	1	1	1
32	[REDACTED]	1	1	1	1	1
33	[REDACTED]	1	1	1	1	1
34	[REDACTED]	1	1	1	1	1
35	[REDACTED]	1	1	1	1	1
36	[REDACTED]	1	1	1	1	1
37	[REDACTED]	1	1	1	1	1
38	[REDACTED]	1	1	1	1	1
39	[REDACTED]	1	1	1	1	1
40	[REDACTED]	1	1	1	1	1
41	[REDACTED]	1	1	1	1	1
42	[REDACTED]	1	1	1	1	1
43	[REDACTED]	1	1	1	1	1
44	[REDACTED]	1	1	1	1	1
45	[REDACTED]	1	1	1	1	1
46	[REDACTED]	1	1	1	1	1
47	[REDACTED]	1	1	1	1	1
48	[REDACTED]	1	1	1	1	1
49	[REDACTED]	1	1	1	1	1
50	[REDACTED]	1	1	1	1	1
51	[REDACTED]	1	1	1	1	1
52	[REDACTED]	1	1	1	1	1
53	[REDACTED]	1	1	1	1	1
54	[REDACTED]	1	1	1	1	1
55	[REDACTED]	1	1	1	1	1
56	[REDACTED]	1	1	1	1	1
57	[REDACTED]	1	1	1	1	1
58	[REDACTED]	1	1	1	1	1
59	[REDACTED]	1	1	1	1	1
60	[REDACTED]	1	1	1	1	1
61	[REDACTED]	1	1	1	1	1
62	[REDACTED]	1	1	1	1	1
63	[REDACTED]	1	1	1	1	1
64	[REDACTED]	1	1	1	1	1
65	[REDACTED]	1	1	1	1	1
66	[REDACTED]	1	1	1	1	1
67	[REDACTED]	1	1	1	1	1
68	[REDACTED]	1	1	1	1	1
69	[REDACTED]	1	1	1	1	1
70	[REDACTED]	1	1	1	1	1
71	[REDACTED]	1	1	1	1	1
72	[REDACTED]	1	1	1	1	1
73	[REDACTED]	1	1	1	1	1
74	[REDACTED]	1	1	1	1	1
75	[REDACTED]	1	1	1	1	1
76	[REDACTED]	1	1	1	1	1
77	[REDACTED]	1	1	1	1	1
78	[REDACTED]	1	1	1	1	1
79	[REDACTED]	1	1	1	1	1
80	[REDACTED]	1	1	1	1	1
81	[REDACTED]	1	1	1	1	1
82	[REDACTED]	1	1	1	1	1
83	[REDACTED]	1	1	1	1	1
84	[REDACTED]	1	1	1	1	1
85	[REDACTED]	1	1	1	1	1
86	[REDACTED]	1	1	1	1	1
87	[REDACTED]	1	1	1	1	1
88	[REDACTED]	1	1	1	1	1
89	[REDACTED]	1	1	1	1	1
90	[REDACTED]	1	1	1	1	1
91	[REDACTED]	1	1	1	1	1
92	[REDACTED]	1	1	1	1	1
93	[REDACTED]	1	1	1	1	1
94	[REDACTED]	1	1	1	1	1
95	[REDACTED]	1	1	1	1	1
96	[REDACTED]	1	1	1	1	1
97	[REDACTED]	1	1	1	1	1
98	[REDACTED]	1	1	1	1	1
99	[REDACTED]	1	1	1	1	1
100	[REDACTED]	1	1	1	1	1

13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [1] w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano również parametry nieuwzględnione w analizie wrażliwości) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 59.).

Tabela 60.
Wyniki walidacji wewnętrznej w modelu dla populacji nMIZS (perspektywa NFZ, wariant z RSS)

Kategoria	Wzrost	Ciężar ciała	Wiek		Czas choroby		Ciężkość choroby		Ciężkość choroby		Wzrost
			Średni	Skrajny	Średni	Skrajny	Średni	Skrajny	Średni	Skrajny	
Wszystkie	170	70	15	15	12	12	1	1	1	1	170
Wzrost < 170	165	65	15	15	12	12	1	1	1	1	165
Wzrost > 170	175	75	15	15	12	12	1	1	1	1	175
Wiek < 15	170	70	10	10	12	12	1	1	1	1	170
Wiek 15-18	170	70	15	15	12	12	1	1	1	1	170
Wiek > 18	170	70	20	20	12	12	1	1	1	1	170
Czas choroby < 12	170	70	15	15	6	6	1	1	1	1	170
Czas choroby 12-24	170	70	15	15	12	12	1	1	1	1	170
Czas choroby > 24	170	70	15	15	24	24	1	1	1	1	170
Ciężkość choroby < 1	170	70	15	15	12	12	0	0	0	0	170
Ciężkość choroby 1-2	170	70	15	15	12	12	1	1	1	1	170
Ciężkość choroby > 2	170	70	15	15	12	12	2	2	2	2	170

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono 6 równań:

- ⊗ odsetek chorych w stosujących ADA w Programie lekowym + odsetek chorych stosujących MTX poza Programem lekowym (wlew+tabletki) + odsetek chorych stosujących SSZ poza Programem lekowym = 1;
- ⊗ odsetek chorych w stanie ACR<30 w ramieniu interwencji + odsetek chorych w stanie ACR 30 w ramieniu interwencji + odsetek chorych w stanie ACR 50 w ramieniu interwencji + odsetek chorych w stanie ACR 70 w ramieniu interwencji + odsetek chorych w stanie ACR 90 w ramieniu interwencji = 1;
- ⊗ odsetek chorych stosujących MTX (wlew + tabletki) w ramieniu komparatora + odsetek chorych stosujących SSZ w ramieniu komparatora = 1;
- ⊗ odsetek chorych w stanie ACR<30 w ramieniu komparatora + odsetek chorych w stanie ACR 30 w ramieniu komparatora + odsetek chorych w stanie ACR 50 w ramieniu komparatora + odsetek chorych w stanie ACR 70 w ramieniu komparatora + odsetek chorych w stanie ACR 90 w ramieniu komparatora = 1;
- ⊗ odsetek chorych w stanie ACR<30 stosujących ADA na I leczeniu + odsetek chorych w stanie ACR 30 stosujących ADA na I leczeniu + odsetek chorych w stanie ACR 50 stosujących ADA na I leczeniu + odsetek chorych w stanie ACR 70 stosujących ADA na I leczeniu + odsetek chorych w stanie ACR 90 stosujących ADA na I leczeniu = odsetek chorych stosujących ADA na I leczeniu.

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku (bądź szerszej) odnaleziono 2 analizy ekonomiczne, *Ungar 2011* [32] oraz *Sheprerd 2016* [31] w omawianym problemie zdrowotnym MIZS.

Celem analizy *Ungar 2011* było wyznaczenie współczynników opłacalności dla leków biologicznych (etanercept, infliksymab, adalimumab, abatacept), stosowanych w leczeniu MIZS względem postępowania standardowego, jakim jest stosowanie metotreksatu.

W analizie wykonano modelowanie (model drzewa decyzyjnego) dla każdego ze wskazanych leków biologicznych, uwzględniający możliwość zmiany terapii i skuteczność tych terapii. Jako efekt zdrowotny przyjęto odsetek chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie po roku trwania terapii, ocenianej według kryterium ACR 30. Analizę wykonano z perspektywy społecznej. Uwzględniono koszty pośrednie (koszty utraty produktywności osób dorosłych – rodziców/opiekunów, związany z koniecznością opieki nad chorymi dziećmi) i bezpośrednie związane z leczeniem chorych (koszty leków i ich podania, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia ciężkich działań niepożądanych), wyrażone w dolarach kanadyjskich. Uwzględniono horyzont czasowy 12 miesięcy (brano pod uwagę dwa 6-miesięczne cykle leczenia). Wybór horyzontu czasowego uzasadniono brakiem długoterminowych badań dla terapii uwzględnianych w analizie. Na podstawie modelowania wyznaczono wartość współczynnika kosztów-efektywności (interpretowanym jako dodatkowy koszt uzyskania pełnej odpowiedzi na leczenie, mierzonej za pomocą ACR 30) oraz jego 95% przedział ufności (za pomocą 10 000 symulacji Monte Carlo).

Celem przeglądu systematycznego i analizy ekonomicznej *Shepherd 2016* [31] jest ocena skuteczności klinicznej i opłacalności etanerceptu, abataceptu, adalimumabu i tocilizumabu w leczeniu MIZS z wykorzystaniem metotreksatu bądź bez w zależności od wskazania. Badaną populacją byli pacjenci z MIZS, w tym zapalenie nielicznostawowe (ponad 50%), wielostawowe, zapalenie z towarzyszącym zapaleniem przyczepów wielościęgniastych (ERA) oraz łuszczycowe zapalenie stawów (PA). W opracowaniu uwzględniono populacje pacjentów z różnych analiz ekonomicznych. W oszacowaniu kosztów całkowitych leczenia uwzględniono dożywni horyzont czasowy. Na podstawie modelu opisanego wykorzystanego w publikacji obliczono wskaźniki efektywności kosztowej (ICER) dla adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu wobec metotreksatu szacuje się odpowiednio na 38 127 £ (180 569,47 zł), 32 526 £ (154 043,14 zł) i 38 656 £ (183 074,82 zł)¹⁸ za QALY. Abatacept został porównany z metotreksatem jako lek drugiej linii leczenia po etanercept w pierwszej linii. W tej analizie abatacept miał ICER w wysokości 39 536 £ (187 242,5 zł)/QALY.

Wyniki wskazanych powyżej analiz przedstawiono w poniższych tabelach.

¹⁸ Kurs średni NBP 4,7360 [21]

Tabela 61.
Wyniki analizy z publikacji *Ungar 2011*

Kategoria wynikowa	Wyniki w przeliczeniu na jednego chorego		
	ADA	MTX	Wynik inkrementalny
Koszt leków (PLN*)	48 960,39	1 880,27	47 080,12
Koszt podania leków (PLN)	848,52	0	848,52
Koszt monitorowania (PLN)	2 776,72	803,42	1 973,3
Koszty ogółem (PLN)	52 585,63	2 683,69	49 901,94
ICER	131 678, 31		

*wyniki kosztowe podano w przeliczeniu z dolar kanadyjski przy kursie 2,8190 NBP[21]

Przedstawiona w *Ungar 2011* analiza ekonomiczna została wykonana w warunkach kanadyjskich w 12 miesięcznym horyzoncie czasowym.

Tabela 62.
Wyniki analizy z publikacji *Shepherd 2016*

Kategoria wynikowa	Wyniki w przeliczeniu na jednego chorego		
	ADA	MTX	Wynik inkrementalny
Koszty ogółem (PLN)	686 942,59	319 329,54	367 613,05
QALY	11,4	9,35	2,05
ICUR (PLN/QALY)	179 323,44		

*wyniki kosztowe podano w przeliczeniu z funt szterling przy średnim kursie NBP 4,7360 [21]

Przedstawiona w *Shepherd 2016* analiza ekonomiczna została uwzględniona w warunkach brytyjskich w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Rozbieżności w wynikach niniejszej analizy ekonomicznej oraz odnalezionych analiz wynikają przede wszystkim z faktu, że odnalezione publikacje odnosiły się do szerszej populacji MIZS. Założenia niniejszej analizy przyjęte zostały na podstawie zapisów wnioskowanego *Programu lekowego*. Trudno odnieść zatem jej wyniki do wyników odnalezionych analiz, biorąc pod uwagę rozbieżności w metodyce (długości przyjętego horyzontu czasowego, podejście do modelowania).

13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

Walidacja zewnętrzna w przypadku niniejszej analizy obejmuje weryfikację tezy, że wykorzystane w ramach niniejszej analizy założenia odnośnie zmian odpowiedzi na leczenie (ACR) pozwala na uzyskanie wyników zgodnych z ogólnie dostępną wiedzą medyczną opisaną w publikacjach naukowych.

Odnaleziono publikację z danymi pochodzącymi z *Polskiego rejestru chorych, Żuber 2011*¹⁹ [39], w której raportowano zmiany procentowe ACR w kolejnych okresach (do 48 miesiąca) podczas leczenia anty-TNF u chorych z MIZS. Uzyskane wyniki pokazują, iż ARC<30 maleje w okresie pierwszych 24 miesięcy oraz ACR 90 rośnie co jest zgodne z przyjętym modelowaniem w niniejszej analizie. Oszacowane wyniki analizy są więc wiarygodne i zgodne z aktualną wiedzą na temat danej jednostki chorobowej. Niemniej jednak nie można dokładnie porównać wartości zmian ze względu na zawężoną populację uwzględnioną w niniejszej analizie oraz stosowaną interwencję.

W ramach *Analizy klinicznej* przedstawiono również uzupełniającą, długookresową analizę skuteczności adalimumabu w populacji dzieci chorych na ERA przedstawiono na podstawie badania *Burgos-Vargas 2015*, w którym oprócz 12 tygodniowej fazy zaślepionej, przeprowadzono fazę otwartą, w której wszyscy chorzy otrzymywali adalimumab. Wyniki do 52. tygodnia terapii przedstawiono na podstawie publikacji *Burgos-Vargas 2015*, natomiast wyniki dla dalszych okresów obserwacji, dostępne aż do 156. tygodnia badania uzupełniono na podstawie danych z publikacji *EMA 2016*. Wyniki te trudno jednak odnieść do niniejszej

¹⁹ Celem publikacji była ocena długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności etanerceptu w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów w Polsce. Dane dotyczące chorych zbierane były za pomocą elektronicznego rejestru. W okresie od stycznia 2003 do maja 2010 roku zebrano dane dotyczące 226 chorych. Ostatecznie uwzględniono dane dotyczące 188 chorych (pozostałe odrzucono ze względu na niekompletność, niejasność bądź z powodu nie stosowania etanerceptu). Czas terapii wynosił aż do 72 miesięcy.

analizy, gdyż zgodnie z zapisami wnioskowanego *Programu lekowego* nie ma możliwości stosowania ADA dłużej niż 24 miesiące.

14. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych w dłuższym horyzoncie czasowym (do ukończenia 18 roku życia) względem długości trwania badań: *Burgos-Vargas 2015* [3], *Ramanan 2017* [28]. Zgodnie z proponowanym projektem *wnioskowanego Programu lekowego* [12] leczenie chorego adalimumabem, w przypadku uzyskania przez chorego odpowiedzi na leczenie nie może być dłuższe niż 24 miesiące. W przypadku nawrotu choroby dopuszcza się możliwość ponownej kwalifikacji do terapii adalimumabem o ile chory był w przeszłości skutecznie leczony tą substancją czynną. W związku z tym, że leczenie chorych na MIZS trwa maksymalnie do ukończenia 18. r.ż., horyzont czasowy analizy obejmuje okres od rozpoczęcia leczenia do ukończenia 18 r.ż. Zgodnie z *wnioskowanym Programem lekowym* do programu kwalifikuje się chorych w wieku co najmniej 2 lat w przypadku subpopulacji nMIZS oraz co najmniej 6 lat w przypadku subpopulacji ERA. W związku z powyższym w analizie uwzględniono 16-letni horyzont czasowy dla subpopulacji nMIZS (równoważny 418 cyklom w modelu, przy czym 1 rok to 365,25 dni) oraz 12-letni horyzont czasowy dla subpopulacji ERA (równoważny 314 cyklom).

W modelu uwzględniono możliwość powtórnego, drugiego leczenia adalimumabem. Nie uwzględniono natomiast możliwości kolejnych kwalifikacji do leczenia ADA we *wnioskowanym Programie lekowym* ze względu na brak danych o skuteczności dla kolejnych linii leczenia ADA, przewidywalny niewielki wpływ na wyniki analizy (coraz mniejszy odsetek chorych na kolejnych liniach leczenia ADA) oraz znaczne skomplikowanie modelu.

Na podstawie badania *SYCAMORE 2017* oceniono skuteczność terapii ADA w skojarzeniu z MTX względem PLC stosowanego razem z MTX w populacji nMIZS. Dla większości punktów końcowych nie przedstawiono wartości liczbowych, z tego powodu analizę skuteczności przedstawioną w *Analizie klinicznej* oparto na informacjach podanych w sposób opisowy przez autorów publikacji *Ramanan 2017*. W związku z powyższym, w niniejszej analizie opłacalności model ekonomiczny zbudowano biorąc pod uwagę wyniki skuteczności dostępne dla populacji ERA w badaniu *Burgos-Vargas 2015*, co stanowi ograniczenie modelowania dla subpopulacji nMIZS.

Ocenę skuteczności leczenia w skali ACR uwzględniono w oszacowaniu prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami w modelu w ramieniu ADA+sDMARDs oraz jakości życia chorych w kolejnych cyklach analizy (rozdział 6.3). Wyniki te uwzględniono w modelu zarówno dla subpopulacji ERA, jak i nMIZS. Tego typu podejście stanowi ograniczenie niniejszej analizy, jednak twórcy modelu uznali, że przy obecnie dostępnych danych jest to najbardziej uzasadniony sposób określenia prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami w modelu oraz użyteczności chorych w obu rozpatrywanych subpopulacjach. Wykorzystano najlepsze dostępne dane w celu zbliżenia się do najbardziej prawdopodobnego wyniku końcowego analizy.

Biorąc pod uwagę strukturę badania *Burgos-Vargas 2015*, wyniki po 12. tygodniu obserwacji dla chorych stosujących w I etapie PLC nie są użyteczne z punktu widzenia analizy ekonomicznej, bowiem w ramieniu sDMARDs (w niniejszym modelu) chorzy stosują sDMARDs do końca horyzontu czasowego i nie rozpoczynają leczenia ADA w którymkolwiek momencie terapii. W związku z tym zaistniała konieczność modelowania wyników odpowiedzi na leczenie w skali ACR dla chorych, którzy kontynuują terapię PLC+sDMARDs po 12. tygodniu leczenia. Ponadto, w przypadku punktu końcowego ACR 90 występują braki danych dla chorych poddanych terapii ADA+sDMARDs dla 24., 108. i 156. tygodnia leczenia, w związku z czym także dokonano modelowania tych wartości na potrzeby niniejszej analizy ekonomicznej.

W ramach analizy podstawowej przyjęto konserwatywne założenie, że wyniki ACR 30 i ACR 50 nie będą się różnić pomiędzy porównywanymi interwencjami zarówno w 12. tygodniu, jak i innym dowolnym momencie obserwacji. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono 2 inne warianty szacowania odsetków chorych spełniających kryteria odpowiedzi ACR, które uchylały konserwatywne założenia przyjęte w analizie podstawowej. W 1. wariancie uwzględniono wartości minimalne dla ocen ACR 70 i ACR 90 przypisanych terapii PLC+sDMARDs po 12. tygodniu leczenia, zaś w 2. wariancie uwzględniono zróżnicowanie wszystkich ocen ACR (ACR 30, ACR 50, ACR 70 i ACR 90) pomiędzy porównywanymi terapiami.

W związku z tym, że w ramach *Analizy klinicznej* [14] wykazano statystycznie istotne różnice między terapiami w 12. tygodniu badania *Burgos-Vargas 2015* w odniesieniu do parametrów ACR 70 oraz ACR 90, w analizie podstawowej przyporządkowano porównywanym terapiom te zróżnicowane oceny dla 12. tygodnia leczenia. Biorąc pod uwagę braki danych dla chorych kontynuujących terapię PLC+sDMARDs po 12. tygodniu leczenia, odpowiednie wartości ACR

modelowano przyjmując pewne założenia. W związku z tym, że na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, czy statystycznie istotna różnica między grupami w 12. tygodniu leczenia dla parametrów ACR 70 oraz ACR 90 byłaby odnotowywana w kolejnych momentach obserwacji, w analizie podstawowej przyjęto dla terapii PLC+sDMARDs wariant uśredniony ocen ACR 70 oraz ACR 90 po 12. tygodniu leczenia. Wariant ten zakłada uśrednienie wartości ACR 70 i ACR 90 oszacowanych dla terapii ADA+sDMARDs po 12. tygodniu leczenia oraz tych samych wartości ACR 70 i ACR 90 oszacowanych dla terapii ADA+sDMARDs po 12. tygodniu leczenia skorygowanych o współczynnik będący proporcją wyników ACR 70 (i ACR 90) uzyskanych w 12. tygodniu leczenia w przypadku obu porównywanych technologii.

W publikacji *Baszis 2011* [2] przedstawiono wyniki badania czasu utrzymywania się nieaktywnego stadium choroby (do wystąpienia zaostrzenia) po zaprzestaniu leczenia z wykorzystaniem inhibitorów TNF α (z powodu uzyskania remisji klinicznej) w populacji chorych na MIZS. Kryteria kliniczne nieaktywnej choroby według Wallace'a (opisane w *Analizie problemu decyzyjnego* [15]), na podstawie których zdefiniowano nieaktywną postać choroby w publikacji *Baszis 2011*, nie są równoważne kryteriom odpowiedzi ACR 50. Wykorzystanie tych danych stanowi zatem ograniczenie niniejszej analizy, jednak twórcy modelu uznali, że przy braku odpowiednich danych pozwalających oszacować równanie krzywej czasu do wystąpienia nawrotu choroby zgodnej z kryteriami ACR 50, publikacja *Baszis 2011* zawiera najlepsze dostępne dane pozwalające zbliżyć się do najbardziej wiarygodnego wyniku końcowego analizy.

Chorzy rozpoczynający leczenie ADA+sDMARDs w stanie „Nawrót” podlegają tym samym zasadom co w przypadku pobytu w stanie „I linia leczenia”, czyli osiągają wartości ACR zgodne z rozkładem obliczonym dla ramienia ADA+sDMARDs w stanie „I linia leczenia”

Wymienione punkty końcowe ACR dla obu ramion raportowano jedynie w publikacji *Burgos-Vargas 2015*. W analizie przyjęto, że zmiany ACR dla interwencji i komparatora w 3 miesiącu uwzględniono na podstawie publikacji *Burgos-Vargas 2015*. Założono przy tym, że dany stopień poprawy ACR nie może być niższy od stopnia wyższego i przekraczać 100% (wynika to z definicji poprawy w skali ACR, tzn. ACR 70 oznacza, że chory uzyskał poprawę o co najmniej 70%, czyli w tym stopniu zawarci są również chorzy, którzy uzyskali stopień poprawy 90%, więc stopień poprawy 70% musi być co najmniej taki jak stopień poprawy 90%).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *wnioskowanego Programu lekowego* [12]), w analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów różniących oceniane technologie medyczne:

- ⊗ koszty leku;
- ⊗ koszty podania leku;
- ⊗ koszty kwalifikacji do leczenia we *wnioskowanym Programie lekowym*;
- ⊗ koszty monitorowania;
- ⊗ koszty leczenia działań niepożądanych (nMIZS).

W ramach 3 ostatnich z wyżej wymienionych kategorii kosztowych występuje niepewność związana z oszacowaniem dokładnej wartości tych kategorii. W przypadku kosztu podania leku w ramieniu ADA przyjęto założenie, że będą się zawierać w ramach świadczenia 5.08.07.0000004 *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* (dokładny opis w rozdziale 7.2.1). W związku z brakiem pewności odnośnie kosztów podania leku parametry związane z tą kategorią kosztową uwzględniono w analizie wrażliwości (przetestowano możliwość podania w ramach świadczeń: 5.08.07.0000003 *Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci* oraz średnią wartość ze świadczeń: *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci*). W przypadku kosztu kwalifikacji do leczenia we *wnioskowanym Programie lekowym* [12] w ramieniu ADA założono, że rozliczane będzie w ramach świadczenia 5.08.07.0000006 *kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych*. Podobnie ze względu na duże podobieństwo sposobu monitorowania leczenia w ramach *wnioskowanego Programu Lekowego* [12] oraz w *Programie Lekowym B.33*. (zakres badań we *wnioskowanym Programie Lekowym* [12] zawiera się w zakresie badań *Programu Lekowego B.33*.) przyjęto konserwatywne założenie, że koszt monitorowania we *wnioskowanym Programie Lekowym* [12] będzie równy kosztowi monitorowania w *Programie Lekowym B.33*.

Kolejne ograniczenie związane jest ze sposobem szacowania kosztu monitorowania terapii sDMARDs. Założono, że będzie ono przebiegać:

- ⊗ z tą samą częstotliwością jak w przypadku 6 pierwszych miesięcy terapii adalimumabem, tj. co 3 miesiące;

⊗ w ramach produktu jednostkowego 5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu.

W analizie w celu określenia średniej dawki leków istniała konieczność wyznaczania średniej masy ciała oraz wzrostu chorych. Ze względu na brak adekwatnych danych dla polskiej populacji chorych istniała konieczność poczynienia odpowiednich założeń odnośnie sposobu kalkulacji wspomnianych parametrów. Szczegółowy sposób kalkulacji średniej masy ciała i wzrostu chorych wraz z odpowiednimi założeniami opisano w rozdziale (Rozdział 7.1.1)

W modelu uwzględniono cykl trwający 14 dni. Jest to uwarunkowane sposobem podawania adalimumabu (co 14 dni).

W publikacji *Riemsma 2011* [29] przedstawiono 4 sposoby mapowania CHAQ na jakość życia chorego, wyznaczoną przy pomocy kwestionariusza EQ-5D. W niniejszej analizie w wariancie podstawowym wykorzystano sposób mapowania określony jako *NICE q*. Wybór ten został podyktowany faktem, że przy pomocy omawianego sposobu mapowania uzyskiwano wartości średnie w stosunku do pozostałych sposobów mapowania. Ponadto założono, że narzędzie mapowania wykorzystane przez NICE będzie odznaczało się wysoką wiarygodnością. Sposób mapowania jakości życia testowano w analizie wrażliwości przy pomocy alternatywnych metod, przedstawionych w publikacji *Riemsma 2011*.

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

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie ADA + sDMARDs zamiast sDMARDs jest droższe, co wynika z różnic w kosztach leków, kosztach ich podania, kosztach monitorowania oraz w kosztach kwalifikacji do leczenia we wnioskowanym *Programie lekowym*. Wszystkie wymienione kategorie kosztowe są wyższe w przypadku terapii ADA + sDMARDs. W uwzględniony horyzoncie czasowym choroby w wyniku zastosowania ADA + sDMARDs zamiast sDMARDs zyskują 0,48 (populacja ERA) oraz 0,68 (populacja nMIZS) lat życia w pełnym zdrowiu.

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż wyniki analizy są stabilne przy zmianie kluczowych parametrów analizy (niewielki odsetek parametrów, które zmieniają wnioskowanie analizy). Największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania ADA + sDMARDs vs sDMARDs mają:

- ⊗ stopa dyskonta 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych;
- ⊗ długość horyzontu czasowego;
- ⊗ *wastage* dla ADA;
- ⊗ korekta średniej masy ciała oraz średniego wzrostu;
- ⊗ koszt podania ADA i MTX w *Programie lekowym*;
- ⊗ sposób szacowania ACR w ramieniu interwencji;
- ⊗ źródło szacowania jakości życia;
- ⊗ nawroty w ramieniu ADA
- ⊗ sposób szacowania ACR.

Finansowanie terapii adalimumabem daje możliwość efektywnego klinicznie leczenia chorych na MIZS. Obecnie chorzy na nMIZS z co najmniej 1 stawem obrzękniętym lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością oraz chorzy na ERA mają ograniczone możliwości leczenia. Żaden z leków biologicznych nie jest leczeniem refundowanym w populacji docelowej w Polsce. Z tego powodu występuje niezaspokojona potrzeba stosowania refundowanej terapii w tej grupy chorych. Populacja chorych na zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych w wieku 6 lat i starszych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub gdy nie było ono tolerowane, stanowi szczególną grupę chorych, u których istnieje obecnie niezaspokojona potrzeba terapii, umożliwiającą skuteczną redukcję objawów zapalenia stawów i stanu zapalnego w przyczepach ścięgniastych, a przez to eliminację zagrażających zdrowiu objawów i poprawę jakości życia. Dla chorych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź lub brak tolerancji na leczenie standardowe, jedyną skuteczną i zalecaną opcją terapeutyczną są inhibitory TNF α , do których zalicza się m.in. adalimumab. Adalimumab jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym

profilu bezpieczeństwa, co wskazuje, że zasadnym jest jego stosowanie w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą obecnie dostępną metodę we wnioskowanej populacji. Ze względu na progresywny charakter MIZS jakość życia chorych może ulegać drastycznemu pogorszeniu, co będzie wpływać nie tylko na ich życie osobiste, ale i zawodowe. Objęcie refundacją leku Humira® jest więc etycznie uzasadnione.



16. 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 17.1. W efekcie wykonania przeglądu odnaleziono dwie publikacje spełniającej kryteria włączenia do analizy.

Celem analizy *Ungar 2011* było wyznaczenie współczynników opłacalności dla leków biologicznych (etanercept, infliksymab, adalimumab, abatacept), stosowanych w leczeniu MIZS względem postępowania standardowego, jakim jest stosowanie metotreksatu. W analizie wykonano modelowanie (model drzewa decyzyjnego) dla każdego ze wskazanych leków biologicznych, uwzględniający możliwość zmiany terapii i skuteczność tych terapii. Jako efekt zdrowotny przyjęto odsetek chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie po roku trwania terapii, ocenianej według kryterium ACR 30. Analizę wykonano z perspektywy społecznej. Uwzględniono koszty pośrednie (koszty utraty produktywności osób dorosłych – rodziców/opiekunów, związany z koniecznością opieki nad chorymi dziećmi) i bezpośrednie związane z leczeniem chorych (koszty leków i ich podania, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia ciężkich działań niepożądanych), wyrażone w dolarach kanadyjskich. Uwzględniono horyzont czasowy 12 miesięcy (brano pod uwagę dwa 6-miesięczne cykle leczenia). Wybór horyzontu czasowego uzasadniono brakiem długoterminowych badań dla terapii uwzględnianych w analizie. Na podstawie modelowania wyznaczono wartość współczynnika kosztów-efektywności (interpretowanym jako dodatkowy koszt uzyskania pełnej odpowiedzi na leczenie, mierzonej za pomocą ACR 30) oraz jego 95% przedział ufności (za pomocą 10 000 symulacji Monte Carlo).

Tabela 63.

Opłacalność pierwszej linii leczenia względem metotreksatu (*Ungar 2011*)

Substancja	Koszty	Koszty inkrementalne	ICER
Metotreksat	2 684		
Adalimumab	52 586	36 949	131 678
Etanercept	53 465	31 263	73 466
Abatacept	46 818	22 194	45 679
Inflixymab	51 672	34 299	87 978

*wyniki kosztowe podano w przeliczeniu z dolar kanadyjski przy średnim kursie 2,8190 NBP[21]

Celem przeglądu systematycznego i analizy ekonomicznej *Shepherd 2016* [31] jest ocena skuteczności klinicznej i opłacalności etanerceptu, abataceptu, adalimumabu i tocilizumabu w leczeniu MIZS z wykorzystaniem metotreksatu bądź bez w zależności od wskazania. Badaną populacją byli pacjenci z MIZS, w tym zapalenie nielicznostawowe (ponad 50%), wielostawowe, zapalenie z towarzyszącym zapaleniem przyczepów wielościęgnistych (ERA) oraz łuszczycowe zapalenie stawów (PA). W opracowaniu uwzględniono populacje pacjentów z różnych analiz ekonomicznych. W oszacowaniu kosztów całkowitych leczenia uwzględniono dożywotni horyzont czasowy. Na podstawie modelu opisanego wykorzystanego w publikacji obliczono przyrostowe wskaźniki efektywności kosztowej (ICER) dla adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu wobec metotreksatu szacuje się odpowiednio na 38 127 £ (180 569,47 zł), 32 526 £ (154 043,14 zł) i 38 656 £ (183 074,82 zł)²⁰ za QALY. Abatacept został porównany z metotreksatem jako lek drugiej linii leczenia po etanercept w pierwszej linii. W tej analizie abatacept miał ICER w wysokości 39 536 £ (187 242,5 zł)/QALY.

Tabela 64.

Opłacalność pierwszej linii leczenia względem metotreksatu (*Shepherd 2016*)

Substancja	Koszty	QALY	Koszty inkrementalne	Inkrementalne QALY	ICER
Metotreksat	319 339	9,35			
Adalimumab	686 943	11,40	367 102	2,0	180 569
Etanercept	638 735	11,44	318 894	2,1	154 043
Tocilizumab	712 910	11,52	393 064	2,1	183 075

*wyniki kosztowe podano w przeliczeniu z funt szterling przy średnim kursie NBP 4,7360 [21]

²⁰ Kurs średni NBP 4,7360 [21]

Tabela 65.

Opłacalność drugiej linii leczenia względem metotreksatu (*Shepherd 2016*)

Substancja	Koszty	QALY	Koszty inkrementalne	Inkrementalne QALY	ICER
Metotreksat	319 841	9,37			
Abatacept	962 715	12,80	642 874	3,4	187 242
Adalimumab	868 521	12,65	548 680	3,3	167 105
Etanercept	850 491	12,67	530 645	3,3	160 778
Tocilizumab	920 030	12,76	600 184	3,4	176 951

*wyniki kosztowe podano w przeliczeniu z funt szterling przy średnim kursie NBP 4,7360 [21]

Wyniki odnalezionych publikacji trudno odnieść do niniejszej analizy z uwagi na rozbieżności w metodyce (perspektywa, horyzont czasowy, podejście do modelowania w niniejszej analizie związane z zapisami wnioskowego *Programu lekowego*). Ponadto, w publikacjach przedstawiano wyniki dla różnych subpopulacji MIZS łącznie. W związku z powyższym nie można porównać wyników z odnalezionych publikacji z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie.

Dodatkowo, w analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

17. Załączniki

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

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [30], 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.

17.1.1. 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:** chorzy na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) w wieku co najmniej 2 lat;
- ⊕ **interwencja:** adalimumab (ADA);
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
 - ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
 - ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.
-

15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 66.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień Medline	Cochrane
1	Juvenile OR juvenilis	75 495	2 540
2	Idiopathic OR Arthritis OR Rheumatoid OR arthropathy OR deformans OR chronic OR oligoarthritis OR oligoarticular OR pauciarticular OR polyarthritis OR polyarticular OR "progressive splenoadenomegalic" OR spondyloarthropathies OR systemic OR "Still Disease" OR "Still's Disease" OR "Stills Disease" OR "chauffard syndrome" OR "chauffard disease" OR "stiel disease" OR "still syndrome" OR "enthesitis related" OR "enthesitis-related" OR psoriatic OR undifferentiated	2 211 366	14 812
3	(#1 AND #2)	20 265	954
4	JIA OR JRA OR JCA OR pJIA OR pJRA OR poJIA OR poJRA OR pcJIA OR SJIA OR SJRA OR soJIA OR soJRA OR sJIA OR sJRA OR ERA OR psJIA OR JPsA	102 476	5 842
5	(#3 OR #4)	110 281	6 425
6	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	997 659	87 955
7	#5 AND #6	7 168	1 065
8	"D2E7" OR Humira OR adalimumab OR trudexa OR "LU200134" OR Amjevita	6 191	1 610
9	#7 AND #8	28	37

Data ostatniego wyszukiwania: 21.08.2017

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz bazę *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 67.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień CEAR
1	Humira	3
2	Adalimumab	27

Data ostatniego wyszukiwania: 21.08.2017

Tabela 68.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień NICE
1	Humira	13
2	Adalimumab	86

Data ostatniego wyszukiwania: 21.08.2017

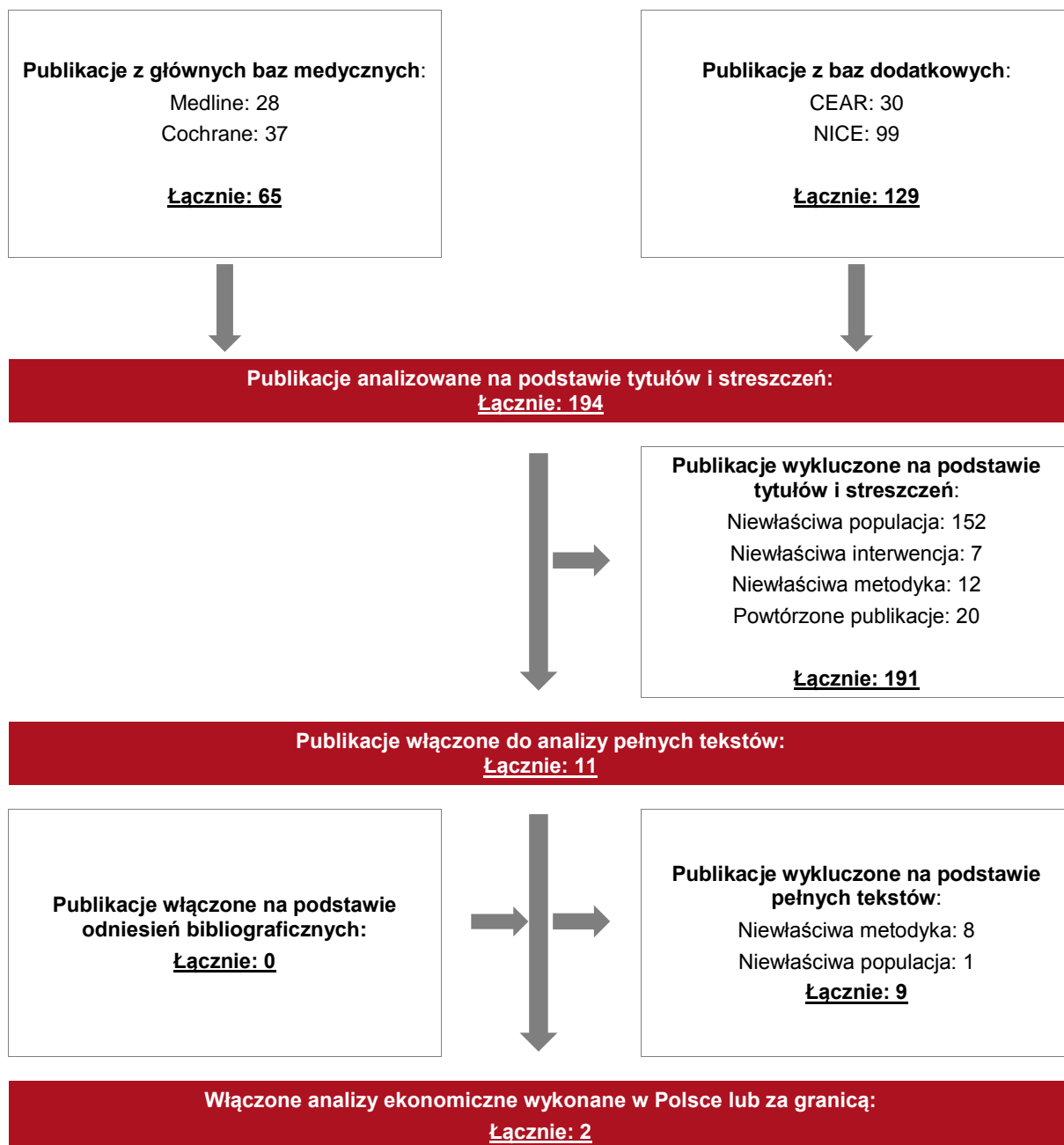
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji w stosunku do zdefiniowanych komparatorów.

15.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.1.1. Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 8.

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



15.1.4. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

W przeglądzie systematycznym włączono 2 analizy ekonomiczne. W pierwszej z nich wykonano ocenę opłacalności stosowania ADA oraz ETN: *Ungar 2011* [32]. Z kolei drugą odnaniezoną analizą ekonomiczną jest *Shepherd 2016* [31]. Zwrócono w niej uwagę na kliniczną skuteczność i opłacalność stosowania etanerceptu, abataceptu, adalimumabu i tocilizumabu w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Wyniki przedstawionych powyżej publikacji opisano w dyskusji (Rozdział 16.).

17.2. 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.

17.2.1. 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:** chorzy na MIZS w wieku co najmniej 2 lat;
- ⊕ **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.

17.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 69.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz do oceny jakości życia

Nr	Zapytanie	Liczba trafień Medline
1	Juvenile OR juvenilis	75 495
2	Idiopathic OR Arthritis OR Rheumatoid OR arthropathy OR deformans OR chronic OR oligoarthritis OR oligoarticular OR pauciarticular OR polyarthritis OR polyarticular OR "progressive splenoadenomegalic" OR spondyloarthropathies OR systemic OR "Still Disease" OR "Still's Disease" OR "Stills Disease" OR "chauffard syndrome" OR "chauffard disease" OR "stiel disease" OR "still syndrome" OR "enthesitis related" OR "enthesitis-related" OR psoriatic OR undifferentiated	2 211 366
3	(#1 AND #2)	20 265
4	JIA OR JRA OR JCA OR pJIA OR pJRA OR poJIA OR poJRA OR pcJIA OR SJIA OR SJRA OR soJIA OR soJRA OR sJIA OR sJRA OR ERA OR psJIA OR JPsA	102 476
5	(#3 OR #4)	110 281
6	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR "visual analogue scale" OR HUI OR "health utilities index" OR SF-6D OR SF6D OR FACT-Lym	55 869
7	#5 AND #6	456

Data ostatniego wyszukiwania: 21.08.2017

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Dodatkowo w analizie przeszukano zasoby strony internetowej NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*), w której do odnalezienia publikacji do oceny jakości życia zastosowano słowa kluczowe związane ze stosowaną interwencją i populacją. Strategię

przeszukania wymienionej powyżej bazy oraz strony internetowej zaprezentowano poniżej. Identyczne słowa kluczowe wykorzystano ponadto do przeszukania zasobów sieci Internet.

Tabela 70.

Słowa kluczowe zastosowane w zasobach NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla zapytania, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień NICE
1	juvenile idiopathic arthritis	14

Data ostatniego wyszukiwania: 21.08.2017

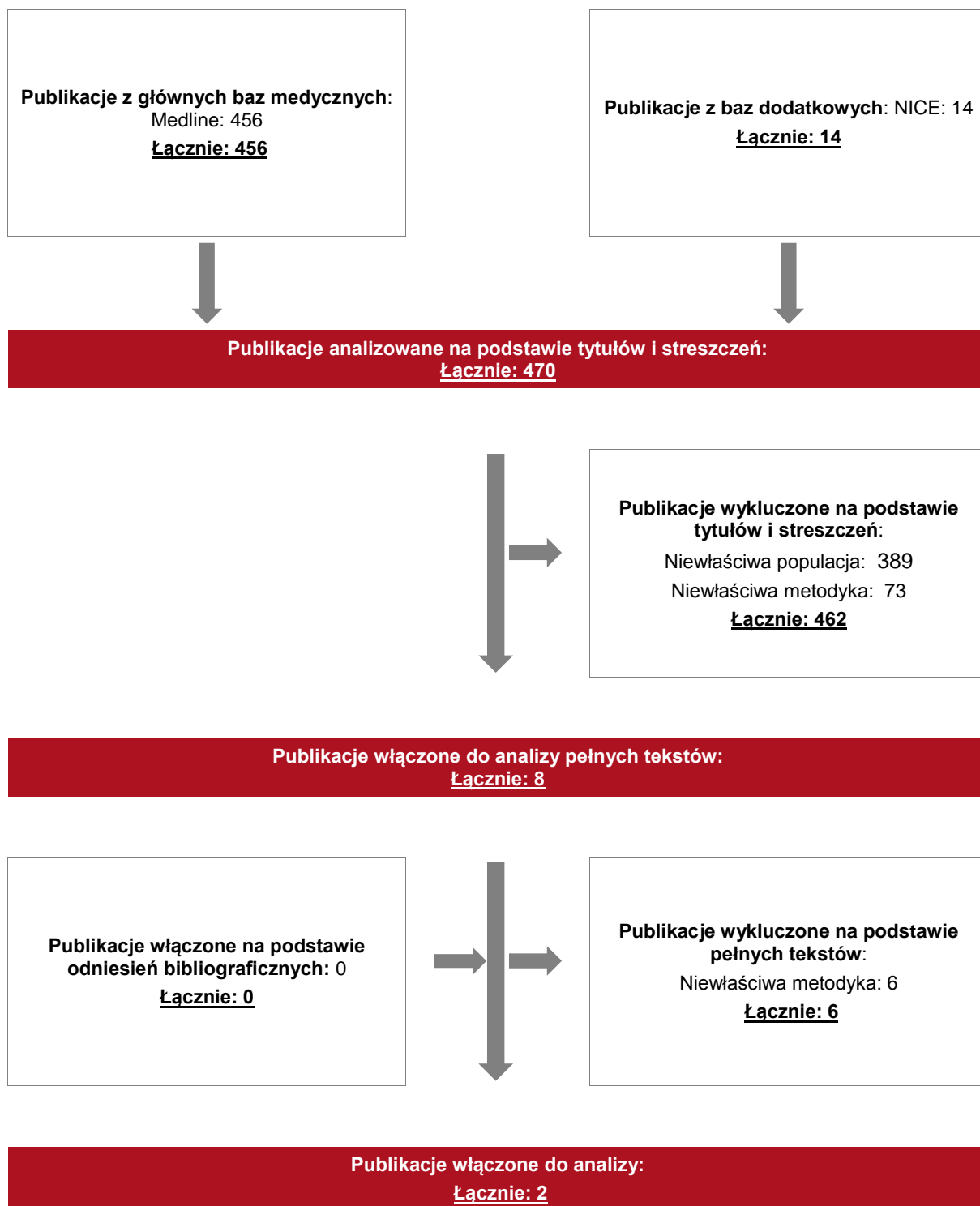
17.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] 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 9.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu



17.2.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 470 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Duplikaty nie wystąpiły. Ponadto w wyniku przeszukania zasobów NICE odnaleziono 14 publikacji (dla słowa kluczowego „*juvenile idiopathic arthritis*”). Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje do oceny jakości życia chorych.

17.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 2 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Riemsma 2011* [29], *Luca 2016* [20]. Pozostałe publikacje nie zostały uwzględnione ze względu na niewłaściwą populację lub metodykę.

W publikacji *Riemsma 2011*, która stanowi pełną ocenę technologii medycznej (tocilizumabu) nie zaprezentowano jakości życia chorych na MIZS, która byłaby opracowaniem pierwotnym. Przyjęto szereg założeń (opisane dalej), które pozwoliły oszacować jakość życia chorych na MIZS. W publikacji tej podkreślono również, że w wyniku przeglądu literatury autorzy opracowania nie odnaleźli badań jakości życia umożliwiających obliczenie QALY.

W celu kalkulacji QALY autorzy publikacji *Riemsma 2011* wykonali mapowanie wyników skuteczności ACR oraz odpowiadającej jej jakości życia mierzonej przy pomocy CHAQ (ang. *Childhood Health Assessment Questionnaire* – kwestionariusz oceny jakości życia u dzieci) na wyniki kwestionariusza EQ-5D. Mapowanie wykonano metodą regresji (liniowy model z efektem mieszanym oraz model kwadratowy z efektem mieszanym). W publikacji przedstawiono ponadto metodę mapowania zaproponowaną przez NICE. Łącznie w publikacji przedstawiono cztery metody mapowania, z czego w niniejszym opracowaniu jedna metoda została przedstawiona w wariacie podstawowym a dwie w analizie wrażliwości (AW), jako metody umożliwiające uzyskanie minimalnej i maksymalnej wartości oszacowania QALY). Autorzy wskazali następujące założenia dla wykonanego mapowania:

- ⊕ wynik CHAQ dzieci jest równy wynikowi HAQ (ang. *Health Assessment Questionnaire* – kwestionariusz oceny jakości życia) u dorosłych;

- ⊕ wynik EQ-5D u dorosłych odpowiada jakości życia chorych u dzieci.

Ograniczeniem przedstawionego mapowania jest z kolei brak dowodów na przyjęcie powyższych założeń.

Zależność pomiędzy ACR a wartością CHAQ określoną w publikacji *Riemsma 2011* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 71
Wartości CHAQ dla każdego ze stopni poprawy w skali ACR

Odpowiedź ACR	CHAQ
ACR <30	1,7442
ACR 30	1,2699
ACR 50	1,1351
ACR 70	0,8601
ACR 90	0,6692

Równania regresji (na podstawie mapowania) zaprezentowane w *Riemsma 2011* przedstawiono w ramce poniżej.

1. Roche quadratic : $HRQL = 0,82 - 0,11 * CHAQ - 0,07 * CHAQ^2$
2. Nice quadratic : $HRQL = 0,804 - 0,203 * CHAQ - 0,045 * CHAQ^2$
3. Roche linear : $HRQL = 0,89 - 0,28 * CHAQ$
4. Bogges et al. linear : $HRQL = 0,76 - 0,28 * CHAQ + 0,05 * Female$

W publikacji *Luca 2016*, zaprezentowano porównanie oceny jakości życia dzieci chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w Kanadzie. Grupą w badaniu była hipotetyczna kohorta pacjentów w wieku 11 lat, ważących 40 kg, mających co najmniej 5 aktywnych stawów. Przyjęto, iż przebieg choroby i sposób leczenia jest podobny dla chłopców i dziewczynek. Jakość życia dzieci została zbadana za pomocą Visual Analog Scale (VAS), the Time Trade-Off (TTO).

Tabela 2
Jakość życia chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w zależności od rozważanego stanu

Parametr	Podstawowy stan	Przedział ufności	Źródło
Preferowane wagi (przedział 0-1):			
Choroba aktywna	0,53	0,20 do 0,90	-
ACR Pedi 30 do 69	0,65	0,50 do 0,85	-
ACR Pedi 70	0,84	0,65 do 0,90	-
Choroba nieaktywna	0,90	0,85 do 1,00	-
Remisja	1,00	n/d	[18, 49, 50]
Oporna choroba	0,53	0,20 do 0,90	
Utrata użyteczności przy łagodnych działaniach niepożądanych:			
Choroba aktywna	-0,06	-0,10 do -0,02	-
ACR 70	-0,07		-
Jednorazowa utrata użyteczności przy ciężkich działaniach niepożądanych	-0,19	-0,25 do -0,10	-

Wyników powyżej publikacji nie wykorzystano w niniejszej analizie ze względu na brak danych dla wszystkich podstanów ACR uwzględnionych w skonstruowanym modelu.

17.3. Uzasadnienie finansowania wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej

Na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [23] aktualnego na dzień składania wniosku refundacyjnego ustalono, że lek Humira® jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej *1050.1 blokery TNF – adalimumab* w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce oraz w postaci roztworu we fiolkach do wstrzykiwań za pomocą strzykawek. W związku z powyższym przyjęto, że w przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Humira® pozostanie on refundowany w ramach istniejącej już grupy limitowej *1050.1*.

Należy w związku z tym przyjąć, że zapisy art. 15 ust 2 oraz ust 3 *Ustawy o refundacji* nie znajdują zastosowania w tym przypadku. Nie istnieją bowiem żadne inne leki obecnie refundowane w rozpatrywanym wskazaniu. Ponadto lek jest już refundowany w ramach

istniejącej grupy limitowej, w związku z czym nie istnieje potrzeba tworzenia nowej grupy limitowej.

17.4. Ceny leków uwzględnione w analizie

Tabela 72.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,375 ml	5907626701852	16,58	17,41	22,39	22,39
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	5907626701913	22,73	23,87	29,85	29,85
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,75 ml	5907626702033	35,28	37,04	44,76	44,76
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1 ml	5909990735235	48,15	50,56	59,69	59,69
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1,25 ml	5909990735266	61,26	64,32	74,62	74,62
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1,5 ml	5909990735297	74,37	78,09	89,55	89,55
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,375 ml	5907626701869	74,37	78,09	89,55	89,55
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	5907626701920	101,20	106,26	119,40	119,40

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,75 ml	5907626702040	155,84	163,63	179,09	179,09
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1 ml	5909990735242	211,11	221,67	238,81	238,81
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,25 ml	5909990735273	266,86	280,20	298,50	298,50
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,5 ml	5909990735303	322,55	338,68	358,14	358,14
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,15 ml	5909990791286	223,56	234,74	252,46	252,46
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990791347	298,08	312,98	332,44	332,44
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,25 ml	5909990922741	372,60	391,23	412,43	412,43
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,3 ml	5909990791392	447,12	469,48	492,43	492,43
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,35 ml	5909990922758	521,64	547,72	572,41	572,41
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990791477	596,16	625,97	652,40	652,40

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,45 ml	5909990922765	670,68	704,21	732,38	732,38
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990791521	745,20	782,46	812,37	812,37
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,55 ml	5909990922772	819,72	860,71	892,36	892,36
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990928125	894,24	938,95	972,34	972,34
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565730881	18,63	19,56	24,54	22,39
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,2 ml	5055565730911	24,84	26,08	32,06	29,85
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,25 ml	5055565730959	31,05	32,60	39,46	37,32
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,3 ml	5055565730966	37,26	39,12	46,84	44,78
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,35 ml	5055565731000	43,47	45,64	54,20	52,24

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565731024	49,68	52,16	61,30	59,71
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,45 ml	5055565731062	55,89	58,68	68,40	67,17
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565731079	62,10	65,21	75,51	74,63
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,6 ml	5055565731116	74,52	78,25	89,71	89,56
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565730898	74,52	78,25	89,71	89,56
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,2 ml	5055565730928	99,36	104,33	117,47	117,47
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,3 ml	5055565730973	149,04	156,49	171,95	171,95
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565731031	198,72	208,66	225,80	225,80
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565731086	248,40	260,82	279,12	279,12

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,6 ml	5055565731123	298,08	312,98	332,44	332,44
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565730904	149,04	156,49	171,95	171,95
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,2 ml	5055565730935	198,72	208,66	225,80	225,80
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,3 ml	5055565730980	298,08	312,98	332,44	332,44
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565731048	397,44	417,31	439,10	439,10
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565731093	496,80	521,64	545,75	545,75
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,6 ml	5055565731130	596,16	625,97	652,40	652,40
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	5909990453924	32,36	33,98	41,44	38,65
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 2.5 mg	50 szt.	5909990453726	8,09	8,49	11,47	9,66
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	5909990453825	16,18	16,99	21,80	19,33
Methotrexatum	Metotab, tabl., 10 mg	100 tabl.	5909991064303	63,03	66,18	77,30	77,30
Methotrexatum	Metotab, tabl., 2.5 mg	100 tabl.	5909991064228	15,76	16,55	21,36	19,33
Methotrexatum	Metotab, tabl., 7.5 mg	100 tabl.	5909991064266	47,27	49,63	59,09	57,98

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 10 mg	4 amp.-strz.	5909991252724	90,18	94,69	107,83	107,83
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 15 mg	4 amp.-strz.	5909991252762	139,32	146,29	161,75	161,75
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg	4 amp.-strz.	5909991252809	189,54	199,02	216,16	216,16
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strz.	5909991252847	239,76	251,75	270,05	270,05
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 30 mg	4 amp.-strz.	5909991252885	290,52	305,05	324,51	324,51
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 7,5 mg	4 amp.-strz.	5909991252700	66,42	69,74	81,20	81,20
Methotrexatum	Trexan, tabl., 10 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt)	5909990730346	64,80	68,04	79,16	77,30
Methotrexatum	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 szt. (but.)	5909990111619	16,19	17,00	21,81	19,33
Sulfasalazinum	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	5909997012759	38,83	40,77	50,34	50,34
Sulfasalazinum	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt.)	5909990864423	45,36	47,63	57,20	57,20
Sulfasalazinum	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	50 szt. (1 poj.po 50 szt.)	5909990864416	24,41	25,63	31,93	30,14
Sulfasalazinum	Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	5909990283323	48,28	50,69	60,27	60,27

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania
Sulfasalazinum	Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	50 szt.	5909990283316	24,25	25,46	31,76	30,14
Sulfasalazinum	Sulfasalazin Krka, tabl. powl., 500 mg	50 szt.	5909990283217	22,68	23,81	30,11	30,11

17.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 73.

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 1. - rozdział 9.
2.	Analiza 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 17.1.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	NIE
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"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 9.1.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 9.1.
5.2.	dodatkowego 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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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 11.
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 (w ramach analizy wykonywano analizę CUA, a nie analizę CMA)
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
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 13.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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 17.2.
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 10.1.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 10.1.
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 10.1.
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.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	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	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	(jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	
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

17.6. Dopasowanie funkcji parametrycznych

Tabela 74.

Jakość dopasowania rozkładów parametrycznych dla krzywej przeżycia wolnego od nawrotów dla ADA

Rozkład	Wyniki		
	Błąd RMSE	Parametr 1	Parametr 2
Wykładniczy	0,0288	0,0029	n/d
Weibull'a	0,0267	0,0019	1,0826
Log-logistyczny	0,0193	1,3989	229,5711
Log-normalny	0,0164	5,4347	1,1765
Gompertz'a	0,0285	0,0028	1,0004
Gamma	0,0260	1,1431	281,7413
Najmniejszy błąd	0,0164	n/d	n/d

17.7. Projekt Programu lekowego

LECZENIE MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ICD-10 M08)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
MŁODZIEŃCZE IDIOPATYCZNE ZAPALENIE STAWÓW		
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT.</p> <p>Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2) Do programu kwalifikuje się pacjentów od 2 roku życia (do terapii adalimumabem lub tocilizumabem) albo od 4 roku życia (do terapii etanerceptem), spełniających kryteria rozpoznania:</p> <p>a) wielostawowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z co</p>	<p>1. Dawkowanie:</p> <p>1. Adalimumab, etanercept i tocilizumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p> <p>2. Powyższe leki należy podawać z metotreksatem w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu. W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu, należy rozważyć podawanie adalimumabu, etanerceptu oraz tocilizumabu z innym, wymienionym w programie lekiem modyfikującym przebieg choroby/immunosupresyjnym w obowiązującej dawce.</p> <p>3. W przypadku chorych z rozpoznaniem czynnego zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, należy rozważyć podawanie adalimumabu z innym, wymienionym w programie lekiem modyfikującym przebieg choroby/immunosupresyjnym w obowiązującej dawce.</p>	<p>1. Badania przy pierwszej kwalifikacji do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 2) obecność antygenu HBs; 3) przeciwciała anty-HCV; 4) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 5) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją); 6) EKG z opisem. <p>2. Badania przy pierwszej, albo kolejnych kwalifikacjach do programu, jeżeli ostatnie oznaczenie wykonano wcześniej niż 1 miesiąc (± 14 dni) przed podaniem pierwszej dawki substancji czynnej leku biologicznego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi, a w przypadku kwalifikowania do terapii tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych; 2) płytki krwi (PLT); 3) odczyn Biernackiego (OB); 4) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 5) stężenie kreatyniny w surowicy;

<p>najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB. lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym albo</p> <p>b) nielicznostawowej postaci MIZS, rozszerzającej się i przetrwałej ponad 6 miesięcy, przy występujących czynnikach złej prognozy (wg ACR) i z obecnością co najmniej 2 (w przypadku terapii tocilizumabem lub etanerceptem) lub 1 (w przypadku terapii adalimumabem) stawu obrzękniętego lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym albo</p> <p>c) MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka niepoddającym się leczeniu dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym, niezależnie od ilości zajętych stawów.</p> <p>3) Ponadto, do terapii adalimumabem kwalifikują się pacjenci od 6 roku życia, z rozpoznaniem czynnego</p>		<p>6) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 7) aminotransferaza alaninowa (AIAT); 8) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza); 9) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem.</p> <p>3. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) W ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną, wymienione niżej badania należy wykonać nie rzadziej niż co 90 dni (\pm 14 dni):</p> <p>a) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów leczonych tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych; b) odczyn Biernackiego (OB); c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); d) stężenie kreatyniny w surowicy; e) AspAT i AIAT; f) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów leczonych tocilizumabem</p> <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii. Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (\pm 28 dni).</p> <p>4. Monitorowanie programu:</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na</p>
--	--	--

<p>zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 2001 r.), z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością oraz zapaleniem przyczepów ścięgniastych w co najmniej jednej lokalizacji, u których nie odnotowano odpowiedzi na leczenie lub wykazano nietolerancję na leczenie co najmniej dwoma lekami modyfikującym przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym.</p> <p>4) Ponadto do terapii tocilizumabem kwalifikują się pacjenci od 2 roku życia, z rozpoznaniem:</p> <p>a) MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z dominującymi objawami układowymi, u których mimo stosowania przez co najmniej 2 tygodnie pełnych dawek glikokortykosteroidów (GKS) (doustnie 1-2 mg/kg m.c./dobę, maksymalnie 60 mg/dobę lub metyloprednizolonu 10-30 mg/kg m.c./wlew przez 3 dni i ewentualnie powtarzane przez kolejne tygodnie) utrzymuje się lub wystąpiła ponownie gorączka i utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywności choroby, rozumianej jako wartość 5 lub więcej w 10-punktowej skali, wg oceny lekarza albo</p> <p>b) MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z zajęciem co najmniej 5 stawów lub z zajęciem co najmniej 2 stawów i towarzyszącą gorączką powyżej 38°C, u których aktywna choroba utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące i niewystarczająco odpowiada na leczenie GKS w dawce nie niższej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę oraz metotreksatem w obowiązującej</p>		<p>żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
---	--	--

<p>dawce (ewentualnie w postaci podskórnej), podawanym przez co najmniej 3 miesiące albo, w przypadku nietolerancji metotreksatu, innym lekiem modyfikującym przebieg choroby/lekiem immunosupresyjnym, podawanym w obowiązującej dawce przez co najmniej 3 miesiące.</p> <p>5) Do programu kwalifikują się także pacjenci poddani leczeniu MIZS inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem w ramach programu lekowego, u których:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą leku lub b) wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub c) stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w części dotyczącej MIZS niniejszego programu lekowego). <p>6) Do programu kwalifikowani są również pacjenci, uprzednio leczeni tocilizumabem w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie – po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</p> <p>7) Pacjent z rozpoznaniem MIZS, który ukończył 18 rok życia może być leczony, w zależności od obrazu klinicznego choroby, na zasadach określonych w programach lekowych dotyczących terapii RZS albo</p>		
--	--	--

<p>ŁZS, albo ZZSK. Jeśli obraz choroby nie odpowiada jednej z tych postaci, leczenie prowadzone jest w programie dotyczącym MIZS.</p> <p>8) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p>9) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.</p> <p>10) Obowiązujące dawki leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych wynoszą dla: metotreksatu – 10-20 mg/m²/tydzień (maksymalnie 30 mg/tydzień), sulfasalazyny – 20-50 mg/kg m.c./dobę, cyklosporyny A – 3-5 mg/kg m.c./dobę, chlorochiny (ewentualnie hydroksychlorochiny) – 4-6 mg/kg m.c./dobę, azatiopryny – 1,0-2,5 mg/kg m.c./dobę, jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane.</p> <p>11) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>12) W przypadku miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.</p>		
--	--	--

<p>2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do kwalifikacji do programu: Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p> <p>3. Czas leczenia w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie. 2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 24 miesiące, z zastrzeżeniem pkt 5 ppkt 1 w części dotyczącej MIZS niniejszego programu. 3) W przypadku czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną dłuższej niż miesiąc z przyczyn uzasadnionych klinicznie, czas leczenia i schemat monitorowania ulega wydłużeniu o okres przerwy w podawaniu leku. 4) Pacjent będący w trakcie terapii, który ukończył 18 rok życia, może kontynuować terapię w pediatrycznym ośrodku realizującym program lekowy dotyczący leczenia MIZS do czasu jej ukończenia, jednak nie dłużej niż do ukończenia 20 roku życia, po uzyskaniu indywidualnej zgody Dyrektora Oddziału Wojewódzkiego NFZ. <p>4. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony po 3 pierwszych miesiącach (\pm 14 dni) 		
--	--	--

<p>terapii daną substancją czynną. Adekwatną odpowiedź na leczenie definiujemy jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) poprawę o co najmniej 30% od wartości wyjściowych po 3 pierwszych miesiącach terapii według oceny Gianniniego – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami ze strony stawów, b) ustąpienie objawów układowych po 3 pierwszych miesiącach terapii – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami układowymi; <p>2) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona po kolejnych 3 miesiącach (\pm 14 dni);</p> <p>3) niespełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 po pierwszych 12 miesiącach (\pm 28 dni) leczenia, a więc nieuzyskanie przynajmniej 50-procentowej poprawy w 3 z 6 następujących parametrów, przy jednoczesnym braku pogorszenia o 50% w więcej niż jednym z poniższych parametrów:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) liczba stawów z czynnym zapaleniem; b) liczba stawów z ograniczeniem ruchomości; c) ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza na 10-centymetrowej skali VAS; d) ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodzica lub chore dziecko na 10-centymetrowej skali VAS; e) wskaźnik stanu funkcjonalnego dziecka (np. CHAQ); f) laboratoryjny wskaźnik ostrej fazy (OB. lub CRP). <p>4) utrata kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 w trakcie kolejnych wizyt monitorujących po każdych kolejnych 180 dniach (\pm 28 dni);</p>		
--	--	--

<p>5) utrzymywanie się przez okres 12 miesięcy kryteriów poprawy ACR Pediatric 50;</p> <p>6) u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia na podstawie pkt 1 ppkt 2c) (MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka) niespełniających jednocześnie kryteriów kwalifikacji określonych w pkt 1 ppkt 2a) i 2b) oraz 3a) i 3b) – brak uzyskania istotnej klinicznie poprawy w zakresie zapalenia błony naczyniowej oka po pierwszych 12 miesiącach (\pm 28 dni) potwierdzonej badaniem okulistycznym oraz utrzymywanie się istotnej klinicznie poprawy przez okres kolejnych 12 miesięcy;</p> <p>7) u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia na podstawie pkt 1 ppkt 3) (zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych) niespełniających jednocześnie kryteriów kwalifikacji określonych w pkt 1 ppkt 2a) i 2b) oraz 3a) i 3b) – brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony po 3 pierwszych miesiącach (\pm 14 dni) terapii adalimumabem. Adekwatną odpowiedź na leczenie definiujemy jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> uzyskanie kryteriów poprawy ACR Pediatric 30 wymienionych w pkt 1 ppkt a) oraz redukcja liczby przyczepów ścięgniastych objętych stanem zapalnym. <p>8) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną;</p> <p>9) jeśli u chorego zaprzestano podawania leków z grupy inhibitorów TNF alfa lub tocilizumabu z powodu spełnienia i utrzymywania się kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 i doszło u niego do nawrotu aktywnej</p>		
---	--	--

<p>choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstotliwości podawania leku biologicznego po nawrocie i ponownym spełnieniu kryteriów poprawy ACR Pediatric 50, należy do lekarza prowadzącego;</p> <p>10) lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku niespełnienia przez chorego kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 zgodnie z pkt 4 ppkt 3, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku niespełnienia kryteriów ACR Pediatric 50 po 12 miesiącach terapii nie jest możliwe.</p> <p>5. Kryteria ponownego włączenia do programu:</p> <p>1) Pacjent, u którego zaprzestano, zgodnie z pkt 4 ppkt 5, podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami programu i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, definiowanej jako brak utrzymywania się kryteriów poprawy ACR Pediatric 50, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.</p> <p>2) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie spowodowało spełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50.</p> <p>3) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej</p>		
--	--	--

wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.		
--	--	--

17.8. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w obecnym programie lekowym leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW		
1. Kryteria kwalifikacji: 1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa	1. Dawkowanie: 1) Inhibitory TNF alfa, tocilizumab i rytuksymab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu	1. Badania przy pierwszej kwalifikacji do programu: 1) czynnik reumatoidalny w surowicy lub aCCP – kiedykolwiek w przeszłości; 2) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;

<p>Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2) Do terapii inhibitorem TNF alfa albo tocilizumabem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej):</p> <p>a) z dużą aktywnością choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy. Dużą aktywność choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wartość DAS 28 – większa niż 5,1 albo – wartość DAS – większa niż 3,7 albo – wartość SDAI – większa niż 26 lub <p>b) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> – z postacią uogólnioną (Zespół Stilla u dorosłych) lub – z RZS z wtórną amyloidozą lub – z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń. <p>3) Do terapii inhibitorem TNF alfa kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS</p>	<p>Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p> <p>2) Powyższe leki podaje się z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej) w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu.</p> <p>W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu należy rozważyć podawanie adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu oraz tocilizumabu łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem w obowiązujących dawkach.</p>	<p>3) obecność antygenu HBs; 4) przeciwciała anti-HCV, a w przypadku pozytywnego wyniku – oznaczenie PCR HCV metodą ilościową; 5) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 6) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją); 7) EKG z opisem.</p> <p>2. Badania przy pierwszej, albo kolejnych kwalifikacjach do programu, jeżeli badanie było wykonane wcześniej niż 1 miesiąc (± 14 dni) przed kwalifikacją:</p> <p>1) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych; 2) płytki krwi (PLT); 3) odczyn Biernackiego (OB); 4) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 5) stężenie kreatyniny w surowicy; 6) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 7) aminotransferaza alaninowa (AlAT);</p>
---	--	--

<p>niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym lub dwoma inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Zastosowanie trzeciego inhibitora TNF alfa w programach lekowych dotyczących leczenia RZS możliwe jest tylko i wyłącznie w przypadku, kiedy przyczyną odstawienia pierwszego i/lub drugiego leku z tej grupy u danego pacjenta były objawy nietolerancji i/lub działania niepożądane, których w opinii lekarza prowadzącego na podstawie dostępnej wiedzy medycznej można uniknąć stosując inny lek z grupy inhibitorów TNF alfa.</p> <p>b) rytuksymabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub 		<p>8) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza);</p> <p>9) stężenie immunoglobulin G i M w surowicy - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia rytuksymabem;</p> <p>10) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem.</p> <p>3. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) Monitorowanie terapii inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem - po 90 dniach (± 14 dni) i 180 dniach (± 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) morfologię krwi, a w przypadku pacjentów leczonych tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych; b) płytki krwi (PLT); c) odczyn Biernackiego (OB); d) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); e) stężenie kreatyniny w surowicy; f) AspAT i AIAT; g) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u
--	--	--

<p>– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).</p> <p>Kwalifikacja do terapii inhibitorem TNF alfa po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p> <p>4) Do terapii tocilizumabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS); <p>b) rytuksymabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub 		<p>pacjentów leczonych tocilizumabem</p> <p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdych kolejnych 180 dniach (\pm 28 dni).</p> <p>2) Monitorowanie terapii rytuksymabem - po 180 dniach (\pm 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego należy wykonać:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) morfologię krwi; b) odczyn Biernackiego (OB); c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); d) stężenie kreatyniny w surowicy; e) AspAT i AIAT; f) stężenie immunoglobulin G i M w surowicy <p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności leczenia.</p>
--	--	---

<ul style="list-style-type: none"> – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Kwalifikacja do terapii tocilizumabem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p> <p>5) Do terapii rytuksymabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>6) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż pięciu leków biologicznych, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.</p>		<p>Jeżeli terapia jest powtarzana powyższe powtarzać po każdych kolejnych 180 dniach (\pm 28 dni) od ponownego podania leku.</p> <p>4. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	---

- 7) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.
- 8) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.
- 9) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.
- 10) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.

2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie:

Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Lecznich poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.

3. Czas leczenia w programie:

- 1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.

- 2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy, z zastrzeżeniem pkt 5 ppkt 1 w części dotyczącej RZS niniejszego programu.
- 3) W przypadku czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną dłuższej niż miesiąc z przyczyn uzasadnionych klinicznie, czas leczenia i schemat monitorowania ulega wydłużeniu o okres przerwy w podawaniu leku.
- 4) Ograniczenie czasu leczenia w programie wynikające z pkt 3 ppkt 2 oraz pkt 4 ppkt 4 nie dotyczy pacjentów leczonych rytuksymabem z uwagi na inny schemat podawania leku i oceny skuteczności, które zostały określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz rekomendacjach EULAR.

4. Kryteria wyłączenia z programu:

- 1) nie stwierdzenie po 3 miesiącach (\pm 14 dni) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS 28 \leq 5,1 albo DAS \leq 3,7, albo SDAI \leq 26;
- 2) nie stwierdzenie po 6 miesiącach (\pm 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe. Miernikiem niskiej aktywności choroby jest DAS 28 \leq 3,2 albo DAS \leq 2,4, albo SDAI \leq 11. Miernikiem remisji jest wartość DAS 28 \leq 2,6 albo DAS \leq 1,6, albo SDAI \leq 3,3;
- 3) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie, tj.: stwierdzenie w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących zaostrzenia tak, że pacjent przestaje spełniać kryteria remisji lub niskiej aktywności choroby, jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe;

<p>4) utrzymywanie się przez okres 12-15 miesięcy remisji lub niskiej aktywności choroby - jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe w ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną przy jej pierwszym podawaniu;</p> <p>5) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną;</p> <p>6) jeśli u chorego zaprzestano podawania leków z grupy inhibitorów TNF alfa lub tocilizumabu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i doszło u niego do nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstotliwości podawania leku biologicznego po nawrocie i ponownym uzyskaniu niskiej aktywności choroby lub remisji, należy do lekarza prowadzącego;</p> <p>7) lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 4 ppkt 2, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach terapii nie jest możliwe.</p> <p>5. Kryteria ponownego włączenia do programu:</p>		
---	--	--

<p>1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.</p> <p>2) Nawrót aktywnej choroby stwierdza się gdy, w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia substancji czynnej leku biologicznego, nastąpił wzrost wartości:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) DAS 28 o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 3,2 albo b) DAS o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 2,4 albo c) SDAI o więcej niż 5, tak że jego wartość jest większa niż 11. <p>3) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby.</p> <p>4) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.</p>		
<p>MŁODZIEŃCZE IDIOPATYCZNE ZAPALENIE STAWÓW</p>		

<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT.</p> <p>Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2) Do programu kwalifikuje się pacjentów od 2 roku życia (do terapii adalimumabem lub tocilizumabem) albo od 4 roku życia (do terapii etanerceptem), spełniających kryteria rozpoznania:</p> <p>d) wielostawowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB. lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym albo</p> <p>e) nielicznostawowej postaci MIZS, rozszerzającej się i przetrwałej ponad 6 miesięcy, przy występujących czynnikach</p>	<p>1. Dawkowanie:</p> <p>4. Adalimumab, etanercept i tocilizumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p> <p>5. Powyższe leki należy podawać z metotreksatem w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu. W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu, należy rozważyć podawanie adalimumabu, etanerceptu oraz tocilizumabu z innym, wymienionym w programie lekiem modyfikującym przebieg choroby/immunosupresyjnym w obowiązującej dawce.</p>	<p>5. Badania przy pierwszej kwalifikacji do programu:</p> <p>7) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</p> <p>8) obecność antygenu HBs;</p> <p>9) przeciwciała anty-HCV;</p> <p>10) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</p> <p>11) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</p> <p>12) EKG z opisem.</p> <p>6. Badania przy pierwszej, albo kolejnych kwalifikacjach do programu, jeżeli ostatnie oznaczenie wykonano wcześniej niż 1 miesiąc (± 14 dni) przed podaniem pierwszej dawki substancji czynnej leku biologicznego:</p> <p>10) morfologia krwi, a w przypadku kwalifikowania do terapii tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych;</p> <p>11) płytki krwi (PLT);</p> <p>12) odczyn Biernackiego (OB);</p> <p>13) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</p>
--	--	---

<p>złej prognozy (wg ACR) i z obecnością co najmniej 2 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym albo</p> <p>f) MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka niepoddającym się leczeniu dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym, niezależnie od ilości zajętych stawów.</p> <p>3) Ponadto do terapii tocilizumabem kwalifikują się pacjenci od 2 roku życia, z rozpoznaniem:</p> <p>c) MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z dominującymi objawami układowymi, u których mimo stosowania przez co najmniej 2 tygodnie pełnych dawek glikokortykosteroidów (GKS) (doustnie 1-2 mg/kg m.c./dobę, maksymalnie 60 mg/dobę lub metyloprednizolonu 10-30 mg/kg m.c./wlew przez 3 dni i ewentualnie powtarzane przez kolejne tygodnie) utrzymuje się lub wystąpiła ponownie gorączka i utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywności choroby, rozumianej jako wartość 5 lub więcej w 10-punktowej skali, wg oceny lekarza albo</p> <p>d) MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z zajęciem co najmniej 5 stawów lub z zajęciem co najmniej 2 stawów i towarzyszącą gorączką powyżej 38°C, u których aktywna choroba utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące i niewystarczająco odpowiada na</p>		<p>14) stężenie kreatyniny w surowicy; 15) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 16) aminotransferaza alaninowa (AIAT); 17) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza); 18) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem.</p> <p>7. Monitorowanie leczenia:</p> <p>2) W ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną, wymienione niżej badania należy wykonać nie rzadziej niż co 90 dni (± 14 dni):</p> <p>g) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów leczonych tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych; h) odczyn Biernackiego (OB); i) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); j) stężenie kreatyniny w surowicy; k) AspAT i AIAT; l) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u</p>
--	--	--

<p>leczenie GKS w dawce nie niższej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę oraz metotreksatem w obowiązującej dawce (ewentualnie w postaci podskórnej), podawanym przez co najmniej 3 miesiące albo, w przypadku nietolerancji metotreksatu, innym lekiem modyfikującym przebieg choroby/lekiem immunosupresyjnym, podawanym w obowiązującej dawce przez co najmniej 3 miesiące.</p> <p>4) Do programu kwalifikują się także pacjenci poddani leczeniu MIZS inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem w ramach programu lekowego, u których:</p> <p>d) wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą leku lub</p> <p>e) wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</p> <p>f) stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w części dotyczącej MIZS niniejszego programu lekowego).</p> <p>5) Do programu kwalifikowani są również pacjenci, uprzednio leczeni tocilizumabem w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie – po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</p> <p>6) Pacjent z rozpoznaniem MIZS, który ukończył 18 rok życia może być leczony, w zależności od obrazu klinicznego choroby, na zasadach określonych w programach lekowych dotyczących terapii RZS albo ŁZS, albo ZZSK. Jeśli obraz choroby nie</p>		<p>pacjentów leczonych tocilizumabem oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdych kolejnych 180 dniach (± 28 dni).</p> <p>8. Monitorowanie programu:</p> <p>4) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>5) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>6) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami</p>
---	--	---

<p>odpowiada jednej z tych postaci, leczenie prowadzone jest w programie dotyczącym MIZS.</p> <p>7) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p>8) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.</p> <p>9) Obowiązujące dawki leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych wynoszą dla: metotreksatu – 10-20 mg/m²/tydzień (maksymalnie 30 mg/tydzień), sulfasalazyny – 20-50 mg/kg m.c./dobę, cyklosporyny A – 3-5 mg/kg m.c./dobę, chlorochiny (ewentualnie hydroksychlorochiny) – 4-6 mg/kg m.c./dobę, azatiopryny – 1,0-2,5 mg/kg m.c./dobę, jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane.</p> <p>10) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>11) W przypadku miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.</p> <p>2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do kwalifikacji do programu:</p>		<p>opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
--	--	---

<p>Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p> <p>3. Czas leczenia w programie:</p> <p>5) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</p> <p>6) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 24 miesiące, z zastrzeżeniem pkt 5 ppkt 1 w części dotyczącej MIZS niniejszego programu.</p> <p>7) W przypadku czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną dłuższej niż miesiąc z przyczyn uzasadnionych klinicznie, czas leczenia i schemat monitorowania ulega wydłużeniu o okres przerwy w podawaniu leku.</p> <p>8) Pacjent będący w trakcie terapii, który ukończył 18 rok życia, może kontynuować terapię w pediatrycznym ośrodku realizującym program lekowy dotyczący leczenia MIZS do czasu jej ukończenia, jednak nie dłużej niż do ukończenia 20 roku życia, po uzyskaniu indywidualnej zgody Dyrektora Oddziału Wojewódzkiego NFZ.</p> <p>4. Kryteria wyłączenia z programu:</p>		
---	--	--

<p>11) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony po 3 pierwszych miesiącach (± 14 dni) terapii daną substancją czynną. Adekwatną odpowiedź na leczenie definiujemy jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> c) poprawę o co najmniej 30% od wartości wyjściowych po 3 pierwszych miesiącach terapii według oceny Gianniniego – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami ze strony stawów, d) ustąpienie objawów układowych po 3 pierwszych miesiącach terapii – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami układowymi; <p>12) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona po kolejnych 3 miesiącach (± 14 dni);</p> <p>13) niespełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 po pierwszych 12 miesiącach (± 28 dni) leczenia, a więc niezyskanie przynajmniej 50-procentowej poprawy w 3 z 6 następujących parametrów, przy jednoczesnym braku pogorszenia o 50% w więcej niż jednym z poniższych parametrów:</p> <ul style="list-style-type: none"> g) liczba stawów z czynnym zapaleniem; h) liczba stawów z ograniczeniem ruchomości; i) ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza na 10-centymetrowej skali VAS; j) ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodzica lub chore dziecko na 10-centymetrowej skali VAS; k) wskaźnik stanu funkcjonalnego dziecka (np. CHAQ); l) laboratoryjny wskaźnik ostrej fazy (OB. lub CRP). <p>14) utrata kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 w trakcie kolejnych wizyt monitorujących po każdym kolejnych 180 dniach (± 28 dni);</p> <p>15) utrzymywanie się przez okres 12 miesięcy kryteriów poprawy ACR Pediatric 50;</p>		
--	--	--

- | | | |
|--|--|--|
| <p>16) u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia na podstawie pkt 1 ppkt 2c) (MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka) niespełniających jednocześnie kryteriów kwalifikacji określonych w pkt 1 ppkt 2a) i 2b) oraz 3a) i 3b) – brak uzyskania istotnej klinicznie poprawy w zakresie zapalenia błony naczyniowej oka po pierwszych 12 miesiącach (\pm 28 dni) potwierdzonej badaniem okulistycznym oraz utrzymywanie się istotnej klinicznie poprawy przez okres kolejnych 12 miesięcy;</p> <p>17) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną;</p> <p>18) jeśli u chorego zaprzestano podawania leków z grupy inhibitorów TNF alfa lub tocilizumabu z powodu spełnienia i utrzymywania się kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 i doszło u niego do nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstotliwości podawania leku biologicznego po nawrocie i ponownym spełnieniu kryteriów poprawy ACR Pediatric 50, należy do lekarza prowadzącego;</p> <p>19) lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku niespełnienia przez chorego kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 zgodnie z pkt 4 ppkt 3, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku niespełnienia kryteriów ACR Pediatric 50 po 12 miesiącach terapii nie jest możliwe.</p> | | |
|--|--|--|

<p>5. Kryteria ponownego włączenia do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pacjent, u którego zaprzestano, zgodnie z pkt 4 ppkt 5, podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami programu i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, definiowanej jako brak utrzymywania się kryteriów poprawy ACR Pediatric 50, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji. 2) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie spowodowało spełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50. 3) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta. 		
---	--	--

18. Spis tabel

Tabela 1. Odsetki chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR w badaniu <i>Burgos-Vargas 2015</i>	29
Tabela 2. Oszacowania odsetków chorych spełniających kryteria odpowiedzi ACR przyjęte w analizie podstawowej (wariant konserwatywny)	32
Tabela 3. Oszacowania odsetków chorych spełniających kryteria odpowiedzi ACR przyjęte w analizie wrażliwości	33
Tabela 4. Oszacowania odsetków chorych spełniających kryteria odpowiedzi ACR przyjęte w analizie podstawowej w ramieniu ADA+sDMARDs	35
Tabela 5. Rozkład chorych w zależności od maksymalnego poziomu odpowiedzi ACR w ramieniu ADA+sDMARDs (analiza podstawowa)	37
Tabela 6. Charakterystyka rozkładu log-normalnego wykorzystana w analizie podstawowej	39
Tabela 7. Jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu w zależności od spełnienia kryteriów odpowiedzi ACR	41
Tabela 8. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	44
Tabela 9. Dawkowanie leku ADA uwzględnione w niniejszej analizie w poszczególnych subpopulacjach	45
Tabela 10. Charakterystyka leków wchodzących w skład komparatora	47
Tabela 11. Dawkowanie leków MTX oraz SSZ uwzględnione w niniejszej analizie w poszczególnych subpopulacjach	50
Tabela 12. Masa ciała, wzrost oraz powierzchnia ciała dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych w populacji chorych na ERA	51
Tabela 13. Masa ciała, wzrost oraz powierzchnia ciała dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych w populacji chorych na nMIZS	52

Tabela 14. Wartości korekty dla średniej masy ciała i wzrostu chorych na ERA	53
Tabela 15. Wartości korekty dla średniej masy ciała i wzrostu chorych na nMIZS	53
Tabela 16. Skorygowana masa ciała, wzrost oraz powierzchnia ciała dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych w populacji chorych na ERA	53
Tabela 17. Skorygowana masa ciała, wzrost oraz powierzchnia ciała dzieci w poszczególnych przedziałach wiekowych w populacji chorych na nMIZS...	54
Tabela 18. Cena leku Humira® (PLN)	56
Tabela 19. Koszt leków uwzględnionych w analizie (PLN).....	57
Tabela 20. Koszt podania leków uwzględniony w analizie	58
Tabela 21. Koszty monitorowania w ramieniu ADA uwzględnione w analizie	59
Tabela 22. Zestawienie kosztów monitorowania terapii sDMARDs.....	60
Tabela 23. Koszt leczenia zakażeń (hospitalizacja).....	61
Tabela 24. Koszty różniące porównywane technologie (PLN) w horyzoncie analizy z RSS u chorych na ERA.....	62
Tabela 25. Koszty różniące porównywane technologie (PLN) w horyzoncie analizy bez RSS u chorych na ERA	62
Tabela 26. Koszty różniące porównywane technologie (PLN) w horyzoncie analizy z RSS u chorych na nMIZS.....	63
Tabela 27. Koszty różniące porównywane technologie (PLN) w horyzoncie analizy bez RSS u chorych na nMIZS	63
Tabela 28. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia w modelu dla subpopulacji ERA.....	65
Tabela 29. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia w modelu dla subpopulacji nMIZS.....	68

Tabela 30. Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu u chorych na ERA z uwzględnieniem RSS.....	71
Tabela 31. Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu u chorych na nMIZS z uwzględnieniem RSS.....	72
Tabela 32. Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu u chorych na ERA bez uwzględnienia RSS.....	73
Tabela 33. Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu u chorych na nMIZS bez uwzględnienia RSS.....	74
Tabela 34. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności w przyjętym horyzoncie czasowym u chorych na ERA z uwzględnieniem RSS	75
Tabela 35. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności w przyjętym horyzoncie czasowym u chorych na ERA bez uwzględnienia RSS	75
Tabela 36. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności w przyjętym horyzoncie czasowym u chorych na nMIZS z uwzględnieniem RSS	76
Tabela 37. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności w przyjętym horyzoncie czasowym u chorych na nMIZS bez uwzględnienia RSS	76
Tabela 38. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii opcjonalnej z technologią wnioskowaną dla chorych na ERA w wariacie z uwzględnieniem RSS.....	78
Tabela 39. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii opcjonalnej z technologią wnioskowaną dla chorych na ERA w wariacie bez uwzględnienia RSS.....	78

Tabela 40. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii opcjonalnej z technologią wnioskowaną dla chorych na nMIZS w wariancie z uwzględnieniem RSS.....	79
Tabela 41. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii opcjonalnej z technologią wnioskowaną dla chorych na nMIZS w wariancie bez uwzględnienia RSS.....	79
Tabela 42. Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości, w modelu dla populacji ERA wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	81
Tabela 43. Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości, w modelu dla populacji nMIZS wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	86
Tabela 44 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ADA + sDMARDs vs sDMARDs w populacji ERA, w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego, w wariancie z RSS.....	90
Tabela 45 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ADA + sDMARDs vs sDMARDs w populacji ERA, w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie wspólnej, w wariancie z RSS	93
Tabela 46 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ADA + sDMARDs vs sDMARDs w populacji ERA, w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego, w wariancie bez RSS.....	97
Tabela 47 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ADA + sDMARDs vs sDMARDs w populacji ERA, w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie wspólnej, w wariancie bez RSS	101
Tabela 48 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ADA + sDMARDs vs sDMARDs w populacji nMIZS, w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego, w wariancie z RSS.....	105

Tabela 49 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ADA + sDMARDs vs sDMARDs w populacji nMIZS, w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie wspólnej, w wariancie z RSS	109
Tabela 50 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ADA + sDMARDs vs sDMARDs w populacji nMIZS, w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego, w wariancie bez RSS.....	112
Tabela 51 Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ADA + sDMARDs vs sDMARDs w populacji nMIZS, w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie wspólnej, w wariancie bez RSS.....	115
Tabela 52. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości u chorych na ERA.....	119
Tabela 53. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości u chorych na nMIZS.....	120
Tabela 54. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla chorych na ERA (perspektywa NFZ wariant z RSS).....	121
Tabela 55. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla chorych na nMIZS (perspektywa NFZ wariant z RSS).....	121
Tabela 56. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej.....	125
Tabela 57. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem w populacji ERA.....	126
Tabela 58. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem w populacji nMIZS.....	128
Tabela 59. Wyniki walidacji wewnętrznej w modelu dla populacji ERA (perspektywa NFZ, wariant z RSS).....	131

Tabela 60. Wyniki walidacji wewnętrznej w modelu dla populacji nMIZS (perspektywa NFZ, wariant z RSS).....	132
Tabela 61. Wyniki analizy z publikacji <i>Ungar 2011</i>	135
Tabela 62. Wyniki analizy z publikacji <i>Shepherd 2016</i>	135
Tabela 63. Opłacalność pierwszej linii leczenia względem metotreksatu (<i>Ungar 2011</i>)	144
Tabela 64. Opłacalność pierwszej linii leczenia względem metotreksatu (<i>Shepherd 2016</i>)	144
Tabela 65. Opłacalność drugiej linii leczenia względem metotreksatu (<i>Shepherd 2016</i>)....	145
Tabela 66. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	147
Tabela 67. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	148
Tabela 68. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	148
Tabela 69. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz do oceny jakości życia.....	151
Tabela 70. Słowa kluczowe zastosowane w zasobach NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla zapytania, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	152
Tabela 71 Wartości CHAQ dla każdego ze stopni poprawy w skali ACR.....	155
Tabela 72. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	158

Tabela 73. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	165
Tabela 74. Jakość dopasowania rozkładów parametrycznych dla krzywej przeżycia wolnego od nawrotów dla ADA	168

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	26
Rysunek 2. Oszacowania odsetków chorych w ramieniu sDMARDs spełniających kryteria odpowiedzi ACR – analiza graficzna.....	34
Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera czasu do wystąpienia nawrotu wraz z najlepiej dopasowaną funkcją parametryczną.....	39
Rysunek 4. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla chorych na ERA (perspektywa NFZ, wariant z RSS).....	123
Rysunek 5. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla chorych na nMIZS (perspektywa NFZ, wariant z RSS).....	123
Rysunek 6. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora u chorych na ERA (perspektywa NFZ wariant z RSS).....	124
Rysunek 7. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora u chorych na nMIZS (perspektywa NFZ, wariant z RSS).....	124
Rysunek 8. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	149
Rysunek 9. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu	153

20. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
2. Baszis K., Garbutt Ji, Toib D. i in., *Clinical outcomes after withdrawal of anti-tumor necrosis factor α therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis: a twelve-year experience*, *Arthritis Rheum.* 2011 Oct;63(10):3163-8
3. Burgos-Vargas R., Tse S.M., Horneff G. i in., *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study of Adalimumab in Pediatric Patients With Enthesitis-Related Arthritis*, *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Nov;67(11):1503-12.
4. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Arechin® (chlorochiny fosforan)*
5. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine Vis® (azatiopryna)*
6. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoksan® (cyklofosfamid)*
7. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Equora® (cyklosporyna)*
8. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®*
9. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Metex®*
http://leki.urpl.gov.pl/files/27_Metex_50mgml.pdf
10. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe®*
http://leki.urpl.gov.pl/files/26_MethotrexatEbewe.pdf
11. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Sulfasalazin EN® Krka*
http://leki.urpl.gov.pl/files/Sulfasalazin_EN_KRKA.pdf
12. Dane dostarczone przez Zamawiającego
13. Dane refundacyjne NFZ z okresu od stycznia do września 2017 roku
<http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7086.html>
14. ██████████ *Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych – Analiza kliniczna, MAHTA 2018*

-
15. [REDACTED] *Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych – Analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA 2018
 16. Gawęda J., *Rejestr pacjentów w reumatologii – roczne doświadczenia*, Sopot 2010
 17. Główny Urząd Statystyczny, <http://stat.gov.pl/podstawowe-dane/> (data dostępu: 21.08.2017 r.)
 18. Główny Urząd Statystyczny, *Trwanie życia w 2015 r.*
 19. Kasznia-Kocot J., Baranowicz P., Wypych-Ślusarska A., *Placebo i jego zastosowanie w badaniach i eksperymentach medycznych*, *Problemy Higieny i Epidemiologii* 2014, 95 (3): 495-503
 20. Nadia J. Luca, MD, Heather F. Burnett, MSc, Wendy J. Ungar, MSc, PhD, Myla E. Moretti, PhD, Timothy Beukelman, MD, MSCE, Brian M. Feldman, MD, MSc, Gwen Schwartz, MSc, Ahmed M. Bayoumi, MD, MSc. Cost-effectiveness of Biologic Treatment in Juvenile Idiopathic Arthritis. American College of Rheumatology, 2016
 21. Narodowy Bank Polski, *Kursy średnie*, <http://www.nbp.pl/home.aspx?c=/ascx/archa.ascx> (data dostępu 16.11.2017r.)
 22. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Guide to the Methods of Technology Appraisals*. 2008
 23. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> (data dostępu: 21.12.2017 r.)
 24. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2018, Załącznik B.33. Leczenie Reumatoidalnego Zapalenia Stawów i Młodzieńczego Idiopatycznego Zapalenia Stawów o Przebiegu Agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)*
-

-
25. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015; M.P.2017.989
 26. Odgen C. L., Fryar C.D., Carroll M. D., i in., *Mean Body Weight, Height, and Body Mass Index, United States 1960–2002*, Advance Data from Vital and Health Statistics, No. 347, October 2004
 27. Portal internetowy Pediatrics, *przelicznik powierzchni ciała chorego na podstawie masy ciała i wzrostu*, (data dostępu 10.09.2017 r.) <http://www-users.med.cornell.edu/~spon/picu/calc/bsacalc.htm>
 28. Ramanan A.V., Dick A. D., Jones A. P. i in., *Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis*, The new England journal of medicine, No. 376, 2017
 29. Riemsma R, Al MJ, Lhachimi SK, Armstrong N, Misso K, Manning N, Lang S, Severens JL, Kleijnen J. Tocilizumab for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis: a Single Technology Appraisal. York: Kleijnen Systematic Reviews Ltd. 2011
 30. 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
 31. Shepherd J., Cooper K., Harris P., Picot J., Rose M., *The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation*. Health Technology Assessment Vol. 20, 2016
 32. Ungar WJ., Costa V., Hancock-Howard R., Feldman BM., Laxer RM., *Cost-effectiveness of biologics in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis patients unresponsive to disease-modifying antirheumatic drugs*. Arthritis Care & Research Vol. 63, No. 1, January 2011, pp 111–119
 33. 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.)
-

-
34. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 35. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 36. Zarządzenie Nr 109/2015/BP Prezesa NFZ z dnia 30 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (data dostępu 21.08.2017 r.)
 37. Zarządzenie Nr 62/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-622017dsoz,6604.html> (data dostępu 21.08.2017 r.)
 38. Zarządzenie Nr 98/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
 39. Żuber Z., *Etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis: The Polish registry*, Med SciMonit 2011; 17(12): SR35-42
 40. Żuber Z., Rutkowska-Sak L., Postępski J. i in., *Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia biologicznego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów – prezentacja polskiego rejestru elektronicznego*, Reumatologia, Numer 49, 2011
-